

Quimioprofilaxis de la paratuberculosis: prueba de campo

D. Pravettoni*
M.Re*
G. Belletti*
N. Arrigoni**
S. Carli***
A Belloli*

La erradicación de la paratuberculosis en una ganadería infectada es una operación muy compleja tanto por las dificultades de manejo como por su coste económico (Hutchinson, 1996).

El alejamiento de los bovinos afectados y de los terneros nacidos de madres infectas, conjuntamente con las indispensables medidas higiénicas, produce frecuentemente una reducción del número de animales de cría. Poder sostener la eliminación de los adultos infectos con una intervención quimioprofiláctica, capaz de suprimir la infección en los terneros y/o protegerlos de la infección, podría disminuir las dificultades de un plan de erradicación de la enfermedad y permitir la programación de un plan de cría.

El objetivo de este estudio es comprobar en campo la posibilidad de utilizar un programa de quimio profilaxis frente a *Mycobacterium paratuberculosis*.

El programa de quimio profilaxis se basa sobre los resultados de experiencias anteriores en las cuales se han suministrado asociaciones de antibacterianos como rifampicina, estreptomycinina y piracinamida, en los terneros infectados experimentalmente (Belloli et al., 1990; Belloli et al., 1991; Belloli et al., 1992; Belloli et al., 1994; Villa et al., 1998).

La rifampicina es un antibiótico con significativa actividad anti-tubercular, es-



tá caracterizada por su alta liposolubilidad que mejora su capacidad de distribución a los tejidos y líquidos orgánicos. La rifampicina supera con facilidad las membranas celulares y alcanza concentraciones terapéuticamente eficaces también frente a microorganismos localizados en sede intracelular (Hardman & Limbird, 2001; Gialdrone & Grassi, 1991; Prescott & Baggot, 1996; Adams, 2001).

La estreptomycinina es un antibiótico aminoglicosídico, con actividad antibiótica frente a aerobios Gram negativos y Gram positivos y frente a *M. Tuberculosis*. Tiene una liposolubilidad reducida que no le permite ser absorbido por la pared intestinal después de su administración oral y limita su utilidad en el control y cura de las infecciones localizadas en sede intestinal (Prescott & Baggot, 1996; Adams, 2001).

La piracinamida es un antibiótico de síntesis eficaz en el control de la multiplicación de las micobacterias. Este fármaco ha sido utilizado en el tratamiento de infecciones tuberculares inducidas experimentalmente en el ratón (Reynolds, 1989) y en el control de la tuberculosis en el hombre (ciclos de tratamientos de corta duración) (Acocella,

1984; Acocella et al., 1985; Reynolds, 1989). Gracias a su elevada liposolubilidad, la piracinamida supera con facilidad las membranas biológicas y ejerce su actividad bactericida también en sede intracelular. Después de su administración por vía oral el fármaco se absorbe bien en el intestino (Prescott & Baggot, 1996; Adams, 2001).

En el hombre la asociación de estos tres fármacos ha sido utilizada con éxito en el control de las infecciones de micobacterias (Rastogi, 1992) y encuentra justificación en la complementariedad de sus características dinámicas y cinéticas: mientras la rifampicina es útil y eficaz frente a las micobacterias localizadas en sede intra y extra celular, la estreptomycinina puede desarrollar su acción solo en sede extracelular y la piracinamida sobretodo en sede intracelular donde se pueden encontrar valores de pH menores a 6, esenciales para el alcanzar de su actividad antibiótica.

Materiales y métodos

Animales:

60 terneras de raza frisona italiana nacidas en una granja de bovinas de leche con 650 animales (300 vacas y 350 entre novillas y terneros), que se había apuntado voluntariamente a un plan de control de la infección paratubercular.

* Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie – Sezione di Clinica Medica Veterinaria

** Istituto Zooprofilattico dell'Emilia e della Lombardia

*** Dipartimento di Scienze e Tecnologie Veterinarie per la Sicurezza Alimentare

La investigación de la duración de 3 años, ha empezado con el nacimiento de los terneros y se ha acabado cuándo los animales producían leche.

Al principio del estudio todos los animales superiores a 15 meses de edad fueron sometidos a un examen serológico (test ELISA) anti *M. paratuberculosis* y a un examen de las heces (cultivo fecal) por el crecimiento de *M. paratuberculosis*.

Las 60 terneras, utilizadas en la prueba han sido divididas en dos grupos:

Grupo control

Las primeras 30 terneras, nacidas en la ganadería desde el principio de la investigación.

Grupo tratado

Las 30 terneras nacidas después de las terneras control.

Todos los 60 terneros han sido colocados desde el nacimiento hasta los 50 días de edad, en boxes particulares; después del destete en grupos de 10 animales cada uno.

Se han obtenido 6 boxes divididos en:

3 boxes (animales 1-30): grupo control

3 boxes animales (31-60): animales tratados

Los animales tratados a partir del nacimiento tomaban dosis diarias orales de la asociación derifampicina, estreptomina y piracinamida respectivamente pares a 30, 25, 50 mg/kg.

El tratamiento quimioprofiláctico ha sido realizado de continuo por 7 meses en los terneros del grupo 4 (31-40), por 6 meses en el grupo 5 (41-50) y por 5 meses en el grupo 6 (51-60).

En los primeros 50 días los fármacos han sido suministrados como gragea (rifampicina) y como polvo para disolverlo en la leche (estreptomina y piracinamida).

Después del destete se han suministrado los fármacos como pellets, repartidos antes de la ración diaria, en cantidad suficiente para asegurar la ingesta de la dosis asignada

Se ha calculado el peso de los terneros siguiendo el esquema siguiente:

Terneros	desde el nacimiento a 30 días	kg	50
Terneros	de 31 días a 60 días	kg	70
Novillas	de 61 días a 90 días	kg	90
Novillas	de 91 días a 120 días	kg	110
Novillas	de 121 días a 150 días	kg	130
Novillas	de 151 días a 180 días	kg	150
Novillas	de 181 días a 210 días	kg	170

Tabla 1. Examen hematológico y hematoquímico

Análisis	Método
Urea	Reflectometría
Creatinina	Reflectometría
Glucosa	Reflectometría
Bilirrubina total	Colorimetría método Jendrassik
γ-GT	Cinético colorimétrico
AP	Cinético colorimétrico
Sodio	Fotometría a llama
Potasio	Fotometría a llama
Calcio	Colorimetría a la o-cresoltaleina
Fósforo	Colorimetría al molibdeno
Magnesio	Colorimetría al calmagite
Proteínas totales	Biureto
Albumina	Verde de bromocresol
Cloro	Colorimetría directa
Hierro	Colorimetría al ferene
Hematocrito	Centrifugación por microhematocrito
G.R.	Cuenta glóbulos a impedancia
G.B.	Cuenta glóbulos a impedancia
Hemoglobina	Cianmetaemoglobina

El colectivo de los 60 animales ha sido sometido:

- Examen clínico diario
- Examen hematológico y hematoquímico (**tabla 1**) una vez al mes durante 7 meses
- Análisis de heces (examen microscópico y cultivo fecal)
 - a) Los exámenes microscópicos en búsqueda de parásitos han sido realizados a los 3, 6 y 9 meses de edad
 - b) El primer cultivo fecal para la búsqueda de *M. paratuberculosis* ha sido realizado en todos los 60 animales a los 8-9 meses de edad, o sea, a 30 días de la suspensión del tratamiento farmacológico a los 30 terneros tra-

Tabla 2. Grupo control

Cultivo fecal para *Mycobacterium paratuberculosis*

Columna izquierda: resultado del examen hecho en las madres

Columna derecha: resultado del examen, hecho cada 6 meses, en los animales tratados:

terneros n. 1-10 = grupo 1

terneros n. 11-20 = grupo 2

terneros n. 21-30 = grupo 3

Madres							Terneros						
Nº vaca	Cultivo fecal						Nº ternero	Fecna nacimiento	Cultivo fecal				
	1º	2º	3º	4º	5º	6º			1º	2º	3º	4º	5º
1	P						1	05-01-98	P				
2	N	N	N	N	N	N	2	07-01-98	N	N	N	N	P
3	N	N	N	N	N	N	3	08-01-98	N	N	N	N	N
4	N	N	N	N	N	N	4	08-01-98	N	N	N	N	N
5	N	N	N	N	N	N	5	09-01-98	N	P			
6	N	N	N	N	N	N	6	09-01-98	N	N	N	N	N
7	P						7	12-01-98	N	N	N	N	N
8	P						8	24-01-98	N	N	N	N	P
9	P						9	25-01-98	N	N	N	N	P
10	N	N	N	N	N	N	10	27-01-98	N	N	N	N	P
11	P						11	29-01-98	N	N	N	N	N
12	P						12	29-01-98	N	N	N	N	N
13	P						13	02-02-98	N	P			
14	P						14	04-02-98	P				
15	N	N	N	N	N	N	15	04-02-98	N	N	N	N	N
16	P						16	05-02-98	N	N	N	N	N
17	N	N	N	N	N	N	17	07-02-98	P				
18	N	N	N	N	N	N	18	08-02-98	N	N	N	N	N
19	P						19	10-02-98	N	N	N	N	N
20	P						20	11-02-98	N	P			
21	N	N	N	N	N	N	21	12-02-98	P				
22	N	N	N	N	N	N	22	17-02-98	N	N	N	N	N
23	N	N	N	N	N	N	23	20-02-98	N	N	N	P	
24	P						24	21-02-98	N	N	N	N	N
25	P						25	24-02-98	N	N	N	N	N
26	N	P					26	25-02-98	N	N	N	N	N
27	P						27	26-02-98	P				
28	N	N	N	N	N	N	28	01-03-98	N	N	N	N	N
29	N	N	N	N	N	N	29	01-03-98	N	N	N	N	N
30	N	N	N	N	N	N	30	03-03-98	N	N	N	N	N

Leyenda:

- Madres:**
 columna 1: tomas realizadas al principio del estudio
 columna 2-6: tomas realizadas cada 6 meses
- Terneros:**
 columna 1: toma realizada 30 días después de la suspensión de los fármacos a los terneros 31-60.
 columna 2-5: tomas realizadas cada 6 meses
- P = Positivo; N = Negativo

Tabla 3. Animales tratados

Cultivo fecal para *Mycobacterium paratuberculosis*

Columna izquierda: resultado del examen hecho en las madres

Columna derecha: resultado del examen, hecho cada 6 meses, en los animales tratados:

n° 31 – 40 por 7 meses = grupo 4

n° 41 – 50 por 6 meses = grupo 5

n° 51 – 60 por 5 meses = grupo 6

Madres							Terneros						
N° vaca	Cultivo fecal						N° ternero	Fecha nacimiento	Cultivo fecal				
	1°	2°	3°	4°	5°	6°			1°	2°	3°	4°	5°
31	N	N	N	P			31	04-03-98	N	N	N	N	N
32	P						32	04-03-98	N	N	N	N	N
33							33	06-03-98	N	N	N	N	N
34	N	N	N	N	N	N	34	12-03-98	N	N	N	N	N
35	N	P					35	18-03-98	N	N	N	N	N
36	N	N	N	N	N	N	36	19-03-98	N	N	N	N	N
37	N	N	N	N	N	N	37	21-03-98	N	N	N	N	N
38	N	P					38	21-03-98	N	N	N	N	N
39	N	P					39	28-03-98	N	N	N	N	N
40	N	N	N	N	N	N	40	03-04-98	N	N	N	N	N
41	P						41	05-03-98	N	N	N	N	N
42	N	N	N	N	N	N	42	10-04-98	N	N	N	P	
43	N	P					43	10-04-98	N	N	N	N	N
44	N	N	N	N	N	N	44	13-04-98	N	N	N	N	N
45	N	P					45	14-04-98	N	N	N	N	N
46	N	N	N	N	N	N	46	16-04-98	N	N	N	N	N
47	N	N	N	N	N	N	47	18-04-98	N	P			
48	N	P					48	23-04-98	N	P			
49	P						49	22-04-98	N	N	N	N	N
50	N	N	N	N	N	N	50	27-04-98	N	N	N	N	N
51	N	P					51	27-04-98	N	N	N	N	N
52	P						52	29-04-98	N	N	N	P	
53	N	N	N	N	N	N	53	29-04-98	N	N	N	N	N
54	N	N	N	N	N	N	54	04-05-98	P				
55	N	N	N	N	N	N	55	05-05-98	N	N	N	N	N
56	N	N	N	N	N	N	56	07-05-98	N	N	N	N	N
57	N	N	N	N	N	N	57	07-05-98	N	N	N	N	N
58	P						58	09-05-98	N	N	N	N	N
59	N	P					59	09-05-98	P				
60	N	P					60	11-05-98	N	N	N	N	N

Legenda:
Madres:
 columna 1: tomas realizadas al principio del estudio
 columna 2 – 6: tomas realizadas cada 6 meses
Terneros:
 columna 1: toma realizada 30 días después de la suspensión de los fármacos a los terneros 31 – 60.
 columna 2 – 5: tomas realizadas cada 6 meses
P = Positivo; N = Negativo

datos. Tras lo cual el cultivo fue realizado cada 6 meses hasta la primera lactación.

Resultados

Los resultados de la investigación epidemiológica de la ganadería en todos los animales mayores de 15 meses de edad, dieron como resultado un positivo serológico del 6,7% y una positividad al cultivo fecal del 23%. Los animales, objeto de nuestro estudio, en todo el periodo de observación, han presentado buenas condiciones de salud y crecimiento. Igualmente los bovinos han presentado valores sanguíneos fisiológicos (grupo control y grupo tratado).

Nueve novillas, pertenecientes al grupo

control, al sexto mes de edad han resultado positivas al examen microscópico de las heces, presentando coccidiosis. Las mismas han sido tratadas con sulfamidas para controlar la parasitosis.

Los resultados de los cultivos fecales de los 60 terneros y de sus madres están en las tablas 2 y 3. Todos los animales que han resultado positivos, han sido enviados al matadero.

Trece animales del grupo control (tabla 2), lo que supone el 43% del total de los animales control, fueron positivos al cultivo fecal; 5 de estos fueron positivos al primer control, 3 al segundo y 1 al cuarto (2 meses antes del parto) y 4 en el último control (segundo mes de lactación).

De los 13 positivos, 8 nacieron de madres infectadas. En la tabla 3 están los

resultados de los animales tratados: 6 animales tratados, (20% del total) fueron positivos en el cultivo fecal, 3 pertenecían al grupo 6 (tratado por 5 meses), 3 al grupo 5 (tratado por 6 meses). De los 6

Se trata de una enfermedad no sujeta a denuncia a las autoridades sanitarias

animales positivos, 3 nacieron de madres infectas.

El grupo 4 (animales sometidos a un tratamiento de 7 meses) no tuvo ningún resultado positivo en el examen fecal. El total de las madres infectas en los grupos tratados es de 6 animales.

Conclusiones

La paratuberculosis es una enfermedad no sujeta a denuncia a las autoridades sanitarias. Así que es posible introducir animales infectos en una ganadería y este tipo de manejo a largo plazo puede aumentar las dificultades de un programa de saneamiento y los gastos.

Los resultados de este estudio concuerdan con datos obtenidos en anteriores investigaciones sobre terneros infectados experimentalmente y sometidos a terapia continuada de 7 meses con la misma asociación de fármacos (Belloli et al., 1990; Belloli et al., 1991; Belloli et al., 1992; Belloli et al., 1994).

Esta prueba aunque hecha con un pequeño número de animales, ha dado resultados muy esperanzadores, sobre todo considerando que el estudio se hizo en una ganadería con el 23% de los animales infectados.

Hay que discutir sobre la posible aplicación práctica de este tratamiento. Se levantan dudas sobre la utilización inadecuada de los fármacos usados (sobre todos son fármacos adoptados en medicina humana), el problema del riesgo de contaminación ambiental debido al prolongado tiempo de utilización de los medicamentos en animales de producción, la ausencia de datos científicos que comprueben los tiempos de degra-

dación en los excrementos de estos fármacos y los potenciales peligrosos del incremento de los fenómenos de resistencia microbiana. Estas dudas hacen necesarios otros estudios experimentales para descartar riesgos para la seguridad ambiental y para la salubridad de los alimentos de origen animal destinados al consumo humano.

Los costes relativamente bajos y la posibilidad de no sacrificar los terneros de madres infectadas, podrían justificar la intervención

Los costes relativamente bajos (200 Euro/animal por el tratamiento de 7 meses) y la posibilidad de no sacrificar los terneros procedentes de madres infectadas, podrían justificar la intervención quimioprofiláctica en una granja con un alto porcentaje de infección paratubercular. El tratamiento prolongado puede reducir los daños económicos producidos por la enfermedad y favorecer el resaneamiento de la explotación.

Bibliografía

- Accocella G., *Minerva Medica*, 75, 561-563, 1984
Accocella G. et al., *American Review of Respiratory Diseases*, 132, 1268-1273, 1985
Adams H.R., *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th edition, Iowa State University Press, Ames, USA, 2001, pp.841-867, 886-888
Belloli A. et al., *Atti S.I.S.Vet.*, 44, 1413-1417, 1990
Belloli A. et al., *Third International Colloquium on Paratuberculosis*, 28 sept-2 oct, pp.508-511, 1991
Belloli A. et al., *Atti S.I.S.Vet.*, 46, 1295-1298, 1992
Belloli A. et al., *Forth International Colloquium on Paratuberculosis*, 17-21 july, pp.144-146, 1994
Gialdroni Grassi G., *Chemioantibiotico-terapia*, Masson Editore, Milano, 1991, pp.213-214, 272-274, 363-364
Hardman J.G. & Limbird L.E., *Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed., McGraw-Hill ed., New York, USA, 2001, pp. 1230-1231, 1277-1284
Hutchinson L. J., *The Veterinary Clinics of North America - food animal practice*. Vol. 12, n° 2, 373 - 281, 1996
Prescott J.F. & Baggot J.D., *Terapia antimicrobica in medicina veterinaria*, 1a ed.italiana, E.M.S.I., Roma, 1996, pp.179-184, 321-327
Rastogi N. et al., *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 36 (12), 2843-2846, 1992
Reynolds J.E.F., *Martindale - The Extra Pharmacopoeia*, 29th ed., The Pharmaceutical Press, London, 1989, pp. 569-570
Villa R. et al., *Archivio Veterinario Italiano*, 49, 24-31, 1998

SOMMET

de l'ELEVAGE

1^{ra} cita europea de los profesionales de la carne bovina

6, 7, 8 de octubre de 2005
70000 visitantes - 750 expositores - 1500 animales



VILLAGE CREATIONS - SBET 309 440 293 00025

Parque de exposiciones del Grande Halle d'Auvergne

CLERMONT-FERRAND, FRANCIA

Concurso Nacional de la raza Charolese (500 animales en competición)
500 bovinos (leche y carne) - 200 ovinos - 300 caballos de tiro
Maquinaria agrícola, equipo para la ganadería
Organización de visitas de ganaderías

www.sommet-elevage.fr

E-mail : contact@sommet-elevage.fr
Tél. (+33) (0)4 73 28 95 10 - Fax (+33) (0)4 73 28 95 15