

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO**  
**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y**  
**ZOOTECNIA**



**“NIVELES SANGUÍNEOS DE CREATININA, UREA Y ÁCIDO ÚRICO  
EN CONEJOS (*Oryctolagus cuniculus*) DE ALTURA”**

**TESIS**

**REALIZADO POR:**

**Bach. NATANAEL ARCE AYBAR**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:**

**MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

**PUNO – PERÚ**

**2015**

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

TESIS:

“NIVELES SANGUÍNEOS DE CREATININA, ÚREA Y ÁCIDO ÚRICO EN  
CONEJOS (*Oryctolagus cuniculus*) DE ALTURA”

PRESENTADA A LA DIRECCION DE INVESTIGACIÓN DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA COMO  
REQUISITO PARA OPTAR EL TÍTULO DE:  
MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

APROBADA POR:

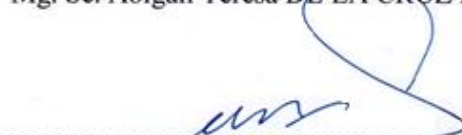
PRESIDENTE DEL JURADO:

  
-----  
MVZ. Joel Guido FLORES CHECALLA

PRIMER MIEMBRO:

  
-----  
Mg. Sc. Abigail Teresa DE LA CRUZ PÉREZ

SEGUNDO MIEMBRO:

  
-----  
MVZ. Wilbur Rubén AYMA FLORES

DIRECTOR DE TESIS:

  
-----  
Mg. Sc. Bilo Wenceslao CALSIN CALSIN

ASESOR:

  
-----  
Mg. Sc. Pedro Ubaldo COILA AÑASCO

ÁREA : Morfología animal

TEMA : Fisiología

## Dedicatoria

*Al Señor de Señores, al Dios eterno, porque es por su providencia, misericordia y bondad, puedo y deseo superar día a día mis metas y obstáculos. Todo por el objetivo de servir al prójimo.*

*A mis padres, Máximo Alejandro Arce Álvarez y Ruth Ascensión Aybar Zamora, por su apoyo incondicional, ejemplo, fortaleza, guía y por ser mi mayor influencia, en este trajinar diario.*

*A mis hermanos, Max David y Ruth Betsabé, por la forma en que ellos hacen mi vida un tornasol, diáfano, cálido y completo y especial.*

*A la memoria de mi tío Alejo, por enseñarme lo profundo de los corazones, la comprensión de los seres y sobre todo a soñar libremente.*

## AGRADECIMIENTOS

A mi bella familia, a mi padre Máximo Alejandro Arce Álvarez, por enseñarme la confianza plena en Dios, a mi madre Ruth Ascensión Aybar Zamora, por brindarme la vida, a Max David Arce Aybar, por enseñarme la diaria convivencia con un hermano, a Ruth Betsabé Arce Aybar, por sus sabias palabras y consejos.

A todos los familiares que me acompañaron directa o indirectamente en mi desarrollo holístico como persona: Tío Jony, Tía Belinda, Tío Rubén, Tía Ester, Tía Dulce, Tío Edgar, Tía Rebeca, Mónica, Mario, Edward, Moisés, Samuel, Sion, Noelia, Winny, Coré, Pavel, David. A la señora Mercedes Olaguivel y a Giovanna Angles por su apoyo y amistad incondicional.

A mi director de tesis, Mg. Sc. Bilo Wenceslao Calsin Calsin, a mi asesor de tesis Mg. Sc. Pedro Ubaldo Coila Añasco, a los miembros del jurado dictaminador, Joel Guido Flores Checalla, Mg. Sc. Abigail De la Cruz Pérez, Wilbur Rubén Ayma Flores, quienes hicieron posible, la culminación de este gran paso.

A mis docentes: Oscar Espezúa Flores, Luis Olivera, Rolando Alencastre, Hugo Deza, Jorge Aranibal, Rolando Rojas, Guido Pérez, Ciro Traverso, Oscar Carreon, quienes durante mi carrera universitaria, me brindaron conocimientos, amistad y compromiso. A ellos muchas gracias.

A mis amigos: Alex, Ramiro, Alcides, Vargas, Evelin, Adriana, Elena, Fraiz, Rodolfo, Katia, Joel, Angela, Alisson, Amos, David, Efrain, Renzo, Elvis, José Luis, Ariel, Lenin Madueño, Felipe, Delia, Jairzinho, Damaris, Leydy, Rocío, Elizabeth, Kerli, Rilke, Antony, Judith, Williams, Cristian, Fiorela, Cesar Augusto, Miguel, Edison, a mi colega Viviana Tapay, Joan, Rosa Melendez, Yolanda, Paul, Boris, Cesar, Rodrigo, Fergie, Eli, Elaine.

A mis líderes espirituales Ps. Walter Delgado, Ps. Cesar Arrunategui, Ps. Salvador Tataje, Ps. Carlos Valiente, Ps. Adrian Quijandría, Ps. Edwin Cáceres, Ps. Miguel Tresierra, Ps. Francisco Beltrán,

A mi alma mater, la Universidad Nacional del Altiplano, a la plana docente de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, por formarme profesionalmente y haberme redimido de la temida ignorancia.

A los señores administrativos, laboratoristas y trabajadores de la Universidad Nacional del Altiplano, por el gran apoyo brindado en las aulas universitarias.

## ÍNDICE

### RESUMEN

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II.REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	4
2.1. MARCO TEÓRICO. ....	4
2.1.1. Generalidades de la cunicultura. ....	4
2.1.2. Características propias del conejo.....	5
2.1.3. Población del conejo. ....	6
2.1.4. Metabolitos de la sangre. ....	8
2.1.4.1. Creatinina. ....	8
2.1.4.2. Urea. ....	15
2.1.4.3. Ácido úrico. ....	19
2.1.5. Antecedentes .....	25
III.MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
3.1. ZONA DE ESTUDIO .....	30
3.2. ANIMALES DE ESTUDIO .....	30
3.3. MATERIALES .....	30
3.4. METODOLOGÍA.....	32
3.4.1. Selección de animales.....	32
3.4.2. Obtención y conservación de muestras .....	32
3.4.3. Método de análisis bioquímico.....	33
3.5. MÉTODO ESTADÍSTICO.....	36
3.5.1. Diseño Estadístico .....	37
IV.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
V.CONCLUSIONES .....	55



VI.RECOMENDACIONES .....	56
VII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	57
VIII.ANEXOS .....	64

## RESUMEN

Con el objetivo de determinar las concentraciones sanguíneas de creatinina, urea y ácido úrico, considerando los factores clase y sexo, se tomó muestras de sangre a 40 conejos de altura en la granja de la asociación de productores agropecuarios "PROGRENZ-SUR" ubicada en la ciudad de Juliaca de la provincia de San Román de la región Puno, las muestras sanguíneas fueron analizadas por espectrofotometría en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional del Altiplano en la ciudad de Puno, la investigación fue conducida con la aplicación de un diseño completamente al azar, bajo el arreglo factorial de 2 x 2 (clase, sexo); la concentración sérica promedio de creatinina fue de  $0.79 \pm 0.05$  mg/dL, según clase en adultos fue de  $1.06 \pm 0.02$  mg/dL y recría de  $0.53 \pm 0.01$  mg/dL ( $P \leq 0.01$ ); según sexo en machos y hembras fueron de  $0.83 \pm 0.05$  mg/dL y  $0.75 \pm 0.04$  mg/dL, respectivamente ( $P > 0.05$ ); la concentración sérica promedio de urea fue de  $33.69 \pm 1.08$  mg/dL, según clase los resultados obtenidos fueron en adultos de  $38.74 \pm 0.81$  mg/dL y recría de  $28.64 \pm 0.63$  mg/dL ( $P \leq 0.01$ ), según sexo fueron en machos de  $39.26 \pm 1.00$  mg/dL y en hembras de  $38.22 \pm 0.60$  mg/dL ( $P > 0.05$ ), la concentración sérica promedio de ácido úrico en conejos de altura fue de  $1.68 \pm 0.06$  mg/dL, según clase los resultados obtenidos fueron en adultos de  $1.98 \pm 0.03$  mg/dL y en recría de  $1.38 \pm 0.03$  mg/dL ( $P \leq 0.01$ ) y según sexo en machos fue de  $1.70 \pm 0.06$  mg/dL y en hembras de  $1.66 \pm 0.05$  mg/dL ( $P > 0.05$ ), se concluye que el factor edad influye en los niveles séricos de creatinina, urea y ácido úrico y el factor clase influye en los niveles séricos de creatinina en conejos de altura.

**Palabras clave:** ácido úrico, creatinina, conejos, suero sanguíneo, urea.

## I. INTRODUCCIÓN

El conejo (*Oryctolagus cuniculus*), es un mamífero que pertenece a la familia de los lepóridos, pese a no ser una especie endógena de América del sur, se adaptó a casi todos los ecosistemas del continente. El conejo es muy prolífico (40 crías al año, aproximadamente), es un herbívoro capaz de aprovechar los forrajes (no compite con el hombre por alimentos). El conejo es aprovechado principalmente por su carne, piel y demás derivados orgánicos, también como animal de experimentación y mascota; siendo Europa y Asia los mayores centros de producción cunícola (Lebas *et al.*, 1996). La producción de carne en un país como el nuestro, en vías de desarrollo, cuya demografía avanza a pasos agigantados puede tener compensación para la alimentación de la población, por la eficiencia de la producción de la carne y forma de la explotación del conejo, permitirá incorporar una base de este producto alimenticio que es de fácil asimilación tanto para niños como para adultos (Zevallos, 1978).

A pesar de la disminución de la producción de conejo en el Perú; en el Altiplano se ha observado un incremento poblacional considerable, de un 124%, respecto al censo de 1994 (CENAGRO, 2012). El cual ha manifestado potencialidades intrínsecas para esta producción. La cunicultura, tiene por objetivo la generación de rentabilidad al productor y por consiguiente, es de gran importancia el conocimiento del mayor número posible de variables que influyeren en la rentabilidad de la crianza (EMBRATER – EMBRAPA, 1980).

Es importante determinar que las explotaciones cunícolas y las crianzas de conejos de manera particular, presentan una importancia mayor cada día en el conjunto de las producciones ganaderas, por ser un sector que se está desarrollando a gran velocidad. Y como es lógico, los problemas de orden patológico (alteración de la homeostasis y/o la homeocinesis) ocupan un lugar predominante en el conjunto de pérdidas de estas industrias y crianzas.



La importancia de esta investigación, va referida a que cada vez más se recurre a los análisis de laboratorio (serológico, microbiológico, anatomopatológico y bioquímico), para tener una base sobre la que tratar de llegar al diagnóstico definitivo de los diversos procesos que afectan a la crianza de conejos (Verde y Gómez, 1987).

Por ello, y en el campo de la medicina veterinaria y zootecnia, tratamos de establecer valores de referencia en conejos de engorde de las explotaciones de nuestra zona, y las opciones que se tienen es la extrapolación de tablas elaboradas en condiciones distintas a las del altiplano, originadas en otros países y en otras realidades, los conejos, en nuestra realidad, se refieren a conejos de producción. Los datos obtenidos de los exámenes de bioquímica sanguínea y hematología, han sido obtenidos y probados en su mayoría en animales domésticos criados en zonas que presentan condiciones externas favorables desde el punto de vista fisiológico, sin embargo, las condiciones geográficas (altitud, latitud) y nutricionales, referidas a disponibilidad de alimentos, podrían tener influencia sobre sobre los valores bioquímicos del suero en los animales domésticos (Fowler and Zinkl, 1989).

Los animales de laboratorio (conejos de experimentación), los de razas puras o especializadas en la producción de proteína, derivados obtenidos y los conejos usados como mascotas; poseen variables productivas y de nutrición distintas, en comparación a los conejos no especializados (cruces), a esto se suman las condiciones particulares del Altiplano Puneño, cuyas características son, altitud media de 4000 msnm, fluctuando entre los 3,812 msnm a orillas del lago hasta por encima de los 5,000 msnm en las cumbres nevadas de las montañas que lo rodean, humedad relativa promedio del 60%, temperatura con oscilaciones entre una máxima de 21 °C y una mínima de -22 °C (Mujica, 1997), son factores que podrían tener una influencia significativa en relación a los datos obtenidos en zonas a nivel del mar, por lo que es importante llevar investigaciones en las condiciones del Altiplano.

Las gastroenteropatías en conejos y otros roedores de fermentación en el intestino posterior tales como cobayas, chinchillas, hámsteres; dan lugar a

signos clínicos no específicos y altas tasas de mortalidad. El desafío permanente de la determinación de las causas y patogénesis de las gastroenteropatías, han dado lugar a confusión en cuanto a los posibles tratamientos y pronóstico. Los cambios clínico patológicos incluyen acidosis; disminución de la glucosa en suero, proteína, albúmina, calcio y fosfatasa alcalina; y el aumento de aspartatotransferasa sérica, nitrógeno ureico en sangre, fósforo, colesterol y ácido úrico. Efectos enterotóxicos pueden llevar a las vías metabólicas insuficientes y disfunción renal y hepática (Harkness et al., 2010). En relación con la clínica de conejos, las concentraciones sanguíneas elevadas de urea y creatinina se asocian generalmente con enfermedad renal (Harcourt, 2002; Gaw *et al.*, 2000). Los bajos niveles de urea pueden sugerir insuficiencia hepática (Martorell, 2012). En la insuficiencia renal se eleva el nitrógeno total incluyendo el que proviene del ácido úrico (Pacheco, 1996).

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos, ha sido importante considerar la realización de estudios que incrementen el conocimiento sobre las interrelaciones fisiológicas y metabólicas del conejo adaptado a las condiciones del Altiplano, trabajos de esa magnitud, en relación a las biomoléculas sanguíneas, no han sido descritos anteriormente. Se realizó el trabajo de investigación tomando en cuenta la premisa, con la cual, sería posible determinar parámetros exactos del perfil bioquímico renal de las moléculas sanguíneas (creatinina, urea y ácido úrico), cuya aplicación práctica será la estandarización de valores normales en conejos adaptados a la altura, por lo tanto los objetivos del estudio fueron de determinar las concentraciones de creatinina, urea y ácido úrico en conejos de altura según edad y sexo.

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. MARCO TEÓRICO.

#### 2.1.1. Generalidades de la cunicultura.

La crianza de conejos, o cunicultura, es una de las producciones más prácticas, rápidas y económicas para obtener carne de muy alta calidad, mejorando considerablemente la nutrición familiar (SEDARPA, 2003).

La crianza de conejos, con fines comerciales, es de vital importancia, para que se promociónen actividades y fuentes de trabajo para numerosas personas, desde un aspecto de acción simple a realizar en el hogar, como instrumento de aprovechamiento de la proteína de conejo. De esta manera la cría del conejo puede suplir la necesidad de la carne para el hogar, inclusive fomentar mediante una selección la venta de reproductores, las que permitirán a su vez mayores ingresos económicos. Además de la carne, indirectamente proporcionan otras fuentes de ingreso que son la piel y lana (Zevallos, 1978).

El conejo es un animal que permite el aprovechamiento de casi todo su organismo: la orina para la industria cosmética como fijador de perfumes; el cerebro pulverizado, para fabricación de medicamentos en la industria farmacéutica; cueros, en peletería; estiércol, buen fertilizante y muy apreciado por los horticultores, posee una buena relación de NPK; como mascotas, actualmente podemos encontrar en el mercado diversas razas de conejos vendidos como animales de compañía. Neonatos de 3 o 4 días a laboratorios para fabricar vacunas; orejas hervidas y usadas para juguetes de perros y gatos; pelo, de un modo general, todo pelaje en buen estado puede ser aprovechado para la industria, existiendo razas especializadas para dicha actividad, variando de precio de acuerdo a la calidad de fibras; como reproductores, es la actividad que proporciona mayor ganancia de dinero. La sangre se vende a las fábricas de alimentación animal, siendo un mercado restringido ya que se necesita hacer un riguroso control sanitario, porque es un excelente medio de cultivo para cualquier agente contaminante o patógeno. También la

sangre puede ser vendida a laboratorios que producen el examen de detección de leptospirosis; las vísceras, son vendidas a las fábricas de alimentación animal (Brandc, 2013).

Los conejos también poseen varios atributos que son ventajosos en comparación con otros tipos de ganado. Los conejos convierten el forraje en carne más eficientemente que los rumiantes, en relación a las vacas y ovejas. A partir de una determinada cantidad de alfalfa, los conejos pueden producir cerca de cinco veces más carne de ganado vacuno. Hoy en día, todos estos atributos son especialmente relevantes con el aumento de los costos de alimentación y de combustible (McNitt *et al.*, 2013).

El potencial productivo de esta especie le permite competir en condiciones de explotación intensiva con otros monogástricos como el cerdo. En cuanto a su potencial de crecimiento, el conejo muestra un crecimiento inferior al pollo pero superior al cerdo. Un conejo es capaz de multiplicar por 40 su peso al nacimiento en 10 semanas (Carabaño, 2003).

### **2.1.2. Características propias del conejo**

Los conejos se clasificaron originalmente con especies como las ratas, ratones y hámsteres, como miembros de la orden Rodentia. Sin embargo, los conejos tienen dos pares de incisivos superiores, mientras que los roedores tienen un solo par, lo que lleva a su reclasificación como lagomorfos, junto con las liebres y picas. Los conejos son animales excavadores, herbívoros que viven en grandes grupos sociales. Ellos son presa fácil de los carnívoros y gran parte de su anatomía está adaptada para detectar el peligro y escapar rápidamente. (Hickman *et al.*, 2001)

El conejo doméstico es un mamífero que surge producto de la evolución de sus ancestros, los conejos primitivos y la liebre (*Lepus*). Su nombre

científico obedece a *Oryctolagus cuniculus* (Riverón *et al.*, 2003). La clasificación zoológica, está dentro de la familia de los leporidos y en el género de los *Oryctogalus*, siendo la especie *Oryctogalus cuniculus* propia de Europa, el mediterráneo occidental y el norte de África. El conejo domestico desciende directamente del conejo salvaje *Lepus cuniculus*. Según el ARBA (American Rabbit Breeders Association), dentro de la especie *Oryctolagus cuniculus*, se encuentran hasta el momento 48 razas (Hickman *et al.*, 2001). La clasificación zoológica es la siguiente:

Reino	:	Animal
Subreino	:	Metazoos
Tipo	:	Cordados
Subtipo	:	Craneados
Clase	:	Mamíferos
Subclase	:	Vivíparos
Orden	:	Lagomorphos
Familia	:	Leporidae
Subfamilia	:	Leporinae
Género	:	Oryctolagus
Especie	:	Cuniculus

### 2.1.3. Población del conejo.

Actualmente, el conejo es cada vez más importante en zonas tropicales, especialmente en las regiones más altas (tierras altas), donde el clima es más moderado. Según las cifras recopiladas por la FAO y de la ONU, China es con mucho el mayor productor, seguido de Italia, y de Corea del Sur. En los últimos años la producción de conejo se ha vuelto popular en Asia. En general, la producción y el consumo de conejo son similares (McNitt *et al.*, 2013)

En el Perú, según los datos obtenidos en los CENAGRO (Censo Nacional Agropecuario), realizados en 1994 y el último del 2012, se ha observado una variación negativa en relación a la población de conejos.

En el CENAGRO de 1994, se determinó la población nacional de conejos en número de 1,417'856 animales (hembras y machos) (CENAGRO, 1994); sin embargo para el CENAGRO realizado en 2012, la población total de conejos fue de 490,836 animales (CENAGRO 2012) (Tabla 1). En la Región Puno según el CENAGRO 1994 y el CENAGRO 2012, se observó un incremento de la población de conejos de 3,825 unidades animal en el Censo de 1994 a una población de 8,566 en el Censo del 2012 (Tabla 2).

**Tabla 1. Población nacional de conejos según regiones del Perú**

DEPARTAMENTO	NÚMERO DE CONEJOS	PORCENTAJE
Ancash	152650	31.75%
Cajamarca	63956	13.30%
Lima	46168	9.60%
Arequipa	32678	6.80%
La Libertad	34517	7.18%
Junín	28503	5.93%
Huánuco	21976	4.57%
Ayacucho	16667	3.47%
Apurímac	14529	3.02%
Cusco	14073	2.93%
Lambayeque	9786	2.04%
Puno	8566	1.78%
Huancavelica	8446	1.76%
Piura	7170	1.49%
Pasco	5994	1.25%
Moquegua	5490	1.14%
Tacna	4847	1.01%
San Martín	3272	0.68%
Loreto	637	0.13%
Ucayali	476	0.10%
Tumbes	267	0.06%
Madre de Dios	96	0.02%
<b>POBLACIÓN TOTAL</b>	<b>480764</b>	<b>100.00%</b>

Fuente: CENAGRO 2012

Tabla 2. Población de conejos en la Región Puno

PROVINCIA	NÚMERO DE CONEJOS	PORCENTAJE
Azángaro	1643	19.18%
Puno	1618	18.89%
Huancané	816	9.53%
San Román	778	9.08%
El Collao	605	7.06%
Chucuito	569	6.64%
Carabaya	542	6.33%
Yunguyo	524	6.12%
Melgar	504	5.88%
Lampa	498	5.81%
Sandia	222	2.59%
San Antonio de Putina	203	2.37%
Moho	44	0.51%
<b>POBLACIÓN TOTAL</b>	<b>8566</b>	<b>100%</b>

Fuente: CENAGRO 2012

#### 2.1.4. Metabolitos de la sangre.

##### 2.1.4.1. Creatinina.

La creatinina es un producto de desecho nitrogenado, producido por la descomposición de la creatina, es un producto del metabolismo normal de los músculos que usualmente es producido en el cuerpo en una tasa constante (dependiendo de la masa muscular) (Feduchi *et al.*, 2010).

Un análisis de creatinina en suero mide la cantidad de creatinina en la sangre; es un indicador indirecto de la tasa de filtración glomerular renal y puede estimar la función renal (Mayer and Donnelly, 2013). La creatina y fosfocreatina son compuestos importantes en los mecanismos de almacenamiento y trasmisión de las moléculas fosfatadas de gran contenido energético; la creatinina se forma por degradación de la creatina y es otro producto excretorio nitrogenado que se elimina por la orina. (Figura 1) (Shimada, 2003).

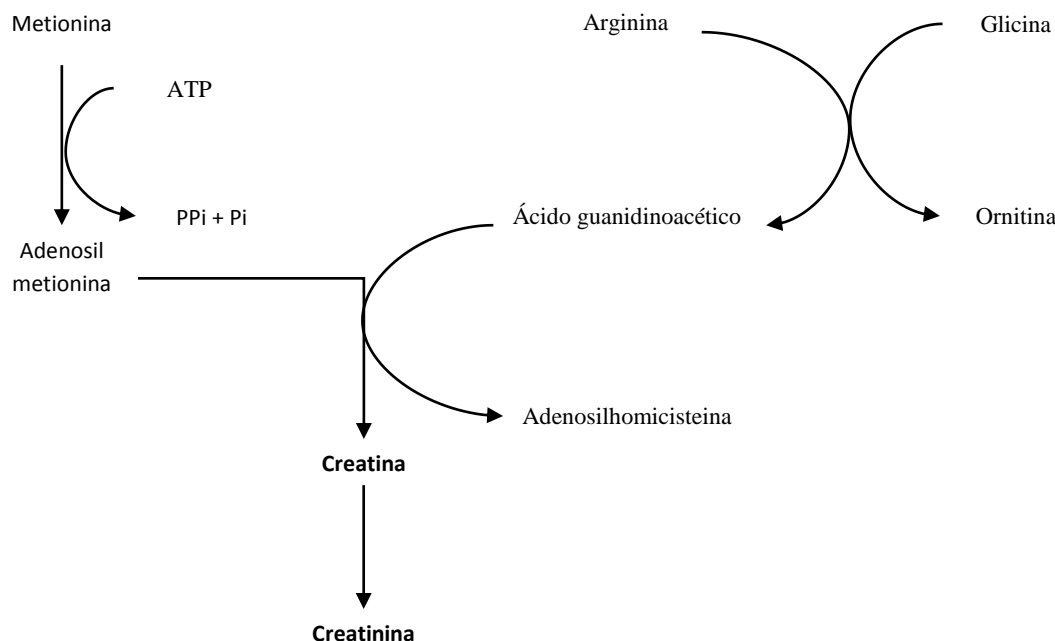


Figura 1. Síntesis de creatinina a partir de aminoácidos. (Shimada 2003)

La creatinina es un derivado aminoácido con una masa molecular de 113 Dalton que se filtra libremente por el glomérulo, por lo que se puede utilizar como marcador de la filtración glomerular. Sin embargo, se secreta por las células del túbulo proximal, por lo que el aclaramiento de creatinina excede la filtración glomerular y los valores de creatinina se elevan, proporcionalmente, menos de lo que empeora la función renal. La utilización de fármacos que bloquean la secreción tubular de creatinina, como triptoprim y cimetidina, eleva el nivel de creatinina sérica y disminuye el aclaramiento de creatinina sin que descienda de forma real el filtrado glomerular (Hernando, 2008).

La creatinina es un producto no de la ruptura de aminoácidos sino de la degradación de creatina, en ruta hacia los riñones (Figura 2). Es simplemente un catabolismo lento y constante de creatina a una velocidad que es directamente proporcional a la masa muscular del individuo; en efecto hay un flujo de entrada constante de creatinina al plasma el cual no se ve afectado por ningún cambio en la actividad o daño muscular. Así, los cambios en la concentración de creatinina plasmática, son a todo efecto debido a cambios en la excreción de creatinina, es decir que reflejan la función renal. Existe una correlación



entre la masa muscular y la concentración de creatinina. Las especies con valores de referencia más altos son los que tienen una mayor proporción de músculo para la masa corporal total, y dentro de una especie, un individuo en particular musculoso, podría tener un valor normal algo por encima del límite de referencia (Morag, 2002).



Figura 2. Función de la creatina en el almacenamiento de los grupos  $P_1$  de alta energía dentro del músculo (Morag, 2002).

La creatinina se forma en el músculo a partir del fosfato de creatina por medio de deshidratación no enzimática irreversible, y pérdida de fosfato; puesto que la excreción de creatinina en orina de 24 h es proporcional a la masa muscular, proporciona una medida de si se ha reunido un espécimen completo de orina de 24 h. La glicina, arginina y metionina participan en la biosíntesis de creatina. La síntesis de creatina se completa mediante metilación del guanidoacetato por la S-adenosilmetionina (Harper, 2013).

La creatinafosfato tiene un enlace P de alta energía. Constituye una reserva utilizada para mantener el nivel intracelular de ATP en músculo durante periodos breves de actividad contráctil intensa. La reacción es reversible, cuando se requiere ATP, este puede generarse a partir de creatinafosfato y ADP. La creatinafosfato es un compuesto inestable, se cicliza espontánea e irreversiblemente para formar creatinina y fosfato libre. La creatinina se elimina por orina; la cantidad excretada durante 24 horas es relativamente constante en cada individuo y está relacionada con la masa muscular (Blanco, 2006).

Los riñones son los encargados de excretar desechos nitrogenados, urea y sub productos del metabolismo del musculo esquelético, creatinina. Los signos de enfermedad renal incluyen desbalances de agua, electrolitos ácidos y alcalinos, e incrementos de los niveles de urea y creatinina (Frandsen *et al.*, 2009).

Así como la urea, la creatinina plasmática es usada para investigar la enfermedad renal. Se comporta algo diferente que la urea y la medición de ambas sustancias es una práctica normal con el fin de obtener la máxima información sobre la función renal. La concentración de creatinina en plasma no es afectada por la dieta o por cualquier cosa que afecta el metabolismo del hígado o del ciclo de la urea. Se tiende a mostrar alteraciones bastante más pequeñas de lo normal, en relación con la urea, hay interferencia pre – renal con la función renal (es decir, insuficiencia cardíaca o deshidratación), y para mostrar más bien incrementos relativamente mayores, cuando hay un fallo primario importante de la función renal; en otras palabras, es el indicador más sensible de la función renal que la urea, y un mejor indicador de pronósticos (Morag, 2002; Perazzi y Angerosa, 2011).

El aumento de la urea y creatinina de origen renal significa que el 75% de las nefronas se ven afectadas. En conejos la deshidratación puede causar importantes aumentos de los niveles de urea y creatinina (azotemia pre-renal), por lo tanto se debe volver a analizar después de recuperar la hidratación del paciente. Además, aumentan en caso de enfermedad renal, las principales causas son la nefritis intersticial crónica y litiasis urinaria debido a encefalitozoonosis (Martorell, 2012).

La prueba de creatinina, es la más usada para diagnosticar y monitorizar la enfermedad renal en humanos y en animales. Sin embargo la prueba de urea es también usada frecuentemente, pero está sujeta a muchos factores de variación extrarenales. Siendo estas moléculas casi totalmente eliminadas por filtración glomerular, de modo que en el caso de la falla renal, las concentraciones plasmáticas se incrementan. Sin

embargo, ninguna prueba es sensitiva en el diagnóstico temprano de la enfermedad renal, debido a la gran reserva funcional de los riñones (Kaneko *et al.*, 2008).

Otros puntos a tener en cuenta en cuanto a la creatinina, es que es bastante lábil, más que la mayoría de los analitos de sustrato (es decir, no enzimático) y por lo que el resultado a partir de una muestra de varios días no puede ser absolutamente preciso y que está sujeto a alguna interferencia en el ensayo . El método más utilizado, es la reacción de Jaffé, (picrato alcalino), el cual tiene problema con la interferencia de bilirrubina, y los resultados de las muestras de pacientes con ictericia pueden variar sustancialmente a partir del valor real de creatinina. Los métodos como el de la creatininasa (de menor uso) no sufren estos problemas. Los métodos de creatinina también pueden ser objeto de alguna interferencia con drogas, sobre todo de los antibióticos como la cefalosporina (Morag, 2002).

La espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS) en sus dos versiones según se realice la fase de separación por cromatografía de gases (GC-IDMS) o por cromatografía líquida (LC-IDMS) constituye el procedimiento de referencia para la medida de la creatinina. Son los métodos más exactos, pero son laboriosos, caros y requieren de una instrumentación que solo está disponible en laboratorios especializados lo que limita su aplicabilidad en laboratorios clínicos. (Diez-De-Los-Ríos *et al.*, 2012).

Los analizadores de POCT (Point-of-care-testing, “a pie de cama”) pueden incorporar la medida de la creatinina de modo aislado o incluida en analizadores de gases en sangre junto con otros metabolitos variando mucho en tamaño, complejidad y metodología. El método de medida es similar al enzimático pero la muestra suele ser sangre total, lo que hace que a las interferencias propias de los métodos enzimáticos haya que añadir las interferencias de matriz. Por otro lado, salvo algunas excepciones la mayoría no son trazables al método de referencia, siendo

más inexactos. Probablemente, estos problemas explican que existan relativamente pocos analizadores de este tipo en el mercado (Díaz *et al.*, 2013).

La creatinina forma parte de las pérdidas obligatorias de nitrógeno y es un constituyente normal y constante de la orina; la creatina es inconstante. Los niveles de concentración de creatina en orina suelen utilizarse como índice de funcionamiento renal en virtud de que es filtrada por el glomérulo, pero no es secretada ni absorbida por el túbulo; su tasa de excreción diaria varía muy poco al no depender de una reacción enzimática controlada. Por consiguiente, su depuración constituye un método clínico para estimar la velocidad de filtración glomerular. La eliminación renal de creatina (creatinuria) aumenta durante el crecimiento, embarazo y postparto, inanición, diabetes, hipertiroidismo, fiebre, desnutrición, distrofia muscular progresiva, destrucción tisular extensa y artritis reumatoide (Pacheco, 2008). En los conejos, las concentraciones sanguíneas elevadas de urea y creatinina se asocian generalmente con enfermedad renal y la respuesta de anticuerpos a *Encephalitozoon cuniculi* (Harcourt, 2002).

En condiciones de equilibrio la excreción de creatinina es igual a la producción de la misma por lo que la creatinina plasmática varía inversamente con el filtrado glomerular. La creatinina plasmática como expresión del filtrado glomerular tiene sus limitaciones, ya que una disminución del filtrado lleva solo a un ligero aumento de la creatinina plasmática ya que se eleva su excreción tubular, por lo que un aumento ligero de la creatinina no implica necesariamente que el filtrado glomerular sea normal (Jabary *et al.*, 2006). En ausencia de creatina exógena, el porcentaje de transformación de creatina total a creatinina esta alrededor de 1.6% de dicha creatina total por día en humanos (Dos Santos, 2001).

En carnívoros y omnívoros, la creatinina puede además originarse de la creatina y creatinina de los alimentos. La creatinina principalmente

circula en su forma libre en el plasma y es distribuido dentro de todo los compartimientos de agua del cuerpo. La creatinina es libremente filtrada por el glomérulo y no es reabsorbida o secretada en gatos y ponis, pero es quizá fuertemente secretada en caballos. La secreción de creatinina es por transporte activo en el túbulo proximal, siendo reportado en humanos, su incremento no es uniforme en el fallo renal, también en ovejas, conejos, cerdos y cabras. La creatinina es reabsorbida por los túbulos en conejos recién nacidos y humanos, probablemente por fugas a través de los túbulos inmaduros (Kaneko *et al.*, 2008).

La interpretación de los resultados de creatinina plasmática es bastante sencilla, las disminuciones no son clínicamente significativas, los incrementos, hasta alrededor de 250  $\mu\text{mol/L}$  pueden ser lesión pre-renal (deshidratación o insuficiencia cardíaca); si se supera esa cantidad los riñones están casi seguramente involucrados (a menos que haya una obstrucción de la vejiga o esté presente una ruptura de uretra), y una vez que la creatinina plasmática se ha elevado por encima de 500  $\mu\text{mol/L}$ , la situación se complica. Las concentraciones por encima de 1.000  $\mu\text{mol/L}$  (1  $\text{mmol/L}$ ) se observan en la insuficiencia renal aguda severa, la fase terminal de la insuficiencia renal crónica y en los casos de ruptura de vejiga y obstrucción uretral (Morag, 2002).

La creatinina, es un producto de desecho producida a través del catabolismo de la fosfocreatina, se filtra principalmente por el riñón, aunque una pequeña cantidad se secreta activamente. Se produce un poco de reabsorción tubular de creatinina, pero esto se compensa por un grado más o menos equivalente de secreción tubular. Cualquier cambio en los niveles de creatinina en la sangre está relacionado con la excreción, por lo tanto, reflejan la función renal. Sin embargo, en los casos de disfunción renal grave, el aclaramiento de creatinina se sobreestima debido a la secreción activa de creatinina, lo que representa una fracción mayor de la creatinina total compensada. Niveles superiores de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina normal pueden ser indicativos de deshidratación (Mayer and Donnelly, 2013).

Además de la urea, por la orina se eliminan algunos otros compuestos nitrogenados de excreción, tales como el ácido úrico, la creatinina y los pigmentos biliares. La dosificación de estas sustancias nitrogenadas en la orina es de gran utilidad en medicina (Cardellá y Hernández, 2002). En conejos el aclaramiento de creatinina es idéntico al aclaramiento de insulina, el aclaramiento de creatinina por lo tanto se puede utilizar para medir con precisión la tasa de filtración glomerular. Esto no es exacto para los primates, ratas, o conejillos de indias, entre otros (Fox *et al.*, 2002).

Las concentraciones de creatina y urea en el plasma se usan como medidas cómodas, aunque poco sensibles, de la función glomerular. Una concentración de creatinina en el plasma dentro del intervalo de referencia no significa necesariamente que todo esté bien. Los intervalos de referencia variarán con la edad y la masa corporal (Gaw *et al.*, 2000).

#### **2.1.4.2. Urea.**

La mayor parte de los mamíferos excretan el grueso de su nitrógeno en forma de urea (una excepción interesante es el perro dálmata que excreta la mayor parte del nitrógeno como ácido úrico) (Mathews *et al.*, 2002).

La urea es una molécula pequeña, sin carga (masa molecular relativa a 60 Daltons) que no se une a las proteínas. Difunde rápidamente a través de todos los compartimentos de fluidos del cuerpo y se filtra libremente en la membrana basal del glomérulo (BSAVA, 2013).

La urea es muy soluble y, al ser eléctricamente neutra, no afecta al pH cuando se acumula, como ocurre con el amoníaco. La urea se sintetiza casi exclusivamente en el hígado, y se transporta posteriormente a los riñones para su excreción. La ruta de síntesis, que es cíclica, fue descubierta por Hans Krebs y Kurt Henseleit en 1932, cinco años antes

que el otro ciclo que hizo famoso a Krebs (Mathews *et al.*, 2002; Horton *et al.*, 2008).

Los iones amonio, se desprotonan fácilmente al citotóxico y neurotóxico amoniacado ( $\text{NH}_3$ ), por lo tanto deben destoxificarse al máximo (Müller, 2008). Distintos organismos han evolucionado estrategias diferentes para eliminar el amoniacado de desecho. La naturaleza del producto de excreción depende de la disponibilidad de agua. Las aves y muchos reptiles terrestres convierten el amoniacado sobrante en ácido úrico, compuesto relativamente insoluble que precipita de la solución acuosa y forma un lodo semisólido. (Horton *et al.*, 2008).

Las concentraciones normales de urea en el plasma se encuentran alrededor de 3 – 8 mmol/L (hasta 15 mmol/L en gatos y algunos caballos de sangre fría). Se tiene en cuenta que existe una potencial confusión cuando se encuentran valores de urea expresadas en unidades antiguas. Hay dos diferentes mediciones gravimétricas de la concentración de urea, expresadas en mg/100 mL. Uno sencillamente es mg de urea por cada 100 mL y el otro es mg de nitrógeno ureico por cada 100 mL, denominado como BUN (nitrógeno ureico en sangre). Las cifras involucradas en estas dos unidades son diferentes (obviamente una molécula de urea entera pesa más que los dos átomos de nitrógeno que contiene) y por lo que es esencial saber cual está siendo usada en una ocasión dada (Morag, 2002).

La urea es un producto de desecho nitrogenado que se forma en el hígado como el producto final de la ruptura de aminoácidos (figura 3) (Morag, 2002). Este ciclo empieza en el interior de las mitocondrias y del citosol del hepatocito, el ciclo abarca dos compartimentos celulares. El primer grupo amino entra en el ciclo de la urea, el cual proviene del amoniacado de la matriz mitocondrial,  $-\text{NH}_4^+$ . Parte del amoniacado llega al hígado vía vena porta desde el intestino, en donde se produce por oxidación bacteriana de aminoácidos (Lehninger, 2007).

Aparentemente la complejidad del ciclo de la urea y el hecho de que se efectúe en la mitocondria y el citosol, permiten al hígado del mamífero regular la concentración de amonio libre y evitar la posibilidad de acumulación sanguínea de la sustancia. Su exceso incrementa la síntesis de ácido glutámico a partir de alfa – cetoglutarato, lo que reduce el aporte de dicho metabolito al ciclo de Krebs, hecho que aunado a una citogénesis excesiva por degradación de acetil coenzima A, inhibe la oxigenación del cerebro (Shimada, 2003).

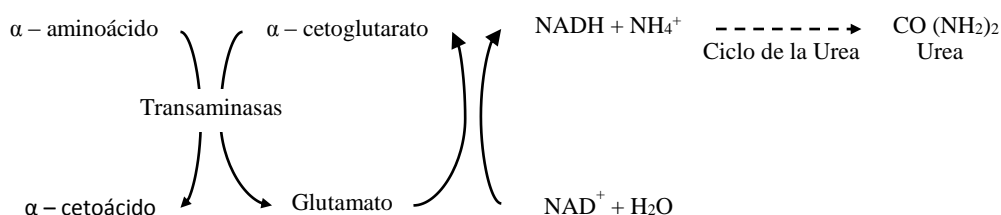


Figura 3: Participación del amoníaco y urea en la desaminación de aminoácidos. (Morag, 2002)

Después que la urea se ha formado en el hígado se transporta en el plasma a los riñones donde se excreta en la orina (Figura 4). Este "tránsito" de urea es lo que se mide en una muestra de plasma, y por lo tanto la concentración de urea en plasma puede verse afectada por diferentes factores (Morag, 2002).

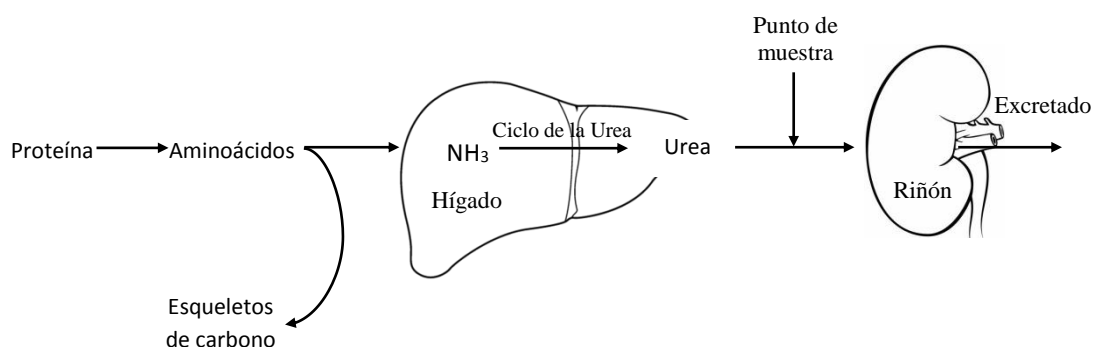


Figura 4: Catabolismo proteico y excreción de la urea. (Morag, 2002)

El exceso de proteínas en la dieta conducirá a un aumento de la desaminación y un aumento en la concentración de urea en plasma. Sin embargo las concentraciones resultantes no son muy altas, cerca de 7 –



10 mmol/L en la mayoría de las especies. Los niveles de urea también aumentan en casos de hemorragia gastrointestinal, lamidas obsesivas a una herida sangrante o la ingestión de sangre de epistaxis. Proteínas de mala calidad en la dieta pueden tener el mismo efecto. Deficiencia de carbohidratos; si existe insuficiente energía en la dieta, las reservas corporales de proteína se desaminan por sus esqueletos de carbono. En los casos de inanición real, especialmente donde hay también una cierta deshidratación, esto puede enviar las concentraciones de urea en plasma hasta 15 o incluso 20 mmol/L - Niveles de proteína en dietas pobres o bajas darán lugar a una reducción de la concentración de urea en plasma de alrededor 1-3 mmol/L (Morag, 2002).

La práctica de medir, tanto la urea y la creatinina juntos permite el máximo de información que pueda obtenerse (la unión es más que las partes). En particular, permite diferenciar sin ambigüedad, el reconocimiento del incremento pre-renal de la concentración de urea, y la diferenciación de las condiciones renales y metabólicas y sus efectos circulatorios (Morag, 2002).

El aumento en la urea sérica causado por dietas con elevado contenido en proteínas, no tienen significado clínico en animales sanos, pero los pacientes con insuficiencia renal tienen un aumento más sustancial de la urea sérica como consecuencia de la ingestión de estas dietas que los animales normales. Cualquier cosa que aumente el catabolismo endógeno de las proteínas puede aumentar la concentración de urea en suero, independientemente de la dieta y de la función renal excretora. Algunas causas específicas de aumento del catabolismo endógeno son: Fiebre, inanición, ejercicio vigoroso prolongado, administración reciente de glucocorticoides, quemaduras, sepsis. Por el contrario, los siguientes procesos tienden a reducir la urea en suero: Esteroides anabólicos, disfunción hepática grave, alimentación con restricción de proteínas, dietas con proteína de alta calidad que satisface las necesidades calóricas (BSAVA, 2013).

Los niveles de urea sérica en conejos dependen de la dieta, la función hepática, la absorción intestinal y el estado de hidratación. Debido a las bacterias cecales y la ingesta de cecotrofos, se observan fluctuaciones de urea en conejos; los niveles son altos durante la tarde – noche, también cuando el catabolismo proteico se incrementa debido a la pérdida de peso durante la enfermedad. Los bajos niveles de urea pueden sugerir insuficiencia hepática o ser secundaria a la administración de esteroides anabólicos (Martorell, 2012). Un deterioro repentino de la función renal está indicado por el aumento rápido de las concentraciones de urea y creatinina en el plasma (Gaw *et al.*, 2000).

#### **2.1.4.3. Ácido úrico.**

El ácido úrico (120 Daltons), es el producto final de excreción del catabolismo de las purinas en los primates, aves y algunos otros animales (adenina y guanina). El producto excretado procede en parte de las purinas ingeridas y en parte del recambio de nucleótidos purínicos de los ácidos nucleicos. En la mayoría de mamíferos y en muchos otros vertebrados el ácido úrico se degrada posteriormente a alantoína por acción del urato oxidasa. En otros organismos la ruta se prolonga todavía más. La mayoría de animales terrestres son ureotélicos, excretan el nitrógeno amínico en forma de ácido úrico (Lehninger, 2007).

A una concentración fisiológica del ion hidrogeno, el ácido úrico está mayoritariamente ionizado y está presente en el plasma en forma de urato de sodio. Una concentración de urato en el plasma elevado se conoce como hiperuricemia. El ácido úrico y el urato son entidades moleculares relativamente insolubles que precipitan con facilidad en soluciones acuosas como la orina o el líquido sinovial. El urato se forma por tres vías, mediante la síntesis *de novo*, por el metabolismo endógeno del DNA, el RNA y otras moléculas que contienen purinas como el ATP (Gaw *et al.*, 2000).

El ácido úrico se elimina exclusivamente por su excreción renal. La excreción fraccional del ácido es de un 10%, esto quiere decir que se excreta aproximadamente un 10% de la cantidad filtrada. En los seres humanos no se conocen con exactitud los mecanismos relacionados con el transporte de ácido úrico en el riñón, debido a la existencia de dificultades para cuantificarlo; además, la excreción de ácido úrico en animales no se puede asimilar en su totalidad a la de la especie humana. Las Aves y reptiles excretan orina con ácido úrico en vez de urea (reducen el volumen de agua excretada). El túbulo proximal reabsorbe y secreta ácido úrico. Casi toda la cantidad filtrada se reabsorbe gradualmente, pero aún existe una parte que es secretada (Sacristán *et al.*, 1995).

En los seres humanos se dan variaciones interindividuales con respecto a la cantidad que se excreta; si disminuye la cantidad excretada, aumenta la concentración plasmática de ácido úrico, lo que puede ocasionar gota. Otro importante problema que ocasiona la eliminación del ácido úrico es su baja solubilidad al pH de la orina, existiendo en ocasiones precipitación y formación de cálculos en el tracto urinario (Sacristán *et al.*, 1995).

En general, las bases púricas y pirimidínicas del alimento no se utilizan en cantidades significativas para sintetizar los ácidos nucleicos celulares, sino que se degradan dentro de los enterocitos. En el ser humano y los pájaros las purinas se degradan a ácido úrico. Las pirimidinas se degradan a  $\beta$ -alanina o a ácido  $\beta$ -aminoisobutírico, así como a  $\text{NH}_3$  y  $\text{CO}_2$ . En contraste con los procesos catabólicos de otras clases principales de biomoléculas (p. ej., azúcares, ácidos grasos y aminoácidos), el catabolismo de las purinas y las pirimidinas no produce síntesis de ATP (Figura 5), (McKee y McKee, 2003).

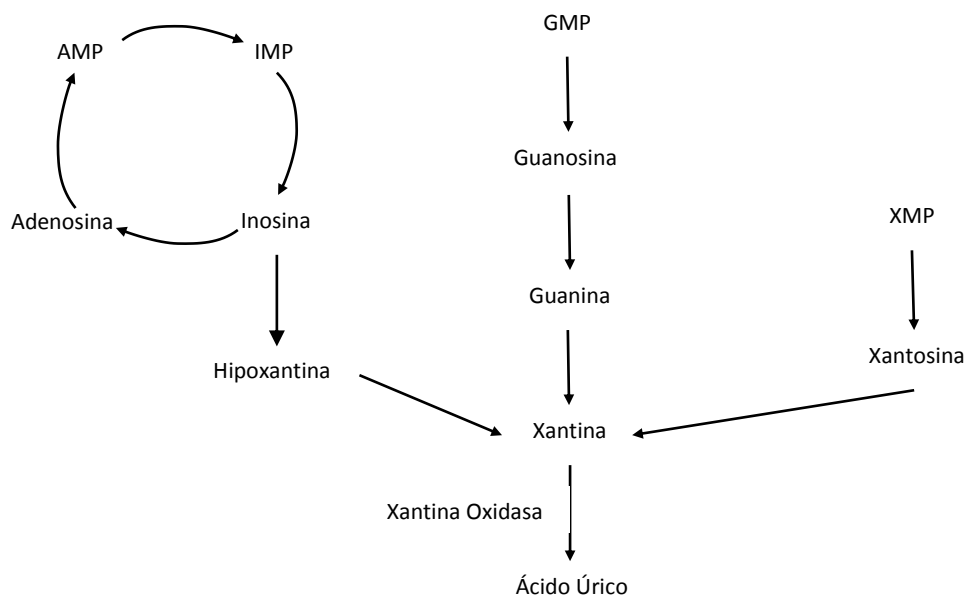


Figura 5. Catabolismo de los nucleótidos de purina, terminando en Ácido úrico ((McKee y McKee, 2003).

En los perros, casi todo el urato formado a partir de la degradación de los nucleótidos de purina es metabolizado por la uricasa hepática a alantoína, muy soluble, que es excretada por los riñones. En los perros Dálmatas sólo se convierte a alantoína el 30-40% del ácido úrico, lo que da lugar a un aumento de los niveles séricos y de la excreción de urato. El mecanismo defectuoso del ácido úrico en los perros Dálmatas conlleva, probablemente, alteraciones tanto en la ruta hepática como en la renal, pero el mecanismo exacto no se conoce del todo. En estos perros, la reducción de la excreción urinaria de inhibidores de la cristalización podría contribuir a la formación de los cálculos y es probable que la urolitiasis en los Dálmatas se herede de forma autosómica recesiva, aunque esto no explica el mayor riesgo de formación de cálculos en los machos (Stevenson y Rutgers, 2007).

Cincuenta y cinco a 80% de los cálculos de urato de amonio se diagnostican en perros Dálmatas. Además, todos los estudios han demostrado que los cálculos de urato de amonio ocurren predominantemente en perros machos (80 a > 90%). En un estudio

Europeo, el 84% de los perros afectados eran machos (Hesse and Neiger, 2009).

El urato de amonio es una sal de ácido úrico. El ácido úrico es un ácido débil que permite la formación de ácido y sales neutras a través de la disociación sistemática de dos iones de hidrógeno. La orina generalmente proporciona las condiciones adecuadas para la producción de sales ácidas, es decir, los iones de hidrógeno son reemplazados por iones de amonio, sodio, o potasio (Hesse and Neiger, 2009).

La degradación de las purinas en el cuerpo humano, tiene lugar sobre todo en el hígado y el cerebro. La adenosinadesaminasa convierte adenilato, por desaminación, en inosinato. Tras la desfosforilación, la purina nucleosidofosforilasa libera la base hipoxantina y ribosa-1-fosfato. En dos reacciones sucesivas, la xantina oxidasa convierte hipoxantina en xantina y luego en ácido úrico (urato); en las dos partes de las reacciones se origina  $H_2O_2$ . El guanilato (GMP) se encuentra, vía fosforilasa y desaminasa, al nivel de la xantina conectando con esta ruta de degradación. Para ambas purinas – adenina y guanina – el producto final urato se elimina con la urea. El ácido úrico y el urato son difícilmente solubles en agua (<70 mg urato/l). Si se produce hiperuricemia por un aumento en la degradación de purinas, o sea, una sobresaturación de fluidos corporales con urato, el ácido úrico puede cristalizar sobre todo en las articulaciones y los riñones. Esto produce gota que cursa con inflamación crónica, artrosis y fallo renal (Müller, 2008).

Los uratos se excretan por dos vías: A través del riñón, la mayor parte del urato se excreta a través del riñón. El procesamiento renal del urato es complejo. Se filtra libremente en el glomérulo, pero el 99% se reabsorbe en el túbulo proximal. Los túbulos distales también secretan urato, pero también se reabsorbe la mayor parte. La cantidad de urato excretada en la orina es alrededor del 10% de la que se filtra en el

glomérulo. A través del intestino, en el intestino se excretan cantidades menores de urato, que es degradado por bacterias. Este proceso se denomina uricólisis. Las concentraciones de urato en el plasma son mayores en individuos masculinos que en femeninas. Incluso dentro de los valores de referencia, el urato del plasma está cerca de su límite de solubilidad acuosa. La presencia de proteínas ayuda a mantener el urato en disolución. Una concentración de urato en el plasma elevado puede derivar en un aumento de la formación de urato o de una excreción disminuida (Gaw *et al.*, 2000).

El ácido úrico puede provocar dos tipos de trastornos, la hiperuricemia, que es la alteración más frecuente, e hipouricemia sin significado patológico. La precipitación de sus sales en órganos o tejidos del organismo. Aunque puede haber hiperuricemia asintomática, la relativa insolubilidad del ácido úrico significa que puede precipitar en túbulos y provocar insuficiencia renal. La mayoría de los alimentos contiene ácidos nucleicos que se degradan en el duodeno dando nucleótidos, por acción de las nucleasas pancreáticas y las fosfodiesterasas intestinales. Una gran variedad de enzimas hidrolizan los nucleótidos a nucleósidos para que puedan ser absorbidos por la mucosa intestinal. Muy pocas de las bases ingeridas serán incorporadas a nucleótidos; la mayoría se degradan a ácido úrico y se excretan a la orina. El resto de purinas de la dieta son metabolizadas por la flora intestinal (Feduchi *et al.*, 2010).

Los mecanismos por los cuales puede elevarse el ácido úrico en sangre pueden ser: Aumento en la ingestión de purinas. Las fuentes alimenticias ricas en nucleoproteínas son peces (anchoas, bacalao, sardinas), vísceras, carnes rojas, chícharos y frijoles. Disminución de la excreción urinaria. En la insuficiencia renal se eleva el nitrógeno total incluyendo el que proviene del ácido úrico (Pacheco, 1996).

El ácido úrico en el organismo animal, proporciona una protección no enzimática antioxidante junto con el glutatión, las vitaminas C y E, la bilirrubina y la albumina (Feduchi *et al.*, 2010).

Estos compuestos pueden eliminar las ROS (especies reactivas de oxígeno), antes de que puedan producir daños, también el ácido úrico puede evitar que se disperse el daño oxidativo. Si las bases o los nucleósidos no se reutilizan para la síntesis de ácidos nucleicos a través de las rutas de salvamento, las bases púricas y pirimidínicas continúan degradándose, hasta ácido úrico o  $\beta$ -ureidopropionato, respectivamente. Los datos más recientes sugieren que el principal cometido antioxidante del ácido úrico está en su capacidad de unirse al peroxinitrito e inactivarlo; el papel del peroxinitrito en la degeneración nerviosa que produce EM (Esclerosis Múltiple) se ha considerado al observarse que los pacientes con gota difícilmente desarrollan EM, lo cual sugiere que la elevación crónica del ácido úrico que produce la gota también evita la aparición de Esclerosis Múltiple (Mathews *et al.*, 2002).

En el conejo, el nivel de ácido úrico en plasma fisiológico es muy bajo. El urato plasmático, es probablemente, completamente filtrable a través de los capilares glomerulares a niveles plasmáticos fisiológicos. En el túbulo contorneado proximal, el urato es a la vez reabsorbido y secretado; las tasas de los flujos unidireccionales son aún desconocidas. En general, la secreción neta es probablemente debido a la secreción neta en la parte recta de los túbulos proximales. No hay movimientos transtubulares de urato, que puedan ocurrir a través de los túbulos contorneados o por las paredes de los túbulos colectores. La mayoría de los fármacos que son uricosúricos en el hombre, en el conejo inhiben el flujo de secreción más que el flujo reabsorbible y por lo tanto ejercen un efecto antiuricosúrico. El único medicamento que tiene un efecto uricosúrico definido en el conejo es la ouabaína. Un mecanismo de transporte activo localizado en la membrana peritubular puede desempeñar un papel en la reabsorción de urato (Kelley and Meyer, 1978).

En el perro y la rata, más de 50% de la carga filtrada de urato se reabsorbe y menos de 40% es secretada. En el conejo, más de 100% de la carga filtrada se excreta, lo que indica que el urato se secreta en la orina por el riñón. Esta alta tasa de excreción de ácido úrico se produce porque el mecanismo de intercambio del anión urato que está presente en otras especies, no está presente en conejos: (Harcourt, 2002; Varga, 2014).

Las diferentes especies de mamíferos manejan esto de manera diferente. Mientras los humanos filtran 700 mg de 9000 mg de urato diariamente, tienen uno de los índices más bajos de excreción, el conejo tiene una de las más altas. Se secreta tanto como 160% de la carga filtrada, es probable que gran parte de la carga secretada también se excreta. En el perro y la rata se excreta menos de 40%. El mecanismo de intercambio aniónico, que se encuentra en la membrana plasmática luminal en el perro y la rata que afecta a la reabsorción en el túbulo proximal, no existe en el conejo (Suckow *et al.*, 2012).

Las gastroenteropatías en conejos y otros roedores de fermentación en el intestino posterior tales como cobayas, chinchillas, hamsters; dan lugar a signos clínicos no específicos y a altas tasas de mortalidad. El desafío permanente de la determinación de las causas y patogénesis de las gastroenteropatías, ha dado lugar a confusión en cuanto a los posibles tratamientos y pronóstico. Los cambios clínico patológicos incluyen acidosis; disminución de la glucosa en suero, proteína, albúmina, calcio y fosfatasa alcalina; y el aumento de aspartatotransferasa sérica, nitrógeno ureico en sangre, fósforo, colesterol y ácido úrico. Efectos enterotóxicos pueden llevar a las vías metabólicas insuficientes y disfunción renal y hepática (Harkness *et al.*, 2010).

#### **2.1.5. Antecedentes**

Los conejos se han utilizado ampliamente en una variedad de disciplinas de investigación biomédica. La necesidad consistente de sujetos de



pruebas ha conducido a la comprensión de la biología básica y las necesidades especiales de los conejos. Los valores referenciales de perfil renal (creatinina, urea, ácido úrico) en conejos son (Fox *et al.*, 2002):

**Tabla 4.** Parámetros bioquímicos sanguíneos referenciales en conejos expresados en mg/dL.

Parámetro bioquímico	Valor referencial
Creatinina	0.5 – 2.6
Nitrógeno Ureico en sangre	5.0 – 25.0
Urea	10.71– 53.57
Ácido Úrico	1.0 – 4.3

**Fuente:** Fox *et al.*, 2002

Los parámetros de química sanguínea pueden ser usados para evaluar cualquier procedimiento de experimentación siendo los siguientes: (Hubrecht y Kirkwood, 2010).

**Tabla 5.** Parámetros bioquímicos sanguíneos de creatinina y nitrógeno ureico en conejos (mmol/L y mg/dL).

Parámetro bioquímico	Valor referencial	
Creatinina	74 – 171(μmol/L)	0.84 – 1.93 mg/dL
Nitrógeno ureico en sangre	4.6 – 10.7(mmol/L)	27.66 – 64.31 mg/dL
Urea		59.26 – 137.81 mg/dL

**Fuente:** Hubrecht y Kirkwood, 2010

Valores bioquímicos para el conejo normal medio. Se detallan a continuación (Meredith y Redrobe, 2013):

**Tabla 6.** Parámetros bioquímicos sanguíneos de creatinina y urea en conejos (mmol/L)

Parámetro bioquímico	Valor referencial	
Creatinina	53 – 124 μmol/L	0.60 – 1.40 mg/dL
	70 – 150 μmol/L	0.79 – 1.70 mg/dL
Urea	9.1 – 22.7 mmol/L	54.69 – 136.43 mg/dL
	9.3 – 25.5 mmol/L	55.89 – 153.26 mg/dL

**Fuente:** Meredith y Redrobe, 2013

Valor referencial de bioquímica sanguínea en conejos (Verde y Gómez, 1987).

**Tabla 7.** Parámetros bioquímicos sanguíneos de creatinina, urea y ácido úrico en conejos (mg/dL)

Parámetro bioquímico	Valor referencial	
Creatinina	0.75	0.5 – 1.00
Nitrógeno Ureico en sangre	14.62	11 – 21
Urea	30	23.57 – 45
Ácido Úrico	0.18	

**Fuente:** Verde y Gómez, 1987

**Tabla 8.** Valores Hematológicos y bioquímicos en suero de Conejos (Carpenter, 2013) (mg/dL)

Parámetro bioquímico	Valor referencial
Creatinina	0.5 – 2.6
BUN (nitrógeno ureico en sangre)	15 – 50
Urea	32.14 - 107.14

**Fuente:** Carpenter, 2013

**Tabla 9.** Valores Fisiológicos para conejos (mg/dL) (Harkness *et al.*, 2010)

Parámetro Bioquímico	Valor referencial
Creatinina	0.8 – 1.8
Nitrógeno Ureico en Sangre	15.0 – 23.5
Urea	32.14 – 50.36

**Fuente:** Harkness *et al.*, 2010

**Tabla 10.** Bioquímica sanguínea de conejos (mg/dL) (Harcourt, 2002)

Parámetro	Valor referencial	
Creatinina	44.2 – 229 $\mu$ mol/L	0.5 – 2.59 mg/dL
Urea	6.14 – 8.38 mmol/L	36.9 – 50.36 mg/dL

**Fuente:** Harcourt, 2002

**Tabla 11.** Criterios de valoración en bioquímica sérica (Merck, 2007)

Parámetro Bioquímico	Valor referencial	
	Creatinina	44 – 221 $\mu\text{mol/L}$
BUN	4.6 – 10.4 mmol/L	27.66 – 62.52 mg/dL
Urea	14.23 – 22.29 mmol/L	59.26 – 133.96 mg/dL

**Fuente:** Merck, 2007**Tabla 12.** Valores referenciales de los analitos en sangre en conejos (mg/dL), (Kaneko *et al.*, 2008)

Parámetro	Valor referencial
Creatinina	0.8 – 2.57
BUN	14.3
Urea	30.64
Ácido Úrico (urato)	1.18

**Fuente:** Kaneko *et al.*, 2008**Tabla 13.** Rangos de referencia para Bioquímica sérica en el conejo (mg/dL) (Quesenberry, 2012)

Parámetro	Valor referencial
Creatinina	0.25 – 2.5
BUN	13 – 29
Urea	27.86 – 62.14

**Fuente:** Quesenberry, 2012**Tabla 14.** Rangos de referencia de la bioquímica sérica en el conejo (Varga, 2014)

Parámetro	Valor referencial	
	Creatinina	44.2–229 $\mu\text{mol/L}$
Urea	6.14– 8.38 mmol/L	36.9 – 50.36 mg/dL

**Fuente:** Varga, 2014

**Tabla 15.** Rangos de referencia de la bioquímica del plasma en el conejo (mg/dL) (Thrall *et al.*, 2012)

Parámetro Bioquímico	Valor referencial
Creatinina	0.8–2.9
BUN	14 – 23
Urea	30 – 49.28
Ácido Úrico	1.1 – 1.2

**Fuente:** Thrall *et al.*, 2012

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. Zona de estudio

El trabajo de investigación fue ejecutado en la granja de la Asociación de Productores Agropecuarios “PROGRENZ-SUR” ubicada en la ciudad de Juliaca de la provincia de San Román de la Región Puno, en las coordenadas 15° 29' 40" de latitud Sur y 70° 07' 54" de longitud Oeste y a una altitud de 3824 m.s.n.m., con una precipitación pluvial media de 696.09 mm<sup>3</sup>. Ocupa parte de la meseta altiplánica de Toropampa, en la cuenca del río Coata, sección Ayabaca, desarrollándose entre los cerros Zapatiana, de La Cruz y Huaynaroque. Se encuentra asimismo atravesada de Este a Oeste por el río Torococha, que desemboca en el río Coata y continúa su curso hasta desembocar en el Lago Titicaca (SENAMHI, 2015).

#### 3.2. Animales de estudio

Las muestras de sangre obtenidas fueron analizadas en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional del Altiplano a 3825 msnm. Para la ejecución del trabajo se utilizaron 40 conejos clínicamente sanos, cuya distribución se muestra en la tabla 16.

**Tabla 16. Distribución de tamaño de muestra de conejos cruzados según sexo y edad.**

Edad	Sexo		TOTAL
	Machos	Hembras	
<b>Recría (&lt; 3 meses)</b>	10	10	20
<b>Adultos (&gt; 3 meses)</b>	10	10	20
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>40</b>

#### 3.3. Materiales

##### ❖ De campo:

- Cuaderno para el registro de la toma de muestras.
- Mameluco

❖ **De muestras:**

- Torundas de algodón
- Alcohol yodado
- Tubos Vacutainer de 5 mL. Con aguja N° 22. Con EDTA
- Gradillas
- Jeringas hipodérmicas de 5 mL
- Aguja hipodérmica N° 24

❖ **De obtención de suero:**

- Centrífuga (3000 rpm)
- Viales de plástico de 1.5 mL
- Pipetas Pasteur
- Gradillas
- Cronómetro

❖ **De análisis de laboratorio:**

- Espectrofotómetro Modelo SPECTRONIC 21 BAUS & LOMB (USA)
  - Tubos de prueba de 10 mL.
  - Pipetas graduadas
  - Micropipetas automáticas
  - Baño María
  - Gradillas
  - Material de Vidrio
  - Cronometría

❖ **De reactivos:**

- ✓ **Kit de determinación de Creatinina, (Laboratorio Wiener):**
  - Ácido pícrico: 12.7 mmol/L
  - Lauril Sulfato de sodio: 8.4 mmol/L
  - Borato: 53 mmol/L
  - Hidróxido de sodio: 970 mmol/L

- Solución de creatinina: 20 mg/L
  
- ✓ **Kit de determinación de Urea, (Laboratorio Wiener):**
  - Fenol: 532 mmol/L.
  - Nitroferrocianuro de sodio: 0.85 mmol/L.
  - Etilen – bis – ditiocarbamato: 0.3 mmol/L.
  - Hipoclorito de sodio: 36.6 mmol/L.
  - P- toluensulfocloramida: 0.12 mmol/L.
  - Hidróxido de sodio: 0.625 mol/L.
  - Solución de urea: 0.60 mol/L.
  - Agua destilada.
  
- ✓ **Kit de determinación del Ácido Úrico, (laboratorio Wiener):**
  - Ácido Úrico: 10mg/dL
  - Uricasa: 100 U/l
  - Peroxidasa: 600 U/l
  - 4-aminofenazona: 0.10 mmol/L
  - Ferrocianuro de potasio: 6 umol/L
  - Dihidroclobencenosulfónico: 2.0 mmol/L

### 3.4. Metodología

#### 3.4.1. Selección de animales

La selección de animales se realizó al azar, los cuales fueron distribuidos en dos grupos experimentales: 20 hembras (10 adultas y 10 recrias) y 20 machos (10 adultos y 10 recrias), clínicamente sanos.

#### 3.4.2. Obtención y conservación de muestras

Las muestras de sangre fueron obtenidas en cantidad máxima de 1 mL por cada 100g de peso vivo, mediante la venopunción de alguna de las venas: vena safena lateral, vena yugular, vena cefálica, o vena marginal de la oreja, de los conejos, en ayuno (Varga, 2014). La sangre se colectó en tubos de ensayo con anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético

(EDTA), centrifugados a 3000 rpm durante 15 minutos, posteriormente se obtuvo el suero sanguíneo, los cuales fueron conservados en viales esterilizados de plástico de 1.5 mL de capacidad, rotulados y conservados en congelación a -20°C para su análisis en el laboratorio.

### 3. Método de análisis bioquímico

Las muestras sanguíneas fueron analizadas en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

#### a. Creatinina

Para la medición de la creatinina, se utilizó la reacción de Jaffe la cual consiste en que la creatinina reacciona con el picrato alcalino, produciendo un cromógeno rojo. La velocidad de esta reacción, bajo condiciones controladas, es una medida de la concentración de creatinina de la muestra, puesto que se comporta como una reacción cinética del primer orden para la creatinina. Por otra parte, se ha demostrado que los cromógenos no – creatinina que interfieren en la mayor parte de las técnicas convencionales, reaccionan dentro de los 30 segundos iniciada la reacción. De manera que entre los 30 segundos y 5 minutos posteriores al inicio de la reacción, el incremento de color se debe exclusivamente a la creatinina.

#### ➤ Procedimiento

Se equilibró el reactivo de trabajo a una temperatura de reacción (25°C). Antes de agregar la muestra, se lleva el espectrofotometro a cero con agua destilada. En dos cubetas espectrofotométricas marcadas E (Estándar) y M (Muestra), se colocó:

Reactivo	Estándar	Muestra
Reactivo de trabajo (mL)	1,2 mL	1,2 mL
Estándar (mL)	0,2 mL	--
Muestra (mL)	--	0,2 mL

1. Se mezcló inmediatamente, iniciando al mismo tiempo el cronometro y se prosiguió con la incubación.



2. A los 30 segundos exactos se midió la absorbancia (S1 y M1) y a los 5 minutos (4 minutos 30 segundos después de la primera lectura). A una longitud de onda de 500 nm.
3. Los resultados de la absorbancia se calcularon de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Creatinina en suero (mg/l)} = (D_2 - D_1) \times f$$

$$f = \frac{20 \text{ mg/l}}{S_2 - S_1}$$

4. Se expresaron los resultados en miligramos de creatinina por 100 mL de suero sanguíneo (mg/dL).

#### b. Urea

Para la determinación de urea en sangre, se realizó la reacción enzimática (ureasa), de la urea. La ureasa descompone específicamente a la urea produciendo dióxido de carbono y amoníaco; este reacciona con fenol e hipoclorito en medio alcalino produciendo azul de indofenol que se determina colorimétricamente. El color desarrollado se midió a 540 nm de longitud de onda.

#### ➤ Procedimiento

Se realizó el siguiente protocolo: en tres tubos espectrofotométricos marcados B (Blanco), E (Estándar), y M (Muestra) se colocaron una o dos gotas de agua y se agregó:

Reactivo	Blanco	Estándar	Muestra
Estándar (µl)	--	20 µl	--
Suero o plasma (µl)	--	--	20 µl
Ureasa	1 gota	1 gota	1 gota

1. Se mezcló por agitación suave y se incubó tres minutos a 37 °C.

Luego agregó:

Reactivo 1 (mL)	1 mL	1 mL	1 mL
Reactivo 2 (mL)	1 mL	1 mL	1 mL

2. Se mezcló por agitación suave y se incubó tres minutos a 37 °C.

Luego agregó:

<b>Agua destilada (mL)</b>	10 mL	10 mL	10 mL
----------------------------	-------	-------	-------

3. Se mezcló por inversión y se retiró del baño.
4. Después de 10 minutos se leyó en el espectrofotómetro a 540 nm de longitud de onda, llevando a cero con el blanco.
5. Los resultados de la absorbancia se calcularon de acuerdo a la siguiente fórmula:

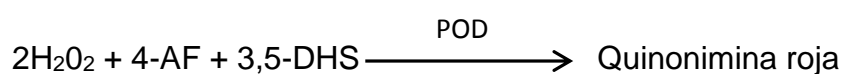
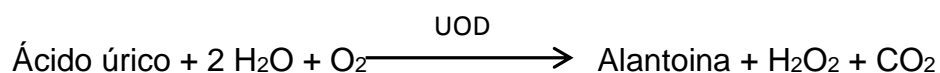
$$\text{Urea (g/l)} = D \times \text{factor}$$

$$\text{factor} = \frac{0,60 \text{ g/l}}{S}$$

6. Se expresaron los resultados en miligramos de urea por 100 mL de suero sanguíneo (mg/dL).

### c. **Ácido Úrico**

Para la determinación del ácido úrico en sangre, el cual es un metabolito de las purinas, ácidos nucleicos y nucleoproteínas. Se utilizó el método enzimático. En el cual, se somete a la urea a una reacción enzimática que da por resultado a la quinonimina roja, la cual se somete a colorimetría. Habitualmente la concentración de ácido úrico en suero varía de un individuo a otro de acuerdo a diversos factores tales como: sexo, dieta, origen étnico, constitución genética, embarazo. Niveles anormales de ácido úrico en suero son índice de desorden en el metabolismo de las sustancias que lo origina no de inadecuada eliminación. La reacción enzimática es de la siguiente manera:



➤ **Procedimiento**

Se realizó el siguiente protocolo: en tres tubos espectrofotométricos marcados B (Blanco), E (Estándar), y M (Muestra) colocar:

Reactivo	Blanco	Estándar	Muestra
Estándar (μl)	--	20 μl	--
Suero o plasma (μl)	--	--	20 μl
Reactivo de trabajo	1 mL	1 mL	1 mL

1. Se mezcló suavemente y fue incubado por 5 minutos en baño de agua a 37 °C o 20 minutos a temperatura ambiente (18-25 °C).
2. Se retiró, enfrió y leyó en el espectrofotómetro a 505 nm o en fotocolorímetro con filtro verde (590 nm – 530 nm), llevando el aparato a cero con el blanco.
3. Los resultados de la absorbancia se calcularon de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Ácido Úrico (mg/dL)} = D \times \text{factor}$$

$$\text{factor} = \frac{10 \text{ g/l}}{S}$$

4. Los resultados se expresaron en miligramos de ácido úrico por 100 mL de suero sanguíneo (mg/dL).

### 3.5. MÉTODO ESTADÍSTICO

Los valores de Creatinina, Urea y Ácido Úrico se expresaron a través de medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (Error Estándar, desviación estándar, coeficiente de variabilidad y valores extremos).

### 3.5.1. Diseño Estadístico

El trabajo fue conducido en un diseño completamente al azar bajo un arreglo factorial 2 x 2 (sexo y clase) cuyo modelo aditivo lineal es el siguiente:

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + \xi_{ijk}$$

Dónde:

$Y_{ijk}$  = Variable respuesta.

$\mu$  = Medida general.

$\alpha_i$  = Efecto del i-ésimo factor sexo (machos y hembras).

$\beta_j$  = Efecto del j-ésimo factor clase (recría y reproductores).

$(\alpha\beta)_{ij}$  = Efecto de la interacción del factor sexo, factor clase.

$\xi_{ijk}$  = Efecto del error experimental.

$I$  = 1,2

$J$  = 1,2

$K$  = 1,2,3,...10

Para la comparación de medias se utilizó la prueba de significancia de Tukey a un nivel de significancia  $\alpha=0.05$ , los datos fueron procesados utilizando el programa computacional SAS versión 9.00

#### IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de los niveles séricos de creatinina, ácido úrico y urea en conejos de altura considerando clase y sexo se muestran en el anexo 1, cuyos principales parámetros estadísticos descriptivos se presentan en los cuadros siguientes.

##### 3.6. Creatinina

Los resultados de la concentración de creatinina en suero sanguíneo de conejos de altura (mg/dL) se muestra en la tabla siguiente.

**Tabla 17. Concentración de creatinina en suero sanguíneo de conejos adaptados a la altura (mg/dL).**

SEXO	CLASE		Promedio $\pm$ E.E.
	Recría $\bar{X} \pm$ E.E.	Adulto $\bar{X} \pm$ E.E.	
<b>Macho</b>	0.54 $\pm$ 0.01	1.13 $\pm$ 0.02	0.83 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>
<b>Hembra</b>	0.51 $\pm$ 0.01	1.00 $\pm$ 0.02	0.75 $\pm$ 0.04 <sup>b</sup>
<b>Promedio <math>\pm</math> E.E.</b>	0.53 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>	1.06 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>	0.79 $\pm$ 0.05

El promedio general de la concentración de creatinina en suero sanguíneo de conejos de altura (tabla 17) fue de 0.79  $\pm$  0.05 mg/dL, en los conejos de clase recría fue de 0.53  $\pm$  0.01 mg/dL y adultos de 1.06  $\pm$  0.02 mg/dL, para el efecto del factor sexo, la concentración de creatinina sérica en las hembras fue de 0.75  $\pm$  0.04 mg/dL y machos de 0.83  $\pm$  0.05 mg/dL, al análisis estadístico existe diferencia significativa para el efecto del factor clase y sexo, respectivamente ( $P \leq 0.05$ ).

Los valores obtenidos en el presente estudio, concuerdan con los valores referidos por Quesenberry (2012) en conejos de líneas puras, en St. Louis Missouri, Estados Unidos, a una altitud promedio de 142 msnm, cuyos valores estuvieron entre 0.25 – 2.5 mg/dL; Fox *et al.* (2002), en San Diego California, reportan valores entre 0.5 – 2.6 mg/dL en conejos adultos de laboratorio a una altitud de 22 msnm; en Reino Unido, Hubrecht y Kirkwood (2010), a una altitud de 120 msnm, reportan

valores entre 0.84 – 1.93 mg/dL, considerando conejos adultos, mascotas y de laboratorio, los valores reportados en el presente estudio concuerdan, con los obtenidos en conejos adultos, los cuales son bajos; Mederith y Redobre (2013) también en el Reino Unido a 11 msnm, reportan valores entre 0.60 – 1.40 mg/dL, valores obtenidos de conejos adultos usados como mascotas, siendo estos datos similares a los reportados en adultos en el presente estudio, mas no así en conejos jóvenes.

Los datos obtenidos por Verde y Gomez (1987) en Zaragoza-España, a una altitud de 200 msnm, fueron de 0.5 – 1.00 mg/dL, utilizando conejos machos de cruce industrial Neozelandés Blanco x Californiano, de 40 – 45 días de edad, fueron muy similares a los obtenidos en el presente estudio. En Kansas, Estados Unidos, Carpenter (2013) reporta valores entre 0.5 – 2.6 mg/dL, en conejos mascota, a una altitud de 610 msnm, los datos obtenidos concuerdan con los obtenidos en el presente trabajo. Los rangos de referencia fueron aceptables en los reportes obtenidos por Harcourt (2002), en Oxford a una altitud de 634 msnm, cuyos valores fueron 0.5 – 2.59 mg/dL; los valores referenciales para creatinina en conejos fueron para Merck (2007) de 0.50 – 2.50 mg/dL; Kaneko *et al.* (2008) 0.8 – 2.57 mg/dL; Thrall *et al.* (2012), 0.8–2.9 mg/dL; Varga (2014), muestra valores entre 0.5 – 2.59 mg/dL.

Los valores obtenidos en el presente estudio, fueron muy similares a los encontrados por otros autores, posiblemente la altura no tenga relación con la cantidad de creatinina en sangre, esto puede deberse a que la creatinina es un producto de desecho nitrogenado, producido por la descomposición de la creatina en el musculo. Producido por el organismo de manera constante, casi sin variación fisiológica (Feduchi *et al.*, 2010). Es simplemente un catabolismo lento y constante de creatina a una velocidad que es directamente proporcional a la masa muscular del individuo; en efecto hay un flujo de entrada constante de creatinina al plasma el cual no se ve afectado por ningún cambio en la actividad o daño muscular (Morag, 2002).

**Tabla 18. Valores extremos de concentración de creatinina en suero sanguíneo de Conejos adaptados a la altura (mg/dL).**

Sexo	Clase	n	Valores extremos	
			Min	Max
Macho	Recría	10	0.49	0.58
	Adulto	10	0.95	1.30
Hembra	Recría	10	0.44	0.56
	Adulto	10	0.81	1.15

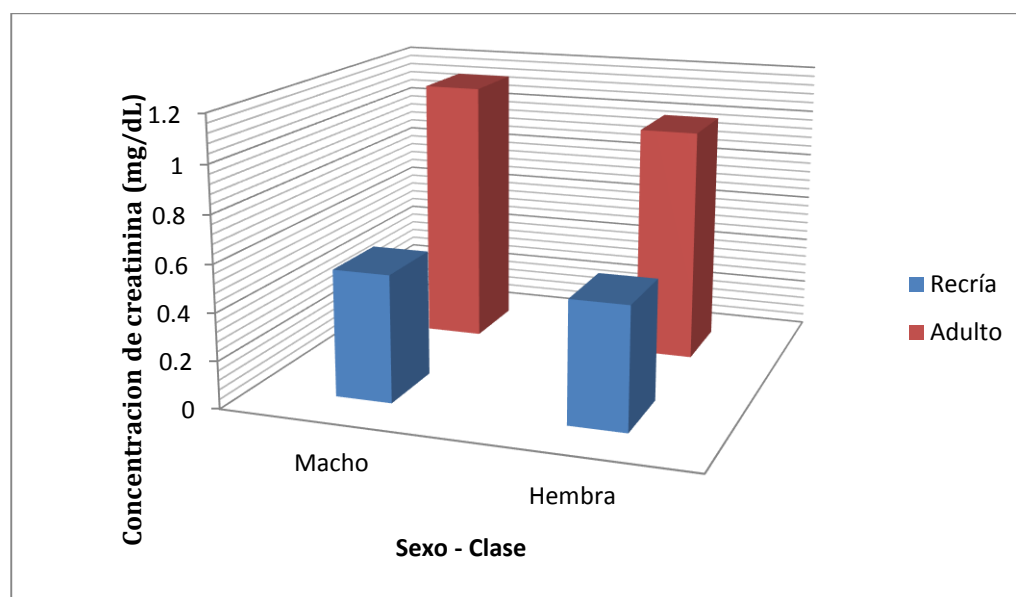
Los valores máximos y mínimos según sexo y clase (tabla 18), se observaron para recría macho y recría hembra, mínimos de 0.49 mg/dL y 0.44 mg/dL, respectivamente. Datos que están por debajo de los autores citados en el presente estudio, sin embargo, Quesenberry (2012), cita valores séricos muy por debajo de los resultados obtenidos en el presente estudio (0.25 mg/dL), los máximos para recría machos y recría hembras, fueron de 0.58 mg/dL y 0.56 mg/dL, respectivamente, ubicándose entre los rangos normales dados por los autores citados para el presente estudio.

Los valores mínimos en adultos, fueron para adulto macho y adulto hembra de 0.95 mg/dL y 0.81 mg/dL, respectivamente. Los cuales están dentro de los intervalos de valores citados por los autores referidos en la presente investigación. Los valores máximos en adulto macho y adulto hembra, fueron de 1.15 mg/dL y 1.30 mg/dL, respectivamente. Se encuentran dentro de los datos referidos por los autores citados en la presente investigación.

Sin embargo, Verde y Gómez (1987), citan como valor máximo valores de 1 mg/dL, por lo tanto, los datos obtenidos en el presente estudio serían altos en relación con datos aportados por Verde y Gómez (1987). Los intervalos de datos más altos fueron de Thrall *et al.* (2012) con 2.9 mg/dL como valor máximo, Merck (2007) con 2.50 mg/dL como valor máximo, Harcourt (2002) con 2.59 mg/dL como valor máximo y Varga

(2014) con 2.59 mg/dL como valor mayor. Los cuales superan ampliamente a los datos máximos obtenidos en el presente estudio, que fueron de 1.30 mg/dL para adulto macho y 1.15 mg/dL para adulto hembra. La razón para tales diferencias en los resultados se debe a que estos datos fueron obtenidos en primer lugar de conejos de líneas puras (Mauren *et al.*, 2008), procedentes de animales de experimentación Fox *et al.*, (2002) o altamente productivos (Archetti *et al.*, 2008).

**Gráfico 1: Gráfico de Cubos que demuestra la media de los niveles séricos de Creatinina expresados en mg/dL en conejos adaptados a la altura.**



En relación al factor sexo, los machos presentan niveles más altos de creatinina sérica ( $0.83 \pm 0.05$  mg/dL), en relación con las hembras ( $0.75 \pm 0.04$  mg/dL), existiendo diferencia estadística significativa ( $P > 0.05$ ). Sin embargo, Özkan *et al.* (2012), No encontró diferencias estadísticamente significativas en la concentración de creatinina sérica en conejos de la raza Nueva Zelanda, tomando variables a conejos adultos 8 – 10 meses y 10 – 12 meses, relacionando con el factor sexo (24 machos y 16 hembras), los resultados obtenidos en esa investigación fueron para machos  $1.13 \pm 0.00$  mg/dL (0.68 – 1.58) y para hembras de  $1.24 \pm 0.00$  mg/dL (0.68 – 1.58).

En el presente estudio, la unidad experimental estaba compuesta por conejos adaptados a la altura, los cuales no fueron de alguna raza o



línea pura, los resultados obtenidos, indican que existe variación significativa en la concentración de creatinina sérica en relación al sexo. Esto se podría atribuir a que los machos en general poseen mayor conformación muscular que las hembras (Kaneko *et al.*, 2008). También se debe probablemente a que los machos poseen un mayor metabolismo basal y un mejor paquete muscular como ocurre en todas las especies domesticas tal como lo refiere Dukes y Swenson (1983).

Para el factor clase, los niveles más elevados de concentración sérica de creatinina, se observaron en conejos adultos, en un rango de  $1.06 \pm 0.02$ ; mientras que en la clase recria fue de  $0.53 \pm 0.01$ ; existiendo diferencia estadística altamente significativa ( $P \leq 0.01$ ). Archetti *et al.* (2008), encontró diferencias estadísticamente significativas en relación a las clases en las unidades experimentales, distribuyendo estos parámetros en: Post- destete (30 – 45 días), conejos en crecimiento (57 – 65 días), Nulíparas (antes de la primera gestación), primíparas (primera gestación) y múltiparas (más de una gestación), los resultados obtenidos en mencionado estudio fueron para animales Post destete de  $0.60 \pm 0.08$  mg/dL (0.42 – 0.74); Conejos en crecimiento de  $0.72 \pm 0.19$  mg/dL (0.60 – 1.01); Nulíparas de  $0.93 \pm 0.21$  mg/dL (0.53 – 1.66); Primíparas de  $1.02 \pm 0.08$  mg/dL (0.95 – 1.14); Múltiparas de  $1.04 \pm 0.15$  mg/dL (0.77 – 1.48).

En el presente estudio se definieron 2 intervalos de clase, recria (menores a 3 meses) y adultos (mayores a 3 meses), los resultados indican que existe diferencia estadísticamente significativa, siendo para recria de  $0.53 \pm 0.01$  (0.58 – 0.44) y para adultos de  $1.06 \pm 0.02$  (0.81 – 1.30). Morag (2002), determina la existencia de una correlación entre la masa muscular y la concentración de creatinina. Las especies con valores de referencia más altos son los que tienen una mayor proporción de músculo para la masa corporal total, y dentro de una especie, un individuo en particular musculoso, podría tener un valor normal algo por encima del límite de referencia (Villiers y Blackwood, 2007).

Los resultados obtenidos en Brasil, por Mauren *et al.* (2008), en conejos adultos de las razas Nueva Zelandia Blanca y California, valores de creatinina de  $0,94 \pm 0,22$  mg/dL (0,51 – 1,53), fueron similares a los obtenidos en el presente estudio. De igual manera, Hewitt *et al.* (1989), determinó valores para creatinina en conejos recría y adultos machos de 1.08 mg/dL (0.14 – 1.66), encontrando diferencia estadísticamente significativa en los conejos machos.

### 3.7. Urea

Los resultados de la concentración de urea en suero sanguíneo de conejos de altura (mg/dL) se muestra en la tabla siguiente.

**Tabla 19. Concentración de Urea en suero sanguíneo de conejos de altura (mg/dL).**

SEXO	CLASE		Promedio $\pm$ E.E.
	Recría	Adultos	
	$\bar{X} \pm$ E.E.	$\bar{X} \pm$ E.E.	
<b>Macho</b>	$29.46 \pm 0.65$	$39.26 \pm 1.00$	$34.36 \pm 1.14^a$
<b>Hembra</b>	$27.82 \pm 0.62$	$38.22 \pm 0.60$	$33.02 \pm 1.03^a$
<b>Promedio <math>\pm</math> E.E.</b>	$28.64 \pm 0.63^b$	$38.74 \pm 0.81^a$	$33.69 \pm 1.08$

El promedio general de la concentración de urea en suero sanguíneo de conejos de altura (tabla 19) fue de  $33.69 \pm 1.08$  mg/dL; para el efecto del factor clase fue de  $28.64 \pm 0.63$  mg/dL en conejos de recría y adultos de  $38.74 \pm 0.81$  mg/dL, al análisis estadístico existe diferencia significativa para el parámetro evaluado ( $P \leq 0.05$ ) y para el efecto del factor sexo fueron de  $34.36 \pm 1.14$  mg/dL en machos y de  $33.02 \pm 1.03$  mg/dL en hembras, al análisis estadístico no existe diferencia para el parámetro evaluado ( $P > 0.05$ ).

Los valores del estudio están dentro de los parámetros normales citados por Fox *et al.* (2002) el cual reporta valores extremos de 10.71 – 53.57 mg/dL de urea en conejos de Estados Unidos. Los datos obtenidos en el presente estudio fueron concordantes con Verde y Gómez (1987) en Zaragoza España, quienes reportan como datos 30 mg/dL (23.57 – 45), en conejos de la raza Nueva Zelanda. Los datos referidos por Carpenter

(2013) también son concordantes con el presente trabajo siendo el intervalo de 32.14 – 107.14 mg/dL, sin embargo el extremo superior es muy elevado en relación a otros autores y a los datos inferidos en el presente estudio. Harkness *et al.* 2010; Kaneko *et al.* 2008), ofrece el dato referencial de 30.64 mg/dL el cual es similar al obtenido en el presente estudio.

Quesenberry (2012) reporta el intervalo de 27.86 – 62.14 mg/dL de urea sérica para conejos de laboratorio, concordando con el promedio total de los datos obtenidos en el presente estudio. Thrall *et al.* (2012), también reporta datos que son concordantes con los obtenidos en el presente estudio, los que fueron en el intervalo de 30 – 49.28 mg/dL. Sin embargo, los datos obtenidos en el presente estudio fueron bajos en relación con Hubrecht y Kirkwood (2010) quienes reportan datos en el intervalo de 59.26 – 137.81 mg/dL, los cuales son muy elevados en relación con el presente estudio.

Mederith y Redobre (2013), muestran dos intervalos de parámetros bioquímicos de urea sérica los cuales son 54.69 – 136.43 mg/dL y 55.89 – 153.26 mg/dL, estos datos duplican o triplican a los resultados obtenidos en el presente estudio. De manera similar Harcourt (2002), reporta datos en el intervalo de 36.9 – 50.36 mg/dL, siendo estos datos altos para el promedio general obtenido en el presente estudio. Merck (2007), reporta el intervalo de 59.26 – 133.96 mg/dL, siendo los datos reportados altos en relación con los obtenidos en el presente estudio. En conejos, muchos factores fisiológicos influyen en la concentración de urea en sangre.

Las concentraciones de proteína en dieta y la calidad, la retención de alimentos y ritmos diurnos naturales pueden afectar las concentraciones de urea en sangre. El metabolismo de urea del conejo se complica aún más por la utilización de la urea por la microflora cecal durante el catabolismo o durante períodos de excesos en la dieta. Por lo tanto, pequeñas fluctuaciones en las concentraciones de urea en suero son difíciles de interpretar (Varga, 2014).

Los estados alterados en el tracto gastrointestinal, tienden a alterar la urea sérica muy fácilmente; Gascón y Verde (1985) estudiaron conejos gazapos (41 a 51 días de edad) con diarrea ( $53.85 \pm 32.85$  mg/dL) encontrando diferencias significativas en relación con conejos sanos ( $14.87 \pm 2.91$ mg/dL), la causa de esta variación se debió al probable aumento del metabolismo proteico y a alteraciones renales propias de los animales con diarrea, fenómeno que va en relación directa a los niveles séricos de urea (Licois *et al.*, 1978).

**Tabla 20. Valores extremos de concentración de urea en suero sanguíneo de Conejos adaptados a la altura (mg/dL).**

Sexo	Clase	n	Valores extremos	
			Min	Max
Macho	Recría	10	21.76	33.92
	Adulto	10	33.60	49.44
Hembra	Recría	10	21.12	32.32
	Adulto	10	32.32	45.44

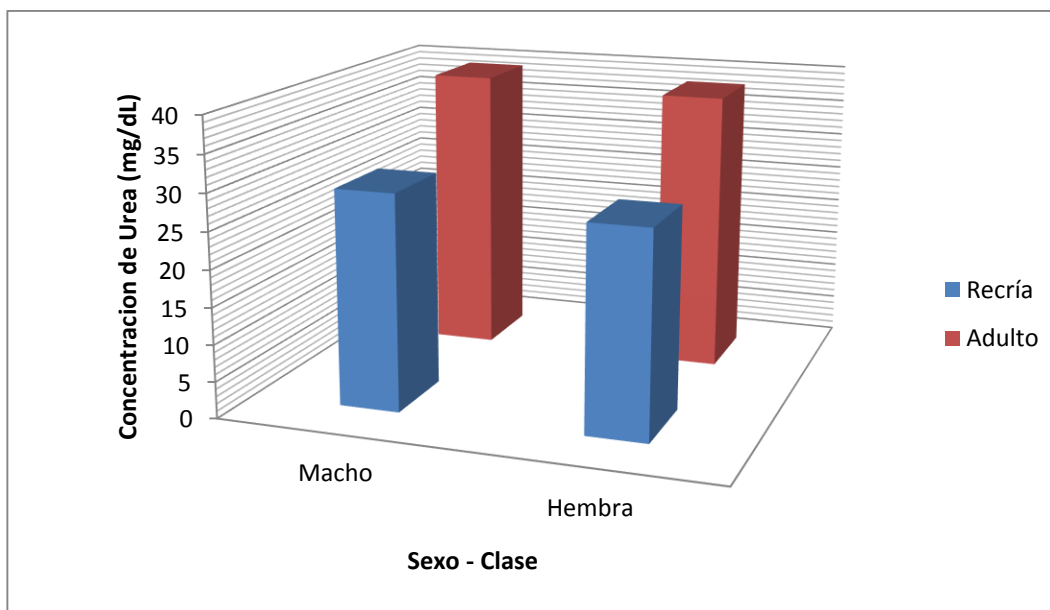
Los valores máximos y mínimos de urea sérica en conejos de altura según sexo y clase (tabla 19), observándose para recría macho y recría hembra, valores mínimos de 21.76 mg/dL y 21.12 mg/dL, respectivamente. Los datos obtenidos, se encontraron similares a Fox *et al.* (2002), los cuales reportan el intervalo de 10.71– 53.57 mg/dL. Sin embargo resultaron bajos para los demás autores citados en el presente estudio. Los valores máximos para recría, fueron de 33.92 mg/dL y 32.32 mg/dL, macho y hembra, respectivamente; siendo similares con Verde y Gómez (1987), quienes reportan 30 mg/dL (23.57 – 45). Thrall *et al.* (2012) que reporta 30 – 49.28 mg/dL; Carpenter (2013) que reportó valores en el intervalo de 32.14 - 107.14 mg/dL.

Sin embargo, los resultados máximos reportados en recría hembra y macho en el presente estudio, se encuentran bajos para los intervalos dados por Harcourt (2002) de 36.9 – 50.36 mg/dL y Varga (2014) que reporta 36.9 – 50.36 mg/dL, los valores más altos registrados fueron

para Merck (2007) que reporta el intervalo entre 59.26 – 133.96 mg/dL, Hubrecht y Kirkwood (2010) quienes reportan 59.26 – 137.81 mg/dL. Los valores mínimos en adultos fueron de 33.60 mg/dL y 32.32 mg/dL, machos y hembras, respectivamente, los datos obtenidos fueron similares a los datos obtenidos en los valores máximos de recría. Los valores máximos en adultos fueron para machos de 49.44 mg/dL y en hembras de 45.44 mg/dL, valores que concuerdan con Fox *et al.* (2002), quien reporta 10.71– 53.57 mg/dL, Carpenter (2013) reporta 32.14 – 107.14 mg/dL, Harcourt (2002) quienes reportan el intervalo entre 36.9 – 50.36 mg/dL, y Thrall *et al.* (2012), quien reporta el valor de 30 – 49.28 mg/dL.

Se observó que los resultados máximos obtenidos en adultos en el presente estudio, están por encima de los resultados obtenidos por Verde y Gómez (1987), quien reporta 30 mg/dL en un intervalo de 23.57 – 45 mg/dL y Kaneko *et al.* (2008) también reportando 30.64 mg/dL. Sin embargo los resultados máximos reportados en el presente estudio en conejos adultos están igualmente por debajo de los datos referidos por Hubrecht y Kirkwood (2010) 59.26 – 137.81 mg/dL; Meredith y Redobre (2013) 54.69 – 136.43 mg/dL y 55.89 – 153.26 mg/dL. Mauren *et al.* (2008), muestra en conejos adultos de la raza Nueva Zelanda y California, una media de  $36,44 \pm 10,66$  mg/dL, con un intervalo de 9,24 a 66,06 mg/dL, siendo similar a los obtenidos en la presente investigación, pero los valores obtenidos denotan mucha variación, en relación a los datos inferidos en el presente estudio.

**Gráfico 2. Gráfico de Cubos que muestra la media de los niveles séricos de Urea expresados en mg/dL en conejos adaptados a la altura.**



En el factor sexo (gráfico 2), los machos presentan niveles relativamente altos de urea sérica ( $39.26 \pm 1.00$ ), en relación con las hembras ( $38.22 \pm 0.60$ ), sin embargo, no existe diferencia estadísticamente significativa ( $P > 0.05$ ); los niveles de urea para algunos autores se muestran relativamente bajos en los adultos machos y hembras los cuales, tienen que ver con la toma de muestras, la cual fue hecha en horas de la mañana, Harcourt (2002), menciona que los niveles de urea varían en relación a los ciclos diurnos, los niveles más altos de urea en sangre se encuentran en la tarde o noche, suceso que se da por la fisiología inherentemente propia de los Lagomorfos.

Spinelli *et al.* (2014) Realizaron el análisis de la concentración sérica de analitos bioquímicos, según la estacionalidad (otoño, invierno, primavera, verano), observando las variaciones en relación el sexo, en conejos gazapos de entre 10 y 12 semanas, siendo machos (otoño  $14.5 \pm 1.2$  mg/dL, invierno  $13.7 \pm 2.8$  mg/dL, primavera  $19.4 \pm 0.05$  mg/dL y verano  $31.0 \pm 5.0$  mg/dL) y hembras (otoño  $19.4 \pm 2.9$  mg/dL, invierno  $13.7 \pm 2.4$  mg/dL, primavera  $21.3 \pm 6.3$  mg/dL y verano  $30.0 \pm 7.0$  mg/dL), tanto hembras como machos aumentaron los niveles de urea en el

verano, sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa, en el factor sexo, siendo bajos en relación con el presente trabajo.

Özkan *et al.* (2012), no encontró diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo en los conejos adultos (24 machos y 16 hembras), de la línea Nueva Zelanda de 8 – 10 meses y 10 – 12 meses, los resultados fueron para machos 68.15 mg/dL (44.17 – 105.96) y para hembras de 69.24 mg/dL (38.16 – 96.1), siendo estos datos altos en relación a los obtenidos en el presente estudio. Por tanto, la tasa de formación de urea es muy dependiente del contenido proteico de la dieta y de la tasa de catabolismo endógeno de las proteínas (BSAVA, 2013).

Para el factor clase, los resultados obtenidos, fueron para recién nacidos  $28.64 \pm 0.63$  y para adultos  $38.74 \pm 0.81$ , los valores obtenidos para adultos fueron mayores a los obtenidos para recién nacidos, lo cual muestra claramente que existe diferencia estadística altamente significativa ( $P \leq 0.01$ ). Salama *et al.* (2015), determina valores relativamente bajos de urea sérica para conejos neonatos de 25, 30 y 35 días (10.60 mg/dL, 11.01 mg/dL y 11.91 mg/dL, respectivamente), determinándose que existe variación entre clases, se pudo observar que los valores más altos los tenían los adultos en relación con los recién nacidos.

Khalid (2013), encontró diferencias estadísticamente significativas en conejos locales (15 conejos), dividiendo tres grupos etarios (tres, cuatro y más de cinco meses de edad), encontrando que la edad influye en los niveles de urea sérica de los conejos locales de Sudan, siendo los conejos de cuatro meses macho y hembra los que presentaban los niveles más altos  $56.35 \pm 4.80$  mg/dL (45.29 – 67.41) y  $37.40 \pm 4.29$  mg/dL (28.37 – 46.43) respectivamente, en relación con los de tres meses macho  $39.57 \pm 4.45$  mg/dL (30.54 – 48.60) y hembra  $34.70 \pm 5.61$  mg/dL (19.06 – 50.34) y más de 5 meses macho  $26.45 \pm 4.80$  mg/dL (15.39 – 37.51) y hembra  $32.10 \pm 4.29$  mg/dL (23.07 – 41.13).



Sin embargo, Olayemi y Nottidge (2007), no encontraron diferencia estadísticamente significativa en la concentración sérica de urea en conejos de la raza Nueva Zelanda, dividiendo dos grupos etarios, conejos jóvenes (4 – 8 semanas) 23.29 mg/dL y adultos (52 – 80 semanas) 32.50 mg/dL, siendo los niveles de urea sérica similares tanto en conejos jóvenes como en conejos adultos de la raza nueva Zelanda. Kaneko *et al.* (2008), menciona que en la mayoría de las especies la urea sérica, puede ser en gran medida influenciada por la nutrición, la edad, los ayunos prolongados, ejercicio físico y los ritmos biológicos. Los niveles dependen de la dieta, la función hepática, la absorción intestinal y el estado de hidratación. Debido a las bacterias cecales y la ingesta de cecotrofos, se observan fluctuaciones de urea en conejos; los niveles son altos durante la tarde – noche (Martorell, 2012).

### 3.8. Ácido Úrico

Los resultados de la concentración de ácido úrico en suero sanguíneo de conejos de altura (mg/dL) se muestra en la tabla siguiente.

**Tabla 21. Concentración de ácido úrico en suero sanguíneo de conejos de altura (mg/dL).**

SEXO	CLASE		Promedio $\pm$ E.E.
	Recría	Adulto	
	$\bar{X} \pm$ E.E.	$\bar{X} \pm$ E.E.	
<b>Macho</b>	1.36 $\pm$ 0.03	2.04 $\pm$ 0.02	1.70 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>
<b>Hembra</b>	1.39 $\pm$ 0.03	1.93 $\pm$ 0.03	1.66 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>
<b>Promedio <math>\pm</math> E.E.</b>	1.38 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup>	1.98 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	1.68 $\pm$ 0.06

El promedio general de la concentración de ácido úrico en suero sanguíneo de conejos de altura (tabla 20), fue 1.68  $\pm$  0.06 mg/dL, para el efecto del factor clase fue de 1.38  $\pm$  0.03 mg/dL en conejos de recría y adultos de 1.98  $\pm$  0.03 mg/dL al análisis estadístico existe diferencia significativa para el parámetro evaluado ( $P \leq 0.05$ ) y para el efecto del factor sexo fueron de 1.70  $\pm$  0.06 mg/dL en machos y de 1.66  $\pm$  0.05 mg/dL en hembras, al análisis estadístico no existe diferencia para el parámetro evaluado ( $P > 0.05$ ).



Se encontró similitud con los valores referidos por Fox *et al.* (2002) quienes reportan valores de 1.0 – 4.3 mg/dL. Siendo altos para los valores reportados por Kaneko *et al.* (2008) 1.18 mg/dL y Thrall *et al.* (2012) en el intervalo de 1.1 – 1.2 mg/dL. Los resultados obtenidos en el presente estudio, no concuerdan con los datos obtenidos por Verde y Gómez (1987) siendo estos, bajos en relación al presente estudio, cuyo promedio fue de 0.18 mg/dL (0.10 – 0.30).

Sin embargo, se encontraron variaciones estadísticamente significativas en las concentraciones de ácido úrico en suero sanguíneo, en relación al momento de la toma de muestras ( $\bar{X} = 0.14 \pm 0.06$  mg/dL, 9:30 hr. y  $\bar{X} = 0.21 \pm 0.10$ , 16:30 hr.), en 72 conejos machos, edad entre 40 – 45 días, existiendo una posible variación en relación a la toma de muestras y los ritmos biológicos, fisiológicos normales en los conejos.

Tărnăuceanu *et al.* (2014), en un estudio de liebres (*Lepus europaeus*) variedad *Pallas* - (24 machos y 31 hembras) y 36 conejos adultos – de la raza Belga gigante (5 machos y 31 hembras), obtuvo para liebres: Hembras  $1.60 \pm 0.65$  mg/dL (0.32 – 5.87), machos  $3.55 \pm 0.86$  mg/dL (0.48 – 6.98) y para conejos raza Belga gigante: Hembras  $1.29 \pm 4.17$  mg/dL (0.73 – 3.44), machos  $2.77 \pm 0.03$  mg/dL (0.75 – 3.80); siendo similares a los obtenidos en el presente estudio, para Liebres y conejos hembras. Sin embargo, los resultados reportados para machos, son altos, en relación al presente estudio. Se muestran variaciones altamente significativas en función de la hora de toma de muestra, siendo los niveles menores por la mañana que por la tarde Verde y Gómez (1987).

**Tabla 22. Valores extremos de concentración de Ácido Úrico en suero sanguíneo de Conejos adaptados a la altura (mg/dL).**

Sexo	Clase	n	Valores extremos	
			Min	Max
Macho	Recría	10	1.07	1.59
	Adulto	10	1.85	2.29
Hembra	Recría	10	1.15	1.67
	Adulto	10	1.70	2.29

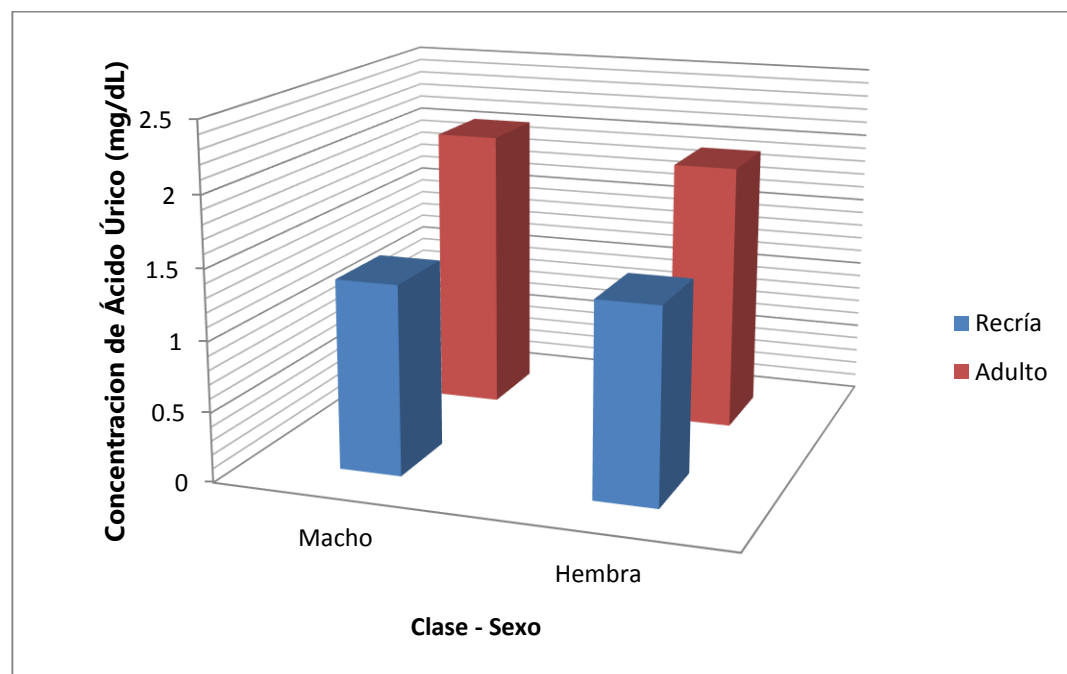
En la tabla 21, se muestran los valores máximos y mínimos según sexo y clase, los valores observados mínimos para recría macho y recría hembra son de 1.15 mg/dL y 1.07 mg/dL, respectivamente. Se observó que las recría hembras tenían niveles de concentraciones de ácido úrico ligeramente altas en relación con los recría machos, sin embargo esa diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ), los valores máximos para recría fueron hembras de 1.67 mg/dL y machos de 1.59 mg/dL.

Sin embargo, los resultados obtenidos por Verde y Gómez (1987), fueron mucho menores a los resultados obtenidos en el presente estudio, a pesar de realizar la toma de muestras en dos horas distintas (9:30 am y 16:30 pm), obtuvo valores de 0.14 mg/dL y 0.21 mg/dL. Barbosa *et al.* (1992), evaluó tipos de instalaciones y su relación con las estaciones del año en conejos de raza Nueva Zelanda blancos de 40 y 70 días de vida, determinando los niveles de ácido úrico y otros compuestos nitrogenados, se encontró variación estadísticamente significativa en el verano, pero esas variaciones no extralimitaron los datos referidos por los autores citados en su investigación. En promedio se obtuvieron con los de 40 días 1.51 mg/dL y de 70 días 1.55 mg/dL.

Los datos obtenidos en su investigación sugieren que son similares a los obtenidos en el presente estudio. Los valores mínimos para adultos fueron de 1.85 mg/dL y 1.70 mg/dL, para macho y hembra,

respectivamente; los valores máximos, para adultos macho y hembra fueron 2.29 mg/dL para ambos sexos. Los cuales igualmente se encuentran con rangos de aceptación en relación con los autores citados en el presente estudio (Fox *et al.*, 2002), reportan el intervalo entre 1.0 mg/dL – 4.3 mg/dL y (Kaneko *et al.*, 2008), quienes reportan 1.18 mg/dL. Sin embargo los datos máximos fueron muy altos por los reportados por Thrall *et al.* (2012), quienes reportan 1.1 – 1.2 mg/dL.

**Gráfico 05. Gráfico de Cubos que muestra la media de los niveles séricos de Ácido Úrico expresados en mg/dL en conejos de altura**



En relación con el factor sexo (gráfico 05), los promedios generales entre sexo, fueron de  $1.70 \pm 0.06$  mg/dL para machos y  $1.66 \pm 0.05$  mg/dL para hembras, en los datos obtenidos, los machos tuvieron la mayor concentración de ácido úrico en suero, sin embargo, no existió diferencia significativa en los parámetros evaluados ( $P > 0.05$ ), similar al estudio realizado por Lopes *et al.* (2005), sobre el efecto de Rutina (un flavonoide proveniente de la planta *Ruta graveolens*, usado para el tratamiento de quilotorax en caninos y felinos) determinó que no había diferencia estadísticamente significativa en los valores de ácido úrico entre conejos hembra y macho, a distintas concentraciones del

mencionado flavonoide. Los datos referidos fueron: Control = Macho (0 días  $0,14 \pm 0,01$  mg/dL; 28 días  $0,13 \pm 0,01$  mg/dL), Hembra (0 días  $0,14 \pm 0,01$  mg/dL; 28 días  $0,15 \pm 0,01$  mg/dL). 20 mg de rutina = Macho (0 días  $0,15 \pm 0,01$  mg/dL; 28 días  $0,12 \pm 0,01$  mg/dL), Hembra (0 días  $0,15 \pm 0,01$  mg/dL; 28 días  $0,11 \pm 0,01$  mg/dL). 40 mg de Rutina = Macho (0 días  $0,14 \pm 0,01$  mg/dL; 28 días  $0,15 \pm 0,01$  mg/dL), Hembra (0 días  $0,14 \pm 0,01$  mg/dL; 28 días  $0,13 \pm 0,01$  mg/dL). 60 mg de Rutina = Macho (0 días  $0,14 \pm 0,01$  mg/dL; 28 días  $0,13 \pm 0,01$  mg/dL), Hembra (0 días  $0,14 \pm 0,01$  mg/dL; 28 días  $0,14 \pm 0,01$  mg/dL), no encontrándose diferencia estadísticamente significativa.

Sin embargo, los datos mostrados son inferiores a los encontrados en el presente estudio. De manera similar, Tărnăuceanu *et al.* (2014), realizó un estudio en 49 liebres – *Lepus europaeus* variedad *Pallas* - (24 machos y 31 hembras) y 36 conejos de la raza Belga gigante (5 machos y 31 hembras), siendo los resultados para liebres: Hembras  $1.60 \pm 0.65$  mg/dL (0.32 – 5.87). Machos  $3.55 \pm 0.86$  mg/dL (0.48 – 6.98). Los resultados obtenidos en conejos de la raza Belga gigante: Hembras  $1.29 \pm 4.17$  mg/dL (0.73 – 12.63). Machos  $2.77 \pm 0.03$  mg/dL (0.75 – 3.80), en el cual, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el factor sexo a nivel de la misma especie. Observándose mediciones normales en los parámetros bioquímicos en conejos de ambas especies (conejo Belga Gigante y liebre *Lepus europaeus pallas*).

En relación con el factor clase, los resultados obtenidos fueron, para adultos de  $1.98 \pm 0.03$  mg/dL y recría de  $1.38 \pm 0.03$  mg/dL, siendo los adultos los que poseen niveles más altos de ácido úrico en contraste con los recrías donde se obtuvieron resultados menores, encontrándose que existe diferencia estadística altamente significativa ( $P \leq 0.01$ ).

Los resultados obtenidos por Verde y Gómez (1987), indican que también ellos tuvieron las mismas conclusiones, donde los animales jóvenes coinciden con las menores concentraciones de ácido úrico en las muestras obtenidas, si bien hay que tener en cuenta que, la

concentración normal de este parámetro en sangre, aumenta con la edad, de tal forma que se han encontrado, en machos y hembras adultas, intervalos que van en el intervalo de 1 – 3 mg/dL (Tărnăuceanu *et al.*, 2014; Fox *et al.*, 2002; Kaneko *et al.*, 2008; Thrall *et al.*, 2012).

Dwayne *et al.* (1991), reportó en conejos “cola de algodón” (genero *Sylvilagus*), niveles de ácido úrico que variaban de acuerdo a la edad, en 79 conejos (23 adultos – 56 jóvenes), encontrando como valor promedio 1.7 mg/dL en un intervalo de 0.4 a 4.8 mg/dL. Comprobándose, que existe variación estadística en relación con la edad, ya que los valores más altos correspondían a los conejos adultos.

## V. CONCLUSIONES

- La concentración de creatinina total sérica en conejos de altura fue de  $0.79 \pm 0.05$  mg/dL; en machos de  $0.83 \pm 0.05$  mg/dL y  $0.75 \pm 0.04$  mg/dL. en hembras ( $P \leq 0.05$ ), en adultos de  $1.06 \pm 0.02$  mg/dL y en recría de  $0.53 \pm 0.01$  ( $P \leq 0.05$ ); el factor clase y sexo influyen en los niveles séricos de creatinina
- La concentración de urea total sérica en conejos de altura fue de  $33.69 \pm 1.08$  mg/dL; en machos  $34.36 \pm 1.14$  y hembras de  $33.02 \pm 1.03$  mg/dL ( $P > 0.05$ ), en recría fue de  $28.64 \pm 0.63$  mg/dL y en adultos  $38.74 \pm 0.81$  mg/dL ( $P \leq 0.05$ ); el factor clase influye en los niveles séricos de creatinina
- La concentración de ácido úrico total sérico en conejos de altura fue de  $1.68 \pm 0.06$  mg/dL, en machos  $1.70 \pm 0.06$  y en hembras de  $1.66 \pm 0.05$  mg/dL ( $P > 0.05$ ); en recría fue de  $1.38 \pm 0.03$  mg/dL y en adultos fue de  $1.98 \pm 0.03$  mg/dL ( $P \leq 0.05$ ); el factor clase influye en los niveles séricos de creatinina

## VI. RECOMENDACIONES

- Al término de la presente investigación, se recomienda proseguir con los estudios de los metabolitos involucrados en el perfil renal, presentes en los conejos adaptados a la altura, considerando estados fisiológicos, (como estados reproductivos, condiciones de estrés), estacionalidad, condiciones alimentarias, condiciones ambientales y de manejo y también su relación con otras especies de lagomorfos o roedores endógenos del Altiplano.
- Se recomienda ampliar el perfil bioquímico sérico de los conejos de altura, con el estudio de los demás metabolitos séricos presentes en conejos (albumina, bilirrubina, calcio, colesterol, globulina, glucosa, fosfatasa alcalina, etc.) y también con parámetros de hematología y citología del conejo adaptado a la altura.
- Se recomienda la realización de estudios de los metabolitos séricos del perfil renal en conejos de altura, con el uso de analizadores de compuestos orgánicos, espectrometría de masas con dilución isotópica como: cromatografía HPLC o de gases.
- Se recomienda el estudio de los metabolitos bioquímicos séricos (creatinina, urea, ácido úrico, albumina, bilirrubina, calcio, colesterol, globulina, glucosa, fosfatasa alcalina, etc.) y sus estados de interacción con sustancias exógenas (por ejemplo, fármacos, alcaloides, toxinas, principios activos y demás) en conejos adaptados a la altura.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Archetti, I., C. Tittarelli, M. Cerioli, R. Brivio, G. Grilli and A. Lavazza. 2008.** Serum Chemistry and Hematology Values in Commercial Rabbits: Preliminary Data from Industrial Farms in Northern Italy. In 9th World Rabbit Congress. Verona, Italy. 1147 – 1152.
- Barbosa, O., C. Scapinello, M. Modenuti, E. Shimauti, E. Yudie é J. Dos Anjos. 1992.** Desempenho de Coelhos da Raça Nova Zelândia Branco, Criado em Diferentes Tipos de Instalações Durante as Estações, do Verão e do Inverno em três Constituintes Bioquímicos. Rev. SOC. BRAS. ZOOT. Vol. 21 N° 05: 797 – 805.
- Blanco, A. 2006.** Química Biológica. Octava Edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires – Argentina.
- Brandc, B. 2013.** Produção de Coelhos. Secretaria de Agricultura e Pecuária. -Governo do Rio de Janeiro – Brasil.
- BSAVA. 2013.** Manual de Diagnostico de Laboratorio en Pequeños Animales. British Small Animal Veterinary Association. Edición 2013. Editorial S. España.
- Carabaño, R. 2003.** Sistemas de Producción de Conejos en Condiciones Intensivas – XXXVII Reunião Anual da SBZ, Viçosa-MG. Departamento de Producción Animal. Madrid. España. Disponible en:  
[http://www.actaf.co.cu/index.php?option=com\\_mtree&task=att\\_download&link\\_id=108&cf\\_id=24](http://www.actaf.co.cu/index.php?option=com_mtree&task=att_download&link_id=108&cf_id=24). Fecha de acceso 10/08/2015.
- Cardellá, L. y R. Hernández. 2002.** Bioquímica Médica. Tomo III. Primera Edición. Editorial Ciencias Médicas. La Habana – Cuba.
- Carpenter, J. 2013.** Exotic Animal Formulary. Fourth Edition. ELSEVIER INC. Missouri, United States of America.
- CENAGRO. 1994.** Censo Nacional Agropecuario de 1994. Disponible en:  
<http://proyectos.inei.gob.pe/CenagroWeb/?id=banner> Fecha de acceso: 15 de abril del 2015.
- CENAGRO. 2012.** Censo Nacional Agropecuario de 2012. Disponible en:  
<http://censos.inei.gob.pe/Cenagro/redatam/>. Fecha de acceso: 15 abril del 2015.



- Díaz, M., M. Chueca, R. Güell y S. Ventura. 2013.** Interferencias en la Medición de Creatinina. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Pag. 33 – 42 En: Comité Científico Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos. Barcelona – España.
- Diez-De-Los-Ríos, M., R. Montañés y S. Gràcia. 2012.** Estandarización de los Procedimientos de Medida de Creatinina: Estado Actual. Rev Lab Clin. Vol 5 N°2:87-101. España.
- Dos Santos, M. 2001.** Estudio del Metabolismo Energético Muscular y de la Composición Corporal de Atletas por Métodos no Destructivos. Facultat de Ciències – Departament de Bioquímica i Biologia Molecular – Universitat Autònoma de Barcelona – (Cerdanyola del Valles) Barcelona – España.
- Dukes, H y J. Swenson. 1983.** Fisiología de los Animales Domésticos. 4ta edición. Editorial Aguilar. Madrid, España.
- Dwayne, A., W. Lepitzki and A. Woolf. 1991.** Hematology and Serum Chemistry of Cottontail Rabbits of Southern Illinois. Journal of Wildlife Diseases. Vol. 27 N°4: 643-649. Illinois, United States of America.
- EMBRATER - EMBRAPA. 1980.** Sistema de produção para coelhos. Empresa Brasileira de Assistência Técnica e Extensão Rural e Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Boletim Técnico N° 258. Ministério da Agricultura. Belo Horizonte – Brasil, setembro 1980.
- Feduchi, E., I. Blasco, C. Romero, E. Yáñez, y C. García-Hoz. 2010.** Bioquímica: Conceptos esenciales. Primera Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- Fowler, W. and D. Zinkl. 1989.** Referent ranges for hematologic and serum biochemical values in Llamas (*Lama Glama*). Journal of Veterinary Research.
- Fox, G., L. Anderson, F. Loew and F. Quimby. 2002.** Laboratory Animal Medicine. Second Edition. Academic Press An Imprint of Elsevier. United States of America.

- Frandsen, R., W. L. Wilke, and A. D. Fails. 2009.** Anatomy and Physiology of Farm Animals. Seventh Edition. Wiley – Blackwell. Colorado, United States.
- Gaw, A., R. Cowan, D. O'Reilly, M. Stewart, y J. Shepherd. 2000.** Bioquímica Clínica. Segunda Edición. Editorial ELSEVIER S. A. Madrid España.
- Gascón, M. y M. Verde. 1985.** Estudio de Algunos Parámetros Séricos en Conejos con Diarrea. Rev. Bol. Cun. Vol. VIII, N° 31,3: 33 – 35. Disponible en [http://www.magrama.gob.es/ministerio/pags/biblioteca/revistas/pdf\\_CUNI%2FCUNI\\_1985\\_031\\_completa.pdf](http://www.magrama.gob.es/ministerio/pags/biblioteca/revistas/pdf_CUNI%2FCUNI_1985_031_completa.pdf); fecha de acceso: 22 de marzo del 2015.
- Harcourt, F. 2002.** Textbook of rabbit medicine. First edition. Reed Educational and Professional Publishing Ltd. London, United Kingdom.
- Harkness, J., P. Turner, S. Vande, and C. Wheler. 2010.** Biology and Medicine of Rabbits and Rodents. Fifth Edition. Blackwell Publishing. Iowa, United States of America.
- HARPER. 2013.** Bioquímica Ilustrada. Vigésimo Novena Edición. McGraw – Hill Editores S.A de C.V. México.
- Hernando, L. 2008.** Nefrología Clínica. Tercera Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid – España.
- Hesse, A., and R. Neiger. 2009.** A Colour Handbook of Urinary Stones in Small Animal Medicine. First Edition. Manson Publishing/The Veterinary Press. United States of America.
- Hewitt, C., D. Innes, J. Savory and M. Wills. 1989.** Normal Biochemical and Hematological Values in New Zealand White Rabbits. CLIN. CHEM. Vol. 35 N° 8: 1777 – 1779.
- Hickman, C., L. Roberts and A. Larson. 2001.** Integrated Principles of Zoology. Eleventh Edition. McGraw-Hill Publisher. New York, United States of America.
- Horton, R., A. Moran, G. Scrimgeour, M. Perry y D. Rawn. 2008.** Principios de Bioquímica. Cuarta Edición. Editorial Pearson Education. México.

- Hubrecht, R. and J. Kirkwood. 2010.** The UFAW Handbook on: The Care and Management of Laboratory and Other Research Animals. Eighth Edition. WILEY – BLACKWELL Publication. United Kingdom.
- Jabary, N., D. Martín, M. Muñoz, M. Santos, J. Herruzo, R. Gordillo y J. Bustamante. 2006.** Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. Revista Nefrología. Vol: 26. N° 1: 64 – 73. España.
- Khalid, M. 2013.** Age and Sex Effects on Blood Biochemical Profile of Local Rabbits in Sudan. Wayamba J. Anim. Sci. Vol. 5: 548 – 553. Sri Lanka.
- Kaneko, J., J. Harvey and M. Bruss. 2008.** Clinical Biochemistry of Domestic Animals. Sixth Edition. Elsevier Inc. California United States of America.
- Kelley, W. and I. Meyer. 1978.** Uric Acid: Handbook of Experimental Pharmacology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Vol 51. Germany. Disponible en:  
[https://books.google.com.pe/books?id=csfqCAAAQBAJ&pg=PR5&lpg=PR5&dq=uric+acid+william+kelly&source=bl&ots=ULGWLI5NEJ&sig=AuPpFEMJ9fEA3MURnozIM-8wAaMw&hl=es&sa=X&ved=0CDYQ6AEwA2oVChMI7ur\\_uKazyAIVQtOACH1YyQ9f#v=onepage&q=uric%20acid%20william%20kelly&f=false](https://books.google.com.pe/books?id=csfqCAAAQBAJ&pg=PR5&lpg=PR5&dq=uric+acid+william+kelly&source=bl&ots=ULGWLI5NEJ&sig=AuPpFEMJ9fEA3MURnozIM-8wAaMw&hl=es&sa=X&ved=0CDYQ6AEwA2oVChMI7ur_uKazyAIVQtOACH1YyQ9f#v=onepage&q=uric%20acid%20william%20kelly&f=false), fecha de acceso: 05 de octubre del 2015.
- Lebas, F., P. Coudert, H. De Rochambeau y R. Thébault. 1996.** EL CONEJO: Cría y patología. Colección FAO: Producción y sanidad animal N° 19.
- LEHNINGER. 2007.** Principios de Bioquímica. Quinta Edición. Editorial Omega. España.
- Licois, D., P. Coudert and P. Mongin. 1978.** Changes in Hydromineral Metabolism in Diarrhoeic Rabbits: Study of the Modifications of Electrolyte Metabolism. Annales de Recherches Vétérinaires, Vol 9 N° 3: 453-464.
- Lopes, R., T. T. Oliveira, T. Nagem, L. Lima, M. Leão e E. Lima. 2005.** Efeito de diferentes doses de rutina sobre as concentrações de

- albumina, creatinina, uréa e ácido úrico no soro de coelhos. Rev. Bras. Farm., Vol. 86 N°1: 35 – 38.
- Martorell, J. 2012.** Clinical pathology in rabbits. How to interpret an analysis. In Proc of the Southern European Veterinary Conference and Congreso Nacional de AVEPA. Barcelona, España.
- Mathews, C., K. Van Holde y K. Ahern. 2002.** Bioquímica. Tercera Edición. Editorial Pearson S. A. Madrid, España.
- Mauren, E., L. Anjos, R. Marinho, B. Carolina e M. De Oliveira. 2008.** Concentração Sérica de Fosfatase Alcalina, Gama-Glutamil Transferase, Uréa e Creatinina em Coelhos (*Oryctolagus cuniculus*). Em: Ciência Animal Brasileira, Vol. 9, N° 1: 251-255.
- Mayer, J. and T. Donnelly. 2013.** Clinical Veterinary Advisor: Birds and exotic pets. Publishing House Elsevier Saunders. United States of America.
- McKee, T. y J. McKee. 2003.** Bioquímica: La Base Molecular de la Vida. Primera Edición (Español). Editorial McGraw-Hill/Interamericana de S.A.U. Madrid, España.
- McNitt, J., N. Patton, S. Lukefahn and F. Cheecke. 2013.** Rabbit Production. 9th Edition. Interstate Publishers, Inc. United States of America.
- MERCK. 1988.** El Manual Merck de Veterinaria. Tercera Edición. Editorial Centrum. Madrid, España.
- MERCK. 2007.** EL Manual Merck de Veterinaria. Sexta Edición. Editorial Oceano/Centrum. Barcelona, España
- Meredith, A. and S. Redrobe (Eds). 2013.** Manual de animales exóticos. BSAVA: British Small Veterinary Association. Cuarta Edición. Ediciones S. Madrid, España.
- Morag, K. 2002.** Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Biochemistry and Haematology. Second Edition. Blackwell Science Ltd. London.
- Mujica, E. 1997.** Los Andenes de Puno en el contexto del Proceso histórico de la cuenca Norte del Titicaca. En Simposio Conservación y Abandono de Andenes. Lima, Universidad Nacional Agraria. La Molina. Disponible en: <http://www.condesan.org/memoria/SOWA0297.pdf> fecha de acceso: 30 de marzo del 2015.

- Müller, W. 2008.** Bioquímica: Fundamentos para la Medicina y las Ciencias de la Vida. Primera Edición. Editorial Reverté. Barcelona, España.
- Olayemi, F. and H. Nottidge. 2007.** Effect of Age on the Blood Profiles of the New Zealand Rabbit in Nigeria. African Journal of Biomedical Research, Vol. 10: 73 – 76.
- Özkan, C., A. Kaya and Y. Akgül. 2012.** Normal values of haematological and some biochemical parameters in serum and urine of New Zealand White rabbits. World Rabbit Sci. 20: 253 - 259
- Pacheco, D. 1996.** Bioquímica Estructural y Aplicada a la Medicina. Primera Edición. IPN – Dirección de Publicaciones. México.
- Perazzi, B. y M. Angerosa. 2011.** Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular. Acta Bioquím Clín Latinoam. Vol 45 N° 2: 265-272.
- Quesenberry, K. and J. Carpenter. 2012.** Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine And Surgery. Third Edition. Elsevier Inc. United States of America.
- Riverón, S., R. Ponce de León, L. Reinaldo, A. Clavijo y Y. Clavijo. 2003.** Manejo y Explotación del Conejo. Sociedad Cubana de Cunicultura y Cuycultura. Cuba.
- Sacristán, A., F. Castejón, L. De La Cruz, F. Gonzáles, M. Murillo y G. Saino. 1995.** Fisiología veterinaria. Editorial Interamericana McGraw- Hill. Madrid. España.
- Salama, M, W. Morsy, R. Mohamed, M. Eltholth and S. El-Midany. 2015.** Effect of weaning age and housing model on feed intake, growth performance, hemato – biochemical parameters and economic efficiency of post weaning New Zealand White rabbits. Alexan Journ of Vet Sci. Vol 46: 48-56. Egypt.
- SEDARPA. 2003.** “Manual para la crianza de conejos”. Secretaria de Desarrollo Agropecuario, Rural, Forestal y Pesca. – Gobierno del Estado de Veracruz – México.
- SENAMHI. 2015.** Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología. Pronóstico climático. Disponible en: <http://www.senamhi.gob.pe>. Fecha de acceso: 30 de octubre del 2015.

- Shimada, A. 2003.** Nutrición animal. Primera edición. Editorial Trillas S.A.C. México DF. México.
- Spinelli, M., R. José da Cruz, C. Marques dos Santos, M. Coutinho e S. Blanes. 2014.** Estudo da variação sazonal dos parâmetros bioquímicos de roedores e lagomorfos do Biotério da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Rev. Bras. Med. Vet., Vol 36 N°2:219-225.
- Stevenson, A. y C. Rutgers. 2007.** Manejo nutricional de la urolitiasis canina. En: Enciclopedia de la Nutrición Clínica Canina. P. Pibot, V. Biourge y D. Elliott (Eds.). International Veterinary Information Service, Ithaca NY.
- Suckow, M., K. Stevens and R. Wilson. 2012.** The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and other Rodents. First edition. Elsevier Inc. London, United Kingdom.
- Tărnăuceanu, G., C. Pop and P. Boișteanu. 2014.** An Investigation into Biochemical Profile of Blood Harvested from Rabbits (Belgian Giant Breed) and Hares (*Lepus Europaeus Pallas*). University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Iasi. Seria Zootehnie, vol. 61: 65 – 69. Iasi, Romania.
- Thrall, M., G. Weiser, R. Allison and T. Campbell. 2012.** Veterinary Hematology and Clinical Chemistry. Second Edition. Wiley – Blackwell Inc. Iowa United States of America.
- Varga, M. 2014.** Rabbit Medicine. Second Edition. Elsevier Publisher. United States of America.
- Verde, M. y J. Gómez. 1987.** Parámetros Sanguíneos de Interés Clínico en Conejos Normales. Rev. Bol. Cun. Vol. I, N°38,2: 40 – 47. Disponible en <http://dialnet.unirioja.es/servlet/revista?codigo=12368>; fecha de acceso: 22 de marzo del 2015.
- Villiers, E. and L. Blackwood (Eds). 2007.** Manual of Canine and Feline Clinical Pathology. British Small Veterinary Association. Second Edition. Wiley Inc. United Kingdom.
- Zevallos, D. 1978.** El conejo, su cría y explotación. Tomo I. Editorial Iberia S. A. Lima Perú.

## VIII. ANEXOS

**Anexo 1: Niveles sanguíneos de creatinina según sexo y clase en conejos de altura (mg/dL).**

Nro.	EDAD		SEXO	
	RECRÍA	ADULTO	HEMBRA	MACHO
1	0.55	0.92	0.55	0.57
2	0.53	0.84	0.53	0.54
3	0.48	1.15	0.48	0.58
4	0.56	1.10	0.56	0.49
5	0.44	0.94	0.44	0.52
6	0.48	1.12	0.48	0.49
7	0.47	0.81	0.47	0.52
8	0.54	1.02	0.54	0.57
9	0.55	1.03	0.55	0.49
10	0.54	1.02	0.54	0.58
11	0.57	0.96	0.92	0.96
12	0.54	1.28	0.84	1.28
13	0.58	1.19	1.15	1.19
14	0.49	1.22	1.10	1.22
15	0.52	0.95	0.94	0.95
16	0.49	1.09	1.12	1.09
17	0.52	1.03	0.81	1.03
18	0.57	1.25	1.02	1.25
19	0.49	1.30	1.03	1.30
20	0.58	1.03	1.02	1.03
PROM	0.53	1.06	0.75	0.83
DS	0.04	0.14	0.26	0.32
EE	0.01	0.02	0.04	0.05
CV	7.94	13.11	34.62	38.28
MAX	0.58	1.30	1.15	1.30
MIN	0.44	0.81	0.44	0.49

**Anexo 2: Niveles sanguíneos de urea según sexo y clase en conejos de altura (mg/dL).**

Nro.	EDAD		SEXO	
	RECRÍA	ADULTO	HEMBRA	MACHO
1	31.52	36.32	31.52	29.28
2	31.84	38.72	31.84	28.00
3	26.40	33.92	26.40	22.88
4	31.04	45.44	31.04	32.16
5	32.32	37.76	32.32	30.40
6	28.80	32.32	28.80	33.92
7	27.52	37.76	27.52	32.00
8	23.84	40.32	23.84	21.76
9	21.12	41.92	21.12	32.00
10	23.84	37.76	23.84	32.16
11	29.28	40.64	36.32	40.64
12	28.00	49.44	38.72	49.44
13	22.88	49.44	33.92	49.44
14	32.16	37.76	45.44	37.76
15	30.40	34.72	37.76	34.72
16	33.92	33.76	32.32	33.76
17	32.00	35.52	37.76	35.52
18	21.76	44.00	40.32	44.00
19	32.00	33.60	41.92	33.60
20	32.16	33.76	37.76	33.76
PROM	28.64	38.74	33.02	34.36
DS	4.02	5.10	6.52	7.24
EE	0.63	0.81	1.03	1.14
CV	14.02	13.17	19.76	21.06
MAX	33.92	49.44	45.44	49.44
MIN	21.12	32.32	21.12	21.76



**Anexo 3: Niveles sanguíneos de urea según sexo y clase en conejos de altura (mg/dL).**

Nro.	EDAD		SEXO	
	RECRÍA	ADULTO	HEMBRA	MACHO
1	1.591	2.294	1.591	1.147
2	1.517	1.776	1.517	1.147
3	1.184	1.961	1.184	1.591
4	1.147	1.850	1.147	1.443
5	1.406	1.702	1.406	1.406
6	1.221	1.887	1.221	1.406
7	1.369	1.850	1.369	1.554
8	1.665	2.109	1.665	1.073
9	1.443	1.998	1.443	1.406
10	1.369	1.850	1.369	1.443
11	1.147	1.887	2.294	1.887
12	1.147	2.109	1.776	2.109
13	1.591	2.109	1.961	2.109
14	1.443	1.924	1.850	1.924
15	1.406	1.887	1.702	1.887
16	1.406	2.220	1.887	2.220
17	1.554	2.035	1.850	2.035
18	1.073	1.850	2.109	1.850
19	1.406	2.294	1.998	2.294
20	1.443	2.035	1.850	2.035
PROM	1.38	1.98	1.66	1.70
DS	0.17	0.17	0.32	0.38
EE	0.03	0.03	0.05	0.06
CV	12.41	8.41	19.41	22.42
MAX	1.67	2.29	2.29	2.29
MIN	1.07	1.70	1.15	1.07



**Anexo 4: Análisis de variancia de los niveles séricos de creatinina**

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
EDAD	1	2.89444000	2.89444000	336.63	<.0001
SEXO	1	0.06084000	0.06084000	7.08	0.0116
EDAD*SEXO	1	0.03249000	0.03249000	3.78	0.0598

R-Square	Coeff Var	Root MSE	URE Mean
0.906123	11.68585	0.092727	0.793500

Tukey Grouping	Mean	N	EDAD
A	1.06250	20	2
B	0.52450	20	1

Tukey Grouping	Mean	N	SEXO
A	0.83250	20	2
B	0.75450	20	1

Level of EDAD	Level of SEXO	-----URE-----		
		N	Mean	Std Dev
1	1	10	0.51400000	0.04221637
1	2	10	0.53500000	0.03807887
2	1	10	0.99500000	0.11549411
2	2	10	1.13000000	0.13349990

**Anexo 5: Análisis de variancia de los niveles séricos de acido úrico**

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
EDAD	1	1020.908160	1020.908160	46.99	<.0001
SEXO	1	17.848960	17.848960	0.82	0.3708
EDAD*SEXO	1	0.876160	0.876160	0.04	0.8420

The SAS System

R-Square	Coeff Var	Root MSE	URE Mean
0.570665	13.83469	4.661185	33.69200

Tukey Grouping	Mean	N	EDAD
----------------	------	---	------



A	38.744	20	2
B	28.640	20	1
Tukey Grouping			
	Mean	N	SEXO
A	34.360	20	2
A			
A	33.024	20	1

The ANOVA Procedure

Level of EDAD	Level of SEXO	-----URE-----		
		N	Mean	Std Dev
1	1	10	27.8240000	3.94554939
1	2	10	29.4560000	4.12322204
2	1	10	38.2240000	3.77157556
2	2	10	39.2640000	6.33352140

**Anexo 6: Análisis de variancia de los niveles séricos de urea**

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
EDAD	1	3.65964503	3.65964503	129.19	<.0001
SEXO	1	0.01509322	0.01509322	0.53	0.4701
EDAD*SEXO	1	0.04685402	0.04685402	1.65	0.2066

R-Square	Coeff Var	Root MSE	URE Mean
0.784921	10.02492	0.168306	1.678875

Tukey Grouping			
	Mean	N	EDAD
A	1.98135	20	2
B	1.37640	20	1

Tukey Grouping			
	Mean	N	SEXO
A	1.69830	20	2
A			
A	1.65945	20	1

Level of EDAD	Level of SEXO	-----URE-----		
		N	Mean	Std Dev
1	1	10	1.39120000	0.17196046
1	2	10	1.36160000	0.17770275
2	1	10	1.92770000	0.17218146
2	2	10	2.03500000	0.15004148