

# IMPACTO DEL USO DE **BETALACTÁMICOS** EN LA EMERGENCIA DE ***E. COLI***



Lourdes Migura García<sup>1</sup>, Karla Cameron Veas<sup>1</sup>, Lorenzo Fraile<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Investigación y Tecnología Agroalimentarias (IRTA), Centre de Recerca en Sanitat Animal

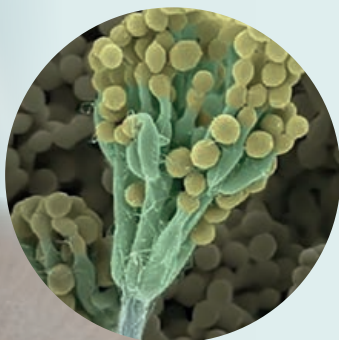
<sup>2</sup> Departamento de Producción Animal, Universidad de Lleida

**D**urante la última década, la aparición de bacterias resistentes a betalactámicos de espectro extendido (BLEE), especialmente cefalosporinas de tercera y cuarta generación y carbapenemos, ha generado preocupación dentro de la comunidad científica.



La *Organización Mundial de la Salud* ha definido las **cefalosporinas** de tercera y cuarta generación de “**importancia crítica**” para la salud humana, ya que el aumento de la presencia de resistencia a estos antimicrobianos podría comprometer seriamente el tratamiento de algunas infecciones hospitalarias, incluyendo **bacteriemia y meningitis**.

El **ceftiofur** y la **cefquinoma**, son **cefalosporinas de tercera y cuarta generación** respectivamente, y se han desarrollado exclusivamente para uso veterinario.



**Imagen1.**  
*Cephalosporium*  
*acremonium*

## El uso de **cefalosporinas** puede crear **resistencias** que se **transferan** a través de la **cadena alimentaria**

**El ceftiofur y la cefquinoma se utilizan para el tratamiento de diversas enfermedades en algunas especies ganaderas.**

Sin embargo, **el uso de cefalosporinas en animales destinados al consumo humano**, potencialmente puede seleccionar **microorganismos resistentes que posteriormente logren transferirse al consumidor a través de la cadena alimentaria.**

De ahí que se haya planteado la restricción de este tipo de antimicrobianos únicamente a medicina humana.

Diferentes estudios han demostrado una asociación estadísticamente significativa entre el uso de ceftiofur y la susceptibilidad reducida a cefalosporinas de tercera generación en cepas de *Escherichia coli* de origen porcino.

Sin embargo, no encontraron asociación entre el uso de ceftiofur y la presencia de genes de resistencia a BLEE -bla<sub>CTX-M</sub>-.

A nuestro entender, hay **una falta de estudios longitudinales en los que se analice la presencia y factores de riesgo relacionados con el tratamiento**, que puedan contribuir tanto a la aparición **como al aumento de la incidencia** de *E. coli* resistentes a cefalosporinas (*EcRC*) en granjas de cerdos.



# Mycofix® 5.E



## Protección absoluta

Con toda la fuerza de la ciencia para la defensa activa frente a múltiples micotoxinas\*

... con 3 estrategias combinadas



ADSORCIÓN



BIOTRANSFORMACIÓN



BIOPROTECCIÓN

\* acuerdo con los Reglamentos EU 1115/2014, 1060/2013 y 1016/2013 para la reducción de la contaminación con fumonisinas, aflatoxinas y tricotecenos.



**qualivet®**

**EcoVet Economía Veterinaria, S.L.**

Avda. Reyes Católicos 6, oficina 16A

28220 Majadahonda

Madrid (Spain)

Tel: (+34) 916363251

qualivet@qualivet.es

[mycofix.biomin.net](http://mycofix.biomin.net)

Naturally ahead

**Biomin®**

Por esta razón, este **ESTUDIO** que describimos a continuación, pretende **evaluar si los tratamientos con dos betalactámicos diferentes, ceftiofur y amoxicilina, son factores de riesgo asociados a la aparición de *E. coli* resistentes a cefalosporinas (*EcRC*) durante dos etapas del período de cría -pre-destete y engorde-**.



Además, evaluaremos si hay suficiente presión selectiva para mantener las cepas resistentes durante todo el período en que los animales permanecen en la granja.

Para ello se seleccionó una granja que había estado vacía durante los seis meses previos al estudio. Esta granja se limpió y desinfectó y en ella se introdujeron 68 cerdas de las cuales se muestrearon heces.

El aislamiento de *E. coli* resistentes a cefalosporinas (*EcRC*) se realizó en medio selectivo de MacConkey agar con ceftriaxone después de usar medio de enriquecimiento también con antibiótico para aumentar la proporción de la población resistente respecto a la susceptible. De ninguna de las cerdas se aislaron cepas resistentes a cefalosporinas.

Después del parto, un total de 100 lechones de siete días de edad provenientes de 10 madres seleccionadas al azar, fueron divididos espacialmente en dos grupos:

Grupo control **no tratado** (n = 50)

Grupo **tratado parenteralmente con ceftiofur** (n = 50) a una concentración de 5 mg/Kg de peso corporal en una sola toma -siguiendo el prospecto de características del producto-

Se tomaron muestras fecales de los lechones en seis ocasiones; antes del tratamiento (día 0) y en los días 2, 7, 14, 21 y 42 post-tratamiento -**Tabla 1**- y se hizo el aislamiento de *E. coli* resistentes a cefalosporinas (*EcRC*) en medio selectivo.

Durante el periodo de engorde (día 70), cada uno de los grupos anteriores se subdividió en dos -**Tabla 2**-.

A dos de los cuatro grupos se les administró un tratamiento con amoxicilina en la alimentación durante 14 días (10 mg/kg de peso corporal/día).

De esta manera, los animales quedaron divididos en cuatro grupos:

- GRUPO 1 CONTROL** Animales que no recibieron **ningún tratamiento** con beta-lactámicos (n = 20)
- GRUPO 2** Animales tratados por vía oral con **amoxicilina** durante el engorde (n = 26)
- GRUPO 3** Animales tratados por vía parenteral con **ceftiofur** durante el pre-destete (n = 20)
- GRUPO 4** Animales tratados con **ceftiofur** y **amoxicilina** (n = 26).

Los cuatro grupos permanecieron espacialmente separados hasta su salida al matadero.





Días de muestreo	Edad (días)	Animales positivos en el grupo control (N=50*)	Animales positivos en el grupo tratado (N=50)
0	6-8	5 (10%)	7 (12%)
2	8-10	5 (10%)	11 (26%)
7	13-15	1 (2%)	0
14	20-22	1 (2%)	5 (8%)
21	27-29	0	0
42	47-49	0	0

**Tabla 1.** Resultados obtenidos durante las visitas después del tratamiento con ceftiofur. El muestreo en el día 0 se llevó a cabo antes de la inyección de los animales con ceftiofur.

\*tres animales de grupo control murieron por causas naturales después de 7 días de tratamiento con ceftiofur.

ANIMALES POSITIVOS EN CADA GRUPO					
Días de muestreo	Edad (días)	Grupo 1 (N=20)	Grupo 2 (N=26)	Grupo 3 (N=20)	Grupo 4 (N=26)
0	70	0	0	0	0
2	72	0	2 (8%)	0	0
7	77	0	7 (27%)	0	0
14	84	0	1 (4%)	0	0
21	115	0	0	0	1 (4%)
45	138	0	1 (4%)	0	0
73	155	0	0	0	0

**Tabla 2.** Resultados obtenidos durante el curso del estudio después del tratamiento con amoxicilina. El muestreo a día 0 se realizó justo antes del comienzo del tratamiento.

Grupo 1: sin tratamiento

Grupo 2: tratado únicamente con amoxicilina

Grupo 3: tratado únicamente con ceftiofur

Grupo 4: tratado con ceftiofur y con amoxicilina

Las muestras fecales fueron tomadas de cada individuo antes de la administración de amoxicilina (día 0) y en los días 2, 7, 14, 21, 45 y 73 post-tratamiento. El último muestreo se llevó a cabo en el momento en que los animales partieron a matadero.

A pesar de que las madres fueron negativas para *E. coli* resistentes a cefalosporinas (EcRC), 12 de los lechones fueron positivos antes de aplicarles el tratamiento con ceftiofur -Tabla 1-.

Esto puede ser debido a la presencia de cepas resistentes en la granja que hayan sobrevivido al proceso de limpieza y desinfección.

Por otra parte, las técnicas de aislamiento usadas en el laboratorio tienen sus limitaciones, y si las madres estaban colonizadas por una baja proporción de *E. coli* resistentes a cefalosporinas (EcRC), puede que esto haya dificultado su aislamiento.



## En muchas ocasiones, las cepas resistentes a cefalosporinas también lo son a otras familias de antimicrobianos que no están relacionadas estructuralmente



Durante este primer tratamiento, se aislaron un total de 12 (4,1%) y 23 (8%) cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas (*EcRC*) del grupo control (n = 288 muestras) y del grupo tratado (n = 300 muestras), respectivamente.

La diferencia en las proporciones de *EcRC* obtenidas entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas ( $p=0,04$ ).

El mayor porcentaje de muestras positivas de cepas de *EcRC* se obtuvo en el grupo tratado después de 48 días de tratamiento -**Tabla 1**-, que es cuando el antibiótico se encuentra en mayor concentración en plasma.

Durante la segunda parte del estudio en el que se administró la amoxicilina, se tomaron un total de 552 hisopos fecales -**Tabla 2**-. Previamente al tratamiento, en ninguno de los animales se aislaron cepas resistentes.

El mayor porcentaje de muestras positivas se obtuvo después de siete días de tratamiento con amoxicilina, en el grupo tratado con amoxicilina y sin antecedentes de uso de ceftiofur.

Además, se observaron diferencias significativas (prueba de Fisher,  $p=0,02$ ) entre la proporción de *EcRC* aislada de animales tratados con amoxicilina y el resto de los grupos. En el momento de partir al matadero, todos los animales fueron negativos.

Como se puede observar, durante el período en que los tratamientos estaban en curso, emergieron cepas de *EcRC* que posteriormente desaparecieron.

Tal vez la población bacteriana resistente no pudo competir con la población sensible después de la retirada del antibiótico, ya que se ha descrito que la presencia de algunos genes de resistencia puede suponer un coste energético a las bacterias que los transportan.

Sin embargo, durante el tratamiento con antimicrobianos beta-lactámicos, las heces de estos animales positivos pueden convertirse en una fuente de bacterias resistentes, por lo que se deberían de estudiar medidas de bioseguridad para evitar su dispersión dentro de la granja.

Además los granjeros, al estar en contacto directo con los animales que excretan bacterias resistentes, corren el riesgo de colonizarse con dichas bacterias.

Estudios europeos han demostrado similitud entre cepas, plásmidos y genes de resistencia de animales de granja y aquellos obtenidos de los trabajadores de dichas granjas.

Por tanto es importante que los trabajadores **extremen las medidas de bioseguridad** personal para evitar la colonización por bacterias resistentes.

Aunque los animales de este estudio partieron al matadero aparentemente libres de *E. coli* resistentes a cefalosporinas (EcRC), es importante mencionar que este estudio se realizó bajo condiciones controladas y no se administró medicación adicional aparte de ceftiofur y amoxicilina.

Sin embargo, la ganadería convencional suele requerir durante el periodo de engorde la administración de otros antimicrobianos como macrólidos, polimixinas y tetraciclinas, que quizá podrían seleccionar para EcRC, ya que en muchas ocasiones las cepas resistentes a cefalosporinas, también lo son a otras familias de antimicrobianos que no están relacionadas estructuralmente.

## CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio sugieren que el uso de **ceftiofur** y **amoxicilina** en diferentes etapas del ciclo de cría son **factores de riesgo independientes para la selección de *E. coli* resistentes a cefalosporinas (EcRC)**.

Ambos **antibióticos beta-lactámicos** seleccionaron cepas de **EcRC** durante el curso del tratamiento. Sin embargo, no se detectaron en ausencia de la presión selectiva, ni cuando los animales partieron al matadero.

**Estudios similares deberían ser diseñados** para identificar otros factores de riesgo asociados a la emergencia y persistencia de bacterias resistentes, así como para minimizar la recirculación de cepas resistentes dentro de las granjas.

**Para evitar la colonización por bacterias resistentes es muy importante aplicar correctamente las medidas de bioseguridad**





# PROGRESSIS REFORZANDO LA INMUNIDAD



**CAMBIO es mirar al futuro, es PROGRESO.** Cambiar la estrategia de vacunación frente al PRRS también significa progreso. Reforzar la inmunidad con una vacuna inactivada tras la infección de campo o la primovaculación con una vacuna viva, proporciona una inmunidad más fuerte y de más amplio espectro.

**SÍ AL CAMBIO, SÍ AL PROGRESO**

**PROGRESSIS®.** Emulsión inyectable para cerdos. Composición cualitativa y cuantitativa. **Cada dosis de 2 ml contiene:** Virus del Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (PRRS) inactivado, Cepa EU P120:  $10^{5.5}$  unidades IF Gentamicina como trazas. Excipiente oleoso o/w. Unidades IF: Título de anticuerpos obtenido por inmunofluorescencia después de 2 inyecciones en cerdos, en condiciones específicas de laboratorio. **Indicaciones:** En cerdas adultas y futuras reproductoras: reducción de los trastornos de la reproducción causados por el Virus del Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (Cepa europea) en medio contaminado. La vacunación reduce el número de partos prematuros y el número de lechones nacidos muertos. **Posología y modo de administración:** Respetar las condiciones habituales de asepsia. Una dosis de 2 ml por vía intramuscular profunda, en los músculos del cuello, detrás de la oreja, de acuerdo con el protocolo de vacunación siguiente: Primovaculación: nulliparas: 2 inyecciones, con 3-4 semanas de intervalo, al menos 3 semanas antes de la cubrición; cerdas adultas: 2 inyecciones, con 3-4 semanas de intervalo, (se recomienda vacunar a todas las cerdas de la explotación en un corto periodo de tiempo). Revacunación: 1 inyección a los 60-70 días de gestación, a partir de la primera gestación siguiente a la primovaculación. **Precauciones particulares de uso:** Vacunar solamente animales sanos. Respetar las condiciones habituales de manipulación de los animales. Utilizar la vacuna inmediatamente después de la apertura del frasco. En caso de auto-inyección accidental de la vacuna, consúltese inmediatamente con un médico, mostrándole el prospecto o la etiqueta. **Precauciones particulares para la especie de destino:** En las explotaciones contaminadas por PRRS, la infección vírica es heterogénea y variable a lo largo del tiempo. En este contexto, la instauración de un programa de vacunación es una herramienta para mejorar los parámetros reproductivos y puede contribuir al control de la enfermedad en combinación con medidas sanitarias. **Utilización durante la gestación o la lactación:** No se ha observado ningún efecto indeseable después de la administración de la vacuna a las hembras gestantes o en lactación. **Efectos secundarios:** La vacunación puede inducir un edema transitorio (máximo 3 cm) que generalmente no persiste más de una semana y una reacción local de pequeña magnitud (granuloma) que no tiene ninguna consecuencia en la salud ni en los rendimientos reproductivos de los animales. A veces se han observado reacciones más extensas (máximo 7 cm) después de vacunaciones repetidas frecuentemente. En raros casos, la vacunación puede poner de manifiesto un estado de hipersensibilidad. Puede ser instaurado entonces un tratamiento sintomático adecuado. **Sobredosis:** después de la administración de una dosis doble de vacuna, no se han observado efectos indeseables excepto los mencionados en el epígrafe "Efectos secundarios". **Contraindicaciones:** Ninguna conocida. **Interacciones:** No se ha observado ningún efecto indeseable en la respuesta serológica después de la administración simultánea, pero en un punto de inyección diferente, de vacunas inactivadas contra la parvovirus, la influenza y la enfermedad Aujeszky. Se recomienda no administrar simultáneamente otras vacunas con el producto. **Incompatibilidades:** No mezclar con otros medicamentos. **Presentación:** Viales de 3 dosis (10 ml) y 25 dosis (50 ml). **Tiempo de espera:** Cero días. **Precauciones especiales de almacenamiento:** Conserve en el refrigerador, entre 2° C-8° C, al abrigo de la luz. **Precauciones especiales para la eliminación del producto no utilizado o material de desecho:** Los frascos y cualquier resto de producto deben ser eliminados de acuerdo con los requerimientos de la legislación nacional vigente sobre residuos. **Uso veterinario:** Dispensación: "Con prescripción veterinaria". N° de registro:1359. Esp. Titular de la autorización de comercialización: MERIAL 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon (Francia).

