

¿CÓMO MEJORAR EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA BOVINA (BRD) EN GANADO DE FEEDLOT? CONSIDERANDO ALGUNOS ENFOQUES PRÁCTICOS PARA REDUCIR EL USO DE ANTIBIÓTICOS

Edouard Timsit^{1,2}, DVM, PhD, Dip. ECBHM

¹Pharma Innovation Department, Ceva Santé Animale, Libourne, France.

²Department of Production Animal Health, Faculty of Veterinary Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico ante mortem de la Enfermedad Respiratoria Bovina (BRD) en el ganado de *feedlot* tiene generalmente una falta de especificidad (por ej. capacidad del test para detectar animales sanos dentro de la población sana; Wolfger et al., 2015). Por cierto, la sintomatología clínica típica empleada para diagnosticar BRD no es específica (depresión, anorexia, taquipnea) y una alta proporción de animales diagnosticados y tratados como tales no están realmente afectados (alta proporción de falsos positivos). En un metaanálisis, la sensibilidad y especificidad de diagnóstico de BRD, basados sobre enfermedad clínica en ganado de *feedlot*, se estimó en 0.27 (0.12-0.65) y 0.92 (0.72-0.98) respectivamente (Tilsit et al., 2016).

Sin embargo, es crucial una alta especificidad del diagnóstico para asegurar un uso racional de antibióticos. Más aún, Theurer et al. (2015) mostraron que aumentando la especificidad del diagnóstico de BRD acarrea más rápidamente, cambios positivos en el retorno neto, que aumentando la sensibilidad.

Mejorando la especificidad del diagnóstico, a través de tests confirmatorios interpretados en serie, se puede aumentar el valor diagnóstico más de lo que se lograría mejorando la sensibilidad (Theurer et al., 2015). El objetivo de esta presentación es describir (i) como mejorar la especificidad del diagnóstico en ganado de *feedlot* y (ii) y los aspectos prácticos para reducir el uso de antibióticos.

¿CÓMO MEJORAR LA ESPECIFICIDAD DEL DIAGNÓSTICO DE BRD?

Varias técnicas podrían mejorar la especificidad del diagnóstico de BRD en *feedlots* (Duff u Galyean, 2007). Por ejemplo, la detección de patógenos respiratorios en el tracto respiratorio superior y/o inferior tales como *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis*, etc. podrían confirmar la presencia de una infección del tracto respiratorio. Sin embargo, numerosos estudios han mostrado que los patógenos respiratorios pueden también encontrarse en animales sanos (Timsit et al., 2017), lo que cuestiona la especificidad de su detección para confirmar BRD (Fulton y Confler, 2012). La determinación de proteínas de fase aguda (APPs) se puede usar también para confirmar la presencia de una infección/inflamación en los bovinos. Entre las APPs la haptoglobina sérica (Hap) ha demostrado ser sensible para indicar BRD y se ha empleado en diferentes estudios para confirmar la morbilidad (Abdallah et al., 2016). Sin embargo, debido a que la Hap sérica puede estar aumentada también en enfermedades que no sean BRD, no puede ser usada sola para confirmar BRD (Eckersall y Bell, 2010). Finalmente es notorio, que tanto la detección de patógenos como la determinación de Hap sérica lleva tiempo para completarse, lo que no es compatible con una decisión rápida sobre el tratamiento.

El uso de tecnologías tales como el sistema computarizado de ayuda a la auscultación pulmonar (CALA) y la ultrasonografía torácica son una interesante alternativa para la detección de patógenos de BRD y la determinación de la concentración de APPs, que detectan específicamente una enfermedad del tracto respirato-

rio inferior, y pueden ser realizadas en tiempo real (chute-side).

Los veterinarios clínicos practican de rutina la auscultación de pulmón para investigar la presencia de lesiones pulmonares y un estudio ha encontrado una correlación significativa entre estos hallazgos clínicos y las lesiones post mortem (De Donder et al., 2010). Desgraciadamente la obtención de resultados confiables de auscultación requiere de una persona bien entrenada con buena capacidad acústica. Más aún, la auscultación sufre a menudo de una baja concordancia entre operadores. Para allanar estos desafíos, se ha desarrollado recientemente un sistema computarizado de ayuda a la auscultación (CALA) (Whisper stethoscope, Geissler Corporation, Minneapolis, MN, USA). Clasifica automáticamente los patrones acústicos del pulmón de 1 (normal) a 5 (crónico); este sistema requiere de un entrenamiento mínimo y tiene una buena concordancia entre operadores. En un estudio reciente de control de un caso (Mang et al., 2015), CALA tuvo una relativamente alta sensibilidad (92,9%; 95% de intervalo de confianza (CI)= 0,71-0,99) y especificidad (89,6%; 95% CI 0,64-0,99) para el diagnóstico de la BRD comparado con el realizado en el corral. Cuando se usa en bovinos previamente identificados por los encargados como afectados por BRD (esquema de interpretación serial con independencia condicional), CALA ha demostrado aumentar la especificidad total del diagnóstico hasta un 96,1% (especificidad (Sp) del recorrido + CALA = $S_{ppenrider} + Sp_{CALA} - (S_{ppenrider} * Sp_{CALA}) = 96,1\%$) (Mang et al., 2015).

La ultrasonografía torácica permite la visualización y cuantificación de las lesiones pulmonares y pleurales incluyendo consolidación pulmonar, lesiones cavitarias, artefactos en cola de cometa (también llamadas líneas B), irregularidades pleurales, irrigación pleural y neumotórax (Babkine y Blond, 2009). Puede ser realizada en tiempo real y toma de 3-5 minutos por animal dependiendo de la experiencia del operador. En terneros lecheros predes-tete, la ultrasonografía torácica fue específica (93,9%; 88,0-97,6%) y sensible (Se:79,4%; 66,4-90,9%) en el diagnóstico de la BRD. En bovinos de *feedlot*, dos estudios (Rademachet et al., 2014; Timsit et al., 2019) encontra-

ron una asociación significativa entre la consolidación detectada por ultrasonografía y la baja producción (reducción de ganancia de peso diario, riesgo aumentado de recaídas o muerte). Por ejemplo, Timsit et al. (2019) encontraron que la profundidad de consolidación máxima estaba asociada con un mayor riesgo de recaída (odds ratio (OR), 1.337/cm; 95% de intervalo de confianza (CI, 1.042-1.714) y menor ganancia diaria (-34 g/cm; -64 a -4).

En resumen, tanto el sistema computarizado de ayuda a la auscultación (CALA) como la ultrasonografía torácica pueden mejorar la especificidad del diagnóstico de BRD.

ENFOQUES PRÁCTICOS PARA REDUCIR EL USO DE ANTIBIÓTICOS

La reducción en el uso de antibióticos puede lograrse mediante diferentes enfoques prácticos. Un primer enfoque es evitar el tratamiento con antibióticos de bovinos que están sufriendo un problema digestivo (acidosis aguda o subaguda). Esto puede lograrse mediante de la auscultación o la ultrasonografía torácica, tal como fue mencionado antes. La temperatura rectal puede también ser de ayuda en el diagnóstico diferencial entre BRD y trastorno digestivo, y se recomienda a menudo el tratamiento con antibióticos solamente cuando la temperatura pasa por encima de 40°C (Duff y Galyean, 2007). Por ejemplo, un protocolo propuesto por el Dr. Timmermans (grupo VRCS, USA) es tratar con antibióticos solamente los bovinos sospechosos de BRD con temperatura igual o superior a 40°C y con vitamina C (más una toma de 25 litros de agua) a aquellos con temperatura rectal por debajo de 40°C.

Un segundo enfoque para reducir el uso de antibióticos es retrasar el tratamiento antibiótico y dar una chance al sistema inmune del bovino para superar la infección por sí mismo (sin ayuda de antibióticos). Por cierto, DeDonder y Apley (2015) mostraron que la resolución clínica de la BRD se produce, sin terapia, en un promedio de 24% (rango: 0-60) de los bovinos con signos clínicos propios de BRD. Es interesante señalar, que en un reciente metaanálisis en humanos (Spurling et al., 2017) el retrasar por 48 h la aplicación de antibióticos en pacientes con infecciones del tracto respiratorio (do-

lor de garganta, otitis media aguda, bronquitis, resfrío común) redujo el uso de antibióticos (31% versus 93%), pero no mostró diferencia en términos de control de los síntomas ni de las complicaciones posteriores. Se puede argumentar que los bovinos con más susceptibles a la neumonía que los humanos y que retardar el tratamiento en aquellos que padecen BRD es demasiado riesgoso. Afortunadamente, el riesgo de consecuencias negativas en este retraso (muerte) puede ser cuantificado mediante el empleo de la ultrasonografía torácica. Por cierto, Rademacher et al. (2014), demostraron que el riesgo de muerte estuvo asociado significativamente a la profundidad de la consolidación pulmonar. Por ejemplo, el riesgo medio de muerte aumentó 2,24 (95% CI: 1,35 a 3,66) por centímetro de aumento de la profundidad de la consolidación pulmonar. El clínico puede decidir el retraso del tratamiento con antibióticos solamente en bovinos sin consolidación pulmonar detectada por ultrasonografía o con profundidad de consolidación menor a 2 cm, por ejemplo. Se necesita más investigación para fijar el umbral exacto respecto del retraso o la implementación del tratamiento antibiótico.

Un tercer enfoque para reducir el uso de antibióticos es respetar el intervalo postratamiento (PTI; período entre la aplicación terapéutica y la evaluación exitosa o fallida) y darle al animal el tiempo suficiente para recuperarse antes de ser sujeto a manejos ulteriores, exámenes adicionales o tratamientos antibióticos. Aunque están faltando datos para definir una duración óptima del PTI para cada antibiótico usado en bovinos de carne para el tratamiento de la BRD, parece ser de 7 días por defecto (a no ser que se disponga de datos confiables para cambiarlo) (Apley, 2015).

DISCUSIÓN

Es crucial evaluar la calidad del diagnóstico de la BRD antes de implementar nuevas estrategias para mejorar la especificidad del mismo (que puede ser realizado usando las guías que se dan en la Tabla 1). Ciertamente, cuando se enfrenta una baja primera respuesta al tratamiento de la BRD (<60%) y/o una alta tasa de mortalidad (>15%), una primera cosa a hacer es mejorar la sensibilidad de la detección de la BRD y no la especificidad. Esto puede realizarse

se mediante un entrenamiento específico para su detección y/o el empleo de dispositivos de monitoreo automático (para mayor información sobre dispositivos automáticos de monitoreo, ver Wolfger et al., 2015).

Tabla 1: Guías para evaluar la calidad del diagnóstico de BRD. Adaptado de Apley (1997).

BRD case fatality ¹	First treatment response ²	Consider
1-2%	≥90%	Too many false-positives => improve specificity of diagnosis
5-10%	80 -85%	Close to the right detection/confirmation!
>15%	≤60%	Too many "pulled too late" => improve sensitivity of diagnosis

¹ Defined as total BRD mortalities divided by cases receiving therapy for BRD

² Defined as cases receiving therapy for BRD minus both mortalities and those requiring additional BRD therapy within 21 days of initial therapy divided by cases receiving therapy for BRD

REFERENCIAS

Abdallah, A., J. Hewson, D. Francoz, H. Selim, and S. Buczinski. 2016. Systematic review of the diagnostic accuracy of haptoglobin, serum amyloid a, and fibrinogen versus clinical reference standards for the diagnosis of bovine respiratory disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 1356-1368.

Apley, M. 1997. Antimicrobial therapy of bovine respiratory disease. *Veterinary Clinics of North America: Food animal practice* 13, 549-574.

Apley, M. D. 2015. Treatment of Calves with Bovine Respiratory Disease: Duration of Therapy and Posttreatment Intervals. *The Veterinary Clinics of North America. Food animal practice* 31, 441-453.

Babkine, M. and L. Blond. 2009. Ultrasonography of the bovine respiratory system and its practical application. *The Veterinary Clinics of North America. Food animal practice* 25, 633-649.

DeDonder, K. D. and M. D. Apley. 2015. A review of the expected effects of antimicrobials in bovine respiratory disease treatment and control using outcomes from published randomized clinical trials with negative controls. *The Veterinary Clinics of North America. Food animal practice* 31, 97-111.

DeDonder, K. D., D. U. Thomson, G. H. Loneragan, T. Noffsinger, W. Taylor, and M. Apley.

2010. Lung auscultation and rectal temperature as a predictor of lung lesions and bovine respiratory disease treatment outcome in feedyard cattle. *Bovine Practitioner* 44, 146-153.

Duff, G. C. and M. L. Galyean. 2007. Board-invited review: recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. *Journal of Animal Science* 85, 823-840.

Eckersall, P. D. and R. Bell. 2010. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Veterinary Journal* 185, 23-27.

Fulton, R. W. and A. W. Confer. 2012. Laboratory test descriptions for bovine respiratory disease diagnosis and their strengths and weaknesses: gold standards for diagnosis, do they exist? *The Canadian Veterinary Journal* 53, 754-761.

Mang, A. V., S. Buczinski, C. W. Booker, and E. Timsit. 2015. Evaluation of a computer-aided lung auscultation system for diagnosis of bovine respiratory disease in feedlot cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 1112-1116.

Rademacher, R. D., S. Buczinski, H. M. Tripp, M. D. Edmonds, and E. G. Johnson. 2014. Systematic thoracic ultrasonography in acute bovine respiratory disease of feedlot steers: impact of lung consolidation on diagnosis and prognosis in a case-control study. *The Bovine Practitioner* 48, 1-10.

Spurling, G. K., C. B. Del Mar, L. Dooley, R. Foxlee, and R. Farley. 2017. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Systematic Review* 9:CD004417.

Theurer, M. E., B. J. White, R. L. Larson, and T. C. Schroeder. 2015. A stochastic model to determine the economic value of changing diagnostic test characteristics for identification of cattle for treatment of bovine respiratory disease. *Journal of Animal Science* 93, 1398-1410.

Timsit, E., N. Dendukuri, I. Schiller, and S. Buczinski. 2016. Diagnostic accuracy of clinical illness for bovine respiratory disease (BRD) diagnosis in beef cattle placed in feedlots: A systematic literature review and hierarchical Bayesian latent-class meta-analysis. *Preventive Veterinary Medicine* 135, 67-73.

Timsit, E., J. Hallewell, C. Booker, N. Tison, S. Amat, and T. W. Alexander. 2017. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* isolated from the lower respiratory tract of healthy feedlot cattle and those diagnosed with bovine respiratory disease. *Veterinary Microbiology* 208, 118-125.

Timsit, E., Tison, N., Booker, C.W. and S. Buczinski. Association of lung lesions measured by thoracic ultrasonography at first diagnosis of bronchopneumonia with relapse rate and growth performance in feedlot cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2019 33, 1540-1546.

Wolfger, B., E. Timsit, B. J. White, and K. Orsel. 2015. A systematic review of bovine respiratory disease diagnosis focused on diagnostic confirmation, early detection, and prediction of unfavorable outcomes in feedlot cattle. *The Veterinary Clinics of North America. Food animal practice* 31, 351-365.