

diagnóstico de la septicemia hemorrágica viral de los salmónidos.

F. Sanz, J.M. Coll. Departamento de Sanidad Animal CIT-INIA. C. Embajadores 68 28012 Madrid.

RESUMEN

En este artículo se describen las técnicas de cultivo celular usadas para la amplificación del virus de la septicemia hemorrágica viral, y las técnicas inmunológicas más usadas para su diagnóstico. Para la identificación del virus se usa habitualmente el aislamiento y seroneutralización, y en menor grado otras técnicas como la inmunofluorescencia, inmunoperoxidasa, fijación del complemento, etc... que están siendo sustituidos por los enzimoimmunoensayos (ELISA e inmunodot) y las técnicas DNA.

INTRODUCCIÓN

La producción de trucha en Europa alcanzó en 1986 una cifra global de 120.000 T.M.; esta cifra sigue incrementándose y se calcula que para el año 2000 la producción se duplicará.

La significación de la septicemia hemorrágica viral se hace notar en las pérdidas de tipo económico producidas, cifradas en un 30 % de la producción anual (Ghittino, 1985).

El virus causante de la enfermedad pertenece a la familia *Rhabdoviridae*, dentro del género *Lysavirus*. Posee una amplia similitud con el virus de la rabia. Afecta principalmente a alevines y juveniles de trucha tanto arco iris (*Salmo gairdneri*) como trucha común (*Salmo trutta*) además de otras especies como barbo, salmón, rodaballo, etc..., pudiendo también afectar a ejemplares adultos.

La transmisión de la enfermedad es principalmente horizontal, a través del agua, no conociéndose casos de transmisión vertical, aunque sí se ha aislado el agente de la superficie exterior de huevos de trucha (Jorgensen, 1970).

Posee su mayor poder patógeno a una temperatura del agua de unos 8 °C, produciéndose en estos casos una elevada mortalidad (60-90 %).

El virus produce una infección sistémica, causando graves lesiones en tejidos hematopoyéticos, capilares y túbulos renales (De Kinkelin, 1979), así como otras lesiones más tardías: necrosis de bazo, hígado, riñón y alteraciones de tipo nervioso por localización cerebral del agente en el estadio final de la enfermedad.

La sintomatología clínica varía según el tipo de infección:

- Aguda (Figs. 1 y 2): Cursa con alta mortalidad. Oscurecimiento de piel. Exoftalmia. Hemorragias en piel, aletas y agallas. Petequias en musculatura esquelética y vísceras. Hígado y riñón hemorrágicos. Título de virus alto.
- Crónica: Mortalidad moderada. Oscurecimiento de la piel. Exoftalmia. Ascitis (abdomen hinchado por edemas viscerales, especialmente de hígado). Hígado con petequias y palidez. Riñón con focos de necrosis. Título medio de virus.
- Portadores: No muestran signos clínicos. Título muy bajo de virus.

La importancia económica de la enfermedad causada por este virus, hace que deba controlarse lo más rápidamente posible, para poder aislar los peces sanos de los enfermos y además, tomar todas las medidas profilácticas para impedir la propagación de la enfermedad al curso del río o a otras pisci-

factorías. Por todo ello, el diagnóstico rápido se vuelve fundamental en los casos agudos y se hace necesario un diagnóstico sensible para casos crónicos y portadores.

En este trabajo se pasa revista a las técnicas laboratoriales inmunológicas para el diagnóstico de la septicemia hemorrágica viral (SHV). El diagnóstico tradicional se basa en la seroneutralización, y debido a su alta sensibilidad se aplica tanto a casos agudos como a crónicos y portadores. Otras técnicas que se revisan son la inmunofluorescencia (IF), la inmunoperoxidasa, el inmunoensayo enzimático en fase sólida (ELISA), y el inmunodot. Principalmente se ha investigado la detección de virus y sólo en algunos casos, la detección de la respuesta inmunológica de la trucha.

ANTICUERPOS ANTI-VIRUS SHV

Por norma general, en virología de peces, se suelen usar anticuerpos antivirales para el diagnóstico por seroneutralización e IF como técnicas principales, siendo el resto de técnicas sensiblemente menos utilizadas, bien debido a que la baja capacidad inmunogénica del virus SHV puede dificultar el éxito de algunas de estas pruebas, o bien debido a que no están correctamente

puestas a punto o no poseer reactivos de calidad. Otras técnicas inmunológicas con aplicación en el diagnóstico de SHV pueden ser: ELISA, inmunodot e inmunoperoxidasa, y en un segundo plano estarán técnicas como la inmunodifusión, ISPA, fijación del complemento, etc...

Las técnicas inmunológicas están basadas en las reacciones específicas de antígeno-anticuerpo, siendo ambos reactivos esenciales. Usualmente en los estudios de virología de peces se han venido utilizando anticuerpos policlonales obtenidos por inoculación de virus concentrados o purificados a ratón o conejo. Desde la aparición de la técnica de clonaje y selección de hibridomas para la obtención de anticuerpos monoclonales (Köhler y Milstein, 1975), las técnicas de diagnóstico virológico, entre otras muchas aplicaciones, han podido verse incrementadas en sensibilidad, rapidez y repetibilidad de resultados, así como en una mayor especificidad.

Por lo general, los anticuerpos monoclonales (AM) poseen ventaja sobre los policlonales (AP) tradicionalmente usados y que se pueden resumir en:

- Los AM son de mayor especificidad y pureza, lo que les da mayor importancia a la hora de usarse como método de diagnóstico.
- Son más reproducibles y ofrecen una mayor garantía de suministro que los AP producidos por el método tradicional.
- No es necesario obtener o purificar el antígeno cada vez que se quiera preparar un AM.
- Los mielomas clonados productores de AM pueden congelarse en nitrógeno líquido, por lo que los hibridomas se pueden conservar indefinidamente.

El creciente uso de AM hace que puedan utilizarse con mayor fiabilidad algunas técnicas de inmunodiagnóstico así como que se vayan desarrollando técnicas nuevas.

Nuestro grupo de trabajo ha realizado la obtención de AM frente al virus de la SHV mediante un protocolo largo de inmunización y selección de anticuerpos por ELISA, IFI y seroneutralización. Hemos obtenido AMs frente a todas las proteínas del virus (Sanz y col, 90) y esta-

mos aplicando su uso para la mejora del diagnóstico de la enfermedad. Así mismo hemos encontrado un AM neutralizante, tipificado por Inmunoblott como anti proteína G, a pesar de la escasa capacidad antigénica del virus (Ahne, 1982), lo cual puede ser de gran interés para el estudio de los epitopos neutralizantes.

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO INMUNOLÓGICO

Aislamiento y Seroneutralización

Previamente a establecer un diagnóstico, conviene poner una especial atención a la toma de muestras. Por lo general, es necesario que la muestra llegue lo más fresca y rápidamente al laboratorio, y siempre que fuera posible se traerán los peces vivos. Es un paso importante ya que por condiciones adversas, elevada temperatura, tiempo de traslados prolongado, etc... el virus podría quedar inactivo, con lo que obtendríamos resultados erróneos. Del lote(s) de peces se realizarán homogenados, para ello se procederá a abrir el pez y obtener muestras de riñón anterior, hígado y bazo; se hará un macerado y se diluirá en medio de cultivo. Si se trata de alevines se eliminará la cabeza y el tercio posterior del cuerpo, y se realizará el homogenado con el resto.

Para el muestreo, los peces deben ser seleccionados para mezclar en unidades, de acuerdo con la edad, especie, cepa, estanque, suministro de agua, etc... (Kevir, 1989).

Durante la fase aguda, deben seleccionarse peces moribundos preferiblemente, ya que la probabilidad de detección de virus aumenta.

Existen algunos problemas para seleccionar una muestra representativa, especialmente en el caso de portadores, ya que debe estar influenciada por la incidencia de la enfermedad (número de peces con virus), número de virus por pez afectado (Esquema 1), y la dilución de la muestra a usar en el diagnóstico.

De forma general, el diagnóstico de la septicemia hemorrágica viral

(SHV), se realiza mediante el uso del cultivo del agente en líneas celulares a las que éste se adapta, preferentemente la línea EPC (células epiteliales de carpa). Para ello se añade una dilución de aproximadamente 1/10 del homogenado sobre el tapiz celular, se deja en adsorción 1 h a 14 C, y se incuba a igual temperatura durante una semana aproximadamente. En ocasiones será necesario efectuar un pase ciego sobre cultivo para poder observar la aparición de efecto citopático (Fig. 3). Cuando el efecto citopático se ha producido, se procede a identificar el agente mediante el uso de un antisuero específico que no presente reacciones cruzadas con otros virus que también afectan a la trucha como el virus de la necrosis pancreática infecciosa (IPN) o el virus de la necrosis hematopoyética (IHN), y que neutralice la infección.

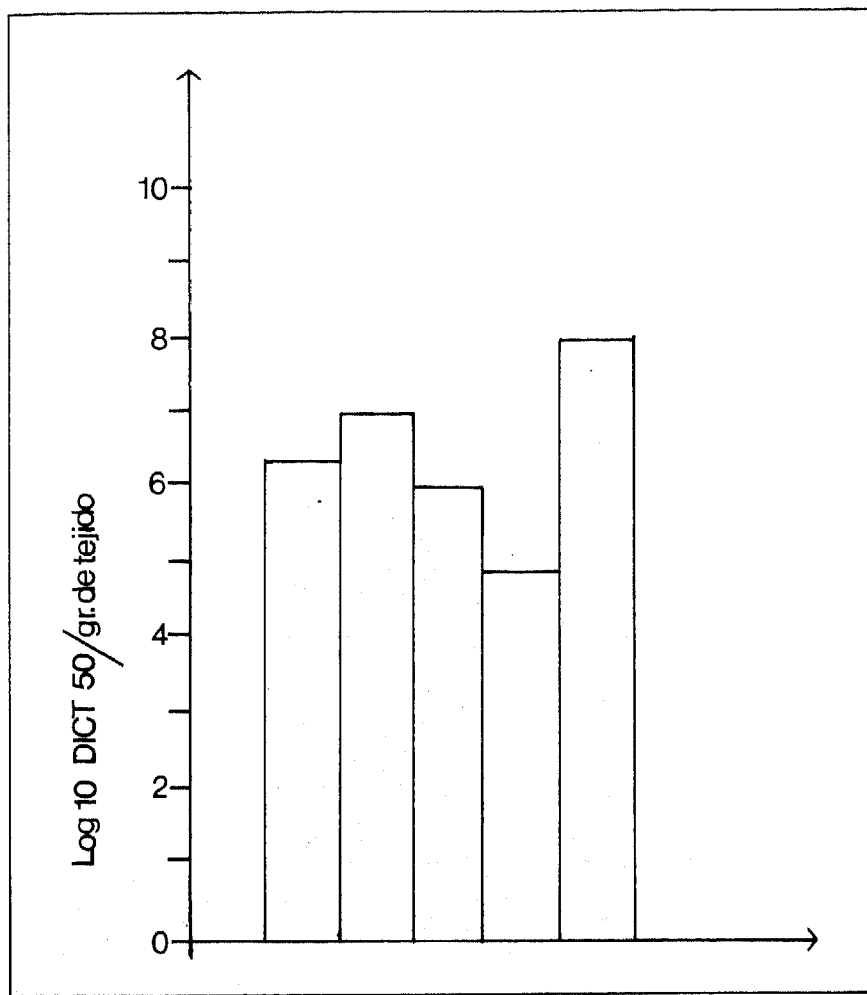
Así mismo, en el caso de que el agente causal sea el virus de la SHV, se podrá identificar a cual de los tres serotipos existentes pertenece, F1 (Jensen, 1963), F2 (Jorgensen, 1972) y 23,75 (Kinkelin, 1977). En España todos los aislados de SHV hallados por el I.N.I.A., han sido identificados como serotipo F1 (Esquema 2).

La duración de todo el proceso alcanza los 10-12 días, con lo cual obtenemos un diagnóstico específico y sensible, aunque poco rápido. El aislamiento puede detectar casos positivos que quizá por otras técnicas serían dudosos o negativos, como ocurre con los casos de portadores o en estadios finales de la enfermedad donde el número de partículas víricas descende notablemente (Neukirch, 1985).

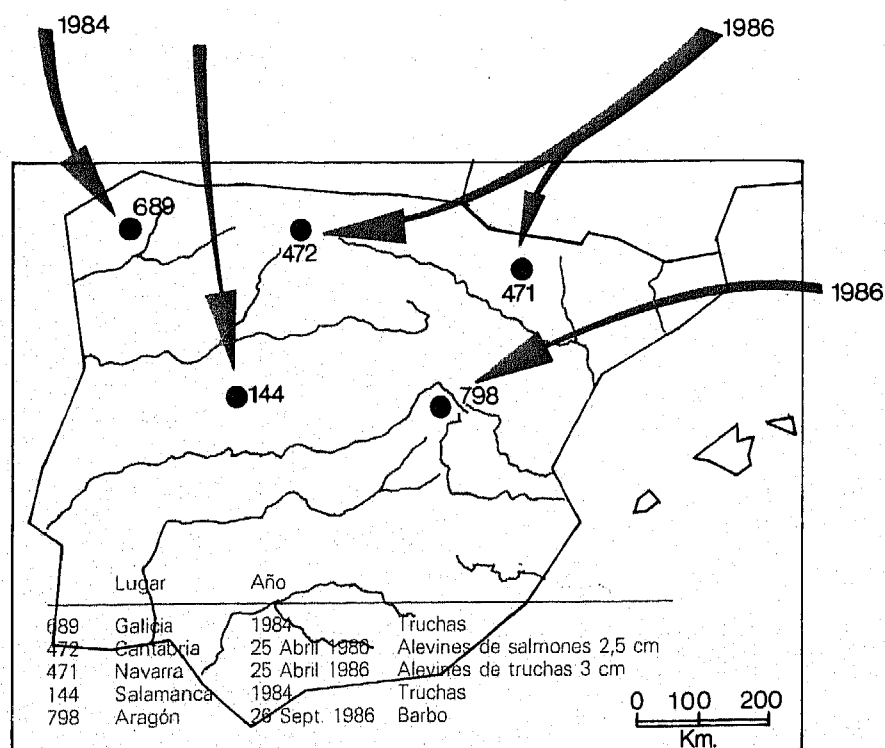
Inmunofluorescencia

Es la técnica tradicionalmente más usada como complemento a la seroneutralización o por si sola. Fue descrita por primera vez por Jorgensen (1972) para el virus de la SHV. Puede ser usada directa (IFD) o indirectamente (IFI).

La IFI permite detectar el virus, bien directamente sobre el tejido animal (riñón, bazo, hígado), bien previa inoculación en línea celular del homogenado de los animales sospechosos.



Esquema 1. Niveles de virus en tejidos de peces después de someterse a infección natural o experimental durante la fase aguda.
Datos de: Basurco y Coll, 1989; Neukirch, 1984; Kinkelin y Berzotti, 1981; Neukirch y Olass, 1984.



Esquema 2. Distribución geográfica de los principales brotes de SHV aislados en el I.N.I.A.

Consiste en hacer reaccionar sobre las células infectadas un anticuerpo específico anti-SHV (preferiblemente un AM), tras una incubación de 30 minutos, y posteriormente se añadirá un anti-anticuerpo como puede ser la proteína A conjugada con fluoresteína o rodamina (Figs. 4 y 5), que reconocerá al anticuerpo específico que ha captado el antígeno.

Posee la ventaja sobre la Sero-neutralización en que es más rápida (a las 8-12 h con 10 DICT (dosis infectivas en cultivo tisular) o a las 16 h con 1 DITC, Jorgensen 1972), si bien puede dar falsos negativos en los casos crónicos o portadores; así mismo la IFI no nos permite discernir a qué subtipo pertenece el agente causal.

Otra posible alternativa sería la detección de linfocitos infectados con SHV mediante la IFI (Enzmann, 1981).

La IFD nos permite detectar anticuerpos anti-SHV en sueros de trucha; es una técnica muy sensible e incluso puede detectar portadores, si bien es recomendable usarla como segunda técnica confirmatoria.

Inmunoperoxidasa

Técnica inmunológica de fácil aplicación, que presenta ventajas sobre la IF por su alta especificidad, eliminación de fondo, uso de microscopio ordinario y larga conservación de las muestras (Kustak, 1981).

Consiste en hacer reaccionar sobre un tapiz celular infectado o sobre un corte de tejido de un animal enfermo, un anticuerpo específico, sobre el cual reaccionará un segundo anticuerpo anti-especie marcado con peroxidasa, y mediante la adición de un sustrato (normalmente diaminobenzidina), las células infectadas presentarán una coloración citoplasmática de color marrón difuso y el área perinuclear presenta cuerpos de inclusión más oscuros. En infecciones más avanzadas el citoplasma presenta granulaciones de color marrón intenso (Faisal y Ahne, 1980) utilizando AM obtenidos en nuestro laboratorio.

Los casos positivos (Fig. 6) son fácilmente identificables ya que el



Fig. 1. Hemorragias y petequias sobre la musculatura esquelética, originadas por el virus de la SHV.

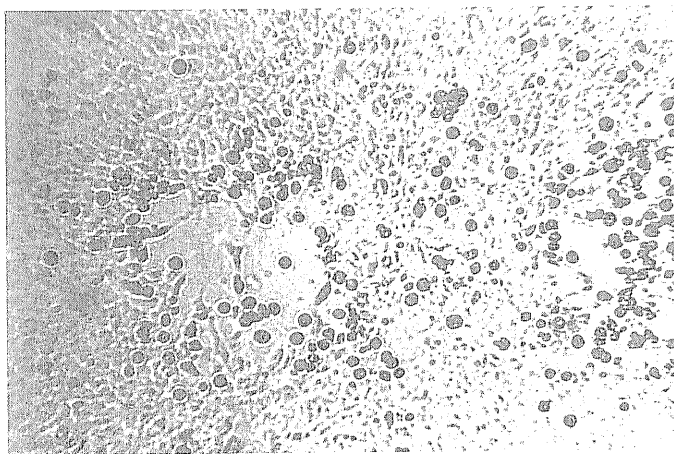


Fig. 3. Placa de infección típica causada por el rhabdovirus SHV sobre un tapiz celular EPC.



Fig. 5. (5)... conjugado con rodamina (objetivo 40 x).

* Nota: Esquemas 1 y 2 tomados de Ghittino, P. (85).

fondo de los casos negativos es muy claro.

Normalmente la peroxidasa endógena no ocasiona problemas en los análisis directos sobre tejido animal.

Mediante el uso de AM se ha podido mejorar la especificidad y sensibilidad de la técnica, no existiendo reacciones cruzadas con otros virus; sin embargo no es una técnica

ca hasta el momento utilizable para el diagnóstico de portadores debido a su baja sensibilidad.

Elisa

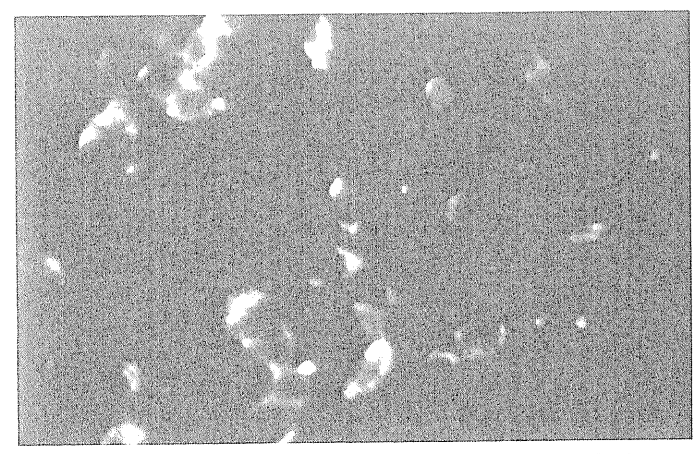
Hasta la fecha el ELISA, no se ha utilizado rutinariamente en los análisis de diagnóstico de SHV, tanto como técnica directa como indirecta,

es decir, para la detección de virus (ELISA «sandwich») o para la detección de anticuerpos antiviral SHV en la trucha (ELISA indirecto).

En cuanto a la detección de virus (Dixon y Hill, 1984; Olesen y col, 1987; Way y Dixon, 1988), es una técnica más sencilla y rápida de elaboración frente a la seroneutralización y la IF, aunque hasta el momento es menos sensible, por lo



Fig. 2. Exoftalmia en trucha enferma de SHV.



Figs. 4 y 5. IF obtenidas con AM que reaccionan con células EPC infectadas con el virus de la SHV. (4)... conjugado con fluoresceína (objetivo 40 x)

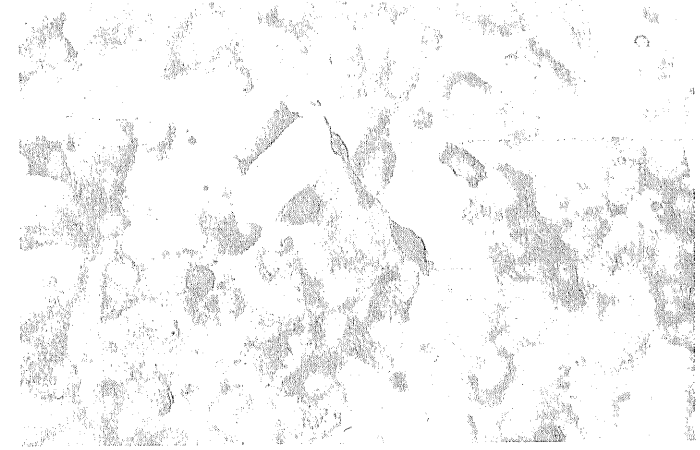


Fig. 6. Reacción de inmunoperoxidasa obtenida por infección de cultivo celular (línea EPC) con el virus de la SHV que reacciona con un AM. Posteriormente se añadió un anticuerpo anti-especie conjugado con peroxidasa. La reacción se reveló con diaminobenzidina.

que se usa como técnica de confirmación de la seroneutralización.

Los test ELISA realizados hasta la fecha no presentan unos resultados determinantes como para poder usarse como único método diagnóstico, posiblemente debido a que los títulos de antisuero son muy bajos (Dixon y Hill, 1984). Está en estudio la posible mejora de la sensibilidad de estos métodos mediante el uso de AM.

La detección de anticuerpos anti-SHV en trucha (ELISA indirecto) fue descrita por primera vez por Cossarini-Dunier (1985) usando un suero policlonal. Los resultados se mejoraron con el uso de AM (Olesen y col, 1987).

Inmunodot

Es una técnica similar al ELISA, pudiendo existir al igual que en ésta tanto un método directo como indirecto. En la SHV sólo se ha desarrollado hasta el momento la técnica indirecta (Mc Allister y Schill, 1986) en la cual se adsorbe un sobrenadante de cultivo sospechoso sobre un filtro de nitrocelulosa; posteriormente se pone en contacto con un AP y luego con anti-anticuerpo. El resultado se presenta de forma cualitativa (sí/no) por lo que pueden existir problemas en casos de portadores, así como en los casos en que los homogenados presenten una alta concentración proteica, pudiendo dar falsos positivos. Otro inconveniente a su vez, es el mayor gasto en cantidades de antisuero.

Sin embargo, en la actualidad la forma directa o «sandwich» de detección de antígeno, por los resultados que hemos obtenido hasta el momento con AM, nos hace pensar que pueda ser una técnica con futuro para esta enfermedad junto con otras como IPN o IHN, por la posible elaboración de «kits» con reactivos de alta estabilidad, que permitirá realizar el diagnóstico «in situ» para la detección de virus.

Otras técnicas como la inmunodifusión (Jorgensen, 1968), fijación del complemento (Dorson, Tourchy y Michel C., 1979), ISPA test (Bragg y Combrink, 1987), etc... también han sido descritas para el virus de la SHV, aunque su uso es práctica-

mente nulo como técnicas de diagnóstico.

CONSIDERACIÓN FINAL

Hasta el momento, la técnica más fiable por su sensibilidad para obtener un diagnóstico seguro en los casos de SHV continua siendo el inóculo del homogenado sobre cultivos celulares sensibles y la posterior confirmación mediante la seroneutralización con antisuero específico. Desgraciadamente es la técnica que más tiempo consume en su desarrollo.

Técnicas como la IF y la Inmunoperoxidasa, pueden ser una alternativa válida, especialmente con el uso de AM que mejora la sensibilidad, siendo en los casos positivos de muy rápida detección (8-16 h), si bien, presentan dos inconvenientes importantes: la dificultad en la detección de portadores inaparentes, y en segundo lugar, el laboratorio deberá disponer de equipos para poder realizar cultivos celulares (al igual que la seroneutralización), y en el caso de la IF deberá contar además con microscopio de fluorescencia, lo cual no permite hacer llegar el diagnóstico a todos los puntos de interés donde el laboratorio regional carezca de estos medios.

La verdadera alternativa está, pues, en las técnicas basadas en el enzimoimmunoensayo (ELISA e inmunodot).

En la actualidad y con el uso de dos AM frente a la proteína mayoritaria del virus, estamos obteniendo resultados esperanzadores en ambas técnicas de detección de antígeno. Además estas técnicas, aparte de su mayor sensibilidad, cuentan a su favor con la facilidad de ejecución, especialmente el ELISA que puede ser realizado en cualquier laboratorio. El inmunodot ofrece la ventaja de que pudiera ser utilizado en el futuro sobre el terreno por los mismos encargados de las piscifactorías, sin necesidad de poseer ningún material de difícil manejo. De todas formas, estos sistemas deben ser perfeccionados aún más, para poder ser una alternativa real al sistema más fiable y seguro, que es el aislamiento e

identificación del virus por seroneutralización.

Por otro lado se están investigando ya en SHV métodos como el aumento de inmunoglobulinas específicas en trucha mediante ELISA, la estimación de memoria celular *in vitro* por cocultivo de linfocitos de trucha y virus inactivado, y la amplificación del genoma viral por la polimerasa termoestable DNA (PCR), lo cual permitirá establecer un diagnóstico más sensible, especialmente en el caso de portadores.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos por su colaboración y trabajos técnicos a Basurco, B.; Jiménez, J.; Domínguez, J.; Rueda, A.; Babín, M.M.; Parrilla, P.; Frías, M.D. y Hernández, C.

BIBLIOGRAFÍA

- AHNE, W. Serological techniques currently used in fish virology. *Dev. Biol. Standard* 49: 3-27, 1981.
- BASURCO, B., COLL, J.M. Variabilidad del virus de la SHV de la trucha en España. *Med. Vet.* 6: 425-430, 1989.
- BASURCO, B. Estudio, identificación y caracterización del virus de la SHV. Tesis Doctoral. 1990.
- BRAGG, R.R., COMBRINK, M.E. Immunostaphylococcus Protein-A (ISPA) test for the identification of IPN and VHS viruses. *Bull. Eur. Ass. Fish Pathol.* 7 (2): 32, 1987.
- COLL, J.M. Diagnóstico en bacteriología animal con anticuerpos monoclonales y sondas de DNA. *Med. Vet.* 5: 263-274, 1988.
- COLL, J.M. Injection of physiological saline facilitates recovery of ascitic fluids for MAb production. *J. Immunol. Methods.* 104: 219-222, 1987.
- COSSARINI-DUNIER, M. Indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to titrate rainbow trout serum antibodies against two pathogens: *Yersinia ruckeri* and Etved Virus. *Aquaculture* 49: 197-208, 1985.
- DIXON, P.F., HILL, B.J. Rapid detection of fish rhabdovirus by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA7). *Aquaculture* 42: 1-2, 1984.
- DORSON, M., TORCHY, C., MICHEL, C. Rainbow trout complement fixation used for titration of antibodies against several pathogens. *Ann. Reach. Vet.* 79 (4): 529-534, 1979.
- ENZMANN, P.J. Rapid identification of VHS virus from trout by immunofluorescence. *Dev. Biol. Standard.* 49: 57-62, 1981.
- FAISAL, M., AHNE, W. Use of immunoperoxidase technique for detection of fish virus antigens. *J. Fish Diseases* 80: 186-192, 1980.
- GHITTINO, P. Virus RNA. Tecnología e patología in aquaculture. vol. 2, 23-50, 1985.

JIMENEZ DE LA FUENTE, J. y col. Diagnóstico de las enfermedades víricas de los peces en España. *Med. Vet.* 5, n.11, 1988.

JIMENEZ DE LA FUENTE, J. y col. Diagnosis of viral diseases in salmonid farm in Spain. *Bull. Eur. Ass. Fish Pathol.* 8 (1): 1, 1988.

JORGENSEN, P.E.V. Serological identification of Egtved Virus: A preliminary report. *Bull. Off. Epiz.* 68, 69 (7-8): 985-989, 1968.

JORGENSEN, P.E.V. The survival of VHS virus associated with trout eggs. *Riv. Ital. Piscic. Itiop.* 5: 13-14, 1970.

JORGENSEN, P.E.V., MAYLING, A. Egtved virus: demonstration of virus antigen by the fluorescent antibody technique in tissues of rainbow trout affected by VHS and in cell cultures infected with Egtved virus. *Archiv. für die gesamte virus forschung* 36: 115-122, 1972.

JORGENSEN, P.E.V. Indirect fluorescent antibody techniques for demonstration of trout viruses and corresponding antibody. *Acta. Vet. Scand.* 15: 198-205, 1974.

DE KINKELIN, P., BERZOTTI, M. Immunization of rainbow trout against VHS with a thermoresistant variant of the virus. *Dev. Biol. Standard* 49: 431-439, 1981.

LE BARRE, M. et al. Identification serologique des rhabdovirus des salmonides. *Bull. Off. Int. Epiz.* 77, 87 (5-6): 391-393, 1987.

LORENZEN, N., OLESEN, N., JORGENSEN, P.E.V. Production and characterization of MAb to four Egtved virus structural proteins. *Dis. Aq. Organism* 4: 35-42, 1988.

MC ALLISTER, P.E., SCHILL, W.B. Immunodot assay: A rapid and sensitive method for identification of salmonids fish viruses. *J. of Wildlife dis.*, vol 22, n. 4, 1986.

MC ALLISTER, P.E. Infecciones víricas de peces cultivados. 6. Rhabdovirus de peces. *Patología en Acuicultura. CAICYT.* ED. 88, 1988.

MEIER, N., JORGENSEN, P.E.V. A rapid and specific method for the diagnosis of VHS of rainbow trout. *Riv. It. Piscic. Itiop.* Feb-Mar. 75. A.X. n.1, 1975.

MENEZES, J. SHV de la truite arc-en-ciel: étude critique de la technique de diagnostic. *Bull. Off. Int. Epiz.* 77, 87 (5-6): 383-390, 1977.

NEWKIRCH, M. Persistent VHS virus in trout after experimental water-bone infection. II Int. Conference Eur. Ass. Fish Pathol. 33, 1985.

OLESEN, N. et al. Detection of Egtved virus and rainbow trout antibody to Egtved virus by ELISA. III Int. Conference Eur. Ass. Fish Pathol. Norway.

SANZ, F. y col. MAb against the five proteins of the VHS virus. IV Int. Conference Eur. Ass. Fish Pathol. Spain. Diseases of fish and Shellfish, 139, 1989.

SANZ, F. y col. Variability of VHS virus as studied with MAb against its five structural proteins. *J. Gen. Virol.* (ENVIADO7, 1990).

SANZ, F., COLL, J.M. Diagnosis of viral diseases of Salmonids. *Aquaculture*, 90, (enviado), 1990.

WAY, K., DIXON, P.F. Rapid detection of VHS and IHN viruses by Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *J. Appl. Ichthyol.* 4: 182-189, 1988.

Nuevos productos

¡Novedad!

La línea de productos Farmacológicos presenta Bovigam, la nueva gama de antimaméticos de Bayer.

La gama Bovigam, además de su composición, adecuada para la etiología de la mayoría de las mastitis bacterianas, se caracteriza por una moderna presentación en blisters de 6 jeringas estériles.

Los resultados, tras los primeros ensayos realizados, han confirmado la eficacia del producto, tanto en tratamientos en período de lactación como en período de secado.

bovigam® lactación suspensión intramamaria

Composición, cada 5 g de suspensión contienen:

Cloxacilina como sal sódica (equivalente a 200 mg de Cloxacilina base) 210 mg.
Ampicilina como sal sódica (equivalente a 75 mg de Ampicilina base) 79,7 mg.

Indicaciones:

Bovigam lactación, a la concentración presentada, es bactericida y está especialmente formulado para el tratamiento de amplio espectro de las mastitis clínicas de vacas en el período de lactación. Bovigam lactación es eficaz frente a bacterias Gram-positivas, incluyendo *Corynebacterium pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, y otras especies de estreptococos y estafilococos penicilina resistentes y penicilina sensibles, y bacterias Gram-negativas como *Escherichia coli*.

Su mecanismo de acción, al igual que el resto de antibióticos del grupo de las penicilinas, consiste en inhibir la neoformación de los componentes de la pared celular de la bacteria durante la fase de proliferación.

bovigam® secado suspensión intramamaria

Composición, cada 4,5 g de suspensión contienen:

Cloxacilina como sal benzatina (equivalente a 500 mg de Cloxacilina base) 637,9 mg.
Ampicilina como sal trihidrato (equivalente a 250 mg de Ampicilina base) 288,7 mg.

Indicaciones:

Bovigam secado está indicado en el tratamiento de la mastitis durante el período de secado. Bovigam secado es eficaz frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas asociadas a la mastitis. Dentro del grupo de las Gram-positivas es efectivo frente al *Streptococcus spp* y *Staphylococcus spp* así como frente a especies de *Corynebacterium*.

Su mecanismo de acción, al igual que el resto de antibióticos del grupo de las penicilinas, consiste en inhibir la neoformación de los componentes de la pared celular de la bacteria durante la fase de proliferación.

Bovigam secado, gracias a su fórmula retardada, hace que se mantengan en la ubre de la vaca seca, niveles antibacterianos de antibiótico durante unas cuatro semanas sin producir irritación en el tejido de la ubre.

