

EFFICACIA DEL BROMURO DI POTASSIO SOMMINISTRATO PER VIA ORALE NEL CONTROLLO DELLE INTERAZIONI SOCIALI DEI SUINI

EFFICACY OF POTASSIUM BROMIDE ADMINISTERED ORALLY IN THE CONTROL OF THE SOCIAL INTERACTIONS OF SWINE

BARICCO G.¹, PIOVANO R.²

1. Medico Veterinario Libero Professionista, Torino. giuseppe@baricco.it

2. Medico Veterinario Libero Professionista, Chieri (TO). bianconero2@libero.it

Parole Chiave: comportamento, sedativi, benessere animale

Keywords: behavior, sedatives, animal welfare

Riassunto: E' stato condotto un esperimento per valutare l'effetto della somministrazione di KBr per via orale (100 mg/kg p.v per 7 giorni seguiti da altri 7 giorni alla dose di 50 mg/kg di p.v.) sulla intensità delle interazioni sociali tra gruppi di suini del peso di kg. 70 circa sottoposti a rimescolamento. La valutazione delle interazioni sociali è avvenuta esaminando fotografie eseguite ogni 10 minuti da un impianto automatizzato ed attribuendo uno specifico punteggio ai diversi comportamenti degli animali. Il trattamento ha avuto un chiaro effetto calmante nei primi tre giorni dopo il mescolamento ($P<0,01$), ed ha generato un comportamento più calmo dei suini sull'intero periodo di osservazione ($P<0,01$). Si conclude che il trattamento con KBr in acqua da bere può essere una soluzione per problemi comportamentali dei suini altrimenti difficili da risolvere.

Abstract: Has been conducted an experiment to evaluate the effect of KBr by oral route (100 mg/kg b.w. for 7 days followed from other 7 days at 50 mg/kg b.w.) on the intensity of the social interactions between groups of pigs submitted to mixing. The evaluation of the social interactions has been done by examination of photographs done from an automatic device every 10 min and attributing a specific score to every behavior of the pigs. The treatment exerted a clear calming effect in the first three days after mixing ($P<0,01$), and has produced a quieter behavior of the animals along the entire period of observation ($P<0,01$). It is conclude that KBr treatment in the drinking water can be a solution for behavioral problems of the pigs hard to be solved otherwise.

INTRODUZIONE

Le vigenti norme sul benessere animale, ed in particolare quelle che fanno riferimento al benessere suino (DL 07/07/2011 – Dir 2008/120/CE) mentre confermano per legge la necessità di più frequenti interazioni sociali tra i suini allevati, non mancano tuttavia di rilevare come questa pratica, a causa del naturale comportamento dei suini (che tendono immediatamente a stabilire gerarchie all'interno dei gruppi), possa ingenerare problemi comportamentali:

“..omissis.... Qualora si manifestino segni di lotta violenta, occorre immediatamente indagare le cause e adottare idonee misure, quali fornire agli animali abbondante paglia, se possibile, oppure altro materiale per esplorazione. Gli animali a rischio o particolarmente aggressivi vanno separati dal gruppo.... omissis La somministrazione di tranquillanti per facilitare la commistione va limitata a condizioni eccezionali e dietro prescrizione di un veterinario.... omissis....”

Dunque le norme sul benessere riconoscono che talvolta si possono generare problemi di aggressività di gruppo tra i suini, e che questi eventi possono essere esacerbati o stimolati dagli episodi di mescolamento e di creazione di gruppi, ammettendo che in condizioni particolari e sotto controllo veterinario sia possibile ricorrere a farmaci tranquillanti.

La somministrazione di un blando sedativo, sufficientemente efficace e sicuro per i suini quanto per il consumatore di carni provenienti da animali trattati, risponderebbe a queste nuove esigenze, oltre che ai vecchi e ben noti problemi legati al cannibalismo suino propriamente detto, al tail , flank ed ear biting conosciuti a tutti i praticanti la clinica suina per la loro insidiosità e pericolosità quando si manifestano in forme generalizzate in tutto l' allevamento, con modalità e tempi il più delle volte imperscrutabili e difficilmente comprensibili.

Il bromuro di potassio, farmaco scoperto nel 1857 dal medico inglese Charles Locock, che ne mise in evidenza le proprietà calmanti ed anticonvulsive, ha avuto in medicina umana amplissimo e consolidato uso fino al 1927, anno in cui furono scoperti i barbiturici che ne soppiantarono quasi universalmente l'uso. Esso veniva utilizzato per prevenire le crisi epilettiche e per curare i disturbi del comportamento: successivamente all'introduzione dei barbiturici, oltre all'aneddotico uso nelle caserme, nei collegi e nelle carceri, il suo uso farmaceutico è rimasto confinato alla terapia di seconda scelta, in alternativa od in associazione ai barbiturici, per la prevenzione delle crisi epilettiche.

In questa prospettiva ancora oggi è utilizzato in medicina canina particolarmente in Nord America, con prescrizioni off-label da parte dei Medici Veterinari.

In Germania invece è ancora in vendita un farmaco a base di bromuro di potassio (*Dibro-be mono*) destinato alla prevenzione degli attacchi epilettici nell'uomo.

Il rapporto EMEA/MRL/538/98 , che inserisce il KBr tra le sostanze per le quali non è richiesto un tempo di sospensione, a proposito dell'attività farmacologica ne indica gli effetti (ipnotico, sedativo), le specie di destinazione (bovino, ovino, equino, suino), le posologie (da 40 a 120 mg/kg/pv), tuttavia, non citandolo, ammette che il meccanismo di azione è sostanzialmente sconosciuto. E tale in effetti è sempre stato considerato dalla maggioranza degli Autori che si sono occupati della molecola, orientati più a verificarne l'efficienza in termini di risultati concreti che ad indagare sui possibili modi di azione. Le caratteristiche di non tossicità e di sicurezza per il consumatore umano e per l'ambiente, abbondantemente citate nel rapporto EMEA/MRL/538/98, ne rendono interessante la valutazione d'uso, come farmaco da usarsi in condizioni di emergenza, nella specie suina, alla luce dei problemi comportamentali indotti da un lato dalla pregressa intensivizzazione delle produzioni, e dall'altro dalle maggiori occasioni di socializzazione generate dalle recenti norme sul benessere animale. Non essendo stati, fino ad ora, pubblicati lavori sugli effetti del KBr sul comportamento suino, occorre fare riferimento alla non estesa bibliografia disponibile per altre specie, in particolare l'uomo ed il cane.

Inoltre molti lavori sono alquanto vecchi, soprattutto quelli che fanno riferimento ai tentativi di spiegazione del meccanismo di azione ed alla farmacodinamica dei bromuri, mentre materiale più recente è reperibile sui rapporti clinici e sugli usi terapeutici.

La modalità di azione del bromo viene spiegata sul sito web del College of Veterinary Medicine di Auburn (US) attraverso "*la competizione, ovvero la sostituzione del cloro con il bromo nella cellula (e nel neurone) , in tal modo incrementando l'elettronegatività della cellula ed iperpolarizzandola*", riprendendo il concetto espresso da Adams nel 1999 (*Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 7° Edition, Iowa State University Press*), dove si aggiunge che in tale modo il potenziale di riposo della membrana (Resting Membrane Potential) diventa ancor più negativo in relazione al suo potenziale di azione, in tale modo rendendo la cellula meno reattiva.

I potenziali d'azione sono rapide variazioni nel potenziale di membrana del neurone, che passa dal normale valore negativo verso un valore positivo (attraverso l'ingresso nel citoplasma neuronale di ioni Na^+ e K^+), e termina con una azione di riequilibrio che ripristina il normale potenziale negativo. Questo meccanismo di attivazione-neutralizzazione è la base della funzionalità del sistema nervoso. Il potenziale di riposo di una cellula nervosa è circa -70mV : se la membrana si depolarizza fino a -55mV ("valore soglia") si ha l'apertura dei c.d. canali del sodio/potassio, che fanno sì che ioni positivi entrino nella cellula, depolarizzando ulteriormente la membrana fino a valori di $+35\text{mV}$. Successivamente alla attivazione del neurone si innesca il "ciclo di Hodkin" il quale sfruttando l'energia delle pompe ATPasi Na^+ e K^+ ripristina il normale stato di elettronegatività della cellula (potenziale di riposo, -70mV). Il potenziale d'azione dura, nella trasmissione neuronale, circa 2 millisecondi.

Dunque il potenziale d'azione è caratterizzato dal susseguirsi di una fase di depolarizzazione, una fase di iperpolarizzazione postuma che persiste per alcuni millisecondi e, infine, da una rapida fase di ripolarizzazione che riporta i valori alla condizione iniziale di riposo.

La parziale sostituzione dello ione Cl^- con lo ione Br^- nella cellula nervosa determina un maggiore grado di polarità negativa, rendendo quindi più "difficile" il raggiungimento della soglia dei -55mV che dà il via a tutto il processo.

Scopo della presente sperimentazione è stato quello di verificare l'efficacia clinica del bromuro di potassio somministrato per via orale nel controllo delle interazioni sociali di suini sottoposti a raggruppamento e nel mantenere una condizione di maggiore calma nei gruppi nei giorni seguenti alla loro creazione.

MATERIALI E METODI

La sperimentazione è stata condotta su 4 boxes adiacenti di suini in fase di ingrasso – del peso di circa 70kg – nei quali sono stati introdotti 16 capi (8 maschi castrati e 8 femmine) ciascuno, omogenei per peso e genetica.

I gruppi di animali trattati e di controllo erano costituiti da suini ibridi commerciali, 50% maschi e 50% femmine, dell'età di 150 giorni circa.

Questi suini sono stati alimentati al truogolo con una broda liquida composta di mangime ed acqua due volte al giorno. I mangimi somministrati sono stati uguali per tutti i boxes, ed equivalenti a quelli normalmente utilizzati nell'allevamento per quella età.

I primi due boxes sono stati sottoposti al trattamento con bromuro di potassio (Sintokalm™, Sintofarm s.p.a, Guastalla RE), i secondi due hanno avuto funzione di controllo. Di questi 4 boxes sono stati sottoposti ad osservazione i primi due fra loro contrapposti (uno in fronte all'altro), mentre i restanti due estremi sono serviti da serbatoio per l'evento stressogeno (rimiscolamento degli animali).

Nei due boxes trattati il bromuro di potassio è stato introdotto manualmente, previa opportuna diluizione con acqua nel truogolo, pochi minuti prima della somministrazione del pasto, garantendo in tal modo l'esatta posologia ed una accurata distribuzione nella massa alimentare.

Nei due boxes di controllo non trattati veniva effettuato un passaggio umano nel box per creare lo stesso elemento di stimolo negli animali.

Il regime di dosaggio per i due boxes è stato di (KBr) 100mg/kg p.v. (equivalente a 40g. di Sintokalm™ per 100kg di p.v.) suddiviso in due somministrazioni giornaliere per i primi 7 giorni di esperimento, e di (KBr) 50mg/kg p.v. (equivalente a 20g. di Sintokalm™ per 100kg di p.v.) per i restanti sette giorni.

La valutazione dell'effetto del bromuro di potassio è avvenuta attraverso una ripresa fotografica dei due box in osservazione, uno di controllo non trattato e l'altro sperimentale,

con apposito macchinario, consistente in due telecamere WiFi collegate via radio con un computer. Le fotografie venivano scattate ogni 10 minuti dalle 7,30 alle 20,30 per tutti i 14 giorni dell'esperimento. In totale quindi ogni box è stato fotografato 79 volte al giorno.

Per simulare un effetto stressogeno comune negli allevamenti suinicoli, il giorno 7 (prima delle 7,30 della mattina) 8 suini (4 maschi e 4 femmine) provenienti dai boxes adiacenti sono stati scambiati con altrettanti suini provenienti dai box in osservazione, creando quindi le condizioni per una nuova lotta di gerarchia.

L'esame delle immagini raccolte nel computer, raggruppate in quattro fasi distinte, è stato effettuato alla fine del periodo sperimentale di 14 giorni distinguendo rispettivamente:

- a) I primi due giorni di accasamento (totale: 158 immagini)
- b) Il quarto giorno di somministrazione (totale: 79 immagini)
- c) I tre giorni successivi all'evento stressogeno (totale: 237 immagini)
- d) I due giorni finali dell'esperimento (totale: 158 immagini)

È stato assegnato un "Indice di calma" (IC) ottenuto dalla somma dei punteggi di ogni singolo animale, secondo il seguente schema:

Punti 1. L'animale dorme o è coricato

Punti 2. L'animale è in piedi senza particolari attività

Punti 3. L'animale cammina, o mangia, o grufola, o beve, o è comunque intento in qualcosa

Punti 4. L'animale mostra interesse verso un suo simile e interagisce

Figura 1. *Soggetti addormentati, nessuna interazione: punteggio 16*

Image 1. *Pigs sleeping, no interaction: score 16*



Figura 2. Undici capi addormentati (punteggio 1), un capo in piedi (punteggio 2), un capo beve (punteggio 3), tre suini interagiscono (punteggio 4): punteggio totale 28.

Image 2. Eleven pigs sleeping (score 1), one head standing (score 2), one pig drinking (score 3), three heads interacting (score 4): total score 28.



RISULTATI

Il risultato delle osservazioni delle immagini è riportato in tabella:

Tabella 1. Indici di calma ottenuti. In grassetto i valori per capo.

Table 1. Calm indexes obtained. In bold values per head.

	PRIMI DUE GIORNI (G1-G2)	QUARTO GIORNO (G4)	TRE GIORNI DOPO MIXING (G7-G8-G9)	ULTIMI DUE GIORNI G13-G14	TUTTI I RISULTATI
BROMURO DI K	19.63 – 1,23	19.90- 1,24	20.23- 1,26	20.15- 1,26	20.04- 1,25
CONTROLLO	20.46- 1,28	21.55- 1,34	22.57- 1,41	21.80- 1,36	21.74- 1,36
SIGNIFICATIVITÀ (*)	P = 0,171 (NS)	P = 0,09 (NS)	P = 0,0005	P = 0,03	P = 0,000003

(*) ANOVA One way, analisi della varianza ad un fattore, software: Microsoft Excel

DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

Nelle condizioni sperimentali descritte la somministrazione preventiva di bromuro di potassio ad animali sottoposti a raggruppamento e mescolamento ha certamente indotto un comportamento più quieto dei suini ed una maggiore facilità di adattamento alla nuova situazione sociale.

Tuttavia occorre rilevare che l'effetto calmante è risultato relativamente blando, non essendosi osservato alle dosi utilizzate nessun effetto tipicamente sedativo, con riduzione dei consumi alimentari e visibile incremento del tempo destinato al sonno.

Inoltre il tempo di reazione (osservazione di diversità di comportamento tra il gruppo di controllo e quello trattato) è risultato intorno ai tre-quattro giorni dall'inizio del trattamento: pertanto la somministrazione di KBr come intervento di urgenza (attendendosi di conseguenza effetti immediati) non appare, alla luce di questi risultati, particolarmente consigliabile.

Al contrario l'elevata significatività nelle differenze di comportamento osservate tra i due gruppi sul lungo periodo lascia intravedere l'uso probabilmente più proficuo per questo nuovo strumento terapeutico resosi disponibile nella pratica suinicola: un intervento su tempi di somministrazione prolungati (con posologie adattate), allo scopo di creare uno stato generale di maggiore quietitudine in quegli allevamenti in cui siano presenti in forma recidivante problematiche connesse a sovr eccitazione degli animali difficili da risolvere con le tecniche tradizionali, senza influenzare in alcun modo l'assunzione alimentare e senza preoccupazioni relative ai tempi di sospensione.

BIBLIOGRAFIA

- Trepanier L.A., Babish J.G. (1995) "Effect of dietary chloride content on the elimination of bromide by dogs", *Research in Veterinary Science*, 58, 252-255
- Trepanier L.A., Babish J.G. (1995) "Pharmacokinetic properties of bromide in dogs after the intravenous and oral administration of single doses", *Research in Veterinary Science*, 58, 248-251
- Plumb CD. "Veterinary Drug Handbook" 3° Edition, Iowa State Univ. Press, 82-84
- March P.A., Podell M., Sams R.A. (2002) "Pharmacokinetics and toxicity of bromide following high-dose oral potassium bromide administration in healthy Beagles" *J.Vet Pharmacol. Therap*, 25, 425-432
- Adams R.H. "Veterinary Pharmacology and Therapeutics" 7° Edition, Iowa State Univ. Press, 384-385
- Grewal M.S., Ewart A., Jensen V., Goodman L.S. (1954) "Correlation between anticonvulsant activity and plasma concentration of bromide", *Pharmacol Exp Ther.* 112: 109-115
- Bito L.Z., Bradbury W.B., Davson H. (1966) "Factors affecting the distribution of iodide and bromide in the central nervous system", *J Physiol.*, 185, 323-354
- Baird Hastings A., van Dyke H.B. (1931) "Studies of bromide distribution in the blood", *J. Biol. Chem.*, 13-32
- Dowling P.M., (1994) "Management of canine epilepsy with phenobarbital and potassium bromide", *Can. Vet. Journal*, 724-725
- Bizzetti M. Sgorbini M., Demi S. (2002) "Impiego del bromuro di potassio in cani epilettici. Studio retrospettivo su 30 casi", *Annali dell'Università di Pisa*, 59-66

- Grasso A. (2011) "Elogio del bromuro nell'era del Viagra", *Corriere della Sera*, 18-9-2011, 9
- Podell M., Fenner W. R., (1993) "Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy", *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Vol 7, 5, 318-327
- Trepanier L.A., (1995) "Use of bromides as an anticonvulsant for dogs with epilepsy", *JAVMA*, Vol 207, 2, 163-165
- Trepanier L.A., Van Schoick A., Schwark W.S., Carrillo J., (1998) "Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996)", *JAVMA*, Vol 213, 10, 1449-1453
- Chang Y., Mellor D.J., Anderson T.J., (2006) Idiopathic epilepsy in dogs: owner's perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide, *Journal of Small Animal Practice*, 47, 574-581
- Woody R.C., (1990) "Bromide therapy for pediatric seizure disorders intractable to other antiepileptic drugs", *Journal of Child Neurology*, 5, 65-67
- Boothe D.M., George K.I., Couch P., (2002) "Disposition and clinical use of bromide in cats" *JAVMA*, Vol 221, 8, 1131-1135
- Van Erp-Van der Kooij E., (2003) "Coping behaviour in pigs – consequences for welfare and performance", *Dissertation Utrecht University, Faculty of Veterinary Medicine*, 1-138