COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA AUTOVACUNA, LA AUTOHEMOVACUNA, Y LA TERAPIA COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DE LA PAPILOMATOSIS BOVINA

COMPARISON OF THE EFFECTS OF AUTOVACCINE, AUTOHEMOVACUNA, AND COMBINED THERAPY IN THE TREATMENT OF BOVINE PAPILOMATOSIS

Torres Ñumbay M.¹, Sosa Fernández O.¹, Ortega Pérez O.¹, Lara Nuñez M.¹, Báez Escalante M.¹, González Castro A.¹

¹ Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Veterinarias, Departamento de Ciencias Fisiológicas.

RESUMEN. El objetivo del trabajo fue evaluar el efecto de la combinación de autovacuna y la autohemovacuna en el tratamiento de la papilomatosis bovina. Se seleccionaron aleatoriamente 30 bovinos con signos de papilomatosis. Fueron conformados 3 grupos con 10 animales en cada uno y se procedió a realizar el tratamiento correspondiente a cada grupo. T1: con autovacuna; T2: con autohemovacuna; y T3: con autovacuna más autohemovacuna. Se realizaron tres dosis de cada tratamiento, con intervalo de 7 días observando el número de papilomas y su forma desde el día 0, día 7, 15 hasta el día 30. Los promedios del número de papilomas que se obtuvieron al finalizar los tratamientos y observaciones fueron: para el tratamiento 1 la media fue 29,3; en el tratamiento 2 fue 7,7; y en el tratamiento 3 fue 3,8. Al realizar el análisis estadístico por cada aplicación de los distintos tratamientos se obtuvo diferencias significativas ($p < 0,05$) en el día 0 entre los tratamientos 1 y 3; en el día 7 y 15 no hubo diferencia significativa ($p > 0,05$) y el día 30 la diferencia fue significativa ($p < 0,05$) entre los tratamientos 1 y 3, a favor del tratamiento 3.

Palabras claves: papilomatosis bovina, autovacuna, autohemovacuna.

ABSTRACT. The objective of the study was to evaluate the effect of the combination of autovaccine and autohemovaccine in the treatment of bovine papillomatosis. Thirty bovines with signs of papillomatosis were randomly selected. Three groups were formed with 10 animals in each one and proceeded to perform the treatment corresponding to each group. T1: with autovaccine, T2: with autohemovaccine, T3: with autovaccine plus autohemovaccine. Three doses of each treatment were performed, with an interval of 7 days observing the number of papillomas and their form from day 0, day 7, day 15 to day 30. The averages of the number of papillomas that were obtained at the end of treatments and Observations were: for treatment 1 the mean was 29.3; In treatment 2 it was 7.7; And treatment 3 was 3.8. When performing the statistical analysis for each application of the different treatments, significant differences ($p < 0.05$) were obtained on day 0 between treatments 1 and 3; On day 7 and 15 there was no significant difference ($p > 0.05$) and on day 30 the difference was significant ($p < 0.05$) between treatments 1 and 3, in favor of treatment 3.

Keywords: bovine papillomatosis, autovaccine, autohemovaccine.

doi: 10.18004/compend.cienc.vet.2016.06.02.36-41

Dirección para correspondencia: Prof. Dr. Miguel Torres Ñumbay – Departamento de Ciencias Fisiológicas - Facultad de Ciencias Veterinarias - Universidad Nacional de Asunción - Casilla de Correo N° 1061 - Ruta Mcal. Estigarribia Km 10,5- Campus Universitario - San Lorenzo- Paraguay

E-Mail: mtorres@vet.una.py

Recibido: 14 de abril 2016 / **Aceptado:** 07 de diciembre de 2016

INTRODUCCIÓN

La papilomatosis es una enfermedad viral infecciosa, que ocurre frecuentemente en todo el mundo, afectando principalmente al ganado vacuno joven. El primer papiloma viral animal identificado se dio en la década de los años 30 por Richard Shope, que caracterizó la naturaleza transmisible de los papilomas cutáneos de los conejos de Florida (*Sylvilagus floridanus*). Desde entonces se han aislado y caracterizado a nivel molecular hasta 68 tipos de papiloma virus en mamíferos no humanos, 3 en aves y 3 en reptiles, mientras sólo en el ser humano se han identificado hasta ahora más de 150 genotipos. (1)

La papilomatosis viral bovina es causada por un virus de la familia papillomaviridae, género *papillomavirus*, se caracteriza por una alta diversidad viral, hasta la fecha, se reconocen 13 tipos de papiloma virus bovino (BPV) nombrado desde BPV-1 a BPV-13, este último descrito en el año 2012. La enfermedad tiene un periodo de incubación de 3 a 8 semanas (2). El papiloma virus es específico del hospedador existente.

Los papilomas son tumores benignos que se presentan en todas las especies, pero más frecuente en bovinos y equinos jóvenes; los animales más susceptibles son los becerros de menos de seis meses de edad (3). El virus ingresa en un hato, ya sea por los animales de reciente adquisición o por los materiales contaminados.

La papilomatosis bovina, además de ser responsable de importantes pérdidas económicas también produce complicaciones posteriores que son causadas por las lesiones o traumatismos que ocurren en los epitelomas, que generalmente pueden dar lugar a una miasis o una dermatitis, afectando el estado general de los animales (4).

Una de las alternativas para el control de la papilomatosis en los hatos es la autovacuna. En su término más restringido (generalmente las destinadas a uso humano) reciben este nombre las vacunas preparadas a partir de gérmenes aislados de un individuo a tratar, el cual tiene una afección ya establecida y generalmente crónica o aguda recidivante, en los que la terapia con antimicrobianos u otro tipo de preparado biológico no han logrado eliminar el agente causal, siendo el papel de esta vacuna inmunoterapéutico (5).

En veterinaria recibe este nombre los preparados elaborados a partir de cepas aisladas provenientes de uno o varios individuos del grupo afectado y puede ser aplicado terapéuticamente a todo el conjunto o lote. Son vacunas inactivadas y no tóxicas. Pueden usarse más de un microorganismo, aislados del mismo rodeo y no debe emplearse de otro rodeo (5).

Con el uso de la autovacuna el desarrollo de los papilomas en los animales es más lento, y la duración de la enfermedad es más corta que en animales no vacunados. En terneros inoculados, los papilomas no alcanzan su fase final de desarrollo, sino que empieza su regresión en etapas más tempranas; además hay una alta producción de anticuerpos (5).

Un estudio realizado en 20 bovinos, en Veracruz, México que consistió en la comparación de la autovacuna con la ivermectina en 1 y 2 aplicaciones, en donde la autovacuna actuó de mejor manera que la ivermectina para el tratamiento de la papilomatosis bovina (5).

El tratamiento de la autohemoterapia promueve un estímulo proteico, en los casos de enfermedades inflamatorias crónicas, conduce y una reactivación de la inmunidad orgánica. Productos de degradación de eritrocitos son conocidos para estimular la eritropoyesis y activar el sistema inmune normal, lo que permite el mantenimiento de la homeostasis. La autohemoterapia proporciona un mayor nivel de anticuerpos, capaces de unirse a los productos de degradación celular y por lo tanto neutralizarlos, lo que resulta en aumento de los niveles de interleucinas en el torrente sanguíneo (6).

Aunque en otros países se han realizado varios estudios sobre el impacto de la enfermedad, en el país, la papilomatosis no es considerada una enfermedad importante; principalmente porque las implicancias económicas de la misma son poco significativas.

El objetivo general consistió en determinar el efecto de la combinación de autovacuna y autohemovacuna en el tratamiento de papilomatosis bovina, y los objetivos específicos fueron: determinar el efecto de la autohemovacuna para el tratamiento de la papilomatosis bovina, determinar el efecto del uso de la autovacuna en el tratamiento de la papilomatosis bovina y determinar el efecto del uso de la autovacuna combinado con la

autohemovacuna en el tratamiento de la papilomatosis bovina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron 30 vacunos con signos de papilomatosis sin tratamiento previo de la enfermedad, mayores a 2 años de edad y se conformaron 3 grupos de animales seleccionados aleatoriamente (10 animales cada uno), tratados según los siguientes protocolos:

Tratamiento 1 (T1): Los animales de este lote recibieron 10 mL de lisado de papilomas; IM profunda (autovacuna). Fue preparada de la siguiente manera: los papilomas fueron obtenidos mediante escisión quirúrgica de las zonas afectadas directamente con bisturí y depositados en frascos estériles y sin conservantes para luego ser refrigerados. En el laboratorio se pesaron 5g como mínimo para la preparación de un animal, posteriormente se retiraron los pelos de las mismas y fueron bien lavadas con agua destilada, macerada y depositada en un vaso precipitado de acuerdo a la cantidad de animales. Posteriormente se les agregó formol al 40% (0,1mL por cada 100mL de preparado). A continuación se agregó Phenol 0.1mL y se mezclaron homogéneamente, dejando reposar en un sitio tranquilo y oscuro por 3 días, para la buena mezcla de todos los reactivos. Pasado el tiempo mencionado se realizó el filtrado con gasa estéril para filtrar las porciones grandes, luego se realizó el filtrado con papel de filtro de café N° 2. Posteriormente fueron inoculados a los ratones 0,1mL (vía subcutánea) del preparado, se debe contar con un ratón sin inocular para que sirva de patrón. A las 24 h se realiza un control comparando con el patrón a fin de identificar si produce reacciones alérgicas en la zona inoculada luego fueron depositados en recipientes para su transporte y utilización. (7) (Figura 1).

Tratamiento 2 (T2): Los animales de este lote recibieron dosis de 10 mL por cada (100 Kg, p.v) de sangre obtenida por punción de la vena yugular y la administración inmediata al animal; intramuscular profunda (autohemovacuna).

Tratamiento 3 (T3): 10 mL por cada (100 kg, p.v) de sangre obtenida por punción de la vena yugular, seguido de la administración de 10 mL de lisado de papiloma en combinación (autohemovacuna e autovacuna).

Cada grupo recibió 3 dosis en los tratamientos correspondientes con intervalos de 7 días cada uno.

Los datos obtenidos de la evaluación clínica, en cuanto a reducción del número de papilomas, fueron sometidos a estadística inferencial, aplicando el paquete estadístico Infostat 2016e versión estudiantil. A su vez se llevó a cabo el recuento del promedio de papilomas en cada superficie analizada, para luego someter al test estadístico ANOVA, con un valor de significancia ($p < 0,05$). Las comparaciones entre medias se realizaron mediante la prueba de Tukey.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Observando la media de los 3 grupos al día 0, los animales correspondientes al T1 iniciaron el protocolo con menor cantidad de verrugas con relación a los demás grupos tratados. Conforme fueron pasando los días del protocolo en los 3 grupos tratados el número de verrugas fue disminuyendo, y en el día 30 la relación se invierte, encontrándose diferencias a favor del tratamiento 3. Dichos resultados de los tratamientos se describen en la Tabla 1 y Gráfico 1.

Figura 1:

Tabla 1. Medias de papilomas por día para cada tratamiento.

Tratamiento	Día 0 Media $\pm$ DE	Día 7 Media $\pm$ DE	Día 15 Media $\pm$ DE	Día 30 Media $\pm$ DE	Test de Tukey
T 1	68,10 $\pm$ 35,65	58,10 $\pm$ 34,95	39,30 $\pm$ 33,53	29,30 $\pm$ 29,30	A
T 2	122,50 $\pm$ 91,01	102,50 $\pm$ 84,22	59,10 $\pm$ 70,34	7,70 $\pm$ 7,66	A
T 3	165,60 $\pm$ 77,65	113,00 $\pm$ 59,11	48,70 $\pm$ 38,29	3,80 $\pm$ 4,76	B
Estadístico ANOVA (F)	F = 5,76 p = 0,0082				

Gráfico 1. Medias de papilomas por día para cada tratamiento.

Oliveira, 2015 comparó el uso de autohemovacuna y autovacuna para papilomatosis bovina en 4 aplicaciones, en donde la autohemovacuna se mostró más eficaz en animales con bajo número de papilomas cutáneos. Sin embargo, la autovacuna demostró tener más eficacia, independientemente del grado de presencia de papilomas en los animales (8). Dicha experiencia coincide con lo visualizado en este trabajo, en donde se aprecia que los 3 tratamientos son efectivos en cuanto a que producen la caída de los papilomas pero difieren en cuanto al periodo de caída y tipo de cicatrización.

En los T1 y T2 se observó un periodo de tiempo mayor para la caída de los papilomas, con superficies erosionadas y no erosionadas respectivamente. Por otro lado se notó que en el T3 el periodo de tiempo para la caída de los papilomas fue menor y sin superficies erosionadas.

En un estudio de caso en el cual utilizó la autohemovacuna en un ternero de tres meses con papiloma; se observó que a las 3 semanas post aplicación todas las lesiones habían desaparecido (6). En este sentido cabe destacar que en el presente estudio los animales de todos los tratamientos eran mayores a 3 años, por lo cual se espera encontrar baja susceptibilidad para la infección natural considerando la inmunidad adquirida por infección aparente o inaparente cuando eran jóvenes (4).

Se indicó en una investigación comparativa con autohemoterapia y fitoterapia para papiloma

bovino, que de los 18 animales tratados con la autohemovacuna, en 11 se observaron la cura completa de los papilomas a los 90 días postaplicación. En el tratamiento con fitoterapia, 9 animales curaron completamente a los 90 días pos aplicación. No se obtuvieron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre ambos tratamientos (9).

No existen estudios referentes a la utilización de la autohistovacuna y autohemovacuna en combinación como terapia para la papilomatosis bovina

Se puede afirmar que los 3 tratamientos mostraron un comportamiento descendente en el tiempo en cuanto al número de verrugas, logrando su máxima efectividad a los 30 días del estudio, pero el T3 fue el que tuvo una disminución significativa en el número de papilomas comparado a los demás tratamientos.

En un estudio similar realizado por Peña et al. (2005), los bovinos con papilomatosis se recuperaron a los 40 días de haber recibido el tratamiento con autovacuna, pero sometidos a dos aplicaciones de autovacuna (10).

En una investigación sobre la comparación de 3 tratamientos para la papilomatosis bovina, utilizando autovacuna e ivermectina se menciona que la autovacuna actuó de mejor manera que la ivermectina en una y dos aplicaciones (5).

La diferente respuesta de un animal a otro, en cuanto a la remisión de la enfermedad tras la terapia con una vacuna preparada a partir de los papilomas obtenidos de los bovinos afectados, en el presente trabajo y bajo las condiciones del mismo ha sido atribuida a la posible presencia de más de un tipo de VPB en el grupo.

El estadio de desarrollo de la enfermedad también es importante, ya que los virus están presentes en mayor concentración en el tejido epitelial de los papilomas más antiguos que en los más recientes. En este punto los bovinos participantes del estudio presentaban al momento de la exploración clínica, papilomas de gran tamaño en forma de coliflor. Teniendo en cuenta que todos eran animales adultos, y se asumió que presentaron casos de papilomatosis a lo largo de su vida.

Las respuestas inmunes frente a las infecciones con el virus de la papilomatosis no se conocen bien. En general, los animales jóvenes contraen la infección y las verrugas permanecen durante un tiempo variable, después del cual entran en regresión. (11).

Al realizar el análisis por cada aplicación de los distintos tratamientos se obtuvo una diferencia significativa ($p < 0,01$) en el día 0 entre los tratamientos 1 y 3 con media de 68,10 y 165,60 respectivamente; en el día 7 y 15 no hubo diferencias significativas y en el día 30 las diferencias fueron significativas ($p < 0,008$) entre los tratamientos 1 y 3, con medias de 29, 30 y 3,80 respectivamente; a favor del tratamiento 3.

Una desventaja del tratamiento 3 fue la poca practicidad de implementarlo a nivel productivo debido al tiempo necesario para la elaboración de la autovacuna y el siguiente paso la aplicación de la autohemovacuna. Este tratamiento sería una alternativa para casos en donde se necesita que la cicatrización rápida y de mejor calidad.

CONCLUSIÓN.

En base a los resultados obtenidos se puede concluir que los 3 tratamientos mostraron un comportamiento descendente en el tiempo en cuanto al número de papilomas, logrando su efectividad a los 30 días del estudio; pero el T3 fue el que tuvo una disminución significativa en el número de papilomas comparado a los demás tratamientos.

Para futuros estudios se recomienda aplicar

el tratamiento y hacer un seguimiento clínico de una zona en particular a modo de optimizar su utilización. También se recomienda el estudio comparativo del tratamiento 3 con el clorobutanol u otra droga de elección.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Bernard H. Classification of papillomaviruses (PV) based on 189 types and proposal Taxonomic amendments [Internet]. Virol. . 2010 May 25;401(1):70-9. [Citado el 4 noviembre de 2016]. Disponible en: <http://jairoserano.com/2010/03/papilomatosis-bovina/>
2. Murphy F, Gibbs P, Horzinek M, Studdert M. Veterinary virology. 3a ed. London: Elsevier; 1992. 1192. p.
3. Radostits O, Blood C. Enfermedades causadas por virus y clamidias. En: Radostits O, Blood C. Medicina veterinaria: enfermedades del ganado vacuno, ovino, caprino y equino. 7ª ed. México; Interamericana, Mc-Graw Hill; 1992. p.1019-1021.
4. Montaña Peña D. Evaluación de la equivalencia terapéutica de cuatro tratamientos contra la papilomatosis bovina (Municipio El Torno de la provincia Andrés Báñez, departamento de Santa Cruz) [Tesis Médico Veterinario Zootecnista]. Santa Cruz-Bolivia : Facultad de Ciencias Veterinarias, UAGRM.; 2006.
5. Pulido Casas O. Comparación de tres tratamientos para la Papilomatosis bovina [Tesis Médico Veterinario Zootecnista]. México : Universidad Veracruzana, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia; 2009.
6. Pereira Spada J, de Abreu Martins A, Sanches S. Auto-hemoterapia na papilomatose bovina – relato caso. [Internet]. Ciências Agrárias Saúde FEA 2013 [Citado El 9 de noviembre de 2016]; (8):78-81. Disponible en: <http://www.fea.br/Arquivos/Revista%20Cientifica/Volume%202009%202013/AUTO%20HEMOTERAPIA%20NA%20>
7. Enciso E, Sosa L, Cardozo L, Giménez G, López D. Autovacuna.. Manual de Procedimientos. San Lorenzo: Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Veterinarias, Departamento de Microbiología e Inmunología; 2010. p. 41.
8. Oliveira D. IV Congresso Estadual de Iniciação Científica do IF Goiano [Internet]; 2015 [Citado el 9 de noviembre de 2016]. Disponible en: www.https://ifgoiano.edu.br/ceic/anais/files/papers/20544.pdf
9. De Queiroz Simões Marins R. Epidemiologia da papilomatose cutânea bovina e avaliação da eficácia de diferentes tratamentos em micro – regiões dos estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo [Tesis Maestría en Producción Animal]. Río de Janeiro: Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro; 2004.

10. Peña Rodríguez F, Marin Suarez A, Camacho Escandon A. Thuja (200 ch, 1000 ch) en el tratamiento de la papilomatosis bovina. [Internet]. Redivet; 2005 [Citado el 9 de noviembre de 2016]; (6):1-6. Disponible en: <http://veterinaria.org/revistas/redvet/no60605.html>

11. Downs García N, Arcia Calero I. Aplicación de histovacuna para el tratamiento de papilomatosis bovina en el municipio de Nueva Guinea, Departamento de la RAAS. [Tesis Médico Veterinario]. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Agraria, Facultad De Ciencia Animal, Departamento De Veterinaria; 2008.