

ANAPLASMOSIS



Salud Animal

Departamento Técnico

INDICE

| | Pág. |
|--|------|
| 1. Introducción | 3 |
| 2. Propiedades Biológicas del Anaplasma | 5 |
| 3. Epidemiología | 7 |
| 3.1 Prevalencia | 7 |
| 3.2 Transmisión | 9 |
| 4. Patogenia | 11 |
| 4.1 Síntomas | 16 |
| 4.2 Lesiones | 17 |
| 5. Respuesta - Inmune | 19 |
| 5.1 Respuesta a la Infección | 19 |
| 5.2 Auto-Inmunidad | 22 |
| 6. Diagnóstico | 24 |
| 7. Control | 26 |
| 7.1 Inmunización Protectora | 28 |
| 8. Quimioterapia | 30 |
| 8.1 Terramicina* L.A. | 31 |
| 8.2 Farmacocinética | 32 |
| 8.3 Usos de Terramicina* L.A. | 39 |
| 8.4 Terramicina* L.A. en Anaplasmosis | 40 |
| 8.5 Terapia de Soporte | 42 |
| 8.6 Tratamiento cuando no hay Diagnóstico Etiológico | 43 |
| 9. Bibliografía | 47 |

Introducción

La presente recopilación constituye un intento de difundir el conocimiento de un gran problema para la ganadería de Colombia, como lo es la entidad denominada **ANAPLASMOSIS**. Un apropiado conocimiento de las características de la enfermedad es fundamental para poner en práctica medidas de control efectivas. Por tal motivo, pretendemos hacer una modesta contribución al anterior propósito, mediante la revisión de conceptos como biología, epidemiología, patogenia, inmunología, control y tratamiento de la anaplasmosis.

La anaplasmosis hace parte del grupo de enfermedades parasitarias que afectan los glóbulos rojos de los bovinos, junto con babesiosis y tripanosomiasis que son los hemoparásitos comprobados

en Colombia y constituyen, según Ristic (41), uno de los mayores obstáculos a la producción y al rendimiento de las explotaciones bovinas. La magnitud de este problema es tan grande que una disminución de la enfermedad en un 6%, podría proporcionar alimento para una población adicional de 250 millones de habitantes, según este autor.

La ganadería en Colombia ha logrado un alto grado de desarrollo y cuenta con un núcleo de animales de alto valor genético de extraordinario potencial mejorante. Además, existen excelentes tierras y pastos que permiten sostener e incrementar la industria. No obstante, el parasitismo constituye uno de los mayores problemas para nuestra ganadería y se ha opuesto a su desarrollo porque conlleva factores de ineficiencia



Las pérdidas que la anaplasmosis produce a la ganadería son muy altas y limitan su desarrollo.

en la producción. Un 80% de esta ganadería pasta en zonas en donde existen parásitos, ya que las condiciones climáticas óptimas que ellos requieren son las que se dan en las zonas tropicales y subtropicales inferiores a los 1000 mts. de altitud.

Las pérdidas que ocasiona el anaplasma se reflejan en la disminución de la producción de carne y leche, retraso del crecimiento y mortalidad (67), pérdida de la eficiencia reproductiva por abortos, infertilidad o esterilidad y disminución de la natalidad. Además limita la introducción de razas puras mejorantes en zonas endémicas.

Vizcaíno (64), afirma que las estadísticas demuestran que la mortalidad por hemoparásitos va de 0.2 a 2.7% en adultos y de 0.6 a 4.3% en jóvenes. También cita un estudio de la FAO en el que se afirma que las pérdidas de la ganadería en Colombia se deben en un 35% a ectoparásitos y en 15% a endoparásitos. Igualmente menciona un estudio del Ministerio de Agricultura en el que se establece que la mortalidad por hemoparásitos en el país es del 1.3%.

Cuberos (18), afirma que en los hatos de la Costa Atlántica, bajo Magdalena,

bajo Cauca y Llanos Orientales es posible encontrar de 10 a 15% de las vacas en ordeño con los síntomas de anaplasmosis, especialmente después del parto y cuando los efectos del verano son más severos. En ocasiones, el porcentaje de vacas afectadas puede llegar al 30%.

La mortalidad por anaplasmosis en animales susceptibles puede llegar al 50% y las pérdidas en producción de leche en un período de lactación pueden ser de 26% y de 31% en producción de grasa. Vizcaíno (67) menciona estudios en los que vacas que padecieron la enfermedad, perdieron 605 litros de leche en un año de producción, comparados con vacas sanas y que novillos susceptibles introducidos en áreas endémicas tuvieron una mortalidad de 40% y los que se recuperaron perdieron 38 kg., comparados con los no afectados.

Las grandes pérdidas económicas y los problemas epidemiológicos para su control, hacen que la anaplasmosis se constituya en un problema mayor para la ganadería Colombiana y requiera grandes esfuerzos e inversiones para conocerla más precisamente y formular planes eficientes de control.

Propiedades Biológicas del Anaplasma

El micro-organismo fue inicialmente descrito por Theiler (1910) como un cuerpo puntiforme, presente en los eritrocitos de bovinos africanos que padecían anemia infecciosa aguda. Con base en las características de tinción, el investigador concluyó que el agente carecía de citoplasma, por lo que usó el término "anaplasma" y marginale para designar su ubicación dentro del eritrocito.

El anaplasma está clasificado actualmente como una rickettsia. Smith y Kilborne a fines del siglo pasado, después de demostrar que la Fiebre de Texas era transmitida por picadura de garrapatas, advirtieron la presencia de pequeños corpúsculos en el borde de los glóbulos rojos en casos de una forma atenuada de la Fiebre de Texas, considerada como una forma evolutiva de la babesia. (18)

El Anaplasma marginale es un cuerpo de inclusión compuesto de 1 a 8 cuerpos iniciales. El cuerpo inicial puede ser redondo u oval y mide de 0.3 a 0.4 micras de diámetro y está incluido en una doble membrana. No se le ha detectado una estructura nuclear definida. Semejanzas morfológicas, metabólicas, bioquímicas y serológicas indican que anaplasma se parece más a rickettsias (Eperithrozoon y Hemobartonella) que a protozoarios. El cuerpo de inclusión es similar al del grupo psitacosis-linfogranuloma venéreo. (43)

Se han reportado referencias sobre la presencia de apéndices parecidos a colas pegadas al cuerpo del anaplasma, mediante contraste de fase y


fluorescencia. Estudios serológicos revelan que el apéndice es un organismo distinto al anaplasma. Se ha especulado que es un protozario flagelado, cuyo citoplasma no puede ser coloreado. También se ha mencionado que se trata de una organización de material protéico eritrocítico característico del bovino. A este micro-organismo se le ha denominado Paraplasma caudata. Lo que sí se ha definido claramente es que las cepas sin P. caudata son mejores antígenos. (43)

Un seguimiento diario de sangre bovina infestada con anaplasma en forma experimental (42), permitió mediante microscopía electrónica y anticuerpos fluorescentes, establecer las fases de desarrollo del anaplasma que son 4, dentro de los glóbulos rojos, a saber:

1. Un estado temprano en el que los cuerpos iniciales, dentro o fuera del eritrocito, están muy próximos a la membrana y aparecen después del día 6 post-infección y su número se incrementa en los 3 días siguientes.

2. Estado de población mixta de cuerpos iniciales y cuerpos marginales. Muchos cuerpos iniciales tienden a permanecer cerca de la membrana, algunos se despegan y quedan libres en el citoplasma. Los cuerpos marginales contienen hasta dos cuerpos iniciales. Va del día 10 al 15 post-infección.

3. Estado de crecimiento vigoroso y transferencia. Va del día 15 al 19 post-infección. Hay transferencia de cuerpos iniciales y marginales a eritrocitos



adyacentes. Los cuerpos marginales contienen varios cuerpos iniciales. Se aprecian formas libres en el plasma de diferente tamaño.

4. Estado de multiplicación masiva. El pico de multiplicación ocurre desde el día 19 al 20 post-infección y se mantiene durante dos semanas, con predominio de cuerpos marginales que contienen de 6 a 8 cuerpos iniciales.

La multiplicación de los cuerpos iniciales se lleva a cabo por el proceso de fisión binaria.

Una característica del Anaplasma marginale, es tener una gran variabilidad de comportamiento, desde el punto de vista antigénico y en su virulencia, ya que se conocen cepas altamente virulentas hasta cepas apatógenas.

La infectividad del Anaplasma marginale se pierde por calentamiento a 50°C durante 50 minutos.

El anaplasma penetra el glóbulo rojo por reofagocitosis que es un proceso que involucra la invaginación de la membrana citoplasmática y subsecuente formación de una vacuola (40).

Epidemiología

Prevalencia

La prevalencia aumenta a medida que aumenta la temperatura y disminuye la altitud.

Diferentes estudios de prevalencia en Colombia, llevados a cabo mediante pruebas de laboratorio (fijación de complemento, aglutinación en tarjeta y en tubo capilar, anticuerpos fluorescentes, precipitación en gel), demuestran que anaplasmosis es una enfermedad endémica en las regiones tropicales y sub-tropicales. En las regiones en donde aparece mayor prevalencia de reactores positivos, es menor el número de casos clínicos. A esta situación se le conoce con el nombre de estabilidad enzoótica.

En climas muy cálidos y tierras bajas, la prevalencia puede ser casi del 100%, contrariamente en zonas altas y frías como la Sabana de Bogotá (2.600 m. y 14°C) la prevalencia es del 3%.

A continuación se mencionan varias investigaciones sobre prevalencia, realizadas por diferentes autores y citados por Betancourt (7).

Una de las zonas del país con mayor número de reactores positivos es la zona de Córdoba con un 90%. En el Valle se han establecido prevalencias del 60%, Llanos Orientales 72%, Antioquia (región del Nus) 50%, Costa Atlántica en general más de 90%. (7)

La estabilidad enzoótica en zonas de alta prevalencia está directamente relacionada con la tasa de inoculación de anaplasma por parte de los vectores.

En zonas de alta prevalencia, la primo-infección tiende a ser en animales muy jóvenes. En Córdoba, la primo-infección se presenta entre las 4 y 24 semanas de edad de los animales, con promedio a las 11 semanas. En las dos semanas siguientes se aprecia un descenso del hematocrito y se vuelve a normalizar 4 a 6 semanas después de la infección. Los animales no presentan síntomas clínicos. En esta región del país, la mayor parte de las infecciones ocurren de los 4 a los 5 meses y se observa mayor prevalencia de seroconversiones positivas en jóvenes que en adultos. El número de animales con parasitema es mayor en los grupos menores de un año que en los mayores. En otras regiones del país con menor estabilidad enzoótica, la prevalencia de seropositividad es más alta en los grupos de mayor edad. Por ejemplo, para grupos de 1 a 6, 7 a 12 y 13 a 24 meses, se encontraron seroconversiones de 10, 55 y 73% respectivamente en el Valle del Cauca y 68, 80 y 70% en los Llanos Orientales. En Turipaná (Montería) se encontró 74% de seropositividad en menores de un año, 14% en el Nus (Antioquia), 32% en Palmira y 28% en La Libertad (Villavicencio). En general, bajas prevalencias causan inestabilidad enzoótica. (7) (63) (65) (67)

Debido a las variaciones de clima en Colombia, la relación entre parásito y época del año, no está bien definida. Los investigadores han encontrado alguna relación en La Libertad, El Nus y Palmira. En los Llanos Orientales se encontró un aumento de los títulos IFAT (Anticuerpos Fluorescentes) contra anaplasma y babesia durante la estación seca; sin

embargo, en la costa se presentaron seroconversiones más altas durante la época lluviosa. (7)

El hematocrito post-infección es más alto en animales Cebú que en *Bos taurus*; así mismo, es mayor en ganado de carne que en ganado de leche.

Los títulos, mediante fijación de complemento, fueron más altos en Holstein que en Cebú, lo cual sugiere una mayor actividad del anaplasma en éstos.

la presentación de anaplasma en grupos de terneros Cebú por criollo con terneros Cebú por otras razas exóticas (Pardo Suizo, Holstein, Simmenthal) y encontró que la proporción de terneros infectados con *A. marginale* fue mayor en todas las edades, en las fincas con más alto mestizaje de razas exóticas, particularmente en los bovinos más jóvenes, lo cual supone un mayor desafío de anaplasma en éstos. También encontró que la primera parasitemia es más alta y más prolongada en este grupo que en los



En zonas en donde la población de vectores es muy alta y de difícil control, se presenta una alta tasa de inoculación de anaplasma y mayor estabilidad enzoótica para esta enfermedad.

En cuanto a prevalencia por tipo de explotación, un estudio en el Valle del Cauca encontró prevalencias de 45% en bovinos lecheros, 73% en explotaciones de doble propósito y 88% en ganado de carne y el número de frotis positivos fue de 17% en ganado de carne y 95% en bovinos de leche. La diferencia se debe a que los bovinos en producción de leche utilizan sistemas de crianza de terneras con menor exposición a los vectores, hay uso más frecuente de garrapaticidas, se hace mejor control de moscas picadoras y hay más rotación de potreros. (7) (64)

Un trabajo realizado en Córdoba por Otte, citado por Betancourt (7), compara

Cebú por criollo y la mortalidad por anaplasmosis fue de 0.44% en los terneros Cebú por criollo y 1.15% en los Cebú con predominio de genes lecheros.

Vizcaino (65) reporta que temperaturas de 32°C, humedad relativa de 85 a 90%, altitud de 0 a 13 m. y suelos arenosos, son los factores climáticos que favorecen la prevalencia. Sin embargo, en la Costa Atlántica, a pesar de ser epidemiológicamente estable, se han observado casos agudos, especialmente en terneros que nacen después de veranos muy prolongados. (67)

Paranaplasma caudata tiene prevalencia en gran parte del país. (67)

En áreas tradicionalmente endémicas se pueden presentar casos agudos (67) (65), cuando se introducen bovinos infestados con garrapatas portadoras de cepas inmunológicamente diferentes. Cuando los animales nacen en época de baja población de garrapatas y en veranos prolongados o con prácticas de baños garrapaticidas frecuentes, se puede presentar la enfermedad en forma aguda, especialmente en animales jóvenes.

Transmisión

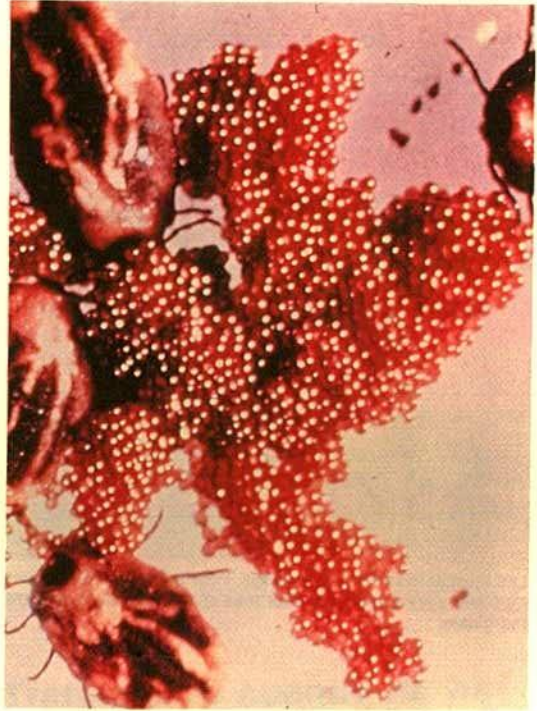
En Colombia se han realizado pocos estudios relacionados con transmisión de anaplasmosis.

Una vez que el bovino se recupera de la primo-infección, permanece como portador durante un tiempo considerable y la oportunidad de contaminar vectores es permanente.

Aún es muy discutido el papel del *Boophilus microplus* en la transmisión del anaplasma. Como garrapata de un solo huésped no juega ningún papel como

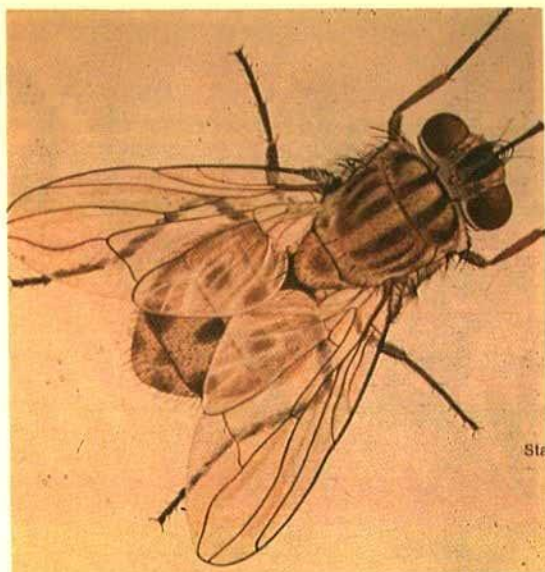


El instrumental contaminado con sangre infectada es una importante forma de transmisión de anaplasmosis.



La transmisión biológica del *Anaplasma marginale* se hace a través de la garrapata *Boophilus microplus*.

transmisor mecánico, a menos que algunas larvas o ninfas se desprendan y vuelvan a parasitar otro animal. Es probable que exista la transmisión trans-ovarial, mediante la cual, los anaplasmas se multiplican en el intestino de la garrapata, invaden el ovario y los huevos y larvas allí originados quedan contaminados con anaplasmas. Esta forma de transmisión ha sido muy cuestionada, se han hecho muchos intentos de reproducirla experimentalmente, pero pocos han tenido éxito, por lo que se ha dicho que algunas cepas se adaptan a esta forma de transmisión y otras no. De tal forma que no hay información concluyente al respecto. No obstante, G. López y O. Vizcaíno lograron demostrar la transmisión trans-ovárica utilizando infestación en larvas de la F1 y la F2 para transmitir el parásito. (43) (7)



Las moscas picadoras (*Stomoxys*, *Haematobia* y *Tabanus*) en muchas regiones son el vector más importante de *Anaplasma marginale*.

Otros vectores mecánicos son los insectos picadores entre los que se encuentran las moscas *Stomoxys calcitrans* y *Lyperosia* (*Haematobia*) *irritans*, los tábanos *Tabanus* y *Chrysops*, *Aedes* y los mosquitos *Simulium*. (7)

Las garrapatas de 2 y 3 huéspedes pueden actuar como vectores mecánicos. Se han identificado más de 20 especies que cumplen este papel. En Colombia la segunda garrapata en importancia es *Amblyomma cajennense*, de tres huéspedes, pero su papel en la transmisión de *Anaplasma* es limitada según López (64).

Otra forma de transmisión mecánica es a través de instrumental contaminado que se utiliza en operaciones como vacunación, vermifugación masiva, implantes, cirugía, descorne, etc.

Patogenia

Según Ristic (45) el anaplasma es un parásito intra-celular exitoso porque regula su crecimiento y demanda al huésped sin exceder los límites tolerables, ya que penetra los eritrocitos y se replica sin causar daño letal a la célula huésped y la penetración al eritrocito se hace evitando daños irreparables a la membrana celular. Se ha indicado que el parásito sale del eritrocito, sin producir lisis celular, lo cual se evidencia, según Ristic (43), porque la deshemoglobinización del eritrocito, que produce el anaplasma, es muy inferior a la que producen protozoarios como Plasmodium y babesias, cuyo metabolismo es más vigoroso. Se estableció que animales infestados por estos parásitos tienen una tasa de respiración de la sangre 10 veces superior a la sangre normal, mientras que en anaplasmosis es aproximadamente el doble.

La remoción de los micro-organismos de la circulación se hace mediante fagocitosis del eritrocito completo que ha sido infestado.

La severidad de la anaplasmosis es muy variable y depende de la edad de los animales afectados, la susceptibilidad y la raza. Además, factores como estrés y nutrición juegan un papel importante.

Según Jones y col. (24), la parasitemia, la intensidad de la anemia y la duración de la parasitemia patente, están directamente relacionados con la edad del huésped. Aunque los bovinos de todas las edades son susceptibles a la anaplasmosis, los casos fatales son más frecuentes en adultos. Para Uliemberg

(62) en situaciones enzoóticas, los terneros jóvenes que son menos susceptibles que los adultos quedan todos infectados y ocasionalmente pueden padecer anemia cuando son *Bos taurus*, pero sin padecer verdaderamente la enfermedad.

Searl (51) sostiene que los terneros son 10 veces más resistentes que los adultos y que los terneros menores de 6 meses, muy rara vez muestran síntomas, debido a que poseen un porcentaje mayor de volumen de médula ósea y mayor actividad hematopoyética.

Para Ristic (45) la enfermedad puede ser ligera en animales menores de un año, aguda pero raramente fatal en animales de 1 a 2 años, aguda y ocasionalmente fatal en animales hasta de 3 años y sobre-aguda y frecuentemente fatal en bovinos mayores de 3 años, dependiendo del curso de la enfermedad.

Roby y col (46) encontraron que los terneros esplenectomizados alcanzan un grado de susceptibilidad similar a los bovinos adultos no esplenectomizados.

Wilson y Trueman (68) estudiaron la relación entre anaplasmosis y nutrición. Afirman que buenas condiciones nutricionales aumentan la resistencia a las enfermedades parasitarias y bacterianas, mientras que en estas mismas condiciones la resistencia a los virus es variable. En su estudio simulaban una nutrición deficiente y encontraron que estos animales, clínicamente padecieron la enfermedad con menor severidad que los animales bien alimentados, aunque



Los animales jóvenes son más resistentes a la anaplasmosis que los adultos.

reconocen que el plano nutricional utilizado se caracterizó por una reducción del consumo energético, sin alcanzar a producir deficiencias específicas, por ejemplo, no hubo depresión de los valores normales de las proteínas plasmáticas, no obstante que la recuperación del hematocrito en estos animales fue mucho más lenta que en los animales normalmente alimentados. Los autores atribuyen los resultados a que el *Anaplasma marginale* presenta grandes requerimientos de aminoácidos para su desarrollo y una deficiencia puede inhibir su multiplicación.

En Colombia, la situación puede ser algo diferente. Es claro que durante los veranos prolongados, con malas condiciones nutricionales, aún en zonas enzoóticamente estables, aparecen brotes de anaplasmosis en animales poco susceptibles, como sería el caso de *Bos indicus* adultos, que padecen la enfermedad más frecuentemente en forma sub-aguda o crónica y su causa es una seria disminución de proteína y energía con graves consecuencias sobre la eficiencia del sistema inmune, cuyo funcionamiento en los elementos humorales y celulares se deprime notoriamente.

Es indudable que el estrés tiene gran importancia en la patogenia de la enfermedad, especialmente en animales susceptibles, por ejemplo, *Bos taurus* puros de alta producción de leche. Cualquiera que sea la causa del estrés, el metabolismo incrementado se desvía hacia la preservación de las funciones esenciales a costa de la inhibición de funciones no esenciales como producción y sistema inmune.

Como se verá más adelante, los estados de hipoxia e hipotensión, sumados a las lesiones nerviosas y cardíacas, hacen que un animal afectado sucumba rápidamente cuando es sometido a cualquier tipo de tensión, como manipulación para tratamiento o movimiento prolongado.

La anemia que se produce durante la anaplasmosis es de tipo hemolítico auto-inmune y se clasifica como anemia macrocítica hipocrómica, con anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia y reticulocitos circulantes. En casos severos, el recuento eritrocítico puede llegar a 1.5 millones por mm^3 , el hematocrito puede bajar del 10% y la hemoglobina se disminuye hasta 1.5 g / 100 cc. Como consecuencia, el Volumen Corpuscular Medio (VCM) y la Hemoglobina Corpuscular Media (HCM) se encuentran aumentados y la concentración de Hemoglobina (CHCM) puede estar normal o disminuida. La evolución de los parámetros sanguíneos en animales con anaplasmosis, incluyendo el mielograma, se puede apreciar en el cuadro No. 1

La destrucción de hematíes se produce en fagocitos fijos en los cordones esplénicos, dado que el bazo tiene una sensibilidad especial para reconocer glóbulos rojos alterados. Aunque la capacidad hepática para llevar a cabo lisis eritrocítica en presencia de

Cuadro No. 1

Mielograma de un Ternero Infechado con Anaplasma (27)

| | TIEMPO EN DIAS | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|----------------|-------|------|------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| | 0 | +5 | +9 | +12 | +14 | +16 | +19 | +21 | +23 | +34 |
| Eritrocitos Infechados % | 0 | 0 | 0 | 1 | 8 | 18 | 23 | 0 | 0 | 0 |
| Recuento de Eritrocitos mill./cc | 6.49 | 7.46 | - | 8.64 | 6.72 | 7.84 | 3.44 | 1.47 | 2.00 | 3.36 |
| Hematocrito % | 28 | 35 | 37 | 38 | 34 | 28 | 10 | 17 | 20 | 31 |
| Hemoglobina g/100 cc. | 7.7 | 10.7 | 10.7 | 10.7 | 10.3 | 8.3 | 2.5 | 1.6 | 5.0 | 9.3 |
| Volúmen Corpuscular Medio | 43.1 | 46.9 | - | 44.0 | 50.5 | 35.7 | 29.1 | 115.6 | 100 | 92.2 |
| Hemoglobina Corpuscular Media | 11.9 | 14.3 | - | 12.4 | 15.3 | 10.6 | 7.27 | 10.9 | 25.0 | 27.7 |
| Reticulocitos % | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1 | 25 | 15 |
| Fijación de Complemento | (-) | (-) | (-) | (-) | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| Mielograma | | | | | | | | | | |
| Rubriblastos | 1 | 0.5 | - | - | 1.5 | 2.5 | 0 | 0 | 0 | 0.5 |
| Prorubricitos | 8.0 | 7.5 | - | - | 4.5 | 12.0 | 13.0 | 9.0 | 6.0 | 4.5 |
| Rubricitos | | | | | | | | | | |
| Basofílicos | 8.0 | 12.5 | - | - | 14.0 | 9.5 | 9.0 | 13.5 | 11.0 | 6.0 |
| Policrómicos | 10.0 | 7.0 | - | - | 11.5 | 10.0 | 5.0 | 14.0 | 8.5 | 5.5 |
| Normocrómicos | 9.0 | 7.0 | - | - | 13.0 | 10.0 | 2.5 | 7.5 | 8.0 | 6.5 |
| Metarubricitos | 11.5 | 7.5 | - | - | 10.0 | 12.5 | 8.5 | 8.0 | 21.0 | 25.5 |
| Total Células Eritrocíticas | 47.5 | 42.0 | - | - | 54.5 | 56.5 | 38.0 | 52.0 | 54.5 | 48.5 |
| Linfocitos | 11.0 | 5.5 | - | - | 8.5 | 10.0 | 13.0 | 13.0 | 13.5 | 13.5 |
| Monocitos | 5.0 | 7.0 | - | - | 5.5 | 7.5 | 14.5 | 6.5 | 3.5 | 9.5 |
| Mieloblastos | 0 | 1.0 | - | - | 1.0 | 1.5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Progranulocitos | 2.5 | 1.0 | - | - | 1.0 | 3.0 | 2.0 | 0.5 | 3.0 | 2.0 |
| Mielocitos | | | | | | | | | | |
| Neutrofilicos | 5.0 | 6.0 | - | - | 3.0 | 6.5 | 1.5 | 2.5 | 3.0 | 2.5 |
| Eosinofilicos | 2.5 | 0.5 | - | - | 0.5 | 1.5 | 0 | 0 | 0.5 | 1.0 |
| Metamielocitos | | | | | | | | | | |
| Neutrofilicos | 6.5 | 2.0 | - | - | 6.0 | 2.5 | 2.5 | 3.0 | 3.0 | 2.5 |
| Eosinofilicos | 3.5 | 1.5 | - | - | 3.5 | 0.5 | 0 | 0 | 1.5 | 0 |
| Bandas | | | | | | | | | | |
| Neutrofilicos | 7.5 | 16.5 | - | - | 9.5 | 3.5 | 6.0 | 2.5 | 5.5 | 5.5 |
| Eosinofilicos | 2.0 | 1.0 | - | - | 0 | 1.0 | 0 | 0 | 0.5 | 1.0 |
| Segmentados | | | | | | | | | | |
| Neutrofilicos | 2.5 | 8.5 | - | - | 3.0 | 3.0 | 18.5 | 11.0 | 3.5 | 7.5 |
| Eosinofilicos | 0 | 0 | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.5 |
| Total Células Granulocíticas | 32.0 | 38.0 | - | - | 27.5 | 23.0 | 30.5 | 19.5 | 20.5 | 22.5 |
| Misceláneos y Células no Clasificadas | 4.5 | 7.5 | - | - | 4.0 | 3.0 | 4.0 | 9.0 | 8.0 | 6.0 |
| Relación Mieloide/Eritroide | 1:1.4 | 1:1.1 | - | - | 1:2.0 | 1:1.25 | 1:1.2 | 1:2.7 | 1:2.2 | 1:2.2 |

alteraciones hemolíticas es limitada, en el caso de anaplasmosis puede aumentar su capacidad destructora de glóbulos rojos. Por este motivo, en anaplasmosis no se presenta hiperhemoglobinemia ni hemoglobinuria.

De acuerdo con Kreir (27) a causa de la intensa destrucción hematínica, se

liberan grandes cantidades de hierro, que teóricamente debería utilizarse en la producción de glóbulos rojos nuevos, pero los mecanismos de utilización no se activan tan rápidamente y la tasa de destrucción supera ampliamente a la tasa de producción, lo que conduce a tener niveles sanguíneos aumentados de hierro. Normalmente en el organismo no se

encuentra hierro libre, y cuando existe, puede causar toxicidad. El 70% del hierro corporal se encuentra como hemoglobina, el 25% se almacena como ferritina y hemosiderina en bazo, hígado y médula osea, el 3% está presente en la mioglobina y el 0.5% hace parte de algunas enzimas y principalmente de la transferrina plasmática, que es la forma de transporte del hierro (53); además el hierro libre estimula el crecimiento de algunas bacterias. La práctica de aplicar hierro durante la anaplasmosis es absolutamente contraindicada porque puede llegar a causar toxicidad.

Otra consecuencia de la hemólisis es la ictericia. En condiciones normales, la destrucción eritrocítica hace que la hemoglobina libere el hierro, una proteína (globina) y se transforme en bilirrubina, que al llegar al hígado se conjuga con el ácido glucorónico para formar el pigmento biliar más importante. Como consecuencia de la crisis hemolítica, hay gran producción de bilirrubina que no alcanza a ser conjugada en el hígado y produce hiperbilirrubinemia e ictericia.

La inflamación, que es una reacción de los tejidos vivos a la agresión de gran variedad de estímulos, es un estado dinámico en constante cambio, caracterizado por una cascada de fenómenos celulares y humorales, con un componente inmunológico, incluyendo los desencadenados por estímulos no antigénicos. Normalmente, la inflamación es un proceso autolimitado que termina cuando los factores desencadenantes son eliminados. En algunas ocasiones el proceso inflamatorio pasa de ser un mecanismo protector a ser inductor de lesiones graves, como en el caso de la anaplasmosis, en la cual, los fenómenos inmunitarios y autoinmunitarios conllevan una secuencia de efectos que conducen a la muerte del animal. En términos generales, los mediadores químicos

liberados durante el proceso producen profundas alteraciones hemodinámicas, como vasodilatación y caída de presión, que sumados al estado generalizado de hipoxia, producen un shock irreversible.

La presencia de anaplasma y la ausencia de inmunidad protectora, induce una reacción de hipersensibilidad tipo II, con intervención del complemento, liberación de mediadores químicos y radicales libres.

Según Serrano (52), uno de los hallazgos constantes en anaplasmosis, es una hipotensión e hipoxia. La reacción inmune produce aumento de la liberación de histamina hasta en un 80% y de serotonina en un 40 a 50%. Estas aminas producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar e hipotensión, principalmente la histamina. La serotonina igualmente produce hipotensión.

El citado autor menciona que no se ha establecido el papel de la bradikinina, el hipotensor más potente de los autacoides en la anaplasmosis, que además produce edema, dolor y aumenta la liberación de histamina. La activación del complemento estimula el factor Hageman, la agregación plaquetaria y la cascada de la coagulación, no solamente por el factor Hageman, sino también a través de las anafilotoxinas C9 y C3b, lo que conllevaría un incremento de la formación de bradikinina. La agregación plaquetaria ha sido fuertemente estimulada, favoreciendo la estasis vascular, aumento del fibrinógeno y agregación eritrocítica.

En la segunda fase de la reacción, diferentes estímulos conducen a la biosíntesis de ácido araquidónico, a partir de los fosfolípidos de las membranas celulares, formando prostaglandinas y tromboxanos por la vía de las ciclooxigenasas, más leucotrienos por la vía

de las lipo-oxigenasas. Estas sustancias son vasodilatadores, quimiotáxicos, producen edema, sensibilizan al dolor, sinergizan la bradikinina e histamina y aumentan la hipotensión.

La hipoxia conduce al metabolismo anaerobio con acumulación de ácido láctico y acidosis metabólica. La síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico y la activación de la fagocitosis conllevan producción de radicales libres: anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y

lisozómicas que aumentan el daño tisular. En este estado, el animal enfrenta una situación de deshidratación, anemia, hipotensión, hipovolemia, anoxia, acidosis, hipoglicemia, daño cardíaco y hepático que lleva al shock irreversible y mortal.

De otra parte, el exceso de histamina y prostaglandinas hacen que se presente éstasis ruminal.

El estado de anemia profunda, debido a la anoxia generalizada, produce alteraciones degenerativas y necrosis por



Manipulaciones y maltrato causan estrés muchas veces mortal en animales con anaplasmosis aguda.

oxígeno atómico, cuyo efecto se manifiesta por una gran citotoxicidad a nivel de membranas celulares, proteínas y ácidos nucleicos, alterando profundamente el metabolismo celular y produciendo muerte de las células. La respuesta inflamatoria se amplifica mediante el incremento de la activación de la formación de prostaglandinas y tromboxano, aumentando la agregación plaquetaria, la permeabilidad capilar y el edema.

La fagocitosis masiva de eritrocitos aumenta la liberación de enzimas

acumulación de sustancias tóxicas en varios tejidos parenquimatosos, es frecuente la degeneración grasa y la tumefacción turbia. La anoxia también produce daños en el endotelio capilar, por lo cual, existe tendencia a las hemorragias. (26)

Los órganos más afectados por la anoxia son el corazón, el hígado y el sistema nervioso central. En el corazón se presenta degeneración grasa del miocardio; también puede aparecer tumefacción turbia que se manifiesta por friabilidad del tejido. Estas lesiones son

difusas e inespecíficas. El daño cardíaco produce pulso rápido e irregular y debilidad muscular. En el hígado se presenta degeneración parenquimatosa y necrosis centrolobulillar poco llamativa, pero puede ser causa de insuficiencia hepática, pero sin síntomas. Todas las funciones metabólicas y de detoxificación que se llevan a cabo en el hígado, quedan inhibidas. Al cesar la causa, se puede producir restitución completa del tejido y regeneración con rapidez. (26)

Las neuronas y la oligodendroglia son las células más sensibles a la anoxia. La sustancia gris lleva a cabo una intensa actividad metabólica con gran dependencia del oxígeno. Cuando la anoxia es aguda, produce lesiones corticales y cuando es leve o crónica, necrosis de la sustancia blanca precedida de edema. La reacción es regionalizada y presenta amplias variaciones, algunas zonas permanecen intactas, otras con leucomalacia y otras con poliomalacia. La necrosis neural va seguida de reparación glial. (26)

Kennedy (26) dice que las manifestaciones centrales en anaplasmosis se deben en parte a la anemia y a una isquemia local por repleción y sedimentación en los vasos cerebrales que están llenos de eritrocitos infectados. Parece que la sangre capilar tiende a contener los glóbulos rojos parasitados. Esta lesión cerebral es mucho más evidente en los casos de babesiosis.

Se sobreentiende que animales en fase aguda de anaplasmosis son altamente susceptibles a la tensión o al estrés, que conlleva una sobrecarga no soportable, produciendo la muerte por falla cardíaca.

Síntomas

Los síntomas de anaplasmosis son extremadamente variables y dependen de gran cantidad de factores diferentes:



Uno de los síntomas más frecuentes en anaplasmosis es anemia que se manifiesta por palidez de todas las mucosas y la consistencia de la sangre es muy líquida o acuosa.

1. Virulencia de la cepa de anaplasma
2. Características antigénicas
3. Edad del huésped
4. Raza
5. Condiciones nutricionales
6. Susceptibilidad

El período de incubación varía desde 15 a 90 días, pero es más frecuente entre 28 y 45 días. La enfermedad se presenta en forma sobreaguda, aguda, sub-aguda crónica y sub-clínica.

La forma sobreaguda es la más severa y usualmente fatal; se presenta en animales puros o en vacas con alta producción de leche. Se observa respiración rápida, salivación, anemia, suspensión de la producción de leche, fiebre, depresión, inapetencia y pueden presentarse síntomas de tipo nervioso o comportamiento irregular. Los animales



La constipación resulta de la retención biliar, fiebre alta y parálisis de la panza.

de esta forma afectados, sobreviven 1 a 3 días después de la aparición de los síntomas. (45)

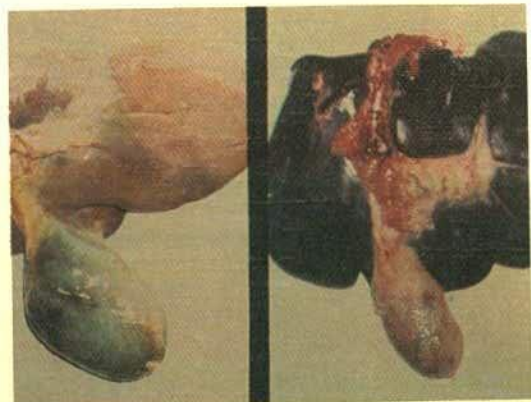
La forma aguda es más frecuente y afecta a animales susceptibles, generalmente *Bos taurus* que no han estado en contacto con la rickettsia. Los síntomas aparecen inesperadamente, sin evidencia previa de enfermedad y son extremadamente variables. Los más frecuentes son: anemia severa que se manifiesta por palidez de las mucosas, sangre delgada y acuosa, ictericia, indiferencia, debilidad y postración, inapetencia, deshidratación, fiebre que llega a 40 o 41°C, cese de la rumia, constipación, disminución de la producción de leche, disnea, pérdida severa de peso, lagrimeo, temblores musculares, orina de color oscuro, excitabilidad, agresividad y síntomas nerviosos que pueden ser semejantes a la rabia, aborto, infertilidad en toros. La

muerte se presenta en una a tres semanas. Los animales se recuperan lentamente. En la forma subaguda los síntomas son similares pero con menor intensidad, aunque los animales persisten resentidos durante largo tiempo y la recuperación es muy lenta. Animales sometidos a movimiento o manipulación en este estado, mueren.

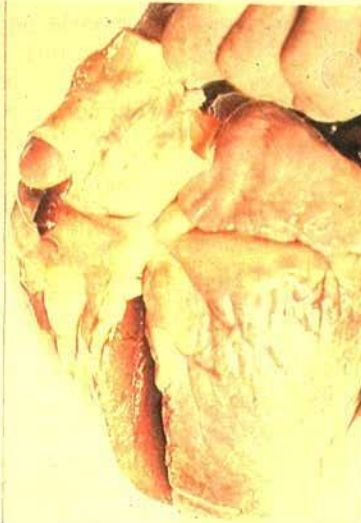
La presentación crónica generalmente es consecuencia de un episodio agudo o subagudo. En este caso se nota anemia, ictericia, fiebre ligera, inapetencia, deshidratación, debilidad, persiste la pérdida de peso y puede llegar a emaciación con edemas hidrémicos. Los animales mueren o se recuperan en 3 o 4 meses.

La forma subclínica es la más benigna y afecta generalmente animales en zonas enzoóticas, normalmente poco susceptibles. Frecuente en el *Bos indicus*. Se caracteriza por pérdida de peso, mal estado general, debilidad, anemia, en ocasiones con ictericia y deshidratación.

Lesiones



Las lesiones hepáticas macroscópicas son características: anoxia tisular y distensión de la vesícula biliar. Nótese la diferencia con hígado normal.



La anoxia tisular se manifiesta especialmente en el miocardio. En esta foto se compara un corazón sano con uno de un animal con anaplasmosis aguda.

El cuadro anátomo-patológico en anaplasmosis es el característico de una anemia hemolítica: Sangre acuosa, ictericia en todas las mucosas, esplenomegalia, el órgano está blanco, oscuro y de un tamaño 2 a 3 veces del normal, corazón dilatado, pálido y friable. Petequias en epicardio y pericardio, pulmones anóxicos, edematosos con

enfisema y presencia de espuma en traquea y bronquios. El hígado puede estar pálido o caoba, moteado, icterico, vesícula biliar distendida con moco y llena de bilis espesa, nódulos linfáticos oscurecidos, edematosos e inflamados. Riñón pálido y grasoso, efusiones serosas, músculos pálidos, presencia de bolos fecales endurecidos cubiertos de moco.

Respuesta - Inmune

Se han aislado dos antígenos de *Anaplasma marginale*, un exoantígeno soluble y otro no soluble, obtenido de suspensión de cuerpos iniciales, es decir, subunidades de cuerpos marginales, mediante ruptura ultrasónica de los eritrocitos infectados. El antígeno soluble es de naturaleza lipoprotéica, activo serológicamente en un sistema de gel-precipitación en micro-agar (64) (45). El antígeno no soluble es particulado o figurado y se usa en la aglutinación en tubo capilar. Ultimamente, Ristic (45) reportó la obtención de un antígeno proteináceo, obtenido de eritrocitos lisados, estudiado mediante agar-gel difusión.

No se demostraron diferencias antigénicas entre anaplasmas virulentos y atenuados en pruebas de agar-gel precipitación e inmuno-electro-foresis, cuando se enfrentaron antígenos solubles y anti-sueros específicos.

Respuesta a la Infección.

Carson, Sells y Ristic (10) plantean que los parásitos dan 3 tipos de respuesta:

1. Ausencia de respuesta inmune efectiva. El parásito puede estar presente en el huésped de por vida. Tal como la enfermedad de Chagas en humanos.
2. Respuesta inmune efectiva asociada con la persistencia del parásito, presente en bajos niveles: **PREMUNIDAD**. Ejemplo: anaplasmosis, babesiosis.
3. Respuesta efectiva, eliminación del parásito y resistencia continua al desafío.

En el caso de anaplasmosis, inducir una respuesta inmune es esencial para la sobrevivencia del huésped, pero éste a su vez, proporciona un mecanismo de continua sobrevivencia y transmisión al parásito. Este estado balanceado huésped-parásito se ha denominado simbiosis tolerante, que le permite al anaplasma persistir y transmitirse y al huésped desarrollar protección contra organismos homólogos en el ambiente. (45) El parásito utiliza mecanismos que le permiten evitar su destrucción en un ambiente hostil dentro del huésped.

El anaplasma es un parásito intracelular estricto, por lo que se protege bien contra el efecto directo de los anticuerpos. Estos son específicos y no específicos, los últimos son las autohemaglutininas y opsoninas que reaccionan con antígenos no parasitarios como eritrocitos intactos o tratados con tripsina, libres de anaplasma. Son antinucleares, anticardioplipina, antigamaglobulina humana, semejando al factor reumatoide y su síntesis parece que ocurre en forma desorganizada, beneficiando al parásito que eludiría la respuesta inmune específica, por deterioro o autodestrucción del huésped.

Se pueden presentar complejos antígeno-anticuerpo (hipersensibilidad III) con los antígenos libres en el suero, causando una lesión de origen inmune.

Antes de aparecer los cuerpos del parásito, la concentración de las proteínas séricas disminuye. Los anticuerpos iniciales son IgM y varios días después aparece IgG. En animales

convalescientes, el suero activo en precipitación, aglutinación y fijación de complemento, no da protección cuando es transferido a animales susceptibles (45).

La inmunidad conferida por el suero inmune es poco eficaz contra micro-organismos intracelulares y la vacunación con antígenos inactivados no produce ni reacción de hipersensibilidad retardada ni protección al desafío. Las vacunas vivas son mucho más activas (10). Aunque algunos protozoarios y virus pueden ser inactivados por anticuerpos mientras salen de la célula y penetran otra, varias bacterias y protozoos no son afectados, aún extracelularmente, por anticuerpos (45).

En anaplasmosis no hay protección por anticuerpos per-se, pero opsoninas de animales infectados, tipo IgG, sensibilizan a la fagocitosis los eritrocitos autólogos y homólogos in-vitro y el período de máxima actividad opsonínica coincide con la crisis anémica y eritrofagocitosis, indicando el papel de los anticuerpos in-vivo, por lo tanto, la protección en anaplasmosis es una expresión de la participación de la inmunidad humoral y de la inmunidad celular, que asume el papel principal (49).

La inmunidad protectora está asociada en anaplasmosis con la presencia continua en bajos niveles del agente etiológico en animales clínicamente recuperados, este perpetuo bajo nivel de infección produce una continua estimulación antigénica (10).

La correlación entre protección e inmunidad mediada por células, implica la presencia de un mecanismo in-vivo dirigido a neutralizar el organismo invasor. Los anticuerpos humorales sirven como factor opsonínico que promueve la fagocitosis de eritrocitos infectados por

macrófagos sensibilizados con linfocinas liberadas por Linfocitos T igualmente sensibilizados. La re-exposición estimula la memoria de los Linfocitos T, que se multiplican y dan una respuesta protectora magnificada, dado el número de linfocitos T sensibilizados capaces de dar una respuesta inmune específica. Los anticuerpos están más relacionados con la patogénesis de la anemia. (40)

La inmunidad celular implica un proceso diferente al de presentación de antígeno por el macrófago, activación de Linfocitos T y B, formación de células plasmáticas, producción de inmunoglobulinas y fagocitosis. En el caso de anaplasma, el procesamiento antigénico no es completo por el macrófago y la fagocitosis no se lleva a cabo porque los micro-organismos impiden la ruptura de los lisosomas hacia el fagosoma. Se requiere mayor exposición del Linfocito T al antígeno y producción de M.A.F. que aumenta el tamaño y la actividad metabólica del macrófago para poder ejercer la fagocitosis (10).

Se ha establecido que la inmunidad celular se desarrolla después de 2 a 4 semanas después de la vacunación con cepa atenuada y establece una sólida protección cuando se presenta un desafío con una cepa virulenta.

Los animales susceptibles desafiados con una cepa virulenta y posteriormente tratados, se recuperan y desarrollan una gran respuesta inmune mediada por células que dejan muy buena protección.

Todo esto apunta a la correlación que existe entre inmunidad celular y protección. Para lo cual es necesaria una interacción balanceada entre el huésped y el parásito, antes de alcanzar la inmunidad protectora.

La duración y la extensión de la inmunidad en bovinos, después de un

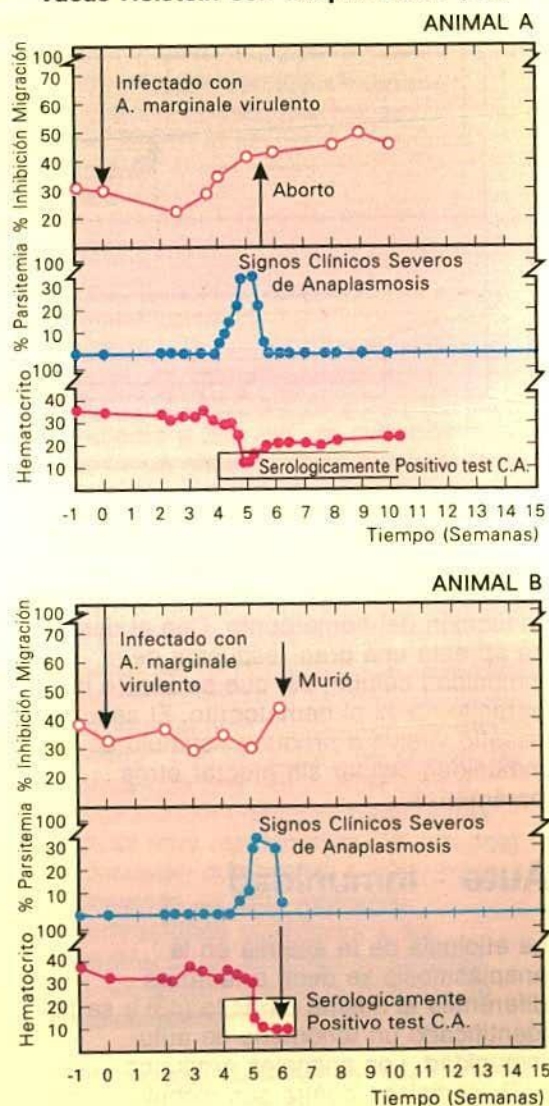
tratamiento quimioterápico que ha eliminado el estado portador, ha suscitado controversia. En la práctica, se recomienda no implementar tratamientos que eliminen completamente el parásito, en zonas enzoóticas. Sin embargo, existen varios informes que indican que el animal esterilizado de anaplasmas, retiene un grado de inmunocompetencia en respuesta a la reinfección. Los animales reexpuestos pueden padecer levemente la enfermedad y se hacen portadores nuevamente. Un trabajo de Magonigle y Newby (33) utilizó bovinos negativos a los tests serológicos para anaplasmosis durante ocho meses que anteriormente habían sido portadores de anaplasma y fueron esterilizados mediante quimioterapia. Los tests usados fueron fijación de complemento y aglutinación en tarjeta. Los animales se reexpusieron a una cepa de *Anaplasma marginale* de diferente origen a la de la exposición inicial. Los resultados demostraron que todos los animales se hicieron seropositivos aproximadamente 21 días después de la descarga. Todos sufrieron reducción de hematocrito entre el día 21 y 35 post-inoculación, pero no se detectaron parasitemias. Sangre recolectada el día 14 después de la inoculación a algunos de los animales del experimento fue inyectada a animales susceptibles y reprodujo la enfermedad en forma aguda.

Algunos autores mencionan un efecto inmunosupresor de *Anaplasma marginale* (44). No se conoce muy bien su mecanismo. Es probable que ocurra lo mismo que con la *Babesia bovis*, que con su efecto inmunosupresor no solo se beneficia a sí mismo sino también a las garrapatas (36).

Se ha demostrado que la madre transmite anticuerpos al ternero a través del calostro, pero no se ha concluido cuál es el grado de protección ni el tiempo de acción de estos anticuerpos (40).

En las gráficas siguientes, se aprecia la evolución del hematocrito, la parasitemia, el porcentaje de inhibición de la migración de leucocitos (prueba de la inmunidad celular) y la respuesta a la aglutinación en tubo capilar. Se utilizaron dos vacas infectadas con anaplasmas virulentos.

Gráfica No. 1
Evolución de diferentes parámetros en dos vacas Holstein con anaplasmosis (40)

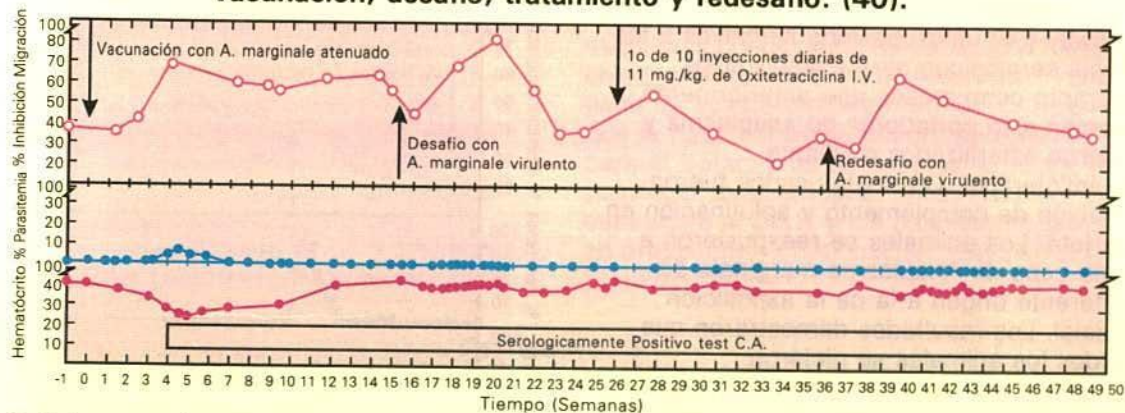


En el animal A se observa la simultaneidad en la disminución del hematocrito, aumento de la parasitemia, aparición de seropositividad y desarrollo de inmunidad celular.

El animal B muestra una respuesta similar, pero no desarrolló inmunidad celular y murió a las 6 semanas post-inoculación.

En la gráfica siguiente aparece la evolución de los mismos parámetros cuando se aplicó una vacuna inactivada y luego se hizo desafío con anaplasma virulento. El animal fue tratado con oxitetraciclina para suprimir el anaplasma virulento y luego redesafiado.

Gráfica No. 2
Evolución de algunos parámetros en una vaca Holstein de 4 años, después de vacunación, desafío, tratamiento y redesafío. (40).



Se utilizó vacuna atenuada, desafío con A marginale virulento tratamiento con oxitetraciclina para destruir todos los anaplasmas y redesafío con cepa virulenta.

Se nota cómo la primovacunación aumenta consistentemente la inmunidad celular, pero el incremento de la parasitemia es bajo, igualmente baja es la reducción del hematocrito. Con el desafío se aprecia una gran respuesta de la inmunidad celular, sin que se afecte la parasitemia ni el hematocrito. El segundo desafío vuelve a producir estímulo de la inmunidad celular sin afectar otros parámetros.

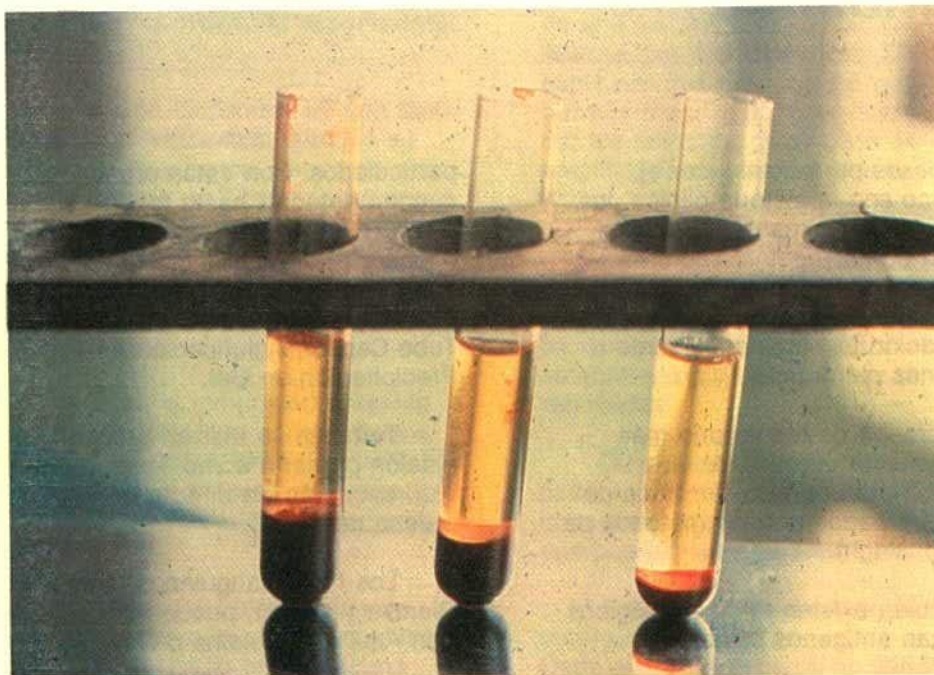
normales. Aunque no se sabe la causa de su aparición, se supone que las alteraciones físicas y químicas que sufre el eritrocito invadido, son el factor estimulante.

Se detectaron opsoninas en el suero de terneros infestados con A. marginale (49) que sensibilizan eritrocitos normales autólogos y homólogos, a la fagocitosis por macrófagos.

Auto - Inmunidad

La etiología de la anemia en la anaplasmosis se debe a factores diferentes al mismo parásito (43) y se ha identificado un fenómeno de auto-inmunidad. Los animales producen auto-hemaglutininas contra sus glóbulos rojos

Según Cox y col. (17), los tests inmunológicos indican la existencia de una reacción anticuerpo-eritrocito sano in-vivo y reportan correlación entre los títulos obtenidos por PHA (hemaglutinación pasiva) y el grado de anemia, que confirma la presencia del auto-anticuerpo. La presencia de éstos también se demostró mediante inmuno-



La fuerte disminución del hematocrito que se presenta en anaplasmosis es causada por la intensa destrucción de glóbulos rojos de origen autoinmune.

electroforesis y se estableció que son gama-globulinas que producen una reacción de precipitación. Las pruebas de inmuno-ferritina llevaron a la misma conclusión. La técnica de inmuno-placa dio resultados negativos en este trabajo.

El papel de los auto-anticuerpos en la prolongación de la anemia o en el incremento de la severidad de la anaplasmosis es difícil de establecer. De todas formas, cualquiera que sea el mecanismo por el cual aparece, ha sido demostrado que la presencia de los antígenos anaplásmicos es de gran importancia para desencadenar la formación de auto-anticuerpos contra eritrocitos.

Para Ristic (40) no hay relación entre la parasitemia y el grado de anemia, en la

fase de recuperación y menciona que hay 2 hemaglutininas responsables de la hemaglutinación, una ligada al eritrocito y otra libre en el suero. Ristic atribuye el estímulo para que se formen estas opsoninas a los cambios físico-químicos que sufre el eritrocito causados por el anaplasma que hace que las propiedades floculantes del eritrocito, se alteren y disminuya la concentración de fosfolípidos, que es inversamente proporcional a su fragilidad osmótica.

Gahne, citado por Schroeder y Ristic (50) demostró que las transferrinas normales del plasma sufren alteraciones antigénicas por acción de la neuramidasa que produce el anaplasma y las transferrinas son absorbidas por el eritrocito inmaduro.

Diagnóstico

Las bases para establecer el diagnóstico son la historia clínica, los síntomas, las lesiones de autopsia, presencia de garrapatas, vectores hematófagos o evidencia de procedimientos como vacunaciones, vermifugación inyectable, implante u operaciones quirúrgicas.

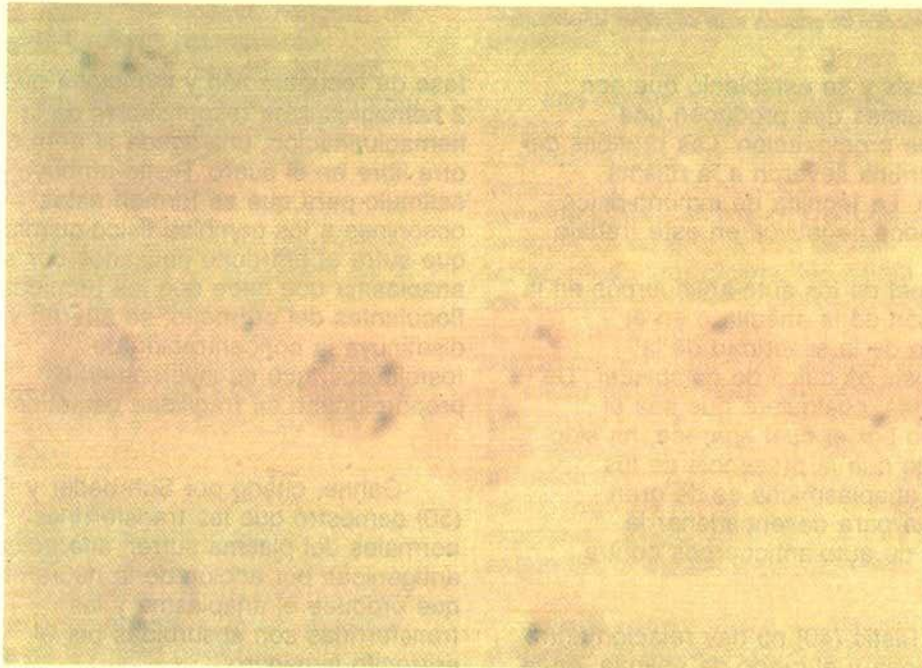
La prueba de laboratorio más frecuentemente utilizada es la visualización del parásito en frotis de sangre coloreados con los métodos de Giemsa o Wright.

También existen tests serológicos que utilizan antígenos solubles y

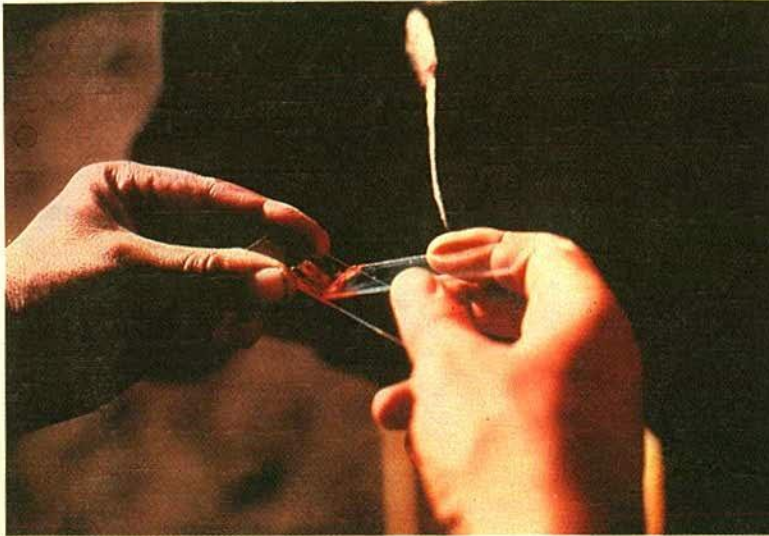
particulados. Con estas pruebas se pueden detectar hasta formas subclínicas y son relativamente exactas para descubrir portadores asintomáticos (45). Las pruebas serológicas más usadas son. Fijación de Complemento, Aglutinación en Tubo Capilar, Aglutinación en Tarjeta, Precipitación en Gel.

También se utilizan pruebas de fijación primaria como Anticuerpos Fluorescentes vía directa o indirecta y la prueba de ELISA.

Los frotis sanguíneos, además de Giemsa y Wright, pueden ser coloreados con Azul de Toluidina o Naranja-Acridina.



Microfotografía de glóbulos rojos invadidos con *Anaplasma marginale*.



El sistema más frecuentemente usado para diagnóstico de anaplasmosis es el frotis de sangre periférica.

Las muestras para frotis deben tomarse preferiblemente de sangre capilar (punta de la cola, oreja) para aumentar la posibilidad de encontrar los anaplasmas. La sangre recolectada debe mezclarse con anticoagulante. EDTA es el más recomendado, 2 gotas de solución al 10% para 5ml. de sangre. Cuando la temperatura ambiente supera 20°C, se debe usar refrigeración si la coloración no se hace inmediatamente. Los frotis se deben fijar con alcohol metílico al 100%. Impresiones muy delgadas de hígado, bazo y riñón son una alternativa para el diagnóstico, usando fenol al 0.05%.

Los resultados con la coloración de Giemsa pueden ser inciertos 16 a 26 días después de la detección inicial de los cuerpos anaplásmicos en los eritrocitos (45).

La coloración Naranja-Acridina aumenta el tiempo en que es posible la visualización de parásitos, pero colorea ácidos nucleicos de eritrocitos inmaduros (cuerpos de Howell-Jolly) (45).

El diagnóstico de anaplasmosis aguda y más aún, la forma crónica mediante frotis sanguíneos puede

presentar falsos negativos por la dificultad de encontrar los eritrocitos parasitados, principalmente si la muestra no es sangre periférica. Es indispensable evaluar simultáneamente el hematocrito que verdaderamente informa de la respuesta del animal. Según Vizcaíno, el diagnóstico de anaplasmosis clínica requiere un hematocrito menor de 20% y parasitemia superior al 1%. Es posible, en algunos casos, observar parasitemias altas sin mayor deterioro del hematocrito o contrariamente, parasitemias bajas (0.05%) con descenso marcado del hematocrito, según el grado de protección del animal afectado.

La anaplasmosis debe diferenciarse de todas las entidades infecciosas que cursan con septicemia aguda y carbón bacteriano. Sin embargo, el mayor problema de diagnóstico es la diferenciación con babesiosis. Aunque en un animal pueden coexistir varios hemoparásitos (anaplasma, babesia, tripanosoma), es uno de ellos el que desencadena el problema. Clínicamente es difícil diferenciarlos, especialmente entre babesia y anaplasma y debe recurrirse a las pruebas de laboratorio.

Control

El control en anaplasmosis se debe enfocar a proteger los animales susceptibles, mantener la estabilidad enzoótica y tratar los animales enfermos. La erradicación, aunque deseable, resulta imposible. El control se hace con medidas de manejo, inmunoprofilaxis y quimioprofilaxis.

Desde el punto de vista del manejo, no existen planes específicos. Las medidas dependen del grado de protección o susceptibilidad de los animales implicados, el tipo de explotación, la raza y los recursos disponibles.

Ante todo, es muy importante saber qué tipo de problema es el que afecta a los animales. Es muy frecuente en nuestro país que el problema se diagnostique como "fiebre de garrapata" sin identificar si la causa es anaplasma o babesia, tratar con productos que combinan drogas activas contra cada uno de ellos y nunca se establece la etiología. Conocer con precisión el agente causal, permite hacer un tratamiento más específico, identificar los vectores y obtener un mejor control.

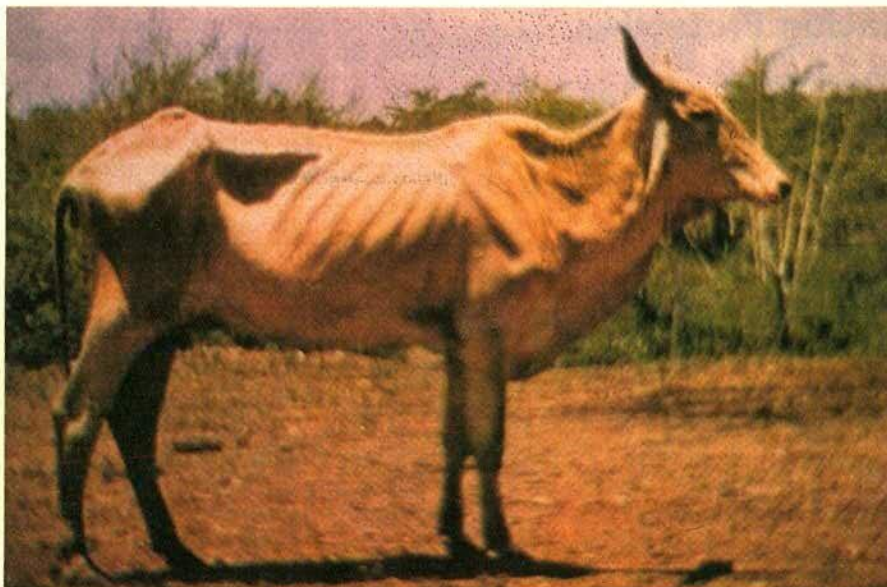
Conocer las formas de transmisión, lógicamente permite mejorar el control. Desafortunadamente en Colombia no hay estudios sobre el papel de los dípteros en la transmisión del anaplasma y no se conoce muy bien su biología ni su epidemiología. No obstante, establecer la dinámica poblacional de los vectores favorece el control integral y los tratamientos estratégicos de los vectores.

El control de los vectores debe orientarse a mantener bajas las

poblaciones de garrapatas, moscas picadoras y tábanos, probablemente las especies más importantes en la transmisión de *Anaplasma marginale*.

Según Benavides (6), la erradicación de la garrapata es una medida poco práctica. El mantener la estabilidad enzoótica "es la alternativa de elección para los climas medios y tropicales del país". Ello se logra mediante el control integrado de la garrapata, usando racionalmente los baños garrapaticidas, manteniendo ganado resistente y buscando maximizar la inmunidad del huésped a la garrapata y a los hemoparásitos. La práctica de este control integrado requiere rotar potreros, llevar a cabo los baños en fechas estratégicas, concentrando su frecuencia en las épocas de mayor densidad poblacional. (7) Se recomienda tratar selectivamente a los animales más infestados, remover los muy susceptibles y hacer un adecuado manejo de la resistencia a garrapaticidas, lo cual significa utilizar las diluciones recomendadas, manejar adecuadamente los sistemas para obtener impregnación con el garrapaticida en la cantidad y el tiempo apropiado, no utilizar mezclas de productos no indicadas, no emplear productos de uso agrícola para tratar animales y no rotar frecuentemente los principios activos.

El control de moscas y tábanos plantea inconvenientes más serios que la garrapata y en la actualidad no existen planes de control específicos. Una posibilidad es utilizar rascaderos con productos diferentes a los que se emplean en el control de garrapatas.



Para establecer programas de control es indispensable diferenciar si la llamada "fiebre de garrapata" o "secadera" es causada por *Anaplasma Marginale* o por *Babesia bigemina* ó *B. vobis*.

La movilización de animales de zonas endémicas a zonas libres, o entre zonas endémicas debe vigilarse atentamente para no transportar animales con garrapatas. Todos los bovinos que entren o salgan de una finca deben ser apropiadamente bañados. Muchas veces las garrapatas no se ven, pero pueden portar larvas inaparentes. Otra forma de difusión de larvas de garrapatas es a través del heno producido en zonas endémicas.

El control integrado de anaplasmosis incluye la utilización de la inmunoprolifaxis. Cualquiera de los métodos descritos: Premunición o vacunas atenuadas resultan necesarias para proteger a los animales susceptibles. Vizcaíno y el grupo de parasitólogos del ICA ha venido trabajando un programa muy efectivo que favorece la inmunidad a garrapatas, anaplasma y babesias. Se trata del sistema de garrapatización con infección gradual, utilizando garrapatas

infestadas con anaplasma y babesia, controlando la evolución de las garrapatas sobre el animal.

La premunición es un método que da buenos resultados pero existe el riesgo de transmitir otras infecciones. Además se pueden utilizar sangres con bajas parasitemias de poco poder inmunógeno o contrariamente, con cepas muy virulentas. Por lo cual lo mejor es trabajar con sangres tituladas, obtenidas de bovinos esplenectomizados descargados con cepas conocidas. La vacuna inactivada no se usa actualmente. La atenuada ha mostrado buenos resultados, pero no está comercialmente disponible. La cepa apatógena estabilizada por el ICA ha demostrado una protección eficaz.

La quimio-profilaxis puede tener alguna utilidad como alternativa a los sistemas inmuno estimulantes, pero se considera riesgosa por problemas de toxicidad.

Immunización Protectora

El estado de premunidad está asociado con la presencia de bajos niveles del agente etiológico, en animales clínicamente recuperados. La premunición con anaplasmas virulentos se practica en muchas partes del mundo. El concepto clásico sostiene que la eliminación del estado portador hace susceptibles a los animales a la reinfección (45). Pero este concepto está siendo revaluado actualmente.

La prevención puede hacerse exponiendo el animal a las garrapatas en forma natural o implantando sobre el animal un número conocido de garrapatas o inoculando el animal susceptible con sangre infectada proveniente de animales expuestos. Se lleva el control de la temperatura y cuando aumenta, se hace el tratamiento. Con este método se hace prevención simultánea contra anaplasma y babesia. Un problema con estos procedimientos es desconocer la virulencia y la antigenicidad de la cepa que se usa, así como puede generar pobre inmunidad, puede llegar a desencadenar reacciones muy severas, letales para los receptores y se corre el riesgo de transmitir otras infecciones.

Un buen método de premunición debe utilizar sangres tituladas, obtenidas de bovinos esplenectomizados de buena capacidad antigénica y con grado conocido de parasitemia. Además del control de temperatura en los receptores, se debe seguir la evolución del hematocrito y la parasitemia.

Vacuna Inactivada

Se preparó a partir de sangre recolectada durante la fase de máxima parasitemia. Los glóbulos rojos eran lavados, lisados y liofilizados. El material desecado era reconstituído en un adyuvante oleoso para

su aplicación. Se recomendaba aplicar 2 dosis con 4 a 19 semanas de intervalo. Se reportó protección contra anaplasmosis dos semanas después de la segunda aplicación. Se estableció que los animales vacunados se hacían portadores después del desafío de campo. También se utilizó una vacuna similar, descargando ovejas con *A. marginale*.

Estas vacunas producían iso-inmunización, eritrólisis y enfermedad hemolítica (7). Se reportó que la vacuna producía un buen grado de protección, manifiesta por retraso en la aparición de la infección, parasitemias bajas y reducciones del hematocrito en 85%. Actualmente existe un consenso general para no utilizar vacunas a base de sangre por peligro de difusión de enfermedades.

Vacuna Atenuada.

Ristic y col. (1968) desarrollaron una vacuna atenuada mediante pasajes seriados de anaplasmas irradiados en venados y ovejas esplenectomizados. Los glóbulos rojos se preservan en nitrógeno líquido. Su aplicación no afecta clínicamente a los vacunados, solamente se nota un descenso del 5 al 10% del hematocrito. Protege contra el desafío de cepas virulentas de campo.

Vizcaíno, Ristic y col. (66) probaron esta vacuna en Colombia usando desafío experimental. Ellos encontraron buena protección y ausencia de reacciones adversas.

Dosis Mínima Infecciosa.

Este es un método que utiliza sangre de portadores sanos previamente titulada y diluida en suero bovino. No requiere tratamiento ya que la dosis inoculada es baja y no da síntomas clínicos severos. Esta vacuna ha mostrado buenos

resultados frente a prevención de casos clínicos naturales y desafío experimental (7).

Otra vacuna disponible es con base en Anaplasmas virulentos. Aunque su inmunidad es muy buena, presenta alto riesgo. Un trabajo en Colombia comparó la vacuna inactivada, la atenuada de Ristic y la virulenta. Se demostró que la atenuada y la virulenta dieron la mejor protección en condiciones de desafío experimental.

En general, la inmunidad obtenida con la vacuna atenuada es muy buena. Es importante tener en cuenta que las fallas de las vacunas se deben a mal manejo o a vacunación de animales previamente infectados.

Un antígeno soluble obtenido de sobrenadantes de cultivos de Anaplasma marginale se ha usado como vacuna porque demostró ser efectivo para inducir inmunidad protectora. Este antígeno es una glico-proteína que inoculado a

terneros produce altas concentraciones de anticuerpos detectables por Anticuerpos Fluorescentes. Se ha explicado que un antígeno purificado permite mejor reconocimiento antigénico por los linfocitos originando una respuesta amplificada de los mecanismos efectoros. (22)

En Colombia el ICA dispone de vacunas atenuadas en el país. Una de ellas es una cepa apatógena natural, que ha venido siendo sometida a estabilización y muestra buenos resultados.

Otra vacuna ha sido desarrollada con base en suero hiperinmune producido en conejo desafiado con un inóculo de cuerpos iniciales de anaplasma. (44)

Algunas cepas de Anaplasma centrale se han usado como vacuna. Dado que esta especie no existe en Colombia, no se recomienda su utilización.

Quimioterapia

Desde hace muchos años se han utilizado gran variedad de fármacos para tratar la anaplasmosis clínica; sin embargo, muy pocos de ellos tienen utilidad actualmente. La antigua creencia que *Anaplasma marginale* era un parásito biológicamente similar a las babesias, por sus similitudes epidemiológicas y patogénicas, orientó los tratamientos hacia la utilización de gran cantidad de productos más útiles contra protozoarios que contra rickettsias, muchos de ellos altamente tóxicos. En este grupo se podrían mencionar neorashphenamina, quinuronium, chloroquinida, cloroquina, primaquina, arsanilato sódico, acetarsona, arsenoacetato disódico, derivados de la acridina (tripaflarina y acriflavina) cacodilato sódico, tripan azul. Ninguna de estas drogas se usan actualmente. Solamente tres drogas han demostrado eficacia y se consideran terapéuticamente útiles para combatir la anaplasmosis: Ditiosemicarbazonas, carbanilidas (Imidocarb) y tetraciclinas.

Las Ditiosemicarbazonas (gloxazone) demostraron actividad en supresión de la multiplicación del parásito, pero temporalmente, ya que se pudo establecer que se presentaba una recaída 3 a 4 semanas después. Este producto se usa en dosis de 5 a 10 mg/kg por vía endovenosa.

Imidocarb es un compuesto originalmente desarrollado por su actividad contra babesia. Su eficacia curativa y preventiva contra este parásito está bien documentada y se recomienda una dosis de 3 mg/kg para uso profiláctico y de 1.2 mg/kg en tratamientos curativos. También se ha

reportado eficacia curativa y preventiva en anaplasmosis con dosis de 3 mg/kg. La eliminación del estado portador se logra con 2 o 3 aplicaciones de 4 a 6 mg/kg (25). Imidocarb presenta efectos colaterales de reacción anti-colinesterasa con dosis desde 2 mg/kg (25) y en cabras produce daño renal con 6.75 mg/kg (15). Según Vizcaíno (64), este fármaco tiene una utilidad profiláctica prolongada y poca aplicabilidad en la terapia de casos agudos dada su toxicidad. Para Kuttler (29) en dosis de 2 a 5 mg/kg es raramente tóxico. (28). Su efecto profiláctico se estima en 4 a 6 semanas post-tratamiento, dado que el fármaco se metaboliza y se elimina lentamente. Según Kuttler, alguna evidencia sugiere que su efecto puede durar hasta 15 semanas.

Las tetraciclinas es el grupo de drogas más utilizado en el tratamiento de la anaplasmosis. Se han utilizado tetraciclina, clortetraciclina y oxitetraciclina con mayor frecuencia, pero también se reporta el uso de rolitetraciclina y doxiciclina. No existe entre los autores un criterio unificado acerca de la dosis para tratamiento de la anaplasmosis aguda. El tratamiento estándar recomendado por Jones, Booth y McDonald (25) es de 6.6 a 11 mg/kg, una sola aplicación vía intra-muscular. Vizcaíno (63) recomienda dos aplicaciones de 10 mg/kg y Kuttler 6.6 a 11 mg/kg, repitiendo la aplicación una a tres veces, según las circunstancias individuales.

Cada clínico utiliza un esquema diferente de acuerdo con su experiencia. En Colombia, la modalidad de tratamiento más utilizada es aplicar 5 inyecciones vía

intramuscular de 10 mg/kg, cada 24 horas, en los casos agudos. Otra modalidad es hacer la primera aplicación por vía intravenosa y la siguiente vía intramuscular. A pesar de haber obtenido buenos resultados con estos sistemas de tratamiento, todos ellos han sido reemplazados por un nuevo esquema derivado de las características que posee la formulación de Larga Acción con el producto **TERRAMICINA* L.A.**, el cual además de la eficacia demostrada en muchos trabajos, posee un factor adicional de eficacia como es el disminuir la manipulación y el estrés del tratamiento, ya que una sola aplicación es un tratamiento completo.

La quimioterapia de la anaplasmosis puede tener tres objetivos diferentes: Quimioprofilaxis, tratamiento de casos agudos y eliminación del estado portador. La quimioprofilaxis es una alternativa o un complemento de la inmunoprofilaxis. Los trabajos de Thompson (56) en Colombia concluyen que la inmunización resulta el método más ventajoso de prevención, pero la quimioprevención también resulta útil. En este campo, Imidocarb ha sido probado con éxito y resulta ser el producto más recomendado. Aunque los resultados con tetraciclinas en este campo son inconsistentes, Lincoln y col (32) encontraron que Terramicina* L.A. aplicada 2 a 3 veces, con intervalos de 7 días, durante el período prepatente, reduce la severidad de los síntomas, por lo cual se sugiere su uso complementario a sistemas de inmunización que requieren tratamiento posterior. En el tratamiento de la forma clínica de la anaplasmosis, Terramicina* L.A. ha demostrado resultados sobresalientes y su eficacia se discute más adelante. Muchas investigaciones se han llevado a cabo para establecer las dosis que permiten la eliminación del estado portador, dado que ello no es posible con las dosis normales de tratamiento para tratar los casos

clínicos, con los productos disponibles. Este hecho es más positivo que negativo en países o regiones en donde el problema es endémico, ya que como dice Kuttler (29), el tratamiento para eliminar la infección es contraindicado porque atenta contra la inmunidad permanente que soporta la estabilidad enzoótica.

Terramicina* L.A.

Terramicina* L.A. es un antibacteriano único y original de Pfizer de formulación patentada para uso inyectable que proporciona niveles sostenidos de antibiótico en la sangre y los tejidos durante 96 a 120 horas continuas, con una sola aplicación.

Terramicina* L.A. es una solución inyectable estéril, lista para usar. Tiene excelente estabilidad y viscosidad apropiada que facilita su aplicabilidad. Cada ml. de solución contiene Terramicina (dihidrato de oxitetraciclina) equivalente a 200 mg. de oxitetraciclina base, en un sistema de vehículo patentado a base de 2-oxipirrolidona y polivinilpirrolidona.

Larga Accion

El fenómeno de Larga Acción es una condición de Terramicina* L.A., derivada de sus características farmacocinéticas. Combina la acción prolongada del efecto "depósito" con la rapidez de acción, de tal forma que una vez que se aplica, produce concentraciones plasmáticas curativas muy rápidamente (15 minutos) que persisten durante 96 a 120 horas, manteniendo en todo momento concentraciones superiores a las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (MIC) requeridas contra la mayoría de gérmenes patógenos.

El sistema de vehículo patentado de Terramicina* L.A. incluye 2-oxipirrolidona

en su formulación, un compuesto endógeno, naturalmente presente en varios alimentos, derivado del ácido amino-butírico que produce una precipitación parcial y controlada del antibiótico en el sitio de aplicación.

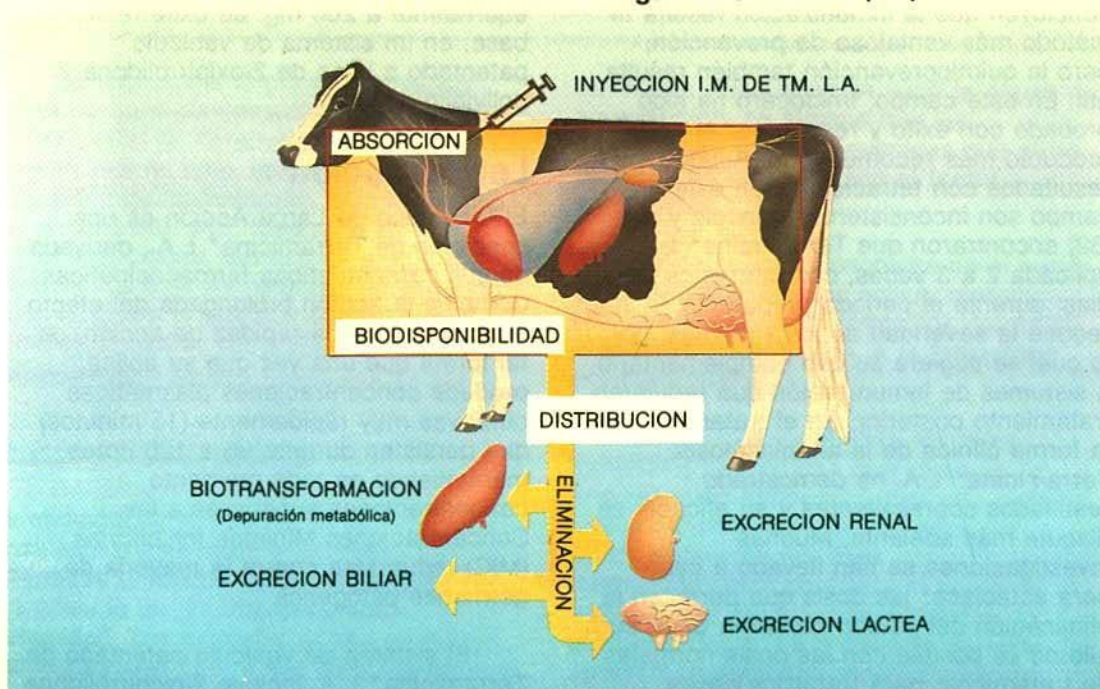
La precipitación es parcial y controlada, puesto que cuando la 2-oxipirrolidona empieza a ser metabolizada, permite la absorción del antibiótico en forma constante. Este efecto se logra mediante un cuidadoso balance entre la cantidad de antibiótico y el compuesto precipitador. La acción mecánica irritante producida por los cristales de la oxitetraciclina y su efecto irritante tradicional es neutralizado en Terramicina* L.A. con polivinilpirrolidona. Para obtener las concentraciones plasmáticas y tisulares de 96 a 120 horas, se requiere también utilizar una dosis de

20 mg/kg de Terramicina* L.A., únicamente por la vía intramuscular o subcutánea.

Farmacocinética

La farmacocinética estudia la ruta de un fármaco dentro del organismo en función del tiempo, precisando separadamente la cinética de cada uno de los procesos fisiológicos a los que es sometido. La caracterización farmacocinética permite establecer los esquemas posológicos mejor adaptados al objetivo terapéutico. **TERRAMICINA* L.A.** tiene un comportamiento farmacocinético que la hace extremadamente apropiada para el tratamiento de anaplasmosis en la posología recomendada, como lo demuestra el perfil y los parámetros que se presentan a continuación. (20) (19) (61) (3) (38A) (39)

Gráfica No. 3
Cinética de Terramicina en el Organismo Bovino (40)



El perfil farmacocinético de Terramicina* L.A. después de una sola aplicación por vía intramuscular en dosis de 20 mg/kg, se caracteriza por: (3) (39)

1. Obtención de un pico de concentración elevado (3mcg/ml) desde los 30 minutos después de la inyección.

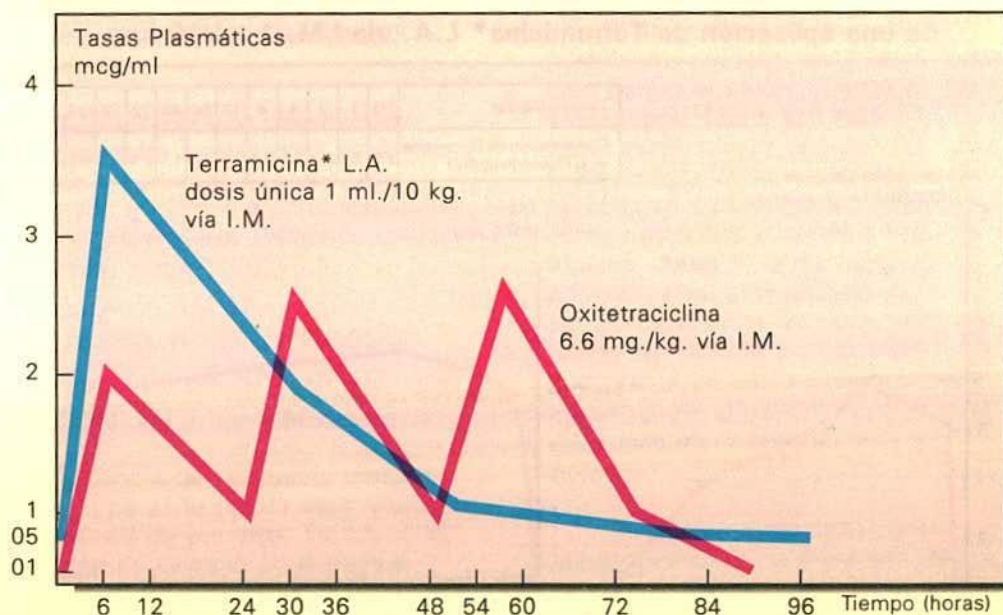
2. El mantenimiento de estas concentraciones altas, logrando un estado de meseta que se mantiene durante 12 horas.

3. Persistencia de niveles sanguíneos eficaces durante 96 a 120 horas.

Estos resultados conllevan algunas características de gran interés para el veterinario: La biodisponibilidad inmediata y sostenida de Terramicina* L.A. justifica su empleo en infecciones agudas o sobreagudas que requieren una terapéutica de ataque fuerte. La persistencia de los niveles antibióticos permite obtener una cobertura antibiótica completa, equivalente a la que se obtiene con 3 inyecciones intramusculares de una oxitetraciclina convencional de 50 mg/ml en dosis de 6.6 mg/kg vía intramuscular con intervalos de 24 horas.

Gráfica No. 4

Evolución de las concentraciones plasmáticas de oxitetraciclina después de una aplicación de Terramicina* L.A. y 3 inyecciones de una formulación convencional con intervalo de 24 horas.



Los estudios farmacocinéticos realizados con Terramicina* L.A. constituyen el conjunto de información obtenida en animales blanco más completo que exista para un antibiótico de

uso veterinario. Los resultados explican la gran eficacia de Terramicina* L.A. y justifican su comportamiento diferente a otras formulaciones convencionales.

I. Biodisponibilidad

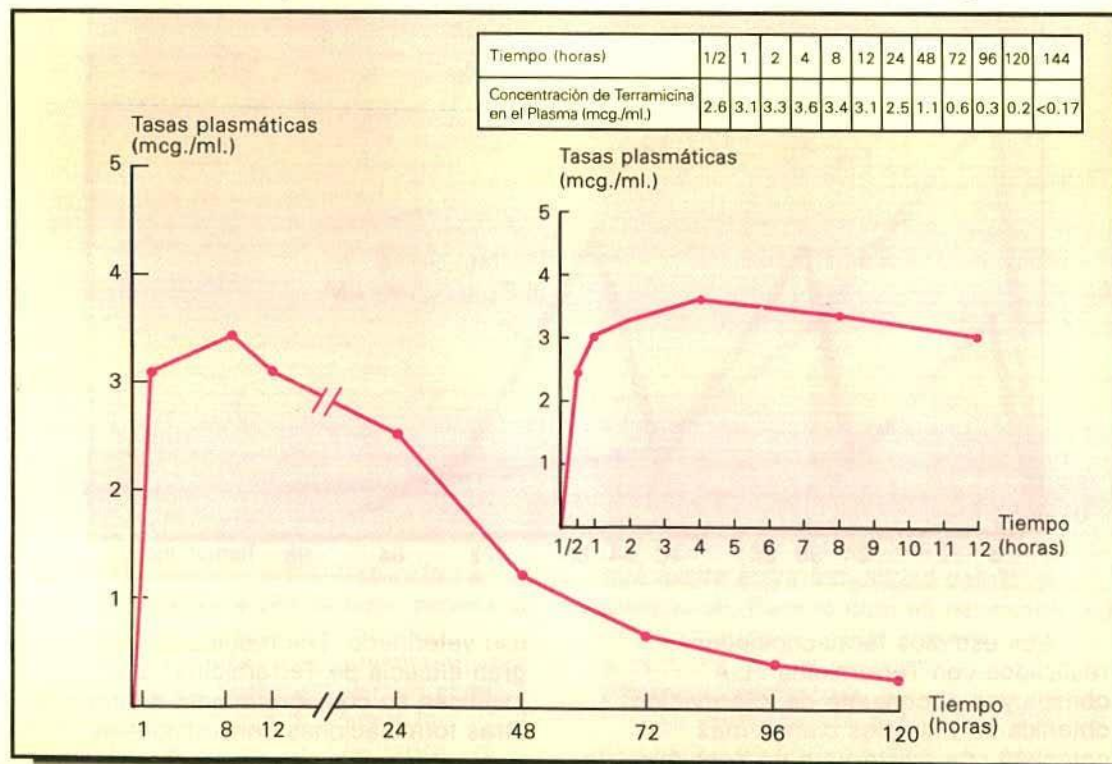
La biodisponibilidad mide la cantidad del fármaco puesto a disposición de la biofase y la velocidad a la cual está disponible en el sitio de acción farmacológica. El parámetro que establece la biodisponibilidad es el coeficiente de biodisponibilidad (F) que se obtiene de comparar la Superficie Bajo la Curva (SBC) de la aplicación intramuscular con la intravenosa. Este parámetro mide el grado de absorción, por lo cual, es más un parámetro biofarmacéutico que farmacocinético. El coeficiente de biodisponibilidad de Terramicina* L.A. es $F = 0.77 + 0.08$, lo cual se interpreta como una absorción casi completa (77%). (20).

II. Evolución de las Concentraciones Plasmáticas

La gráfica No. 5 reporta los resultados de 40 experimentos hechos en 450 bovinos de diferentes pesos y edades en diferentes países. (3).

En estos trabajos se determinaron las tasas plasmáticas promedio en bovinos de 50 a 640 kg. después de una inyección de Terramicina* L.A. 1 ml/10kg. (20 mg/kg).

Gráfica No. 5
Evolución de los niveles plasmáticos de Terramicina en bovinos después de una aplicación de Terramicina* L.A. vía I.M. 1 ml/10 kg.



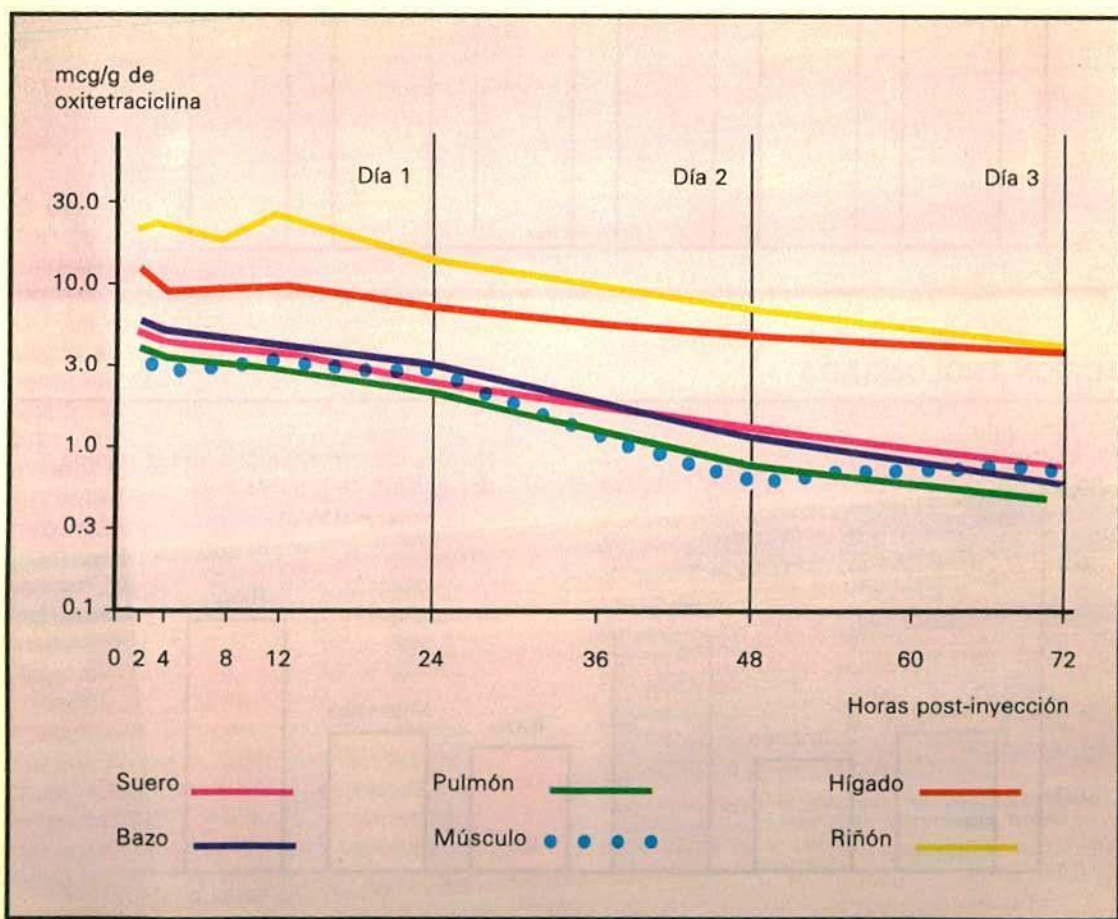
III. Evolución de las Concentraciones Tisulares

Se determinaron las concentraciones tisulares de Terramicina* L.A. después de la inyección intramuscular de 1 ml/10 kg (20 mg/kg) en terneros con peso promedio de 71 kg. Las muestras de sangre para

análisis se tomaron a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2hrs., 4hrs., 6hrs., 8hrs, 24hrs, 46hrs. y 72 hrs. después de la inyección. Las concentraciones en tejidos se establecieron mediante sacrificio de 3 terneros después de cada toma de sangre a partir de las 2 horas, salvo en la hora 48, cuando se sacrificaron 6 terneros. (39) (3).

Gráfica No. 6

Valores promedio del suero y niveles en los tejidos en mcg de oxitetraciclina/g, horas después de la inyección de Terramicina* L.A., 1 ml por cada 10 kg de peso (20 mg/kg peso vivo de oxitetraciclina) (3)

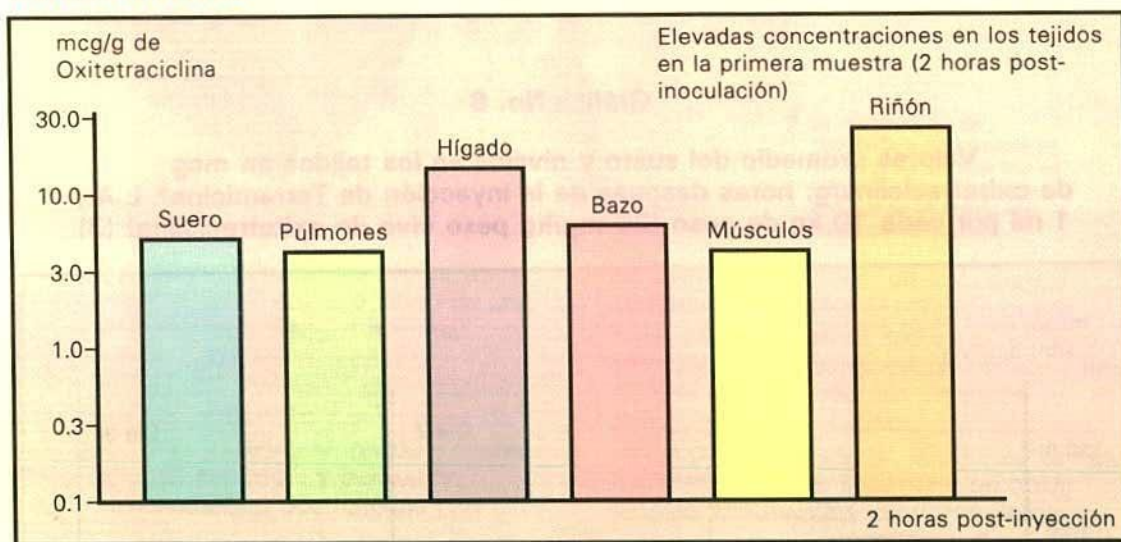


Este estudio determina la existencia de una gran capacidad de distribución de **TERRAMICINA* L.A.** a diferentes órganos

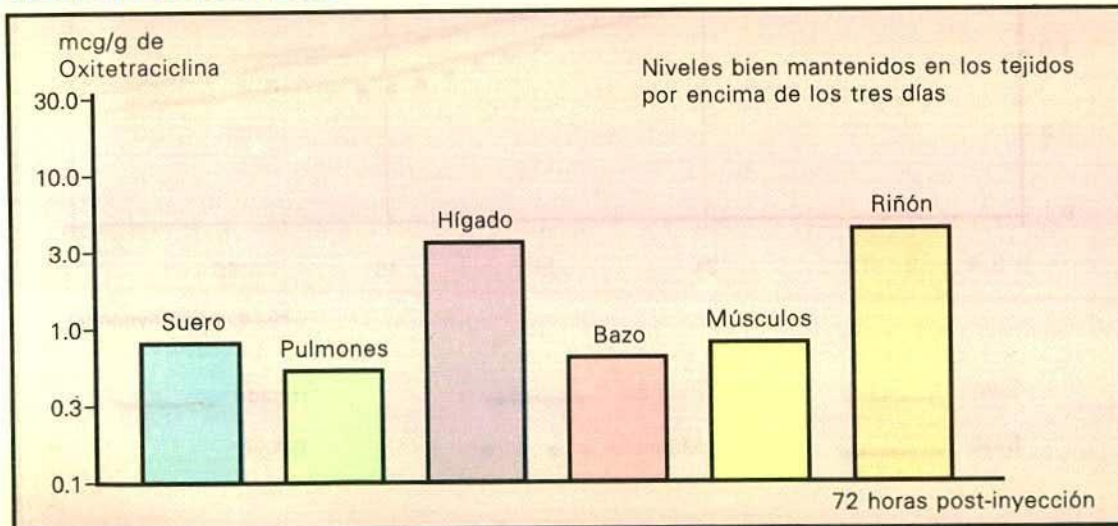
y tejidos y demuestra cómo a estos niveles, también se obtienen concentraciones rápidas y persistentes. (3).

Gráfica No. 7

RAPIDA ACCION



ACCION PROLONGADA



El trabajo de Fourtillan y colaboradores estableció las concentraciones tisulares de **TERRAMICINA* L.A.** en terneros 12 y 24

horas después de la inyección intramuscular de 1ml/10kg (20 mg/kg) de **TERRAMICINA* L.A.** (20).

Cuadro No. 2

| | | Concentraciones de Terramicina* L.A. | |
|---------------------------------|--------|---|------------|
| | | 2h p.i.* | 24h. p.i.* |
| Plasma | mcg/ml | 7.95 | 2.95 |
| Orina | mcg/ml | 210 | 139 |
| Bilis | mcg/ml | 4.80 | 4.95 |
| Lóbulo Diafragmático del Pulmón | mcg/g | 4.0 | 2.0 |
| Lóbulo Apical del Pulmón | mcg/g | 5.1 | 2.5 |
| Hígado | mcg/g | 7.45 | 3.55 |
| Riñón | mcg/g | 19.75 | 9.6 |
| Corazón | mcg/g | 2.35 | 1.15 |
| Músculo de la Pierna | mcg/g | 2.35 | 1.5 |
| Líquido Sinovial | mcg/ml | 1.25 | 1.45 |

* Post-inyección

Las concentraciones tisulares observadas están de acuerdo con el Volumen de Distribución Aparente (V.D.A.) de Terramicina* L.A. que proporciona un tropismo preferencial de la Terramicina por los medios extravasculares.

Los niveles de Terramicina también fueron establecidos en el útero grávido para conocer la distribución y el tropismo a diferentes estructuras del tracto reproductivo (20).

Cuadro No. 3
Concentraciones de Terramicina en Utero Grávido después de la Aplicación de Terramicina* L.A. Vía Intramuscular 1ml/10kg (20 mg/kg) 15 horas antes del Parto

| Tejido | Parámetro | Concentración Promedio |
|---------------|------------------|-------------------------------|
| Plasma | mcg/ml. | 4.8 |
| Carúnculas | mcg/g. | 2.7 |
| Cotiledones | mcg/g. | 6.9 |
| Loquios | mcg/ml. | 1.5 |

Las muestras de sangre, carúnculas y cotiledones se tomaron inmediatamente después del parto y para loquios 24 a 48 horas después.

El trabajo farmacocinético de Fourtillan (20) incluyó el estudio de los niveles de Terramicina en diferentes

estructuras anatómicas del tracto locomotor en vacas con peso promedio de 440 kg. Las muestras se tomaron mediante amputación de la extremidad a nivel de la articulación 1^a y 2^a interfalángica, 14 horas después de la inyección de **TERRAMICINA* L.A.** (20 mg/kg vía intramuscular).

Cuadro No. 4
Concentración de Terramicina* L.A. en Estructuras del Tracto Locomotor de Vacas Inyectadas con Terramicina* L.A.

| Tejido | Concentración Promedio mcg/g. |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Tendón | 2.7 |
| Vaina Tendinosa | 2.5 |
| Ligamento | 2.1 |
| Tejido Conjuntivo Interdigital | 1.0 |
| Tejido Conjuntivo del Talón | 1.6 |
| Tejido Conjuntivo Plantar | 2.8 |

Diferentes estudios permitieron establecer las concentraciones de Terramicina en la leche después del tratamiento de vacas en lactación con una inyección de Terramicina* L.A. 20

mg/kg vía intramuscular (38A). La curva de depleción muestra que los niveles en la leche llegan hasta las 96 horas post-inyección en concentraciones efectivas.

Cuadro No. 5

| Horas Post-Inyección | Concentraciones de Terramicina mcg/ml. en Leche |
|----------------------|---|
| 0 | - |
| 4 | N.D. |
| 8 | 2.33 |
| 12.5 | 2.85 |
| 24 | 2.68 |
| 48 | 1.46 |
| 72 | 0.57 |
| 96 | 0.27 |
| 120 | N.D. |
| 144 | N.D. |

N.D. No Detectado.

IV. Parámetros Farmacocinéticos

Los trabajos de Fourtillan proporcionaron algunos parámetros

farmacocinéticos en vacas de 517 kg. y novillas de 345 kg. en promedio. (20).

Cuadro No. 6

| Parámetro | Medida | Novillas | Vacas |
|--|-------------|----------|-------|
| PICO Cmax | mcg/ml | 4.8 | 5.3 |
| Tmax | horas | 7.6 | 5.6 |
| Superficie Bajo la Curva (SBC) | mcg/ml/hora | 178.7 | 182.7 |
| Vida Media | horas | 36.6 | 30.1 |
| Depuración Corporal | L/hora | 31.4 | 43.8 |
| Volumen Aparente de Distribución (VAD) | Litros | 1583 | 1860 |
| C ₉₆ | mcg/ml | 0.20 | 0.24 |

Usos de Terramicina* L.A.

Terramicina* L.A. tiene un espectro de actividad muy amplio en el que se incluyen bacterias gram negativas, gram positivas, rickettsias, leptospiras y micoplasmas, por lo que está indicada en el tratamiento curativo de una amplia gama de enfermedades de bovinos, aves y cerdos, principalmente: infecciones gastro-entéricas, respiratorias, del tracto genital, del aparato locomotor, del recién nacido, septicemias e infecciones dérmicas y enfermedades causadas por Clostridios y Bacillus, Leptospiras, Actinobacillus y Actinomyces y obviamente por Anaplasma marginale.

La dosis única de Terramicina L.A. es 1cc/10kg. de peso, equivalente a 20 mg/kg de Terramicina por vía intramuscular, en una sola dosis.

Terramicina L.A. ha demostrado una gran tolerancia. Pfizer ha llevado a cabo más de 150 estudios para determinar las reacciones adversas y tolerancia tisular, en más de 10.000 animales en 20 países diferentes. Los resultados demuestran que **TERRAMICINA* L.A.** es un medicamento completamente tolerado que no produce reacciones adversas. Ocasionalmente se puede presentar inflamación en el sitio de la aplicación que se resuelve rápidamente sin dejar lesiones. Este efecto se puede controlar no aplicando más de 20 ml. en cada sitio y depositando la inyección profundamente en el músculo con aguja estéril.

Larga acción, amplio espectro y gran eficacia antibacteriana hacen de Terramicina L.A. un antibiótico muy útil

para el tratamiento de la mayoría de las infecciones de los animales.

El obtener la curación con una sola inyección es un beneficio altamente ventajoso porque implica menor manipulación del enfermo, menos estrés, más tranquilidad y aislamiento, mejor convalecencia y curación más rápida. En el caso de anaplasmosis, esta condición es importantísima teniendo en cuenta el grado de deterioro que sufre el animal, muchas veces animales severamente afectados no toleran manipulaciones repetidas para tratamiento y mueren. Efectividad con una sola inyección es una garantía para el veterinario y el ganadero cuando el personal o las instalaciones no son confiables o no facilitan los tratamientos.

Terramicina* L.A. en Anaplasmosis

Efecto sobre el Anaplasma

Simpson (54) reportó el efecto que oxitetraciclina ejerce sobre el anaplasma y estableció que por microscopía electrónica hay evidencia de un estado degenerativo de las membranas que rodean los cuerpos iniciales, acompañado de agregación de gránulos de nucleoproteínas en la periferia y formación de vacuolas prominentes. Como consecuencia de la degeneración de las membranas, los cuerpos iniciales tienden a coalescer por fusión de las membranas. Los cuerpos iniciales quedan fusionados en forma de masas lobuladas y con concentraciones de gránulos de nucleoproteínas. La membrana vesicular del cuerpo del anaplasma adquiere un contorno irregular y en su interior, finalmente queda una masa irregular condensada. Según Simpson, todos estos hallazgos son razonablemente explicados

sobre la base del mecanismo de acción de la oxitetraciclina, mediante la inhibición de la síntesis de proteínas.

Eficacia

La eficacia de Terramicina L.A. en el tratamiento de la anaplasmosis clínica en bovinos ha sido extensamente documentada.

En tres diferentes trabajos se indujo anaplasmosis aguda para comparar la eficacia de Terramicina L.A. frente a dos aplicaciones de una formulación convencional de oxitetraciclina 50 mg/ml administrada por vía intramuscular (60) (31) (33b). Se utilizaron grupos de animales no tratados como control y se analizaron los parámetros de hematocrito mínimo, parasitemia máxima, mortalidad, ganancia de peso y temperatura en algunos. Los resultados son concluyentes al establecer que las dos formulaciones fueron igualmente efectivas en la reducción de los síntomas y las dos aplicaciones del producto convencional, se comportaron de forma similar a Terramicina L.A. Pero encontraron que con Terramicina L.A. se requiere menos manejo, hay menos dificultades de manipulación de las vacas, causando menos estrés. Reportan haber necesitado menos volumen de aplicación, menos sitios de inyección y menos dolor con Terramicina L.A.

Kuttler y Simpson (31b) realizaron un trabajo con anaplasmosis inducida artificialmente en el que compararon controles no tratados con cuatro tratamientos diferentes:

1. Terramicina L.A. 20 mg/kg una sola aplicación (L.A.).
2. Una aplicación de oxitetraciclina convencional (50 mg/ml) vía intramuscular de 10 mg/kg. (0/1)

3. Tres aplicaciones de oxitetraciclina convencional 10 mg/kg (0/3).

4. Doxiciclina 10 mg/kg una aplicación (D).

Los parámetros analizados fueron parasitemia máxima, días después del tratamiento para alcanzar la máxima parasitemia, coeficiente de regresión de la parasitemia, hematocrito más bajo, tiempo después del tratamiento para llegar al hematocrito más bajo, coeficiente de regresión del hematocrito y mortalidad.

Los resultados demuestran que todos los productos fueron efectivos. El grupo D fue el menos eficaz; al analizar los parámetros permitió alta parasitemia en pocos días y hematocritos bajos con relación a otros tratamientos. Oxitetraciclina 1 dosis se comportó de una forma parecida al grupo D y se presentó mortalidad 1/5. El grupo 0/3 se comportó en forma similar a

TERRAMICINA* L.A., netamente superior a los grupos anteriores excepto en hematocrito que fue similar.

Wilson y col. (69) llevaron a cabo un experimento para comparar diferentes tratamientos en bovinos, no esplenectomizados y esplenectomizados, contra anaplasmosis aguda inducida. Los productos empleados fueron Terramicina* L.A., dos aplicaciones de una oxitetraciclina convencional (50 mg/ml) en dosis de 10 mg/kg e Imidocarb 3.5 mg. en terneros no esplenectomizados. Todos los productos fueron eficaces en el control de la enfermedad. La recuperación del hematocrito fue más rápida con Terramicina* L.A., la parasitemia fue similar en todos los grupos tratados. Se demostró que una inyección de Terramicina* L.A. no suprime el estado portador. El grupo tratado con Imidocarb fue similar al tratado con Terramicina* L.A.

excepto por la muerte de un animal en el grupo de Imidocarb. La infección aguda en terneros esplenectomizados fue controlada con una aplicación de Terramicina* L.A.

Un trabajo en Sur Africa (55) utilizó terneros esplenectomizados, natural y artificialmente infectados con Anaplasma marginale. Un grupo no se trató, otro se medicó con dos dosis de oxitetraciclina 10 mg/kg y el tercer grupo recibió Terramicina* L.A. 20 mg/kg, una sola dosis. Se demostró que los dos tratamientos son eficaces en el tratamiento de la anaplasmosis en terneros esplenectomizados y que Terramicina* L.A. fue ligeramente superior a las dos dosis de oxitetraciclina 10 mg/kg, analizando parámetros como hematocrito parasitemia, tiempo de recaída y mortalidad.

Terramicina* L.A. se ha utilizado exitosamente para tratamiento de anaplasmosis en Colombia desde 1980. Se ha demostrado que este tratamiento presenta alta eficacia y conveniencia. La información recopilada por Pfizer en Colombia (38b) reporta los resultados de un estudio multicéntrico en el que se trataron 41 casos de anaplasmosis, 19 de los cuales se diagnosticaron por laboratorio; en los 22 restantes se hizo diagnóstico clínico. En el 89% de los casos, el tratamiento fue más efectivo que los tratamientos convencionales y en el 11% se estimó que fue tan efectivo como los tratamientos convencionales. En 6 de estos casos se analizaron las parasitemias y el hematocrito. Se encontró que el porcentaje de reducción de la parasitemia después del tratamiento fue superior al 98% en dos casos, del 92% en otros dos casos. El hematocrito aumentó en 3 a 9% en 4 de los casos analizados. El 31% de los animales tratados requirió una segunda aplicación.

Otro estudio similar (38 C) llevado a cabo en 1988 reporta tratamiento de 224 animales con anaplasmosis, de los cuales en el 51% se hizo diagnóstico mediante frotis sanguíneo. 218 animales (97%) presentaron curación entre el día 3 y 8 post-tratamiento. En 27 animales se requirió una segunda aplicación y en 3 animales se hicieron 3 aplicaciones. En otro grupo de 19 animales no se pudo establecer el diagnóstico etiológico y se trataron simultáneamente con Terramicina* L.A. y diamidinas o imidocarb. 18 de los enfermos respondieron positivamente al tratamiento.

Usualmente una sola dosis de **TERRAMICINA* L.A.** es suficiente para obtener la curación. Solamente en casos muy severos se podría requerir una segunda aplicación 96 horas después.

Terapia de Soporte

El tratamiento de soporte es tan importante como el etiológico y se debe orientar a combatir, ante todo el shock. El objetivo debe ser restaurar la volemia y recuperar la perfusión normal a los

órganos y tejidos, mediante el uso de sangre, plasma, expansores de plasma o soluciones balanceadas de electrolitos únicamente.

Cuando el cuadro anémico es muy severo, con hematocritos alrededor de 10%, la transfusión es imperativa para salvar el animal. Este método produce un aumento más prolongado de la volemia con mejoría inmediata del transporte de oxígeno. El volumen a transfundir es de 4 a 12 litros por animal adulto y se puede repetir a las 48 horas, si es necesario. La presión oncótica también se puede aumentar mediante la aplicación de Dextrán. Según Goodman y Gilman (21), el de menor peso molecular puede resultar más ventajoso como sustituto de plasma, pero el Dextrán 70 es más útil porque combate la agregación plaquetaria. Este producto se administra por vía intra-venosa lenta en dosis que van desde 500 ml. a 2 litros, sin exceder los 50 ml/kg. El 75% se elimina en 24 horas. Otro sustituto de plasma útil puede ser polivinilpirrolidona (PVP). La hidratación mediante soluciones electrolíticas permite aumentar la volemia y corregir la acidosis. Para este propósito



La transfusión es imprescindible en los casos más severos para salvar la vida del animal.

se deben utilizar soluciones isotónicas balanceadas con electrolitos de composición similar al plasma normal. La solución de Hartmann o el lactato de Ringer resultan las más apropiadas (52). Eventualmente se pueden utilizar para corregir la acidosis, el lactato o el bicarbonato de sodio por vía intra-venosa. El volumen a inyectar es muy relativo; se estima que puede ser el equivalente al 10% del peso corporal ó 1 litro por cada 25 kg. de peso (34), lo cual significa 20 litros para un animal adulto, aproximadamente.

La glucosa, aunque no es muy útil para restaurar la volemia porque no da presión osmótica, permite aumentar la glicemia. Se debe usar únicamente en solución isotónica al 5%.

Los corticoides son uno de los compuestos más útiles en el tratamiento de soporte de la anaplasmosis por sus múltiples efectos que antagonizan los procesos deletéreos que origina la anemia hemolítica autoinmune. Son útiles para tratamiento del shock: aumentan la energía contráctil del miocardio, disminuyen la permeabilidad capilar, suprimen la autohemólisis al disminuir la fagocitosis eritrocítica por estabilización de las membranas lisosomales. Restringen los efectos locales y sistémicos de la inflamación al bloquear la fosfolipasa A2 que es la enzima que produce liberación de ácido araquidónico para formar prostaglandinas (vía de las ciclo-oxigenasas) y leucotrienos (vía de las lipo-oxigenasas) (35). Tienden a restaurar la normalidad de la eritropoyesis de las series eritrocítica y plaquetaria, aumentando el contenido de hemoglobina y glóbulos rojos de la sangre (21) (35). Se deben utilizar en formas de disponibilidad rápida y en dosis masivas. En dosis altas aumentan la producción de histaminasa y deprimen la producción de anticuerpos.

Los anti-inflamatorios no esteroides (AINE's) pueden ser útiles, pero se obtiene mejor respuesta con los corticoides. Los antihistamínicos pueden tener efecto benéfico, igualmente los estimulantes de la hematopoyesis a base de complejo B.

Es muy importante estimular la motilidad del rumen mediante laxantes suaves: aceite mineral, laxantes salinos deben usarse con precaución; también se pueden usar los ruminatóricos o estimulantes de la motilidad del rumen como: tartrato de potasio y antimonio, cloruro de bario, ginger, nuez vómica, capsicum, genciana, carbonato de amonio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y fosfato de sodio.

Tratamiento cuando no hay Diagnóstico Etiológico

Desde el punto de vista epidemiológico y terapéutico, es altamente recomendable establecer la etiología de un problema causado por parásitos sanguíneos (fiebre de garrapata). Conocer el agente causal permite aplicar el tratamiento selectivo, inclusive facilita una mejor orientación de la terapia de soporte. Serrano (52) afirmó que en babesiosis se presenta alcalosis, mientras que en anaplasmosis el problema es acidosis. La hemoglobinuria asociada con babesiosis conlleva pérdida de hierro, mientras que ello no ocurre con anaplasmosis. La reacción autoinmune aparece solo con anaplasmosis. La babesia es más sensible a la quimioterapia que el anaplasma.

En algunos casos, bajo determinadas circunstancias, no hay tiempo de esperar el resultado del frotis y se requiere tratar

los enfermos lo más rápidamente posible, sin establecer la etiología. Diferenciar clínicamente anaplasmosis de babesiosis generalmente resulta muy difícil, por lo cual se debe recurrir a un tratamiento de amplio espectro.

Los mejores resultados, en terapia de amplio espectro, se obtienen cuando se

aplica simultáneamente una dosis completa de Terramicina L.A. (20 mg/kg) con diaceturato de diminazene (3.5 mg/kg) en inyecciones separadas. Este tratamiento permite medicar cada uno de los principios activos en las dosis adecuadas y durante el tiempo necesario para curar el enfermo, cualquiera que sea el problema.

Cuadro No. 7
Esquema Terapéutico

| GRUPO I | | | | GRUPO II | | |
|---------|----------------------------------|-----------|------|--------------|------------|------|
| DIA | PRODUCTO | DOSIS | VIA | PRODUCTO | DOSIS | VIA |
| 0 | Terram. L.A. | 20 mg/kg | I.M. | Terram. L.A. | 20 mg./kg. | I.M. |
| | Diaceturato de de Diminazene (1) | 3.5 mg/kg | I.M. | | | |
| | Prednisolona (2) | 100 mg. | I.M. | | | |
| 4 | Complejo B (3) | 20 ml. | I.M. | Complejo B | 20 ml. | I.M. |
| | Vitamina A (4) | 6 ml. | I.M. | | | |
| | Eutrófico (5) | 20 ml. | S.C. | | | |

(1) Berenil (Hoechst)

(2) Deltacortril (Pfizer)

(3) Vigovit B12 (Pfizer)

(4) Avitam (Pfizer)

(5) Tonofosfán (Hoechst)

Un trabajo realizado por Raúl Consuegra (MVZ) en Barranquilla, evaluó un esquema de tratamiento combinado como el anteriormente descrito frente a un problema mixto de anaplasma y babesia: se identificó un hato en el que 15 de 60 vacas en producción de leche, Cebú por Pardo Suizo, presentaban síntomas de infección por hematozoarios. Se hicieron tomas de sangre los días 0, 4 y 8 post-tratamiento para diagnóstico y hemograma. Durante los mismos días se

hizo evaluación de síntomas mediante un sistema de calificación 4 muy grave, 3 grave, 2 moderado, 1 leve, 0 sin síntomas. Los animales se dividieron en dos grupos de tratamiento. Aunque el esquema terapéutico era similar en los dos, un grupo recibió una dosis de prednisolona (100 mg/animal) y el otro no. Cada grupo estaba integrado por 5 animales. De las 15 vacas afectadas, 4 fueron positivas al frotis para anaplasma y una para babesia.

Cuadro No. 8
Evolución de los Síntomas
Promedio para los 10 animales

| Síntoma | No. de Animales Afectados | Calificación | | |
|------------------------------|---------------------------|--------------|--------|--------|
| | | Día 0 | Día 4 | Día 8 |
| Debilidad Decaimiento | 3/10 | 1 | 1 | 0 |
| Síntomas Nerviosos | 1/10 | 1 | 0 | 0 |
| Inapetencia | 7/10 | 1 | 0.8 | 0 |
| Anemia | 10/10 | 2.1 | 1.6 | 0.3 |
| Ictericia | 10/10 | 2.7 | 1.9 | 0.8 |
| Deshidratación | 10/10 | 1.2 | 1.1 | 0.4 |
| Disminución de la Producción | 10/10 | 2.6 | 1.5 | 0.7 |
| Fiebre | 10/10 | 39.8 C | 39.7 C | 39.4 C |
| Frecuencia Cardíaca | 10/10 | 60 | 57.7 | 55 |
| Frecuencia Respir. | 10/10 | 16.4 | 15.2 | 14.9 |

* Promedio de clasificación para los 10 animales.

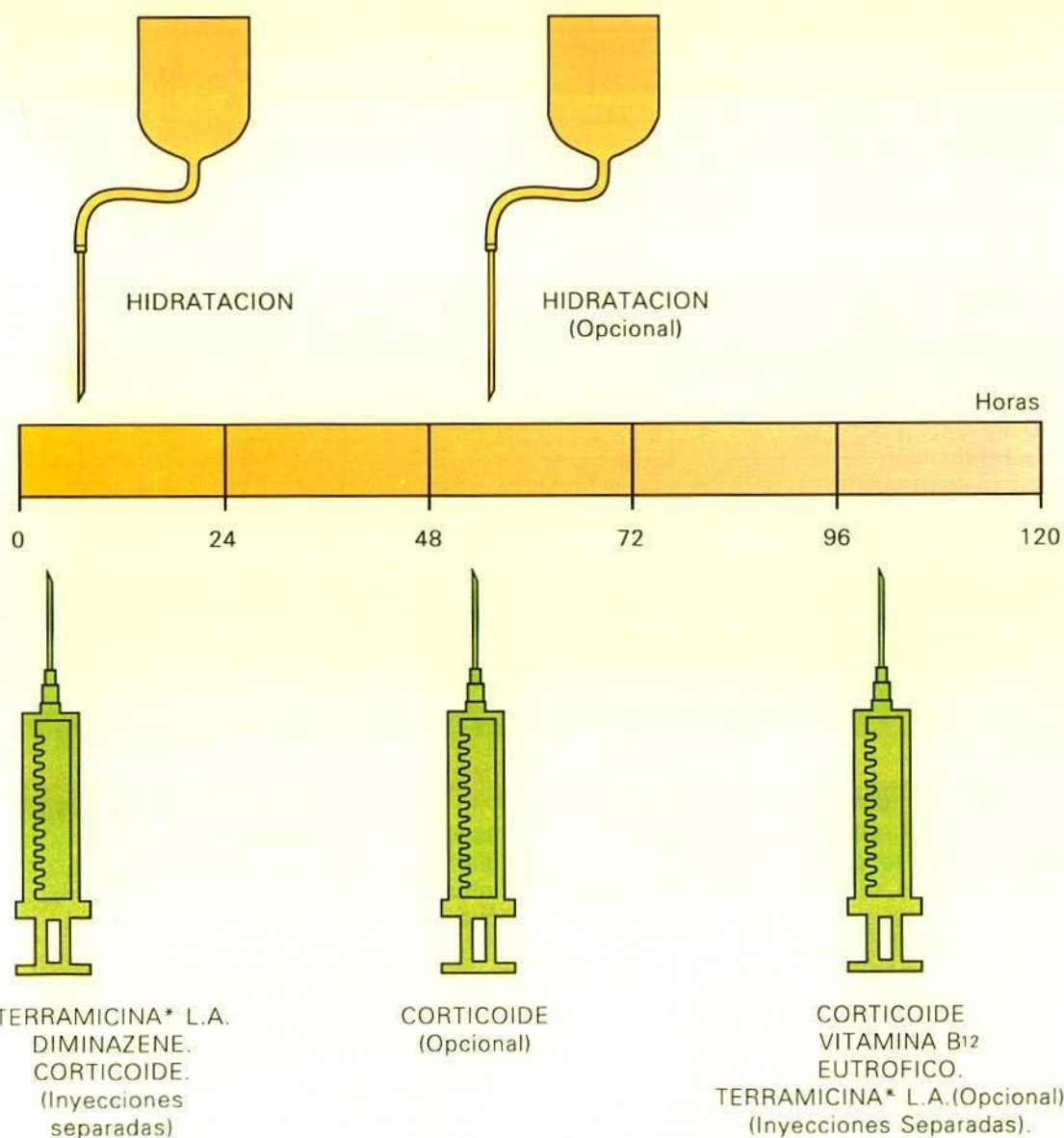
Es destacable el efecto positivo del tratamiento al reducir notoriamente la severidad en todos los síntomas evaluados. No se evidenciaron diferencias importantes en el grupo con corticoide y el grupo sin corticoide.

En el grupo con corticoide el hematocrito pasó de 23.2% el día 0 a 25.4% el día 8 y la hemoglobina de 7 g. a 7.8 g. En el grupo sin corticoide el hematocrito evolucionó de 27.6%, subió el día 4, pero el día 8 se mantiene igual al día 0 y la hemoglobina subió de 7.9 g. a 8 g.

De este trabajo se concluye que la asociación **TERRAMICINA* L.A.** diamidina tiene gran eficacia para tratar infecciones mixtas o infecciones en las que no se ha establecido la etiología.

Se pudo establecer que la evolución del hematocrito y la hemoglobina tuvieron mejor comportamiento en el grupo medicado con prednisolona, se espera que dosis más altas y mayor número de aplicaciones pueden tener mejor resultado.

Gráfica No. 8
Esquema de Tratamiento recomendado por Pfizer



BIBLIOGRAFIA

1. Agricultura de las Américas. Anaplasmosis. Abril 1984. 8-17.
2. Baker. N.F., Osebold. J.W., Christensen. J.F. Erythrocyte Survival in Experimental Anaplasmosis. Am. J. Vet. Res. May 1961. 590-596.
3. Barrois. F, Meaude. J.Y., Efficacité de la Terramycine Longue Action en Pathologie Infectieuse Vétérinaire. Editado por Pfizer France Division Vétérinaire et nutrition animale. Paris 1984.
4. Bedell D.M., Salter. M. Clinical Aspects of Anaplasmosis. Reprint.
5. Benavides. E. Control de las Pérdidas Económicas Ocasionadas por Garrapatas, Moscas y Hemoparásitos en Bovinos en el Trópico. Revista ICA - Informa 1992 (en prensa).
6. Benavides. E. Consideraciones con relación a la Epizootiología de Anaplasmosis y Babesiosis en los Bovinos. Revista Acovez 1985 - 9 (31). 4-11.
7. Betancourt. J.A. Epidemiología de la Anaplasmosis en Colombia. Memorias Seminario Internacional sobre Diagnóstico, Epidemiología y Control de las Enfermedades Hemoparasitarias. Palmira, Noviembre 22 al 24 de 1989. 12-40.
8. Brock. W.E., Norman. B.B., Kliewer. I.O., Jones. E.W., Autoantibody Studies in Bovine Anaplasmosis. Am. Jour. Vet. 1965. Res. Vol. 26 No. 111. 250-253.
9. Buening. G.M., Cell-Mediated Immune Responses in Calves with Anaplasmosis. Am. Jour. Vet. Res. 1973. Vol. 34 No. 6. 757-763.
10. Carson. C.A., Selles. D.M., Ristic. M. Cell-Mediated Immunity in Bovine Anaplasmosis and Correlation with Protection by Vaccination (A Riview). Vet. Parasitol 1976 (2). 75-81.
11. Carson. C.A., Selles. D.M., Ristic. M. Cell-Mediated Immunity Related to Challenge Exposure of Cattle Inoculated with Virulent and Attenuated Strains of Anaplasma Marginale. Am. Jour. Vet. Res. 1977. Vol. 38 No. 8. 1167-1172.
12. Coles. E.H. Patología y Diagnóstico Veterinarios. Editorial Interamericana 1a. Edición. 1968. México, D.F.
13. Cornwell. R.L. Evaluation of a Long-Acting Injectable Oxytetracycline. Modern Vet. Pract. Nov. 1980. 945-947.
14. Corrier. D.E. The Epidemiology of Bovine Anaplasmosis and Babesiosis in the Lowland Tropics of Colombia. Reimpreso. Seminario sobre Hemoparásitos. CIAT. Cali 1975. 23-48.
15. Corrier. D.E., Adams. G. Ultrastructural Renal Lesions in Goats Given a Lethal Dose of Imidocarb Dipropionate. Am. Jour. Vet. Res. 1977. Vol. 38 No. 2. 217-222.
16. Cranwell. M.P. Efficacy of Long-Acting Oxytetracycline for the Prevention of Tick-Borne Fever in Calves. Veterinary Record 1990. (126) 334-336.
17. Cox. F.R., Dimopullus. G.T. Demonstration of an Autoantibody Associated with Anaplasmosis. Am. Jour. Vet. Res. Vol. 33 No. 1. 73-76.

18. Cuberos. R. La Anaplasmosis Crónica. Sida Bovino? (I) El Cebú, Enero-Febrero 1987. 33-42. (II) Marzo-Abril 1987. 26-33.
19. Davey. L.A., Ferber. M.T., Kay. B. Comparison of the Serum Pharmacokinetics of a Long-Acting and a Conventional Oxytetracycline Injection. *Veterinary Record* 1985 (117). 426-429.
20. Fourtillan. J.B., Dubourg. D., Gaborieau. R., Meaude. J.Y., Smith. A.V. Pharmacocinétique de la Terramycine Longue Action. Editado por Pfizer - France. Departement Vétérinaire. Paris 1983.
21. Goodman-Gilman. A., Goodman. L.S., Rall. T.W., Murzel. F. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Séptima Edición 1985. Buenos Aires 1986.
22. James. M.A., Montenegro. S., Ristic. M. Isolation of an In-Vitro Produced Soluble Anaplasma-Albumin Complex. *Am. Jour. Vet. Res.* 1982. Vol. 43 No. 10. 1863-1865.
23. James. M.A., Coronado. A., Meléndez. R.D., Ristic. M. Antigens Beads: A novel Approach for the Delivery of a Soluble Anaplasma Immunogen. *Am. Jour. Vet. Res.* 1984. Vol. 45 No. 10. 2123-2125.
24. Jones. E.W., Kliever. I.O., Norman B.B., Brock. W.E. Anaplasma marginale Infection in Young and Aged Cattle. *Am. Jour. Vet. Res.* 1968. Vol. 29 No. 3. 535-544.
25. Jones. L.M., Booth. N.H., McDonald. L.E. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 4th. Edition. AMES. 1978.
26. Jubb. K.V.F., Kennedy. P.C. *Patología de los Animales Domésticos*. Editorial Labor. Barcelona 1973.
27. Kreir. J.P., Ristic. M., Schroeder. W. Anaplasmosis. XVI. The Pathogenesis of Anemia Produced by Infection with Anaplasma. *Am. Jour. Vet. Res.* 1964. Vol. 25 No. 105. 343-352.
28. Kuttler. K. L. Pharmacotherapeutics of Drugs Used in Treatment of Anaplasmosis and Babesiosis. *JAVMA*. Vol. 176 No. 10 (2). 1103-1108.
29. Kuttler. K.L. Current Anaplasmosis Control Techniques in the United States. *Jour. South. Afric. Vet. Ass.* 1979 Vol. 50 No. 4. 314-320.
30. Kuttler. K.L., Johnson. L.W., Simpson. J.E. Chemotherapy to Eliminate Anaplasma Marginale Under Field and Laboratory Conditions. *Proceedings Annual Meeting of the United States Animal Health Association*. 1980. V. 84. 73-82.
- 31a. Kuttler. K.L., Young. M.F., Simpson. J.E. Use of an Experimental Long-Acting Oxytetracycline (Terramycine/LA) in the treatment of Anaplasmosis. *Vet. Small. Ann. Clinic.* 1978 (Feb.1) 187-192.
- 31b. Kuttler. K.L., Simpson. J.E. Relative Efficacy of Two Oxytetracyclines formulations and Doxycycline in the Treatment of Acute Anaplasmosis in Splenectomized Calves. *Am. Jour. Vet. Res.* Vol. 29 No. 2. 347-349.
32. Lincoln. S.D., Eckblad. W.P., Magonigle. R.A. The Profilactic Efficacy of Terramycin/LA 200 Administered During the Prepatent Period of Experimental Anaplasmosis in Adult Cattle. *Proceeding XI Int'l Cong. on Diseases of Cattle - I, Tel-Aviv Israel Oct. 20-23. 1980.* 729-736.
- 33a. Magonigle. R.A., Newby. T.J. Response of Cattle Upon Reexposure to Anaplasma Marginale After Elimination of Chronic Carrier Infections. *Am. Jour. Vet. Res.* 1984 Vol. 45 No. 4. 695-697.
- 33b. Magonigle. R.A., Simpson. J.E., Frank. F.W. Efficacy of a New Oxytetracycline Formulation Against Clinical Anaplasmosis. *Am. Jour. Vet. Res.* 1978. Vol. 39 No. 9. 1407-1410.
34. Merck & Co. *The Merck Veterinary Manual Sixth Edition* 1986.
35. Miller Otto. *Curso de Corticoterapia*. Schering-Plough S.A. Bogotá.

36. Ossa. J. Memorias Primera Jornada de Inmunología Básica. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Bogotá. Mayo 1985.
37. Patarroyo. J.H., Villa. O., Diazgranados. H. Epidemiology of Cattle Anaplasmosis in Colombia: I Prevalence and Distribution of Agglutinating Antibodies. *Trop Anim. Health Prod.* 1978. 10. 171-174.
- 38a. Pfizer. Terramycin L.A. Master Reference File.
- 38b. Pfizer. Información Técnica 102-105. Bogotá - Colombia. 1981
- 38c. Pfizer. Boletín Técnico 119. Bogotá - Colombia. 1989
39. Pfizer Agrovet. Terramicina L.A. Solución Inyectable. Buenos Aires.
40. Ristic. M. Bovine Anaplasmosis with Emphasis on Immune Responses and Protection. Impreso: Conferencia IAE-SM-240/22. 37-54.
41. Ristic. M., Montenegro. James. S. Progress in the Immunoprophylaxis of Hemoparasitic Disease of Cattle. *Agribusiness Worldwide* 1987. May. 9-10.
42. Ristic. M., Watrach. A.M., Anaplasmosis. VI. Studies and a Hypothesis Concerning the Cycle of Development of the Causative Agent. *Am. Jour. Vet. Res.* 1963. Vol. 24 No. 99. 267-276.
43. Ristic. M. La Naturaleza del Anaplasma Marginale. Impreso. Trabajo presentado al V Congreso Panamericano de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Septiembre 1966.
44. Ristic. M. Conferencia. Congreso Nacional de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Bucaramanga. 1986.
45. Ristic. M. Anaplasmosis. In *Infectious Blood Diseases of Man and Animals*. Ed. by D. Weinman & M. Ristic. Acad. Press. N.Y. 1968.
46. Roby. T.O., Gates. D.W., Mott. L.O. The Comparative Susceptibility of Calves and Adult Cattle to Bovine Anaplasmosis. *Am. Jour. Vet. Res.* 1961 Nov. 982-985.
47. Roby. T.O., Simpson. J.E. Elimination of the Carrier State of Bovine Anaplasmosis with a Long-Acting Oxytetracycline. *Am. Jour. Vet. Res.* 1978. Vol. 39 No.7 1115-1116.
48. Rossoff. J.S. *Handbook of Veterinary Drugs*. Springer Publ. Co. N.Y. 1974.
49. Schroeder. W.F., Ristic. M. Blood Serum Factors Associated with Erythrophagocytosis in Calves with Anaplasmosis. *Am. Jour. Vet. Res.* 1968. Vol. 29 No. 10.
50. Schroeder. W.F., Ristic. M. Anaplasmosis. XVII. The Relation of Autoimmune Processes to Anemia. *Am. Jour. Vet. Res.* 1965. Vol. 26 No. 111. 239-245.
51. Searl R.C. Anaplasmosis - Control - *Southwestern Veterinarian* 1966. Vol XIX No. 4.
52. Serrano. L. Cambios Hemodinámicos en la Babesiosis y Anaplasmosis Bovina. Memorias Seminario Internacional sobre: Diagnóstico, Epidemiología y Control de Enfermedades Hemoparasitarias. Palmira, Colombia. Noviembre 1989.
53. Serrano. L. Anemias en Medicina Veterinaria. *Concensus. Boletín Científico*. Vol. 8 Noviembre 1989. Cali - Colombia.
54. Simpson. C.F. Morphologic Alterations of Anaplasma Marginale in Calves After Treatment with Oxytetracycline. *Am. Jour. Vet. Res.* 1975. Vol. 36 No. 10. 1443-1446.
55. Stewart. C.G., Immelman. A., Grimbeer. P., Grib. P. The Use of a Short and a Long-Acting

- Oxytetracycline for the Treatment of *Anaplasma Marginale* in Splenectomized Calves. *Jour. South. Afric. Vet. Ass.* 1979. Vol. 50 No. 2. 83-85.
56. Thompson. K.C., Todorovic. R.A., Mateus. G., Adams. L.G. Methods to Improve the Health and Cattle in the Tropics: Immunization and Chemoprophylaxis Against Hemoparasitic Infections. *Trop. Anim. Health Prod.* 1978. Vol. 10. 75-81.
 57. Thompson. K.C., Roa. J.C. Transmisión de *Anaplasma marginale* por la Garrapata *Boophilus Microplus*. Mimeografiado. CIAT. Cali - Colombia.
 58. Thompson. K.C. El Problema de la Introducción de Ganado *Bos Taurus* a las Zonas Tropicales de Colombia. *El Cebú.* Oct.-Nov. 1977. 18-19.
 59. Todorovic. R.A., Long. R.F., McCallion. B.R. Comparison of Rapid Card Agglutination Test with the Complement Fixation Test for Diagnostic of *Anaplasma marginale* Infection in Cattle in Colombia. *Vet. Microbiol.* 1977 Vol. 2. 167-177.
 60. Todorovic. R.A., González. E.F., García. O. Evaluation of a New Long-Acting Oxytetracycline Formulation Against Anaplasmosis in Colombian Cattle. *Tropenmed. Parasit* 1979. Vol. 30. 236-238.
 61. Toutain. P.L., Raynaud. J.P. Pharmacokinetics of Oxytetracycline in Young Cattle: Comparison of Conventional vs. Long-Acting Formulations. *Am. Jour. Vet. Res.* 1983. Vol. 44 No. 7. 1203-1209.
 62. Uliemberg. G. Tick Bovine Livestock Diseases and Their Vectors. *World Animal Review* 1976. Vol. 17. 8-15.
 63. Vizcaino. O. Los Hemoparásitos: Diagnóstico, Epidemiología y Control Agricultura de las Américas. No. 202/91. 31-42.
 64. Vizcaino. O. Anaplasmosis y Babesiosis: Epidemiología y Control en Colombia. *Bull. Off. Epiz* 1976 85 (5-6). 657-673.
 65. Vizcaino. O. Anaplasmosis. Mimeografiado. I.C.A.
 66. Vizcaino. O., Carson C.A., Lee. A.J., Ristic. M. Efficacy of Attenuated *Anaplasma marginale* Vaccine Under Laboratory and Field Conditions in Colombia. *Am. Jour. Vet. Res.* 1978. Vol. 39 No. 2. 229-233.
 67. Vizcaino. O. Impacto Económico de los Hemoparásitos y sus Vectores en el Ganado de Leche. En Simposio Colombiano sobre Trastornos de la Reproducción en Ganado Lechero. Bogotá Junio 1985. 37-51.
 68. Wilson J.A., Trueman. K.F. Some Effects of Reduced Energy Intake on the Development of Anaplasmosis in *Bos indicus* Cross Steers. *Austr. Vet. Jour* 1978. Vol. 54. 121-124.
 69. Wilson. J.A., Parker. R., Parker. M., Trueman. K.F. Chemotherapy of Acute Bovine Anaplasmosis. *Austr. Vet. Jour* 1979. Vol. 55. 71-73.
 70. Williams. E.I., Jones. E.N. Blood Transfusions During Patent Bovine Anaplasmosis. *Am. Jour. Vet. Res.* 1968. Vol. 29 No. 3. 703-710.

* Marca Registrada de Pfizer

Terramicina* L.A.



Máxima Eficacia y Larga Acción.