

# Importancia de la Terapia de Protección Pulmonar en el Síndrome Respiratorio Bovino (y II)

Servicios Técnicos de Schering Plough Internacional

En el suplemento dedicado al vacuno de carne de nuestra anterior edición (MG nº 197, abril 2007), publicamos la primera parte de este completo estudio sobre el Síndrome Respiratorio Bovino, en la que se repasaron las causas que lo producen y cómo se desarrolla en los animales. También se repasaron los aspectos anatómicos y fisiológicos del sistema respiratorio vacuno, así como el diagnóstico de este Síndrome. A continuación se evalúa el impacto de esta enfermedad y se proponen las últimas tendencias en su prevención y tratamiento, como es la terapia de protección pulmonar.

## El impacto clínico del SRB

Cada vez está más reconocido que el impacto del SRB debe evaluarse a nivel de rebaño, así como a nivel individual (Martín *et al*, 1990). La infección del SRB puede extenderse a otros animales y puede exacerbar el papel de los factores de estrés ambiental, que se sabe son importantes en la susceptibilidad a la enfermedad (Hodgson *et al*, 2005). Se cree que la presencia del SRB influye en el comportamiento del animal. Se ha descubierto que el ganado infectado tiene valores significativamente inferiores de ingestión de agua y comida que sus homólogos sanos, lo que lleva a una menor ganancia de peso (Buhman, 2000; Thompson *et al*, 2006).

Se considera que las lesiones pulmonares contribuyen de forma importante a la gravedad del Síndrome Respiratorio Bovino y su presencia se asocia con el comporta-

miento alimenticio observado en el ganado vacuno enfermo (Buhman, 2000; Gershwain *et al*, 2005). Se ha sugerido que las causas víricas del SRB, cuando no hay una implicación bacteriana secundaria y, por tanto, las lesiones pulmonares no persisten, tienen menos efecto sobre la ganancia media diaria que los casos en los que la implicación bacteriana causa más daño tisular (Thompson *et al*, 2006). Es importante tratar al animal con eficacia antes de que la enfermedad alcance una fase avanzada y de que la propia respuesta inflamatoria del animal complique la terapia (Lekeux, 2006).

El impacto clínico del SRB también se nota en términos económicos, debido al incremento de los gastos en medidas preventivas contra los patógenos respiratorios, el control diario del ganado enfermo, la atención veterinaria y las consecuentes medi-

das de tratamiento (Whittum *et al*, 1996).

## El impacto del SRB sobre la industria de la carne de vacuno

El SRB se ha descrito como la causa más importante de pérdidas económicas para la industria de la carne de vacuno (Gagea *et al*, 2006). En los EE.UU., se ha estimado que el SRB causa en esta industria unas pérdidas de 640 millones de dólares cada año (Bowland y Shewen, 2000). Otra estimación sitúa las pérdidas debidas al SRB entre 250 millones y 500 millones de dólares para la industria norteamericana del ganado vacuno (Babiuk *et al*, 1991). En Europa, el daño anual causado por el SRB es de entre 45 y 55 euros por ternero de ganado vacuno productor de leche y 117,5 euros por ternero de cebo (Gevaert, 2006).

Las pérdidas económicas para la industria se deben al

aumento de la mortalidad y de la morbilidad que afecta a la productividad, así como al coste de las intervenciones terapéuticas (Gardner *et al*, 1999; van der Fels-Klerx *et al*, 2001; Bureau *et al*, 2001). Continúa siendo cuestión de debate cuál es la mejor estrategia para limitar el impacto económico del SRB (Bowland y Shewen, 2000).

Se ha demostrado que el SRB reduce considerablemente el rendimiento y la calidad de la canal, lo que tiene importantes implicaciones económicas para la industria de la carne de vacuno (Gardner *et al*, 1999). Esto se demostró en los datos de crecimiento, morbilidad y del momento del sacrificio de un estudio en Sudáfrica de 2.036 terneros durante los periodos de engorde temprano (desde el tratamiento de entrada al día 35) y tardío (día 35 al día del sacrificio) (Thompson *et al*, 2006). El SRB se clasificó



en SRB subclínico (nunca tratado, pero se detectan lesiones pulmonares en el momento del sacrificio) y SRB clínico. El SRB subclínico se encontró en el 29,7% de los terneros y el SRB clínico en el 22,6% (Thompson *et al*, 2006). Se encontró que el SRB clínico reduce la ganancia media diaria (GMD) en 216 g ( $p < 0,001$ ) durante el periodo temprano de engorde, mientras que la reducción en la GMD debida al SRB subclínico durante este periodo era de 91 g (Thompson *et al*, 2006). Después del día 35 se encontró que los animales tratados para el SRB tenían tendencia a crecer a una tasa más rápida que aquellos con SRB subclínico, y esto estaba asociado con una reducción en las pérdidas económicas. El coste oculto de la reducción de la tasa de crecimiento debida al SRB se estimó en 3,41 dólares por ternero con ambos tipos de SRB durante el

## Las lesiones pulmonares contribuyen de forma importante a la gravedad del Síndrome Respiratorio Bovino

periodo de estudio. Puesto que la incidencia del SRB era del 52%, la pérdida se estimó en 1,79 euros por ternero que llega al cebadero (Thompson *et al*, 2006). Los costes ocultos debidos al SRB extrapolado a todo el país se estimaron en 2,42 millones de dólares (Thompson *et al*, 2006).

La información sobre productividad es incompleta y a menudo conflictiva, especialmente a nivel de rebaño (van der Fels-Klerx *et al*, 2001). Un mejor entendimiento del impacto económico del SRB ayudará a los ganaderos y veterinarios a mejorar sus opciones respecto a la toma de decisiones para prevenir y controlar el SRB (van der Fels-Klerx *et al*, 2001).

En un estudio económico holandés se examinaron diariamente las pérdidas en la explotación ganadera debidas al SRB respecto a la misma granja en ausencia de SRB (situación de referencia) y éstas se expresaron por ternero presente en la granja (van der Fels-Klerx *et al*. 2001). Se ideó un modelo económico para examinar cómo el SRB influía en los costes y ganancias, y se asumió que costes fijos, como el interés y la depreciación en las inversiones no estaban afectados (van der Fels-Klerx *et al*, 2001). Se consideraron dos tipos de SRB clínico (Neumonía Bovina y brote estacional) importantes para la situación en los Países Bajos y se analizaron sus conse-

cuencias económicas por separado. La Neumonía Bovina en su mayoría se produce en los primeros tres meses de vida y está causada normalmente por bacterias (principalmente, especies de *Pasteurella*) y está precedida de una infección respiratoria vírica. Los brotes de SRB en su mayoría se producen durante el periodo de alojamiento del ternero y los afectados son principalmente mayores de 3 meses, aunque pueden estar afectados terneros más jóvenes. Los factores causales del brote de SRB son una infección vírica (principalmente el virus Respiratorio Sincitial Bovino) con o sin una infección bacteriana secundaria (van der Fels-Klerx *et al*, 2001).

En una granja holandesa típica, donde el 60% de los terneros (<3 meses) estaban afectados, las pérdidas anuales totales debidas a la Neumonía ascendieron a 31,2 euros por ternero (intervalo 18,4-57,1 euros). En comparación, las pérdidas económicas de un brote estacional en terneras de hasta 15 meses de edad fueron de 27,0 euros por ternero presente (intervalo 17,2-43,1 euros) (van der Fels-Klerx *et al*, 2001). Las pérdidas anuales totales debidas a la Neumonía estaban afectadas por los costes de tratamiento y el trabajo extra del ganadero en mayor grado que en el caso de un brote estacional. Para la Neumonía,

enfermos fue de 64,71 euros por ternero (Bureau *et al*, 2001). Los autores encontraron que la ventilación máxima y la capacidad vital tenían efectos significativos sobre los costes debidos al SRB y sugirieron que la mejora de estas variables espirométricas podría ayudar a prevenir la enfermedad (Bureau *et al*, 2001).

Una situación análoga puede verse respecto al impacto económico que ha tenido el virus de la Diarrea Vírica Bovina (BVD) sobre la industria láctea en muchos países. Las infecciones con el BVD dan lugar a una reducción de la producción de leche, a un retraso del creci-

riodo de diez años (Gunn *et al*, 2005; Houe, 2003; Valle PS *et al*, 2005). Además, aunque los ganaderos noruegos pagaban el 62% de los costes del control, eran los principales beneficiarios como resultado de la estrategia de erradicación del BVD (Valle PS *et al*, 2005).

#### Prevención y tratamiento actual del SRB

Las infecciones con virus, tales como BVD, RSV y VPI3, se han asociado con infecciones bacterianas secundarias más graves (Bowland y Shewen, 2005). Ciertos estudios han sugerido un papel protector de la vacunación frente a patógenos víricos (Kubota

genos bacterianos principales y esto debe ser antes de que se cause un daño tisular irreversible (Lekeux, 2006; Thomas *et al*, 2001).

El efecto de dos tipos diferentes de antibióticos en el tratamiento y prevención del SRB se investigó en granjas comerciales de Francia, Alemania, Italia y España y se sugirió una utilidad potencial de estos agentes terapéuticos (Godinho *et al*, 2005). Sin embargo, en Ontario, la enfermedad respiratoria sigue siendo una causa principal de muerte en los cebaderos de ganado vacuno para carne, a pesar de que se vacunan por encima del 70% de los terneros y el 61% reciben tratamiento metafiláctico con antibióticos (Gagea *et al*, 2006).

Los antibióticos que se usan frecuentemente para el tratamiento del SRB incluyen florfenicol, tilmicosina, tula-tromicina, ceftiofur, danofloxacin, entrofloxacin, cefquinoma, marbofloxacin y oxitetraciclina. Puesto que los antibióticos no siempre son eficaces por sí solos, a menudo se usan en combinación con antiinflamatorios no esteroides (AINE), tales como flunixin meglumine, carprofeno, ketoprofeno, meloxicam y ácido tolfenámico. Esta aproximación se demostró en un estudio utilizando tres AINE (flunixin, ketoprofeno y carprofeno) en combinación con el antibiótico ceftiofur para tratar el SRB en el ganado vacuno. Durante las primeras 24 horas del estudio, la pirexia se redujo significativamente más en los grupos que recibieron una combinación de AINE y ceftiofur que en los grupos tratados sólo con ceftiofur (Lockwood *et al*, 2003). Se observó menos consolidación pulmonar en los grupos que recibieron una combinación de AINE y ceftiofur que en aquellos tratados sólo con ceftiofur (Lockwood *et al*, 2003).

## El SRB se ha descrito como la causa más importante de pérdidas económicas para la industria de la carne de vacuno

los costes medios de tratamiento y de trabajo extra del ganadero eran el 67% de las pérdidas totales (intervalo del 43% al 85%). Por el contrario, los costes medios de tratamiento y de trabajo extra del ganadero para brotes estacionales suponían el 29% de los costes totales (intervalo del 20% al 39%) (van der Fels-Klerx *et al*, 2001).

En un estudio en Bélgica se encontró que el SRB era más prevalente, grave y costoso que en otras muchas encuestas publicadas (Bureau *et al*, 2001). Durante el periodo experimental, el 36% de los terneros de la raza Azul Belga se trataron para el SRB y el 2,1% murió a causa de la enfermedad (Bureau *et al*, 2001). La pérdida económica media era de 23,35 euros por ternero, siendo el coste en medicinas responsable de 10,97 euros de este valor y los honorarios del veterinario de 4,20 euros (Bureau *et al*, 2001). La pérdida económica media debida a los terneros

miento y a un aumento de la mortalidad entre el ganado joven. A pesar del impacto observado de la infección con el BVD, se subestimó el impacto económico y los estudios detallados de las pérdidas económicas debidas al BVD son relativamente recientes (Gunn *et al*, 2005; Moennig *et al*, 2005). En un estudio danés se estimaron que las pérdidas durante brotes de infección con BVD en rebaños individuales llegaron hasta los 100.000 dólares (Houe, 2003) y un análisis en Francia reveló que las infecciones medias y graves con BVD daban lugar a una disminución del margen bruto de 10,7 euros y 19,0 euros por cada 1.000 litros de leche (Fourichon *et al*, 2005). No obstante, existen variaciones entre los países a la hora de reaccionar frente a infecciones con BVD, incluso aunque en Noruega se demostró que un control establecido y una estrategia de erradicación eran rentables durante un pe-

et al, 1992; Stott *et al*, 1987; Verhoef *et al*, 1984), pero en la práctica, la vacunación no se ha probado de forma concluyente como una aproximación para controlar el SRB (Bowland y Shewen, 2005). También existe controversia sobre el diseño e implementación apropiados de estos programas de vacunación (Bowland y Shewen, 2005).

El reconocimiento de que los patógenos bacterianos se asocian con un aumento del daño pulmonar, a diferencia de las infecciones víricas no complicadas, ha llevado al uso de antibióticos frente al SRB (Thomas *et al*, 2001). Puede producirse la recuperación del animal después del tratamiento convencional con antibiótico, pero esto depende de que el tratamiento se inicie con suficiente antelación en el proceso de la enfermedad (Babiuk *et al*, 1991). Los antibióticos deben alcanzar concentraciones en el pulmón que sean suficientes para inhibir los pató-

La naturaleza de la respuesta inflamatoria consecuencia de la infección bacteriana sugiere que el uso combinado de antibiótico y AINE puede resultar de valor. Tras la invasión bacteriana del pulmón, la respuesta inflamatoria puede ser grave e inapropiada debido a las interacciones complejas de los diversos mediadores y tipos celulares (Coomber *et al*, 2001; Thacker, 2005). Mientras que los antibióticos pueden minimizar la colonización inicial por bacterias en el SRB, no tienen efecto en la prevención de la persistencia de la consecuente reacción inflamatoria, con todas las consecuencias graves que esto puede ocasionar en términos de daño pulmonar.

Los AINE y los corticosteroides son opciones terapéuticas antiinflamatorias, pero no son de igual valor en el tratamiento del SRB. Los esteroides son agentes antiinflamatorios bien conocidos, pero tienen efectos supresores sobre el sistema inmune, lo que significa que su uso está limitado en una situación como el SRB en el que está implicada una infección (Lekeux, 1996). Para los patógenos bacterianos secundarios, como *Histophilus somni*, el tratamiento previo con corticosteroides se ha asociado con la exacerbación de la morbilidad y la mortalidad (Chiang *et al*, 1990).

Los AINE inhiben la enzima ciclooxigenasa, que cataliza la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas y tromboxanos, que tienen funciones importantes en el desarrollo de la respuesta inflamatoria (Mitchell y Warner, 2006). Se cree que los AINE más novedosos actúan a través de mecanismos adicionales y tienen un alto grado de actividad antiinflamatoria en el pulmón enfermo (Lekeux, 1996). Puesto que los AINE tienen un espectro terapéutico más estrecho en



la inhibición de los metabolitos del ácido araquidónico que los esteroides, pero siguen teniendo una gama suficientemente amplia de acciones antiinflamatorias, son más apropiados para su uso en el SRB en combinación con antibióticos (Lekeux, 1996).

#### Beneficios de la Protección Pulmonar

El mayor conocimiento de los mecanismos de infección de patógenos y la consecuente respuesta inflamatoria ha llevado al concepto de Protección Pulmonar para el SRB (Babiuk *et al*, 1991; Coomber *et al*, 2001; Gershwin *et al*, 2005; Lekeux, 1996; Whitley *et al*, 1992). Esto implica tratar la infección bacteriana utilizando un antibiótico y posteriormente asegurar que la respuesta inflamatoria permanece controlada limitando su curso usando un AINE. Puesto que la mayoría del ganado vacuno afectado de SRB se clasifican como de grado 3 ó 4, es importante limitar cualquier daño adicional del tejido pulmonar cuando se administra el tratamiento (Lekeux, 1996).

Una aproximación de tratamiento óptimo para el SRB debe reducir el gasto en personal veterinario y también reducir los costes de tratamiento para los ganaderos.

La Protección Pulmonar también debe tener un efecto económicamente beneficioso sobre la productividad de la industria cárnica. Se han encontrado diferencias significativas entre las canales de novillos con o sin lesiones pulmonares durante su aprovechamiento (Gardner *et al*, 1999). Se ha demostrado que los novillos sin lesiones pulmonares durante el aprovechamiento son significativamente más pesados que los que presentan lesiones (Gardner *et al*, 1999). La mejora de la calidad y del rendimiento de la carne de vacuno tendrá como resultado un aumento de las ganancias de la industria de carne de vacuno.

#### Conclusiones

El SRB representa una interacción compleja entre agentes infecciosos, factores ambientales y el sistema inmune del hospedador. Ahora está claro que el SRB es un proceso bifásico que implica la infección con patógenos seguido de la inflamación del pulmón y que el tratamiento eficaz de ambos procesos dará como resultado la progresión de la enfermedad y la propagación de la infección a otros animales. La implicación bacteriana se ha asociado con formas más graves del SRB, especialmente porque

muchas de sus toxinas pueden estimular directamente la respuesta inflamatoria.

Aunque se ha demostrado que los antibióticos muestran algún beneficio, no siempre son eficaces por sí solos en la prevención del SRB y pueden obtenerse resultados clínicos superiores combinándolos con AINE cuando se trata el ganado afectado. Para cuando se identifica la necesidad de tratamiento, gran parte del ganado está en fases avanzadas del SRB, caracterizadas por un daño tisular considerable en el pulmón debido a una continuación inapropiada de la respuesta inflamatoria. Para prevenir muertes debe evitarse un daño tisular adicional y esto requiere una terapia simultánea para proteger la función pulmonar. Mientras que los antibióticos pueden utilizarse para minimizar la infección inicial por bacterias, los AINE pueden modular la consecuente respuesta inflamatoria para que no continúe sin control. El tratamiento que usa antibióticos y AINE da como resultado una recuperación más firme y rápida para el animal, lo que reduce la pesada carga clínica y económica causada por el SRB. ●

Bibliografía en poder de la redacción a disposición de los lectores interesados.