



El triángulo de las enfermedades. Más allá del patógeno

Este artículo ofrece un repaso por los inicios de la medicina moderna y su influencia en la medicina veterinaria y expone los resultados de diversos estudios, los cuales atienden a los orígenes y a las circunstancias que causan la aparición de diversas patologías en nuestros rebaños.

Juan Cainzos, DVM, PhD. Consultor técnico para España y Portugal. Elanco España

INTRODUCCIÓN

Lo que conocemos hoy como medicina moderna es fruto de una lenta evolución a lo largo del progreso humano. Sin embargo, es durante la segunda mitad del siglo XIX cuando se produce un salto cualitativo y la medicina científica se establece de forma definitiva como la corriente principal del conocimiento y la práctica médica. Una de las grandes aportaciones a cómo entendemos hoy la medicina moderna vino de la mano del químico francés Luis Pasteur (1822-1905) y su Teoría Microbiana de la Enfermedad, o Teoría

Germinal de las Enfermedades Infecciosas, según la cual toda enfermedad infecciosa tiene su causa (etiología) en un germen con capacidad para propagarse entre las personas, además de ser el causante de procesos químicos como la descomposición y la fermentación^{1,2}. Esta teoría confrontaba la visión de la medicina antigua, desde Hipócrates hasta el propio Pasteur, en la cual se consideraba que las enfermedades provenían del propio cuerpo, debido a un desequilibrio de humores, en vez de ser creadas por microorganismos que

se expandían entre personas a través del aire o de material contaminado².

Años más tarde, Robert Koch (1843-1910) logró probar la teoría germinal de las enfermedades infecciosas tras sus investigaciones en el campo de la tuberculosis, siendo por ello galardonado con el Premio Nobel en Medicina y Fisiología en el año 1905. Estableció lo que se ha denominado desde entonces como los Postulados de Koch, mediante los cuales se estandarizaban una serie de criterios experimentales para demostrar si un organismo era o no el causante de una determinada enfermedad. Estos postulados se siguen utilizando hoy en día para determinar el origen infeccioso de una enfermedad:

- El agente patógeno debe estar presente en los animales enfermos y ausente en los sanos.
- El agente debe ser cultivado en un cultivo axénico puro aislado del cuerpo del animal.
- El agente aislado en un cultivo axénico debe provocar la enfermedad en un animal susceptible al ser inoculado.

El agente debe ser aislado de nuevo de las lesiones producidas en los animales de experimentación y ser idéntico al inoculado originalmente. Todos estos experimentos refutaron la generación espontánea y sus consecuencias prácticas llevaron al desarrollo de vacunas para varias enfermedades, al desarrollo de los antibióticos y al impulso de la higiene como método efectivo contra el contagio de las enfermedades.

APLICACIÓN EN VETERINARIA

Estas teorías fueron rápidamente adoptadas en medicina veterinaria y, así, por ejemplo, en el campo de la mastitis, unos 20 años después de que Pasteur demostrase que la fermentación y el desarrollo de microorganismos en caldos de nutrientes no procedían de

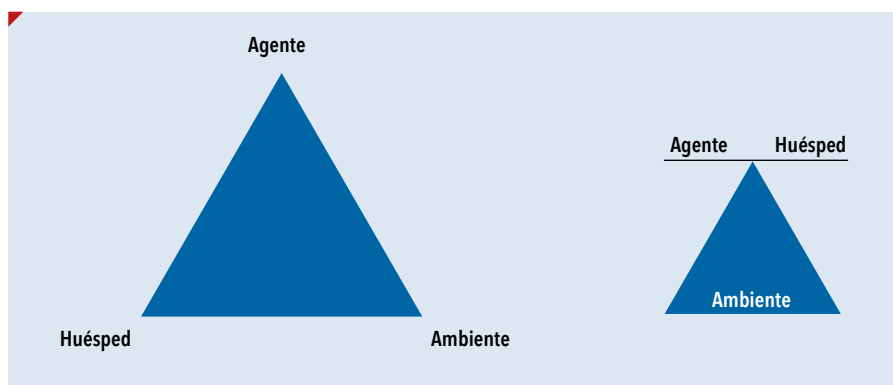
la generación espontánea, se publica una de las primeras referencias a un agente etiológico de la mastitis bovina (Macfadyen A. 1888. *Observations on a mastitis bacillus*³).

En la actualidad, 150 años después de la formulación de estos principios, y aunque la mayoría de las infecciones intramamarias (IIM) son causadas por un número reducido de patógenos, se han identificado más de 130 especies diferentes de microorganismos que actúan como agentes etiológicos⁴. El conocimiento de estos gérmenes y su mecanismo patogénico en las IIM ha permitido desarrollar programas específicos para el control de la incidencia de la mastitis a lo largo del tiempo, como el denominado Plan de los Cinco Puntos (desinfección de pezones postordeño, terapias de secado, tratamiento de casos clínicos, eliminación de vacas crónicas y mantenimiento periódico de la máquina de ordeño)⁵ o los 7 Hábitos para un Ordeño Exitoso (vacas tranquilas y limpias antes del ordeño, agrupamiento de vacas, preparación preordeño de las vacas, pezones secos, buena colocación de pezoneras, retirada adecuada de pezoneras y manejo de algunas vacas tras el ordeño)⁵.

Así, la implementación de estos programas de control de mastitis ha resultado en una importante reducción tanto en la incidencia de mastitis como en el recuento de células somáticas en tanque de leche⁶. Sin embargo, numerosos autores reportan también que estos programas ocasionaron un cambio en la prevalencia de los distintos agentes etiológicos. Mientras se describió una disminución en la prevalencia de los patógenos contagiosos, al mismo tiempo se produjo un incremento de la prevalencia de patógenos ambientales⁶ y ECN⁷, junto con otros microorganismos poco frecuentes como levaduras o *Prototheca* spp.⁸.

Una variación de los agentes etiológicos en el tiempo también ha sido descrita recientemente por Barreal (2015)⁴. En dicho trabajo, se evaluó la etiología de todas las muestras de cuarterones individuales enviadas al Laboratorio Interprofesional Gallego (LIGAL) para diagnóstico microbiológico desde junio de 2005 a septiembre de 2011 (76 meses). Así, se analizaron un total de 240.232 muestras obtenidas por los veterinarios o por el personal de las explotaciones de cuarterones en los que se observaron signos clínicos o bien que fueron posi-

Figura 1. Triángulo epidemiológico de las enfermedades



▶ SE HAN IDENTIFICADO MÁS DE 130 ESPECIES DIFERENTES DE MICROORGANISMOS QUE ACTÚAN COMO AGENTES ETIOLÓGICOS

tivas al Test de California durante los seguimientos de mastitis subclínicas realizados dentro de los programas de control. En este estudio solo se observó una clara tendencia a la disminución en la frecuencia de aislamiento durante el período de este estudio en el caso de *Corynebacterium* spp. *Strep. agalactiae* y *Staph. epidermidis*. Por el contrario, se observa un aumento claro de la frecuencia de aislamiento por diversas especies de ECN, *Strep. uberis* (de forma más clara que otros considerados como patógenos ambientales como *E. coli*), *E. saccharolyticus* e incluso por patógenos considerados en el pasado como causantes de IIM de forma esporádica, como levaduras y *Prototheca* spp.

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que estos resultados no deben ser considerados como prevalencia, dado que las muestras no fueron seleccionadas de forma que fueran representativas de la población, sino que simplemente son el resultado de los envíos al laboratorio. Así pues, hay que tener en cuenta que las muestras remitidas a los laboratorios suelen proceder de rebaños con altas prevalencias, de los casos más graves o con muestras de cuarterones con mayores RCS, de modo que los valores obtenidos en estos parámetros pueden estar sesgados y no tienen por qué ser representativos de la población.

CAMBIO DEL PUNTO DE VISTA

Llegados a este punto vamos a hacer un cambio en el punto de vista que veníamos aplicando hasta ahora. Vamos a considerar que la mastitis es una enfermedad infecciosa multifactorial y que la susceptibilidad para la mastitis puede cambiar en función de factores bacterianos, ambientales o de manejo y propios de la vaca⁹ (figura 1).

Por lo tanto, por un momento vamos a olvidarnos de lo que nos contaron en Microbiología o Infecciosas, vamos a olvidarnos de los gérmenes y no vamos a clasificar las enfermedades infecciosas por los gérmenes que las producen sino que vamos a hacerlo por cuándo se producen y sus circunstancias. Si hacemos este ejercicio podemos ver que la mayoría de las patologías que lacran las explotaciones lecheras las podemos resumir en la tabla 1.

Como se puede apreciar, las enfermedades son distintas, los gérmenes son distintos, pero los factores ambientales que los desencadenan son los mismos en los diferentes períodos y tienen algo en común: están relacionados todos directa e indirectamente con una fuente de inmunosupresión.

Así, en el caso de la vaca lechera, podemos ver cómo el 70-80 % de todas las enfermedades diagnosticadas tienen lugar en los primeros 30 días ▶▶

de lactación¹⁰, ya que en este periodo el ganado lechero es más susceptible a las enfermedades infecciosas debido a la inmunosupresión que se produce en la fase de transición. Durante este periodo, el 9,2 % de las vacas desarrollan metritis clínicas¹¹, se producen el 25 % de las mastitis, la mayoría de los brotes de salmonelosis... Pero durante el posparto no solo podemos encontrar nuevas infecciones (como metritis, neumonía, mastitis...), sino también infecciones leves que sean patologías graves en este periodo (mastitis colibacilares), infecciones subclínicas que se pueden volver patentes (o clínicas), como el caso de la paratuberculosis, theileriosis, salmonelosis, mastitis; animales portadores que aumenten la excreción de gérmenes (parásitos digestivos como los coccidios, salmonelosis, paratuberculosis, BHV-1) e incluso infecciones casi exclusivas de este periodo, como son la mamilitis herpética (BHV-2) o pseudoviruela bovina (parapoxvirus). De nuevo nos encontramos todo tipo de gérmenes: virus, bacterias, parásitos y la clave parece estar vinculada a un fallo del sistema inmune más que a factores propios del agente etiológico.

Esta visión, más cercana al individuo y su entorno que al agente patológico en sí, reafirma los hallazgos descritos anteriormente en el trabajo de Barreal⁴ y otros autores sobre la variación de la frecuencia de aislamiento o prevalencia de los diferentes patógenos a lo largo del tiempo en poblaciones. Así, por efecto de los programas de control, ha disminuido el RCS de tanque de las explotaciones (en Galicia, la media geométrica del RCS de tanque en las explotaciones gallegas pasó de 281.000 a 228.000 cel/ml. [LIGAL, datos propios⁴]) y parece claro que la reducción del RCS de tanque de la población estudiada en este periodo se debe a la disminución de frecuencia de aislamiento de un pequeño número de patógenos mamarios⁴.

Otro ejemplo de la importancia de los factores propios del animal, y no tanto del patógeno, lo tenemos en el tratamiento de las vacas infectadas con *Strep. Uberis* en lactación. En un

Tabla 1. Principales complejos etiológicos en vacuno lechero

Periodo	Tipo	Duración	Enfermedad	Gérmenes	Inmunosupresores
Neonatal	Leche nodriza	1 ^{er} mes	Diarrea neonatal	<i>E. coli</i> Rotavirus Coronavirus <i>Cryptosporidium</i> ...	Fallo del encastrolado Nutrición Temperatura Densidad
Destete Entrada al cebadero	Cebo nodriza leche	1 ^{er} mes	Síndrome respiratorio bovino	<i>M. haemolytica</i> <i>P. multocida</i> <i>M. bovis</i> IBR PI3 VRS ...	Transporte Mezcla Nutrición Temperatura Densidad
Posparto	Leche	1 ^{er} mes	Metritis Mastitis RP ↑ SCC	<i>E. coli</i> <i>T. pyogenes</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>E. aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i> ...	Parto Mezcla Nutrición Temperatura Densidad

Adaptado de J.V. González (2016)



trabajo desarrollado por Diéguez y col. (2015)¹² se trató de determinar qué factores condicionaban la curación bacteriológica de mastitis causadas por *Str. uberis* tras la terapia antibiótica en lactación. Además, un objetivo secundario fue identificar los factores relacionados con el aislamiento de diferentes agentes infecciosos en los casos de reinfección tras el tratamiento.

La curación bacteriológica (definida como la ausencia de crecimiento en el cultivo de la muestra tomada tres semanas después del tratamiento) se logró en 70 de los 182 casos (41,7 %). El análisis de regresión indicó que la probabilidad de curación bacteriológica era inferior en los animales con mayor número de lactación (OR=0,77; $P=0,07$) y aumentaba al incrementarse la duración del tratamiento intramamario (OR=2,19; $P=0,03$). La probabilidad de curación fue significativamente distinta para los diferentes tratamientos aplicados ($P=0,67$). En 41 (24,4 %) y 10 (5,9 %) de los cultivos realizados 3 semanas después del

tratamiento se aisló *Str. uberis* y *Staphylococcus aureus*, respectivamente. Una segunda evaluación de los datos indicó que la probabilidad de aislar *S. aureus* prácticamente se duplicaba por cada lactación adicional de la vaca (OR=1,98; $P<0,01$) y era 5 veces inferior en los animales que habían recibido el tratamiento que combina una tilosina parenteral y β -lactámicos intramamarios en comparación con los animales tratados con β -lactámicos vía intra-mamaria y parenteral (OR=1/0,21; $P=0,07$).

Cuando analizamos los resultados de una manera distinta nos indicaban, por una parte, que el tratamiento antibiótico tenía influencia sobre el tipo de recidiva, pero no sobre la cantidad de recidivas. Y otra vez, el factor que tenía importancia tanto en el tipo como en la cantidad de recidivas o no curaciones era un factor del animal, como es el número de lactaciones.

Otro ejemplo de factores propios del animal lo tenemos en la investigación acerca de las recidivas por *Str. uberis*, tal y como se describe en el trabajo de Abureema y col. (2014)¹³. Este estudio se llevó a cabo porque tanto veterinarios como ganaderos observaban que un considerable número de vacas diagnosticadas con mastitis causadas por *Streptococcus uberis* presentaban numerosas recidivas en el mismo o diferente cuarterón. El objetivo era ver si estas recidivas en los animales eran causadas por fallos en los tratamientos o debido a nuevas reinfecciones. Los autores encontraron que la mayoría de las recidivas (20 de 27) eran causadas

MAMICEL

**Refuerzo de las
defensas naturales para una
UBRE SANA**

- Con bajo Recuento Celular (RCS)
- Sin MASTITIS



- ✓ **SIN RETIRADA DE LECHE**
- ✓ **SIN ANTIBIÓTICOS**
- ✓ **SIN RECETA VETERINARIA**

MAMICEL* Alternativa natural con extractos de plantas que contribuye a **reducir el uso de antibióticos**, a **mejorar el secado selectivo de la vaca** y a **mantener una ubre sana**.

* Modo de empleo: Uso oral individual



Tabla 2. Vacas con múltiples episodios de mastitis clínica por *Streptococcus uberis*

Tipo de infección	
Segunda infección	
Nueva cepa (reinfección)	20
Idéntica cepa, mismo cuarterón (persistencia)	5
Idéntica cepa, distinto cuarterón (contaminación)	2
Tercera infección	
Nueva cepa (reinfección)	5

Adaptado de Abureema y col. (2014)

por cepas genéticamente distintas, indicando que el tratamiento de la infección inicial había sido exitoso y solo 5 de los 27 casos de recidivas eran causados por la misma cepa inicial (tabla 2). Estos resultados nos hacen sospechar de la presencia de factores a nivel individual que hacen a esos animales más susceptibles a padecer infecciones por este germen.

Un tercer ejemplo de la importancia de factores propios del animal en vez de factores relacionados con el germen lo tenemos en la patogenicidad de mastitis causadas por *E.coli*. Mientras que en terneros o cerdos la patogénesis de la colibacilosis depende de los factores enterotoxigénicos de la cepa de *E.coli*, en el caso de la mastitis colibacilar la cepa de *E.coli* no juega un papel importante en la severidad de la enfermedad y sí en factores propios de la respuesta inmune del hospedador⁹.

Por lo tanto, los mecanismos de defensa del animal –influenciados por el medio ambiente, manejo y factores genéticos– impactan en la incidencia, tasa de curación, recidiva y severidad de la mastitis en las vacas lecheras. Así, en una patología tan distante de la mastitis bacteriana de las vacas lecheras como es la coccidiosis de los terneros, nos encontramos una afirmación sobre la incidencia de dicha patología fácilmente extrapolable a la mastitis: “Dos afecciones pueden llevar a una patología clínica: (i) la invasión masiva de un patógeno debido a un entorno altamente infectado (ii) y/o una multiplicación significativa en el huésped en relación con una baja resistencia en el animal”¹⁴. Tenemos enfermos, no enfermedades.

Por eso, cuenta la leyenda que, cuando Luis Pasteur estaba mayor, le dijo a su mujer, Marie Anne Laurent: “Bernard estaba en lo correcto, el germen es nada, el terreno lo es todo”. Con Bernard se refería a Claude Bernard, un biólogo teórico, médico y fisiólogo francés. Louis Pasteur, el renombrado y famoso científico francés, defendía que “la enfermedad era por la entrada de un virus o bacteria” (bichito). En cambio, Claude Bernard, otro científico francés, menos galardonado y menos famoso que Pasteur, defendía “que la enfermedad se producía por un estado defectuoso o “débil del terreno”. Nuestros cuerpos. ■

► LAS ENFERMEDADES SON DISTINTAS, LOS GÉRMEENES SON DISTINTOS, PERO LOS FACTORES AMBIENTALES QUE LOS DESENCADENAN SON LOS MISMOS

REFERENCIAS

- Madigan M. y Martinko J. (editores). 2005. Brock Biology of Microorganisms (11th ed. edición). Prentice Hall. ISBN 0131443291.
- Moledo L. y Magnani E. 2009. [Obra original 2006]. «6. Pasteur y la teoría de la infección microbiana». Diez teorías que conmovieron al mundo: de Copérnico al big bang. Argentina: Capital Intelectual. ISBN 9789876141673.
- Macfadyen A. 1981. Observations on a Mastitis Bacillus. J Anat Physiol. 1891 Jul; 25(Pt 4): 571–577. PMID: PMC1328128
- Barreal-López ML. 2015. Estudio comparado del comportamiento epidemiológico de los principales microorganismos aislados de mastitis bovina en Galicia. Tesis doctoral. Dpto Patología Animal. Universidad de Santiago de Compostela
- Ruegg P. Control de mastitis. http://milkquality.wisc.edu/wp-content/uploads/2011/09/control-de-mastitis_ppt.pdf
- Bradley AJ. 2002. Bovine mastitis: an evolving disease. Vet. J. 164, 116-128.
- Sampimon OC, Barkema HW, Berends IMGA, Sol J, Lam TJGM. 2009. Prevalence and herd-level risk factors for intramammary infection with coagulase-negative staphylococci in Dutch dairy herds. Vet. Microbiol. 134, 37-44.
- Jagielski T, LassaH, Ahrholdt J, Malinowski E, Roesler U. 2011. Genotyping of bovine Prototheca mastitis isolates from Poly. Vet. Microbiol. 149:283-287.
- Burvenich C, Van Merris V, Mehrzad, J., Diez-Fraile, A., Duchateau, L. 2003. Severity of *E. coli* mastitis is mainly determined by cow factors. Vet Res. 34: 521-564
- Santos JE et al. 2010. Applying nutrition and physiology to improve reproduction in dairy cattle. Soc Reprod Fertil Suppl. 67:387-403.
- Caínzos-Cagiao JM, Andreu-Vázquez C, Fouz-Dopacio R. 2017. Impact of preventive treatments and postpartum diseases incidence on the firsts 68 days' milk production. En proceedings del XXII Congreso Internacional Anembe de Medicina bovina. Pamplona 28-30 de junio de 2017.
- Dieguez FJ, Andreu C, Macías L, Sanjuán ML, Simjee S, Vertenten G, Yus E. 2015. Tratamiento de la mastitis por *Streptococcus uberis* en lactación: factores que afectan a la curación bacteriológica. En proceedings del XX Congreso Internacional Anembe de Medicina Bovina. Burgos, 6-8 de mayo de 2015.
- Abureema S, Smooker P, Malmo J y Deighton M. 2014. Molecular epidemiology of recurrent clinical mastitis due to *Streptococcus uberis*: Evidence of both and environmental source and recurring infection with the same strain. J Dairy Sci 97:1-6.
- Chartier C y Paraud C. 2012. Coccidiosis due to *Eimeria* in sheep and goats, a review. Small Ruminant Research 103:84-92.