

## Control de las piroplasmosis bovinas

A.S Olmeda\*, F. Valcárcel\*\*; A.Meana\*

Las piroplasmosis bovinas son producidas por protozoos de los géneros *Babesia* y *Theileria*. En España se puede considerar que las piroplasmosis están ampliamente distribuidas siendo las especies más importantes *B.bigemina*, *B.divergens* y *T.annulata*. Son transmitidas por numerosas especies de garrapatas, destacando en la Península Ibérica *Hyalomma marginatum*, *H.lusitanicum*, *Rhipicephalus bursa*, *Ixodes ricinus*, etc.

En sus fases iniciales, las theilerias afectan a los linfocitos y células del sistema retículo-endotelial para invadir los eritrocitos en las últimas fases de la infección. En cambio, las babesias se localizan únicamente en el interior de los glóbulos rojos.

*T.annulata* produce la "theileriosis mediterránea o tropical" que se manifiesta por fiebre, astenia ruminal, taquipnea, taquicardia, agalaxia, ictericia, hemoglobinuria y en los casos más graves la muerte. Puede cursar desde una forma sobreaguda hasta la forma crónica.

Dentro de las babesias, hay 4 especies dos grandes (>2,5 µm, *B.bigemina* y *B.major*) y dos pequeñas (<2,5 µm, *B.bovis* y *B.divergens*). Su patogenicidad y su clínica varían ligeramente de unas a otras. En general producen: fiebre elevada, ataxia, anorexia, colapso circulatorio generalizado y, en ocasiones, signos nerviosos como consecuencia del secuestro de los glóbulos rojos infectados en los capilares del cerebro.

El control es complejo, no sólo por la variedad de especies de piroplasmas implicadas sino por la amplia diversidad y ubicuidad de sus vectores. Todo ello, junto a la falta de herramientas terapéuticas autorizadas, hace que el control deba basarse en la rápida detección y cuantificación de los brotes, su extensión, la identificación de los vectores y en el estudio de los factores que influyen en la aparición de los casos clínicos.



### Control de vectores

En general, la lucha frente a los ixódidos tiene una doble vertiente, por una parte se controla una infestación que en sí misma tiene efectos perjudiciales para la población bovina, pero también para prevenir las infecciones que transmiten al ganado y al hombre mismo. Por tanto, en el control de este tipo de infestaciones tiene especial interés el análisis de su epidemiología. La adaptación de cada especie de piroplasma a uno o varios vectores determina no sólo la distribución, sino también los métodos de control de la población de garrapatas y su repercusión en la profilaxis de la/s enfermedad/es que transmiten.



Garrapatas de la especie *Hyalomma lusitanicum*. De izquierda a derecha: Hembra alimentada, hembra sin alimentar y macho

Conocer la fisiología, requerimientos y actividad estacional de cada ixódido involucrado en la transmisión permitiría actuaciones concretas que optimizarían los resultados. En este sentido, las garrapatas monofásicas (de un solo hospedador), monotrópicas (todas sus fases se alimentan en la misma especie hospedadora) y endofílicas (que se desarrollan en espacios cerrados) requieren, en general, actuaciones más simples, que aquellas di- o trifásicas (de dos o tres hospedadores), politrópicas (poco específicas en cuanto a hospedador) y exofílicas (que se desarrollan en espacios abiertos).

Por otra parte, debería también tenerse en cuenta el tipo de transmisión del agente que se pretende controlar. Así, en las babesiosis, donde la transmisión es transovárica (la hembra adquiere la infección y la transmite la descendencia) la actuación debería centrarse en las hembras grávidas; en cambio, en la theileriosis la transmisión es transtádica (la infección se adquiere como larva y se transmite tras mudar a ninfa, o se adquiere por las ninfas y la transmiten los adultos...) por lo que los mayores esfuerzos corresponderían al control de los estadios involucrados en la transmisión (larva/ninfa o ninfa/adulto, según especie).

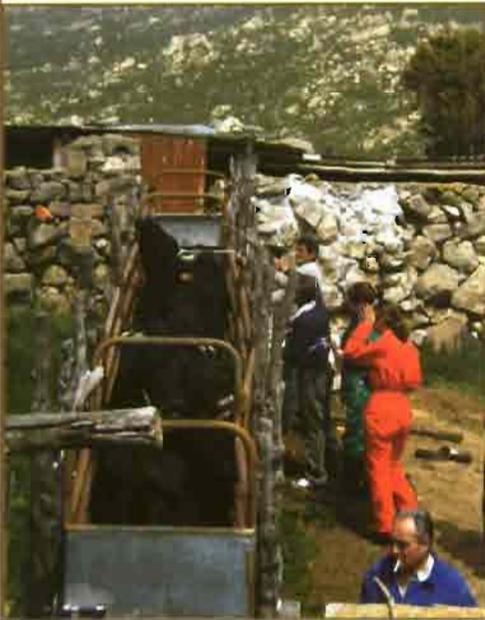
De una manera simplista, el control de ixódidos puede realizarse en el terreno o

\*Dpto. Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.

\*\*CIA Deheson del Encinar. Oropesa. Toledo.

sobre el hospedador. El primer tipo se ha utilizado para ciertas especies de garrapatas en establos o en praderas no demasiado grandes. Tiene los inconvenientes de que afecta también a otros artrópodos y actúa incontroladamente sobre otros animales. Por ello, hoy por hoy, la forma más eficaz de controlar la parasitación por ixódidos es la actuación sobre el hospedador, fundamentalmente mediante la aplicación de productos químicos por distintas vías.

La mayoría de los ectoparasiticidas del mercado son eficaces frente a las garrapatas siempre que se administren adecuadamente y de forma que no favorezcan la aparición de resistencias. El éxito de la desparasitación dependerá de que su aplicación se adapte a la fisiología de la garrapata en la zona.



Sin embargo, el control de los ixódidos es muy difícil, debido a su abundancia y ubicuidad en muchos de nuestros hábitats y a su poca especificidad que les permite parasitar un amplio rango de hospedadores domésticos y silvestres que pueden servir de reservorios para la infestación del ganado vacuno. También hay que tener en cuenta la posibilidad de aparición de resistencias a los acaricidas, el alto coste de las medidas y la posibilidad de transportar las garrapatas de unas zonas a otras con el propio movimiento de los animales.

### Actuaciones en las distintas áreas: endémicas, libres e intermedias

Como en otras muchas protozoosis, en virtud de la premunición, el contacto con el agente confiere cierta protección frente a infecciones agudas y reinfecciones. Así, en áreas endémicas estables, donde los animales conviven con el parásito desde el nacimiento, la propia infección protege a la población, que no suele presentar clínica. Esta protección, sin embargo, depende del inestable equilibrio entre los dos organismos asociados, parásito y hospedador. Cualquier circunstancia que modifique dicha estabilidad, puede hacer que el piroplasma aproveche y desarrolle toda su acción patógena produciendo el cuadro clínico. Cuando un animal de una zona libre, y por tanto sin protección, entra en área endémica tiene muchas probabilidades de padecer la enfermedad. Así, el contacto continuo de los animales con el agente protege a la población de la zona, pero impide el libre acceso de animales procedentes de áreas no endémicas. En general, en las zonas endémicas estables no se requieren actuaciones específicas, si bien, es imprescindible conocer el grado de contacto y proteger a los animales que se introduzcan. En estas áreas, el tratamiento curativo suele aplicarse al ganado foráneo introducido o al autóctono que desarrolle sintomatología.

En las zonas libres de infección de nuestro país las medidas profilácticas son determinantes para impedir la aparición de brotes clínicos en la población. En animales de nueva introducción es necesario seleccionar aquellos sin contacto previo con el agente, o si es posible, practicar un tratamiento profiláctico previo a su introducción. El control de los vectores es en estas zonas especialmente importante ya que podrían, a partir de un portador, diseminar la enfermedad.

Finalmente, las zonas colindantes con las endémicas estables son los lugares donde existen mayores posibilidades de brotes clínicos y, por lo tanto, donde se deben extremar las medidas de control. En estas zonas se requiere una acción integrada que incluya la lucha antivectorial, la quimioprevención, la inmunización de los individuos receptivos, así como el tra-

tamiento de los animales clínicamente enfermos. Se debe intentar conseguir una estabilidad endémica en estas áreas más que intentar eliminar a los parásitos o a los vectores. Tan sólo el establecimiento de unos niveles de parasitación mínimos asegurará un equilibrio estable que disminuya el riesgo de aparición de brotes clínicos.

### Legislación

En el antiguo Reglamento de Epizootias (Decreto del Ministerio de Agricultura del 4 de febrero de 1955, BOE 25 marzo de 1955) se recogen a las piroplasmosis entre las enfermedades de declaración no obligatoria, pero sujetas a medidas sanitarias determinadas. Mucho más recientemente (Orden APA/1668/2004 de 27 de mayo, BOE 138 de 2 de junio de 2004 por la que se modifican los anexos I y II del RD 2459 de 1996) ya se reconoce la conveniencia de que, al menos, las babesiosis y theileriosis bovinas, que se encontraban en la lista B de la OIE, deben ser objeto de comunicación anual. Igualmente, deberá haber modificaciones nuevas en la legislación española para adaptarse a la realidad del momento y a las normativas y recomendaciones de entidades comunitarias e internacionales. Así, a nivel internacional, la legislación va cambiando y tanto la babesiosis como la theileriosis bovinas ya aparecen en la nueva lista de enfermedades de declaración obligatoria que sustituye a las antiguas listas A y B de la OIE y que incluye básicamente aquellas enfermedades con un potencial de propagación internacional, rápida difusión en poblaciones que no hayan estado nunca en contacto con el patógeno o por su potencial zoonótico, entre otros.

### Profilaxis

#### Quimioprevención

El objetivo de la quimioprevención depende del agente y de la eficacia de los fármacos. Así, en lo que respecta a la babesiosis existen antibabesiosicos, como la amidocarbalida (7 mg/kg pv) o el imidocarb (2 mg/kg pv), que han demostrado su actividad profiláctica. Estos fármacos permiten el desarrollo de inmunidad sin manifestaciones clínicas graves.

En el caso de la infección por theilerias, no existe en la actualidad ningún fármaco que pueda actuar como profiláctico, por lo que la quimioprevención debe pretender la protección de los animales susceptibles de los signos clínicos en el curso de la infección natural o tras un programa de inmunización. En animales muy jóvenes a los que no se pueden aplicar las vacunas convencionales, un tratamiento preventivo con buparvaquona 5 mg/kg ha protegido a los animales al menos durante 7 días.

## Vacunación

Hoy por hoy, en los países donde las piroplasmosis constituyen un problema para la ganadería, la vacunación es una de las alternativas más sólidas para su control. Sin embargo, y a pesar de los buenos resultados parciales, hasta el momento no

tos de los patógenos lo que les confiere una gran seguridad (nunca producen enfermedad). Sin embargo, dada la elevada diversidad antigénica de los parásitos, son complejas de desarrollar.

## Terapéutica

### En los animales portadores

Puede ser interesante cuando se pretende llevar a los animales a zonas libres de la enfermedad. La eliminación del estado de portador es importante para la exportación de animales de zonas endémicas a libres. Tan sólo el imidocarb (2 mg/kg pv de principio activo) garantiza la eliminación de babesias, sin que por el momento exista tratamiento esterilizante frente a la infección por theilerias.

## La máxima esperanza para la vacunación frente a la piroplasmosis está depositada en las vacunas recombinantes

se ha conseguido una vacuna simultáneamente eficaz y segura. Existen tres tipos de vacunas frente a las piroplasmosis, las vacunas vivas, inactivadas y las recombinantes. Dada la complejidad estructural de los piroplasmas, no puede entenderse la vacunación como la que se desarrolla frente a agentes víricos o bacterianos. En este caso lo que se pretende es producir una infección controlada que proteja de reinfecciones más patógenas. En general, la vacunación produce una infección leve que a veces es necesario controlar con la administración simultánea de fármacos y da lugar a individuos con una fuerte inmunidad homóloga si bien los animales se convierten en portadores.

En España, los Dres. García y Viseras realizaron estudios muy prometedores de vacunación frente a la theileriosis con esquizontes de una cepa atenuada. Desgraciadamente esta línea de investigación no ha tenido continuidad.

La máxima esperanza para la vacunación frente a piroplasmosis está hoy en día depositada en las vacunas recombinantes. Estas vacunas utilizan sólo fragmen-

### En los animales clínicamente enfermos

El hecho de que en nuestro país coexistan distintas especies de piroplasmas hace indispensable, antes de iniciar el tratamiento, el correcto diagnóstico etiológico ya que las rutas metabólicas condicionan el resultado, el lugar y modo de acción de las drogas.

De forma general el tratamiento terapéutico de los piroplasmas grandes es más eficaz que el de especies de menor tamaño, sean babesias o theilerias.

En el caso de los piroplasmas pequeños no suele conseguirse la eliminación total del agente o esterilización debido, seguramente, a la adherencia de los eritrocitos a las paredes de los capilares obstruyendo el flujo de sangre. Por ello, la elección del tratamiento y los objetivos del mismo dependerán de la especie implicada.

En las infecciones por babesias pequeñas y theilerias el tratamiento pretenderá la mejoría de animales sintomáticos o con una parasitemia de 0'5-4%, sabiendo que el animal continuará actuando como reservorio.

Además, el éxito del tratamiento dependerá también del momento de aplicación. Así la máxima eficacia se consigue si es administrado antes de que se instaure una anemia muy grave o aparezcan síntomas nerviosos.

El tratamiento sintomático debe ajustarse a la situación clínica del animal. En general, consta de la aplicación de una terapia de apoyo con vitaminas A y E, protectores hepáticos (vitamina B y ácido fólico), cardiotónicos (clorhidrato de dietilaminoetilteofilina, estrofantina-g), broncodilatadores y expectorantes (bromhexina y papaverina) antitérmicos etc. Tras el tratamiento se recomienda el seguimiento clínico y analítico de los animales por al menos 6 meses.

## PRINCIPIOS ACTIVOS FRENTE A BABESIAS

- **Tripán azul** (1% una dosis de 50-100 ml iv). Muy cáustico (produce flebitis y necrosis), con efectos secundarios (temblores y problemas respiratorios) y tinte de azul verdoso las canales durante varias semanas.
- **Derivados del Quinuronio** (dimetilsulfato de N,N'-di-6-quinolilnileurea) (Acaprina, Babesan, Pirevan, Piroplasmin). (Una dosis de 1 mg/kg pv im o sc suele ser suficiente para el tratamiento de la infección por *B. bigemina* o *B. bovis*). Durante mucho tiempo fueron el tratamiento de elección. Su margen de seguridad es muy estrecho y en ocasiones produce efectos secundarios al inhibir la colinesterasa (diarrea, sudoración, micciones frecuentes, disnea y polipnea). Estos efectos suelen desaparecer en 1 hora pero se han dado casos de colapso y muerte por lo que se utilizan conjuntamente con atropina o epinefrina como antídoto.
- **Derivados de las Acridinas** (Tripaflavina, Acriflavina, Gonacrina, Euf flavin) (en solución al 5% y dosis de 4'4 ml/100 kg de pv iv son activos frente a todas las especies de babesias). Pueden producir flebitis y colorean de amarillo los tejidos, si bien el pigmento es rápidamente eliminado. Producen fotosensibilización por lo que los animales deben mantenerse en cubierto durante varios días después del tratamiento. A pesar de su eficacia han sido desplazados por otros tratamientos.
- **Diamidinas aromáticas y carbanilidas**. Son muy eficaces y seguros en el tratamiento de las babesiosis bovinas. Existen numerosos productos dentro de este gru-

po, pero probablemente los más usados son el diaminazeno, amidocarbalida, pentamidina, fenamidina e imidocarb.

- El **diaminazeno** (diacetato de 4,4'-diamidinodiazaminobenceno) (*Berenil*, *Ganaseg*), (en una dosis de 3-5 mg/kg pv sc o im es muy eficaz frente a *B. bigemina*).

- La **amidocarbalida** (diisotionato de 3,3'-diamidinocarbanilida) (*Diampron*). (una o dos dosis a las 24 h -si persiste hemoglobinuria- de 5-10 mg/kg pv sc o im es activa frente a todas las especies de babesias del vacuno. No elimina los parásitos de los capilares cerebrales por lo que si no se actúa rápido puede desarrollarse babesiosis cerebral.

- La **pentamidina** (0'5-2'0 mg/kg) produce recuperación clínica en la fase aguda de infección por *B. bigemina* por lo que se ha utilizado en quimioinmunización para paliar los efectos negativos de las vacunas. No vale como curativo ya que no es capaz de eliminar al agente incluso doblando la dosis (5mg/kg).

- El **isotionato de fenamidina** (*Lomadine*, *Pervidina*) (al 4% en solución acuosa una dosis de 12-13'5 mg/kg sc o im tiene una marcada actividad frente a *B. B. bigemina*). A menores dosis (8-10 mg/kg) los parásitos persisten permitiendo que se desarrolle premunición.

- El **imidocarb** (diclorhidrato o dipropionato de 3,3'-bis (2-imidazolin-2 -y l carbanilida) (*Imizol*) (1 mg/kg pv sc o im - 100 mg de la sal diclorhidrato equivalen a 82 mg del principio activo- es eficaz frente a todas las especies de babesias con un amplio margen de seguridad siendo hoy en día el tratamiento de elección de las piroplasmosis bovinas. Como inconvenientes tiene que se elimina muy lentamente y se acumula en hígado y riñones hasta 170 días, es además un inhibidor de la colinesterasa por lo que puede producir lacrimo, descarga nasal, diarrea, disnea y depresión. Puede utilizarse también en la prevención habiendo sido utilizado en programas de vacunación administrado simultáneamente con cepas atenuadas de *B. bovis* y *B. bigemina*.

• **Tetraciclinas.** La oxytetraciclina LA/200 no es eficaz en el tratamiento de las ba-



Extensión hemática de sangre de vaca con *Babesia bovis*

besiosis bovinas pero se utiliza en la prevención al introducir animales susceptibles o simultáneamente a la vacunación.

• **Otros productos** pueden tener también efecto babesicida.

- Así, la **atovaquona** (hidroxinaftoquinona HNQ) es activa frente a *B. divergens*.

- El **glicinato de cobre** (copper glycinate), en infusión lenta intravenosa a una dosis de 1'5 mg/kg pv hasta un máximo de 550 mg disuelto en 540 ml de solución salina parece ser eficaz en el tratamiento de babesiosis clínicas, si bien su mecanismo de acción no es aún del todo conocido.

#### PRINCIPIOS ACTIVOS FRENTE A THEILERIA

• Las **Tetraciclinas** han sido los únicos fármacos disponibles frente a la theileriosis hasta hace poco si bien su efecto curativo es limitado

- La **oxitetraciclina** (15 mg/kg pv im durante 5 días) permite la supervivencia de los animales infectados sólo si se trataron en el momento de la infección. Por tanto pueden usarse de forma profiláctica si se administran en el momento de la infección

- La **clortetraciclina** (1,5 mg/ kg pv iv 4-6 días) es sólo moderadamente eficaz frente a esquizogonias.

• **Naftoquinonas:** Hoy en día son los productos de elección, son efectivos frente a las fases esquizogónicas en linfocitos parasitados. La tasa de recuperación es del 80-94% pero sólo producen curación clínica permaneciendo los animales como portadores inaparentes.

- **Menotone** (*hidroxinaftoquinona*) es activo frente a *T. parva* haciendo que los

esquizontes y esporozoitos degeneren con lo que disminuye rápidamente la fiebre. Es muy cara para uso comercial.

- **Parvacuona** . (2 hidroxil-3-ciclohexil-1,4-naftoquinona) Es eficaz frente a *T. annulata* (hasta 5 dosis de 10 mg/kg peso o bien 20 mg/kg pv en dosis única o repetida a las 48h im; Navarrete y cols, 1992)

- **Buparvacuona** es eficaz frente a la theileriosis mediterránea (2,5 mg/kg pv im en dos dosis, 48 h).

Con este tratamiento los síntomas comienzan a remitir a las 24-48 horas de la primera inyección y la producción láctea se recupera a los 30-60 días. Simultáneamente se produce una recuperación de los parámetros hemáticos y bioquímicos y la parasitemia desciende hasta el 2,4% en 70 días. Tras el tratamiento se han citado algunos casos de infertilidad debidos a la theileriosis y en algunos casos se requiere repetir varias veces la inseminación.

• Se han probado **otros tratamientos:** Monensina y Lasalocid (coccidiostáticos), Primaquina (antiplúdicos), Lomidine (pentamidinas) o Berenil e Imizol (babesicidas) con poca eficacia.

Desafortunadamente, el único producto realmente eficaz en el tratamiento de la theileriosis no puede ser comercializado en nuestro país, por lo que veterinarios y ganaderos de zonas afectadas, asisten impotentes a la pérdida anual de cabezas de ganado sin herramientas de lucha. En este caso, como en la malaria, se trata de un problema geográfico. La theileriosis se distribuye, fundamentalmente, por países en vías de desarrollo y por lo tanto con bajo poder adquisitivo. Aquellos otros países que nos vemos afectados, no tenemos el peso económico para que a las compañías farmacéuticas les resulte rentable la realización de ningún tipo de pruebas. Por ello, sería imprescindible que las Autoridades Sanitarias se hicieran eco de esta situación y apoyaran, solos o en colaboración con empresas, estudios encaminados a la realización de pruebas para la detección de residuos en carne y leche de productos cuya eficacia está comprobada, así como priorizar proyectos que permitirán descubrir nuevos principios activos y vacunas.