



O triángulo das enfermidades. Máis aló do patóxeno

Este artigo ofrece un repaso polos inicios da medicina moderna e a súa influencia na medicina veterinaria e expón os resultados de diversos estudos, os cales atenden ás orixes e ás circunstancias que causan a aparición de diversas patoloxías nos nosos rabaños.

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

INTRODUCCIÓN

O que coñecemos hoxe como medicina moderna é froito dunha lenta evolución ao longo do progreso humano. Con todo, é durante a segunda metade do século XIX cando se produce un salto cualitativo e a medicina científica se establece de forma definitiva como a corrente principal do coñecemento e a práctica médica. Unha das grandes achegas a como entendemos hoxe a medicina moderna veu da man do químico francés Luis Pasteur (1822-1905) e a súa Teoría Microbiana da Enfermidade, ou Teoría Xerminal das Enfermi-

dades Infecciosas, segundo a cal toda enfermidade infecciosa ten a súa causa (etioloxía) nun xerme con capacidade para propagarse entre as persoas, ademais de ser o causante de procesos químicos como a descomposición e a fermentación^{1,2}. Esta teoría confrontaba a visión da medicina antiga, desde Hipócrates ata o propio Pasteur, na cal se consideraba que as enfermidades proviñan do propio corpo, debido a un desequilibrio de humores, no canto de ser creadas por microorganismos que se expandían entre persoas a través do aire ou de material contaminado².

Anos máis tarde, Robert Koch (1843-1910) logrou probar a teoría xerminal das enfermidades infecciosas tras as súas investigacións no campo da tuberculose, sendo por iso galardoado co Premio Nobel en Medicina e Fisioloxía no ano 1905. Estableceu o que se denominou desde entón como os Postulados de Koch, mediante os cales se estandarizaban unha serie de criterios experimentais para demostrar se un organismo era ou non o causante dunha determinada enfermidade. Estes postulados séguense utilizando hoxe en día para determinar a orixe infecciosa dunha doenza:

- O axente patóxeno debe estar presente nos animais enfermos e ausente nos sans.
- O axente debe ser cultivado nun cultivo axénico puro illado do corpo do animal.
- O axente illado nun cultivo axénico debe provocar a enfermidade nun animal susceptible ao ser inoculado.
- O axente debe ser illado de novo das lesións producidas nos animais de experimentación e ser idéntico ao inoculado orixinalmente.

Todos estes experimentos refutaron a xeración espontánea e as súas consecuencias prácticas levaron ao desenvolvemento de vacinas para varias enfermidades, ao desenvolvemento dos antibióticos e ao impulso da hixiene como método efectivo contra o conxunto das enfermidades.

APLICACIÓN EN VETERINARIA

Estas teorías foron rapidamente adoptadas en medicina veterinaria e, así, por exemplo, no campo da mastite, uns 20 anos despois de que Pasteur demostrase que a fermentación e o desenvolvemento de microorganismos en caldos de nutrientes non procedían da xeración espontánea, publícase unha

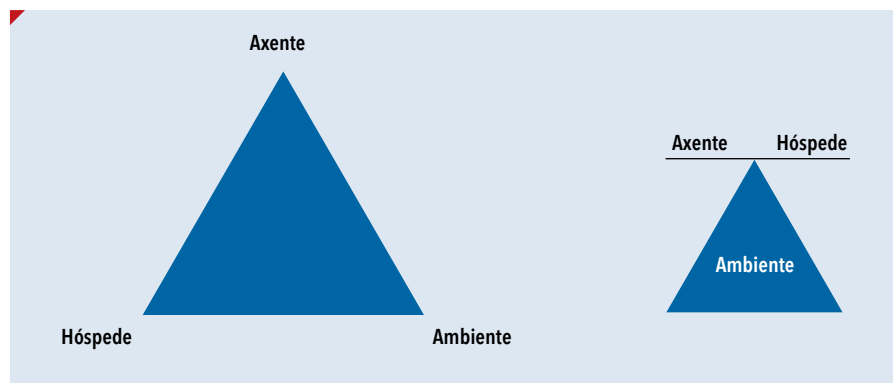
das primeiras referencias a un axente etiolóxico da mastite bovina (Macfadyen A. 1888. *Observations on a mastitis bacillus*³).

Na actualidade, 150 anos despois da formulación destes principios, e aínda que a maioría das infeccións intramamarias (IIM) son causadas por un número reducido de patóxenos, identificáronse máis de 130 especies diferentes de microorganismos que actúan como axentes etiolóxicos⁴. O coñecemento destes xermes e o seu mecanismo patoxénico nas IIM permitiu desenvolver programas específicos para o control da incidencia da mastite ao longo do tempo, como o denominado Plan dos Cinco Puntos (desinfección de ubres postmuxido, terapias de secado, tratamento de casos clínicos, eliminación de vacas crónicas e mantemento periódico da máquina de muxido)⁵ ou os 7 Hábitos para un Muxido Exitoso (vacas tranquilas e limpas antes do muxido, agrupamento de vacas, preparación premuxido das vacas, ubres secos, boa colocación de teteira, retirada adecuada de teteira e manexo dalgunhas vacas tras o muxido)⁵.

Así, a implementación destes programas de control de mastite resultou nunha importante redución tanto na incidencia de mastite como no reconto de células somáticas en tanque de leite⁶. Con todo, numerosos autores reportan tamén que estes programas ocasionaron un cambio na persistencia dos distintos axentes etiolóxicos. Mentres se describiu unha diminución na persistencia dos patóxenos contaxiosos, ao mesmo tempo produciuse un incremento da persistencia de patóxenos ambientais⁶ e ECN⁷, xunto con outros microorganismos pouco frecuentes como fermentos ou *Prototheca spp.*⁸.

Unha variación dos axentes etiolóxicos no tempo tamén foi descrita recentemente por Barreal (2015)⁴. No devandito traballo, avalíase a etioloxía de todas as mostras de cuarteiróns individuais enviadas ao Laboratorio Interprofesional Galego (LIGAL) para diagnóstico microbiolóxico desde xuño de 2005 ata setembro de 2011 (76 meses). Así, analizáronse un total de 240.232 mostras obtidas polos veterinarios ou polo persoal das explotacións de cuarteiróns nos que se observaron signos clínicos ou ben que foron positivas ao Test de California durante os seguimentos de mamite subclínicas realizados dentro dos programas de control. Neste estudo só se observou

Figura 1. Triángulo epidemiolóxico das enfermidades



IDENTIFICÁRONSE MÁIS DE 130 ESPECIES DIFERENTES DE MICROORGANISMOS QUE ACTÚAN COMO AXENTES ETIOLÓXICOS

unha clara tendencia á diminución na frecuencia de illamento durante o período deste estudo no caso de *Corynebacterium spp.*, *Strep. agalactiae* e *Staph.epidermidis*. Pola contra, obsérvase un aumento claro da frecuencia de illamento por diversas especies de ECN, *Strep.uberis* (de forma máis clara que outros considerados como patóxenos ambientais como *E.coli*), *E. saccharolyticus* e mesmo por patóxenos considerados no pasado como causantes de IIM de forma esporádica, como fermentos e *Prototheca spp.*

Hai que ter en conta, con todo, que estes resultados non deben ser considerados como persistencia dado que as mostras non foron seleccionadas de forma que fosen representativas da poboación, senón que simplemente son o resultado dos envíos ao laboratorio. Así pois, hai que ter en conta que as mostras remitidas aos laboratorios adoitan proceder de rabaños con altas persistencias, dos casos máis graves ou con mostras de cuarteiróns con maiores RCS, de modo que os valores obtidos nestes parámetros poden estar nesgados e non teñen por que ser representativos da poboación.

CAMBIO DO PUNTO DE VISTA

Chegados a este punto imos facer un cambio no punto de vista que viñamos aplicando ata o de agora. Imos considerar que a mastite é unha enfermi-

dade infecciosa multifactorial e que a susceptibilidade para a mastite pode cambiar en función de factores bacterianos, ambientais ou de manexo e propios da vaca⁹ (figura 1).

Por tanto, por un momento imos esquecernos do que nos contaron en Microbioloxía ou Infecciosas, imos esquecernos dos xermes e non imos clasificar as enfermidades infecciosas polos xermes que as producen, senón que o imos facer por cando se producen e as súas circunstancias. Se facemos este exercicio podemos ver que a maioría das patoloxías que lacran as explotacións leiteiras podémolas resumir na táboa 1.

Como se pode apreciar, as enfermidades son distintas, os xermes son distintos, pero os factores ambientais que os desencadean son os mesmos nos diferentes períodos e teñen algo en común: están relacionados todos directa e indirectamente cunha fonte de inmunosupresión. Así, no caso da vaca leiteira, podemos ver como o 70-80 % de todas as enfermidades diagnosticadas teñen lugar nos primeiros 30 días de lactación¹⁰, xa que neste período o gando leiteiro é máis susceptible ás enfermidades infecciosas debido á inmunosupresión que se produce na fase de transición. Durante este período, o 9,2 % das vacas desenvolve metrite clínicas¹¹, prodúcese

o 25 % das mastites, a maioría dos brotes de salmonelose... Pero durante o posparto non só podemos atopar novas infeccións (como metrite, pneumonía, mastite...), senón tamén infeccións leves que sexan patoloxías graves neste período (mastites colibacilares), infeccións subclínicas que se poden volver patentes (ou clínicas), como o caso da paratuberculose, theileriose, salmonelose, mastite...; animais portadores que aumenten a excreción de xermes (parasitos dixestivos como os coccidios, salmonelose, paratuberculose ou BHV-1) e mesmo infeccións case exclusivas deste período, como son a mamilita herpética (BHV-2) ou pseudoviruela bovina (parapoxvirus). De novo atopámonos todo tipo de xermes: virus, bacterias, parasitos e a clave parece estar vinculada a un fallo do sistema inmune máis que a factores propios do axente etiolóxico.

Esta visión, máis próxima ao individuo e o seu ambiente que ao axente patolóxico en si, reafirma os achados descritos anteriormente no traballo de Barreal⁴ e outros autores sobre a variación da frecuencia de illamento ou persistencia dos diferentes patóxenos ao longo do tempo en poboacións.

Así, por efecto dos programas de control, diminuíu o RCS de tanque das explotacións (en Galicia, a media xeométrica do RCS de tanque nas explotacións galegas pasou de 281.000 a 228.000 cel/ml. [LIGAL, datos propios⁴]) e parece claro que a redución do RCS de tanque da poboación estudada neste período se debe á diminución de frecuencia de illamento dun pequeno número de patóxenos mamarios⁴.

Outro exemplo da importancia dos factores propios do animal, e non tanto do patóxeno, témolo no tratamento das vacas infectadas con *Strep. uberis* en lactación. Nun traballo desenvolvido por Diéguez e col. (2015)¹² tratouse de determinar que factores condicionaban a curación bacteriolóxica de mastite causadas por *Str. uberis* tras a terapia antibiótica en lactación. Ademais, un obxectivo secundario foi identificar os factores relacionados co illamento de diferentes axentes infecciosos nos casos de reinfección tras o tratamento.

Táboa 1. Principais complexos etiolóxicos en vacún leiteiro

Período	Tipo	Duración	Enfermidade	Xermes	Inmunosupresores
Neonatal	Leite nodriza	1.º mes	Diarrea neonatal	<i>E. coli</i> Rotavirus Coronavirus <i>Cryptosporidium</i> ...	Erro do encalostrado Nutrición Temperatura Densidade
Desteta Entrada ao cebadeiro	Cebo nodriza leite	1.º mes	Síndrome respiratorio bovino	<i>M. haemolytica</i> <i>P. multocida</i> <i>M. bovis</i> IBR PI3 VRS ...	Transporte Mestura Nutrición Temperatura Densidade
Posparto	Leite	1.º mes	Metrite Mastite RP ↑ SCC	<i>E. coli</i> <i>T. pyogenes</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Clastridium spp.</i> <i>E. aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i> ...	Parto Mestura Nutrición Temperatura Densidade

Adaptado de J.V. González (2016)



A curación bacteriolóxica (definida como a ausencia de crecemento no cultivo da mostra tomada tres semanas despois do tratamento) logrouse en 70 dos 182 casos (41,7 %). A análise de regresión indicou que a probabilidade de curación bacteriolóxica era inferior nos animais con maior número de lactación (OR=0,77; P=0,07) e aumentaba ao incrementarse a duración do tratamento intramamario (OR=2,19; P=0,03). A probabilidade de curación non foi significativamente distinta para os diferentes tratamentos aplicados (P=0,67). En 41 (24,4 %) e 10 (5,9 %) dos cultivos realizados 3 semanas despois do tratamento illouse *Str. uberis* e *Staphylococcus aureus*, respectivamente.

Unha segunda avaliación dos datos indicou que a probabilidade de illar *S. aureus* practicamente se duplicaba por cada lactación adicional da vaca (OR=1,98; P<0,01) e era 5 veces inferior nos animais que recibiran o trata-

mento que combina unha tilosina parenteral e β-lactámicos intramamarios en comparación cos animais tratados con β-lactámicos vía intramamaria e parenteral (OR= 1/0,21; P=0,07).

Cando analizamos os resultados dunha maneira distinta indicábons, por unha banda, que o tratamento antibiótico tiña influencia sobre o tipo de recidiva, pero non sobre a cantidade de recidivas e, de novo, o factor que tiña importancia tanto no tipo como na cantidade de recidivas ou non curacións era un factor do animal, como é o número de lactacións.

Outro exemplo de factores propios do animal témolo na investigación acerca das recidivas por *Str. uberis*, tal e como se describe no traballo de Abureema e col. (2014)¹³. Este estudo levouse a cabo porque tanto veterinarios como gandeiros observaban que un considerable número de vacas diagnosticadas con mastite causadas por *Streptococcus uberis* presentaban numerosas recidivas no mesmo ou diferente cuarterón. O obxectivo era ver se estas recidivas nos animais eran causadas por fallos nos tratamentos ou debido a novas reinfeccións. Os autores atoparon que a maioría das recidivas (20 de 27) eran causadas por cepas xeneticamente distintas, indicando que o tratamento da infección inicial fora exitoso e só 5 dos 27 casos de recidivas eran causados pola mesma cepa inicial (táboa 2). Estes resultados fannos sospeitar da presenza de factores a nivel individual que fan a eses animais máis susceptibles a padecer infeccións por este xerme.

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



Táboa 2. Vacas con múltiples episodios de mastite clínica por *Streptococcus uberis*

Tipo de infección	
Segunda infección	
Nova cepa (reinfección)	20
Idéntica cepa, mesmo cuarteirón (prevalencia)	5
Idéntica cepa, distinto cuarteirón (contaminación)	2
Terceira infección	
Nova cepa (reinfección)	5

Adaptado de Abureema e col. (2014)

Un terceiro exemplo da importancia de factores propios do animal no canto de factores relacionados co xerme témolo na patoxenicidade de mastite causada por *E.coli*. Mentres que en xatos ou porcos a patoxénese da colibacilose depende dos factores enterotoxixénicos da cepa de *E.coli*, no caso da mastite colibacilar a cepa de *E.coli* non xoga un papel importante na severidade da enfermidade e si en factores propios da resposta inmune do hospedador⁹.

Por tanto, os mecanismos de defensa do animal –influenciados polo medio ambiente, manexo e factores xenéticos– impactan na incidencia, taxa de curación, recidiva e severidade da mamite nas vacas leiteiras. Así, nunha patoloxía tan distante da mamite bacteriana das vacas leiteiras como é a coccidiose dos xatos, atopámonos unha afirmación sobre a incidencia da devandita pato-

loxía facilmente extrapolable á mastite: “Dúas afeccións poden levar a unha patoloxía clínica: (i) a invasión masiva dun patóxeno debido a un ambiente altamente infectado (ii) e/ou unha multiplicación significativa no hóspede en relación cunha baixa resistencia no animal”¹⁴. Temos enfermos, non enfermidades.

Por iso, conta a lenda que, cando Luis Pasteur estaba maior, lle dixo á súa muller, Marie Anne Laurent: “Bernard estaba no correcto, o xerme é nada, o terreo éo todo”. Con Bernard referíase a Claude Bernard, un biólogo teórico, médico e fisiólogo francés. Louis Pasteur, o renomeado e famoso científico francés, defendía que “a enfermidade era pola entrada dun virus ou bacteria” (bichinho). En cambio, Claude Bernard, outro científico francés, menos galardoado e menos famoso que Pasteur, defendía “que a enfermidade se producía por un estado defectuoso ou débil do terreo” (os nosos corpos). ■

▶ AS ENFERMIDADES SON DISTINTAS, OS XERMES SON DISTINTOS, PERO OS FACTORES AMBIENTAIS QUE OS DESENCADAN SON OS MESMOS

REFERENCIAS

1. Madigan M. y Martinko J. (editores). 2005. Brock Biology of Microorganisms (11th ed. edición). Prentice Hall. ISBN 0131443291.
2. 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.
3. Macfadyen A. 1981. Observations on a Mastitis Bacillus. J Anat Physiol. 1891 Jul; 25(Pt 4): 571–577. PMID: PMC1328128
4. 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
5. Ruegg P. Control de mastitis. http://milkquality.wisc.edu/wp-content/uploads/2011/09/control-de-mastitis_ppt.pdf
6. Bradley AJ. 2002. Bovine mastitis: an evolving disease. Vet. J. 164, 116-128.
7. 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.
8. Jagielski T, LassaH, Ahrholdt J, Malinowski E, Roesler U. 2011. Genotyping of bovine Prototheca mastitis isolates from Poly. Vet. Microbiol. 149:283-287.
9. 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
10. Santos JE et al. 2010. Applying nutrition and physiology to improve reproduction in dairy cattle. Soc Reprod Fertil Suppl. 67:387-403.
11. 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.
12. Dieguez FJ, Andreu C, Macias 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.
13. 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.
14. Chartier C y Paraud C. 2012. Coccidiosis due to *Eimeria* in sheep and goats, a review. Small Ruminant Research 103:84-92.