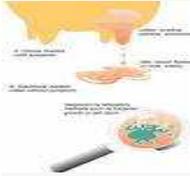


Ganadería



Nuevas alternativas en el tratamiento de la mastitis (mamitis) en el ganado vacuno

La utilización de bacteriófagos, virus específicos de bacterias, podría ser la solución frente a las bacterias causantes de mamitis multirresistentes a los antibióticos...

Fuente : Serida

La Mastitis o Mamitis

La mastitis es la enfermedad más común del ganado vacuno y la más importante bajo un punto de vista económico. Según la epidemiología de los patógenos que la inducen, la mastitis puede clasificarse en dos tipos: mastitis contagiosa y mastitis ambiental. Las bacterias responsables de la mastitis contagiosa incluyen estreptococos (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*), estafilococos coagulasa positivos (*Staphylococcus aureus*) y estafilococos coagulasa negativos (*Staphylococcus epidermidis*) y *Corynebacterium bovis*. La mastitis contagiosa se transmite de vaca a vaca durante el proceso de ordeño, siendo el reservorio del patógeno los cuarterones infectados. Por el contrario, el reservorio de los patógenos responsables de la mastitis ambiental es el entorno de la vaca. Los cuarterones no infectados se pueden exponer al patógeno causal en cualquier momento durante la vida de la vaca, incluyendo el ordeño, entre ordeños y durante el período seco. Los patógenos responsables de este tipo de mastitis son bacterias Gram negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Serratia* sp. y *Proteus* sp.), estreptococos (*Streptococcus uberis* y *Str. dysgalactiae*) y enterococos ambientales (*Enterococcus faecalis*). La mastitis ambiental se asocia sobre todo a la mastitis clínica más que a la infección subclínica. *Arcanobacterium pyogenes* junto con *Streptococcus dysgalactiae* son los responsables de la mastitis del verano que afecta seriamente al ganado vacuno de montaña en el Principado de Asturias (García Paloma et al., 2005).

La mastitis clínica (Fotografía 1) se pone de manifiesto por la producción de leche anormal (escamas, coágulos y secreciones acuosas) y es también habitual que el cuarterón infectado muestre síntomas clínicos como hinchazón, calor y dolor a la palpación. En los casos de mastitis clínica aguda, estos síntomas se pueden combinar con otros que afectan al estado general de la vaca como hipertermia, anorexia, etc. Los exámenes epidemiológicos han identificado a *S. aureus*, *Str. uberis* y *E. coli*, como los patógenos más frecuentes causales de la mastitis clínica.



Fotografía 1.-Vista parcial de una vaca con tres cuarterones perdidos por mamitis de verano. Fotografía: J. A. García Paloma.

La mamitis subclínica no plantea una amenaza urgente ni para la vida de la vaca ni para la producción de leche. La principal evidencia de esta patología es un aumento de las células somáticas (SCC) que se traduce en pérdidas económicas para el ganadero, dado que este parámetro se utiliza como un factor clave para evaluar la calidad del leche. Los microorganismos responsables de la infección subclínica, generalmente *Str. agalactiae* y otros estreptococos, son fácilmente controlados con antibióticos.

Cabe destacar, por otro lado, que la mamitis causada por *S. aureus* es difícil de tratar pues da lugar con frecuencia a abscesos profundamente arraigados poco sensibles al tratamiento con antibióticos. Esto es debido a que el patógeno puede sobrevivir en el interior de las células de la glándula mamaria donde la concentración del antibiótico es baja que en el ambiente extracelular. Así mismo, *S. aureus* es con frecuencia resistente a muchos antimicrobianos (particularmente - lactámicos) y además libera toxinas que deterioran las defensas naturales de la ubre. Por lo tanto, las tasas de curación en la mamitis causada por *S. aureus* son muy bajas y las recaídas ocurren con frecuencia por lo que los tratamientos se aplican durante el periodo de lactación.

El negativo impacto económico que origina la mamitis en el ganado vacuno ha estimulado el desarrollo de varias estrategias terapéuticas con el objeto de controlar tanto la infección en sí, como sus secuelas. Entre ellas, cabe destacar la utilización de antibióticos, antiinflamatorios, vitaminas, vacunas, citoquinas e incluso homeopatía. También se ha ensayado la eficacia de las distintas rutas de administración como la aplicación sistémica, intramamaria o la aplicación local al pezón (Gruet et al., 2001).

La tendencia actual en el control de la mamitis está enfocada más en la prevención que en la terapia. Las infecciones durante el período seco pueden prevenirse con la aplicación intramamaria de antibióticos así como con otras medidas como el sellado del pezón. Otra manera de prevenir la infección intramamaria es sumergir o rociar el pezón después del ordeño con una mezcla antiséptica. Es habitual que el antiséptico se asocie a un agente que forma una película que permite aislar físicamente el pezón del ambiente. La utilización de antisépticos es más recomendable que la utilización de antibióticos, ya que existe una presión a nivel internacional contra la terapia antibiótica dado que la utilización masiva de antibióticos en animales supone un indudable riesgo de aumentar la frecuencia de aparición de bacterias resistentes y su transmisión a los seres humanos.

Agentes antimicrobianos naturales: los bacteriófagos

Los bacteriófagos o fagos son virus que infectan exclusivamente a bacterias y, por tanto, son totalmente inofensivos para los organismos superiores. Para propagarse necesitan infectar a una bacteria huésped en cuyo interior se replican. Finalmente, para liberarse al exterior, producen enzimas que provocan la lisis o ruptura de la bacteria. Estas nuevas partículas fágicas están listas para comenzar un nuevo ciclo e infectar a una nueva bacteria. Un diagrama esquemático del ciclo de vida de un fago se presenta en la figura 1. Desde este punto de vista, los bacteriófagos pueden considerarse agentes antimicrobianos ya que la lisis que provocan ocasiona irremediablemente la muerte de la bacteria. Al igual que las bacterias, los fagos se encuentran de manera natural en el ambiente (suelo, etc.).

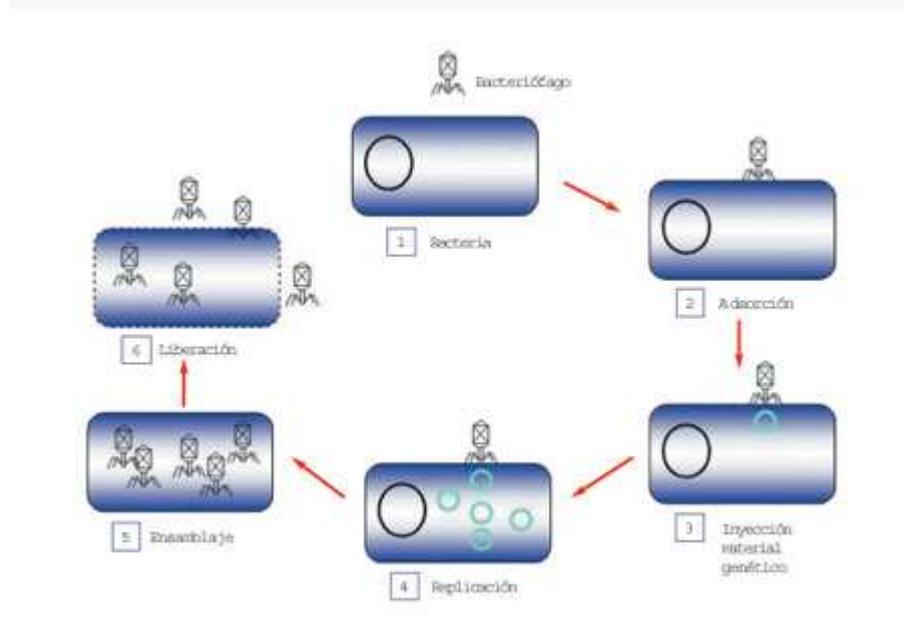


Figura 1.-Ciclo de vida de un bacteriófago cuando infecta una bacteria. 1) Un bacteriófago se encuentra con bacteria sensible. 2) El bacteriófago se une a la superficie de la bacteria. 3) El bacteriófago introduce su material genético en el interior de la bacteria sensible. 4) El material genético se replica en el interior de la bacteria generándose multitud de copias. 5) Se sintetizan envolturas proteicas en el interior de las cuales se introduce el material genético del bacteriófago para formar partículas fágicas maduras. 6) Los nuevos bacteriófagos destruyen la envoltura de la bacteria y se liberan al exterior celular para comenzar de nuevo el ciclo.

La terapia fágica, es decir, el uso de bacteriófagos para combatir infecciones, se ha aplicado satisfactoriamente como alternativa a los antibióticos en numerosos países de la antigua Unión Soviética. En sus centros de investigación siguen produciendo en la actualidad preparaciones fágicas para el tratamiento de diversas enfermedades (más información <http://www.eliava-ibmv-caucasus.net/history.htm>).

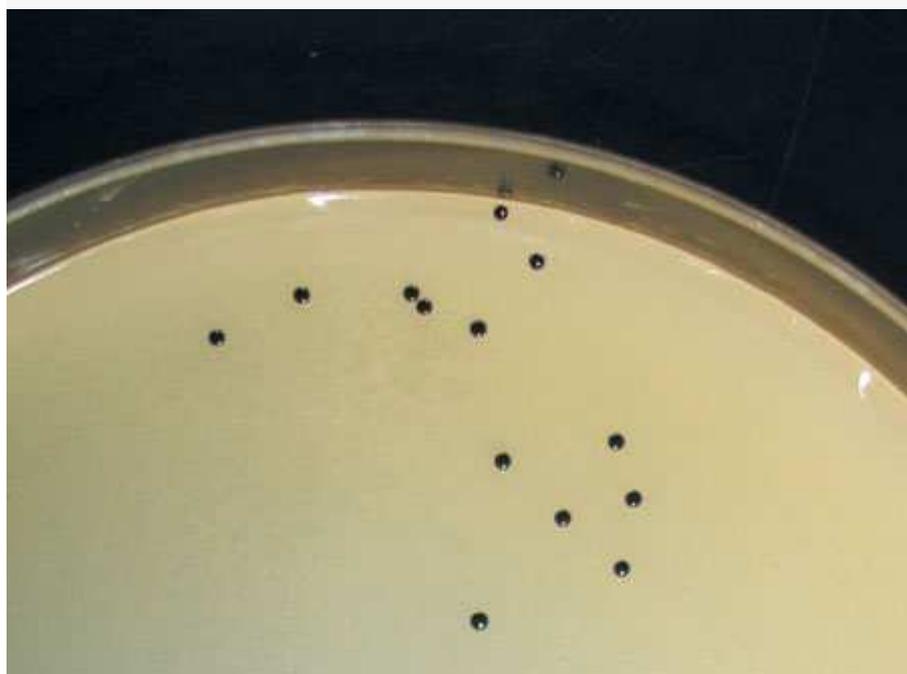
Ante la aparición de multitud de cepas bacterianas multirresistentes y la escasez de nuevos antibióticos, la terapia fágica resurge como una alternativa viable al tratamiento con antibióticos. En la actualidad, se están ampliando campos de aplicación y se han obtenido muy buenos resultados en el control de infecciones en peces, pollos, terneros y corderos. Además, los fagos pueden ser utilizados también en la profilaxis de estas enfermedades.

Una de las ventajas que tienen los fagos frente a los antibióticos es su extraordinaria especificidad. Únicamente eliminan los patógenos frente a los que se han aislado, dejando intacta el resto de la microbiota o flora microbiana animal. El mantenimiento de esta microbiota es muy importante pues disminuye el riesgo de infecciones producidas por microorganismos oportunistas. Otra de las ventajas es el hecho de que los fagos se replican en presencia de la bacteria patógena, por lo que cualquier incremento en los niveles del patógeno supondría la replicación inmediata de los fagos y, consecuentemente, la inhibición de la proliferación de la bacteria patógena.

Bacteriófagos específicos frente a *S. aureus*

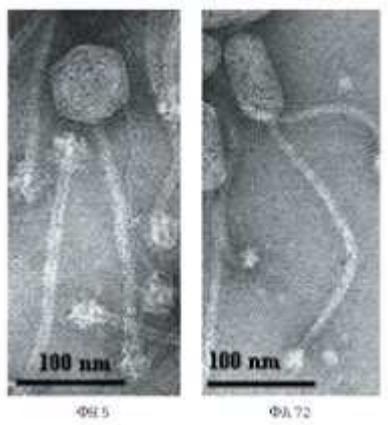
En un proyecto de investigación financiado por el Plan Regional de Investigación de Asturias y cofinanciado Caja Rural de Asturias, hemos comenzado un estudio en colaboración con el SERIDA para el desarrollo de nanobacteriocinas antimicrobianas para el tratamiento de la mastitis en el ganado vacuno. El objetivo del trabajo es obtener bacteriófagos específicos, capaces de infectar patógenos que con mayor frecuencia ocasionan mastitis en vacas, concretamente *S. aureus*. Estos bacteriófagos podrían utilizarse como terapia frente a la infección y también como profilaxis. En la terapia fágica, los bacteriófagos se aplicarán por vía tópica o por vía intramamaria. En el caso de la profilaxis, la mezcla de bacteriófagos podrá ser utilizada en el lavado de la ubre, o incluso ser pulverizada en el establo y en las camas de los animales para eliminar la bacteria patógena del ambiente.

Inicialmente, el Laboratorio Interprofesional Lechero de Asturias (LILA) aisló 14 cepas de *S. aureus* causantes de mastitis en vacas (Fotografía 2). Las cepas se obtuvieron a partir de muestras de leche que procedían de animales con síntomas de la enfermedad.



Fotografía 2.-Colonias de *S. aureus* creciendo en una placa de medio de cultivo.

Estas cepas de *S. aureus* se utilizaron en ensayos de enriquecimiento para la obtención de bacteriófagos específicos a partir de 75 muestras de leche y queso. Se seleccionaron un total de ocho bacteriófagos diferentes en función del rango de huésped (Tabla 1). Algunos de estos bacteriófagos son capaces de infectar la práctica totalidad de las cepas ensayadas y, por ello, son los más interesantes ya que, potencialmente, eliminarán las cepas de *S. aureus* causantes de mastitis que con más frecuencia se aíslan en el Principado de Asturias. En concreto, los bacteriófagos H5 y A7, cuya imagen al microscopio electrónico se presenta en la fotografía 3, son capaces de infectar en conjunto a todas las cepas de *S. aureus* ensayadas.



Fotografía 3.-Imagen al microscopio electrónico de los bacteriófagos FH5 y FA72.

La eficacia antimicrobiana de los fagos ? H5 y ? A72 fue comprobada en leche contaminada con *S. aureus* a se añadió una mezcla de ambos fagos. Como se muestra en el gráfico 1, en ausencia de fagos, la bacteria pató multiplicó en la leche alcanzando más de 10⁸ células/ml tras ocho horas de incubación. Sin embargo, en prese los fagos ? H5 y ? A72, el patógeno desaparece tras dos horas de incubación.

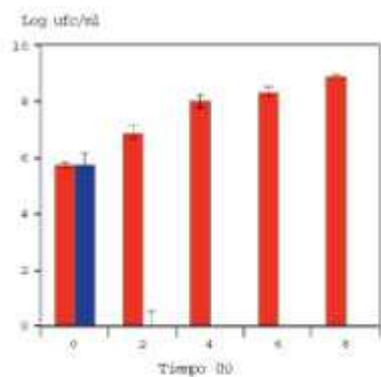


Gráfico 1.-Evolución en el número de bacterias viables de *S. aureus* en presencia (Azul) y en ausencia (Rojo) fagos FH5 y FA72.

Bacteriófago	Fuente	Nº de muestras (1) (n=75)	Rango de huésped	Nº de cepas sensibles (
? CI	Queso de Cabrales	3		2
? PI	Queso de Peñamellera	1		1
? L7	Leche	1		6
? L13	Leche	1		6

? A8	Leche	2	4
? H5	Leche	26	8
? G7	Leche	20	3
? A72	Leche	21	14

(1) Número de muestras en las que se aisló el bacteriófago

Tabla 1. Bacteriófagos específicos frente a S. aureus aislados de productos lácteos.

Perspectivas

En la actualidad, disponemos de bacteriófagos específicos y activos frente a *S. aureus*, principal agente causa mamitis clínica en el Principado de Asturias, que han sido aislados del ambiente lácteo.

En ensayos in vitro hemos puesto de manifiesto la eficacia de los bacteriófagos ? H5 y ? A72 como antimicro. Será necesario ahora llevar a cabo ensayos in vivo que confirmen su potencial aplicación en sanidad animal. En la misma línea, hemos comenzado con el aislamiento de fagos activos frente a *A. pyogenes*, causante de la mamitis de verano, cuya eficacia será evaluada inicialmente en el laboratorio. Para ello, disponemos de cepas de este patógeno obtenidas dentro del proyecto dirigido por el Dr. García Paloma.

Bibliografía

GARCÍA PALOMA, J. A. SUÁREZ DE LA FUENTE, J., NIETO, F., LOMBARDÍA, V., SUÁREZ, F. MARTEL. 2005. La mamitis de verano, una enfermedad que reduce de forma permanente la capacidad maternal y el rendimiento comercial de las vacas de cría. *Tecnología Agroalimentaria 2ª época*. 2: 36-38.

GRUET P., P. MAINCENT, X. BERTHELOT AND V. KALTSATOS. 2001. Bovine mamitis and intramammary drug delivery: review and perspectives. *Adv. Drug Del. Reviews*. 50:245-259.

Más información

Instituto de Productos Lácteos de Asturias.

<http://www.ipla.csic.es>

Ficha Bibliográfica

Título Nuevas alternativas en el tratamiento de las mamitis en el ganado vacuno

Pilar García Suárez. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). pgarcia@ipla.csic.es

Autor/es Beatriz Martínez Fernández. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). bmf1@ipla.csic.es

Ana Rodríguez González. Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC). anarguez@ipla.csic.es

www.agomeat.com
