

# FLOXAVEX

100 mg/ml

Enrofloxacin 10%

Concentrado para solución oral para pollos y pavos

## No espere más...

*la misma dosis, el menor tiempo de espera!*



### FLOXAVEX 100 mg/ml

Composición (para 1 ml): Enrofloxacin...100 mg. Excipientes c.s.p.... 1 ml. **Especies de destino e indicaciones:** Pollos y pavos: Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio y digestivo causadas por bacterias (pasteurellosis, colibacilosis, salmonelosis) o de origen micoplasmático (micoplasmosis causada por *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *M. meleagridis* y *M. iowae*). **Posología y modo de administración:** Pollos y pavos: 10 mg enrofloxacin/kg p.v./día (0,5-1 ml Floxavex/l agua/día), durante 3-5 días. **Contraindicaciones:** No usar en caso de confirmación o sospecha de resistencia a quinolonas, no usar en caso de hipersensibilidad al principio activo. **Uso durante la puesta:** No debe usarse en aves ponedoras cuyos huevos se utilizan para el consumo humano. **Tiempo de espera:** Pollos: 3 días. Pavos: 4 días. **Presentaciones:** Envases de 1 y 5 litros. Registro núm.:1.848 ESP.



**s.p. veterinaria**

Ctra. Reus-Vinyols Km. 4,1 - Ap. Correos, 60 - Teléfono 977 850 170\* - Fax 977 850 405 - 43330 RIUDOMS (Tarragona)

[www.spveterinaria.com](http://www.spveterinaria.com)

# COLIBACILOSIS ¿PODEMOS ELEGIR TRATAMIENTO?

Francisco Gómez Rodríguez

Veterinario. S.P. Veterinaria S.A.

El *E. coli* puede aislarse habitualmente del intestino de la mayoría de especies animales y por lo tanto es normal que forme parte de la microflora bacteriana presente en las granjas avícolas. Cualquier problema de manejo que induzca una inmunodepresión o una patología, vírica o bacteriana, que abra la puerta de entrada de *E. coli* al interior del organismo dará como resultado la aparición de las lesiones características de la colibacilosis.

A medida que avanzan los días de crianza la cantidad de *E. coli*-y otras bacterias- presentes en la nave aumenta por la continua excreción a través de las heces. Esta excreción se verá aumentada en los casos de enteritis aunque ésta no haya sido causada por *E. coli*, y su multiplicación en el medio ambiente de la granja se verá favorecida por factores como la humedad ambiental y de la cama y la temperatura: a partir de una sola célula bacteriana de *E. coli*, en condiciones favorables y a 21°C, tras 24 h. tendríamos más de 8 millones de *E. coli* viables, y a 32°C en el mismo tiempo más de 24 billones. Una alta presencia de *E. coli* en el ambiente de la nave -cama, agua, pienso, aire- favorecerá la aparición de colibacilosis.



Pero también influirá la calidad de las cepas: en el intestino de las aves, así como en el medio ambiente de la nave siempre va a existir una gran variedad de cepas diferentes de *E. coli* - diferente patogenicidad y diferente sensibilidad antibiótica -. Una preponderancia de cepas altamente patógenas favorecerá la aparición de la enfermedad.

Asimismo, el uso de antibióticos para tratar cualquier patología en la nave va a favorecer la selección de cepas de *E. coli* resistentes a dicho antibiótico, ya que durante el tiempo de tratamiento serán las cepas que sobrevivan en el intestino las que lo colonicen y se excreten con las heces. Si la excreción es importante y las condiciones favorables incrementarán su presencia en el medio ambiente de la nave y si se produce una posterior infección -primaria o secundaria- por estas cepas resistentes dando lugar a colibacilosis, no obtendremos buenos resultados al tratarla con el mismo antibiótico.

Un comentario habitual entre los profesionales del sector avícola es la falta de eficacia que a veces se encuentran al tratar con enrofloxacin. Desde su in-

Artículo patrocinado por

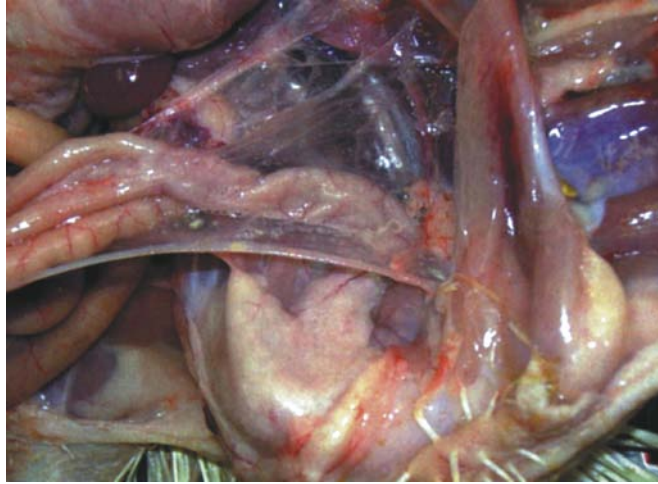


s.p. veterinaria, s.a.



roducción en el mercado en el inicio de los 90 se convirtió en la SOLUCIÓN con mayúsculas. Y esa gran eficacia que demostró desde el principio, y la posterior aparición de genéricos que abarataron el precio del tratamiento, provocó que acabara siendo el único tratamiento que se ha estado aplicando durante muchos años para todas las enfermedades aviarias en las que estaba o podía estar implicado *E. coli*. Y aparecieron las cepas resistentes.

¿Pero tenemos alternativas a la hora de tratar la colibacilosis? Sí, existen más antibióticos con mayor o menor grado de eficacia frente a la colibacilosis, y diferentes pautas de administración con las que evitar la aparición de las temidas resistencias. Conociendo a fondo las particularidades de cada uno tendremos una buena base para poder seleccionar en cada caso el tratamiento más adecuado.



Aerosaculitis aguda debida a *E. coli*.

no hay tanta variabilidad entre las diferentes fuentes- nos encontramos que en primera semana la dosis real de enrofloxacin puede llegar a ser de 30-40 mg/Kg p.v./ día, 20-30 sobre los 21 días de vida, 15-20 a los 28, y sería a partir de los 35 días cuando la dosis se acercaría a la correcta 10-15 mg/Kg. Resumiendo: al inicio de la crianza se sobredosifica.

Esta actuación consigue una mayor eficacia del tratamiento- se duplican o triplican las concentraciones plasmáticas y viscerales- en las colibacilosis iniciales, pero en la nave provocamos una selección de cepas de *E. coli* altamente resistentes ya que reducimos al máximo la presencia de cepas con MICs -concentraciones mínimas inhibitorias- inferiores a 2 µg/mL y dejamos "sitio" para que se implanten en el microecosistema de la nave aquellas cepas con MICs

más elevados -altamente resistentes-, lo que facilita que en un posterior rebrote de colibacilosis, en la misma crianza, el tratamiento con enrofloxacin fracase parcial o completamente. Por lo tanto, es recomendable ajustar al máximo la dosis de aplicación en estas primeras semanas, con lo que nos ahorraremos el incremento de resistencia y dinero (y sustos con los residuos en los "clareos").

Una de las cuestiones que siempre salen en las conversaciones sobre el uso de enrofloxacin es su modo de administración: ¿qué es mejor, medicación continua en el agua o medicación pulsátil?. Respuesta: depende.

En principio, la pauta de medicación autorizada, y considerada eficaz por las autoridades sanitarias está basada en una administración continua a través del agua de bebida y, como hemos visto anteriormente, se consiguen concentraciones eficaces en sangre y vísceras. Con la medicación pulsátil -siempre que el total de la dosis se administre en un tiempo no superior a 4 horas- vamos a conseguir duplicar las concentraciones de enrofloxacin en sangre y vísceras pero las tendremos durante menos tiempo, aunque este último aspecto no es tan importante ya que su acción es más dependiente

## Enrofloxacin

La dosis de referencia de enrofloxacin -que es la autorizada en la Unión Europea- es de 10 mg/Kg p.v./día, durante 3 a 5 días. Esta dosificación, administrada de forma continua en el agua de bebida, genera unas concentraciones plasmáticas estables alrededor de 0,52 µg/mL y de 0,90 µg/mL en pulmón, 3,88 en hígado, 1,72 en riñón y 1,07 µg/mL en miocardio. Estas concentraciones serían eficaces frente al 40-80% de las cepas de *E. coli* de origen avícola -existe mucha variabilidad en los resultados de los diferentes estudios de resistencias publicados, siendo imposible decantarse por una cifra más exacta- por lo que un tratamiento en estas condiciones debe ser eficaz en una parte más o menos amplia de los casos.

En la práctica es muy frecuente encontrarse que a la hora de dosificar enrofloxacin en el agua, por facilidad de manejo, se mezcla 1 litro de enrofloxacin 10% en 1.000 litros de agua de bebida, dando lugar a una concentración de 100 mg de enrofloxacin/litro de agua. Si tenemos en cuenta los datos existentes de consumo de agua a las diferentes edades -en estos datos

de que se consigan altas concentraciones que de su mantenimiento en el tiempo. Por lo tanto una medicación pulsátil sería más eficaz.

Cuando se aplica en la práctica, vemos que en los estudios comparativos publicados tanto con *E. coli* como con *Salmonella* entérica no se encuentran diferencias significativas en su eficacia clínica, aunque se detectó menor mortalidad y menor gravedad de lesiones con medicación continua.

¿Cómo puede explicarse esta situación?: Si nos fijamos en las cepas utilizadas para provocar las infecciones experimentales de estos ensayos vemos que son muy sensibles a la enrofloxacin, con MICs muy bajas (<0,1 µg/mL), por lo que la influencia de mayores o menores concentraciones queda enmascarada. En mi opinión, en aquellos casos en que nos encontráramos infecciones por cepas más resistentes se obtendría mejor eficacia con la medicación pulsátil.

Por el contrario, debemos tener en cuenta que cuando aplicamos medicación continua mantenemos una presión antibiótica constante mientras que con medicación pulsátil tenemos concentraciones eficaces durante 10-12 horas, a las que hay que añadir 2-4 horas más de efecto post-antibiótico. Con esta situación tendríamos de 8 a 12 horas diarias sin actuación eficaz de la enrofloxacin, lo que supone un riesgo si la infección se ha producido en animales inmunodeprimidos.

Otra duda que surge a la hora de tratar con enrofloxacin es qué hacer cuando quedan pocos días para sacar los pollos al matadero. Hablando de este problema con veterinarios de países donde se sacrifican los pollos muy pronto -alrededor de los 35 días de vida-, la recomendación general se basa en tratar solamente durante 2 días pero duplicando la dosis. Normalmente los resultados clínicos que obtienen son buenos, pero debe tenerse en cuenta el posible incremento del tiempo de espera. Esta eficacia se observó en el ensayo realizado por Randall donde, en una infección por *Salmonella* entérica, se obtiene un resultado similar al tratar 2 días a 2,5 veces la dosis recomendada que con el tratamiento de 5 días a dosis estándar, por lo que parece que esta forma de tratamiento puede ser una opción a tener en cuenta en casos de "falta de tiempo".

Como hemos visto, existe la posibilidad de realizar diferentes pautas de tra-

tamiento con la enrofloxacin, y a pesar del incremento del número de cepas resistentes a la misma que se va detectando a lo largo de los años, una dosificación racional, adaptada al momento y gravedad de la infección, puede ayudarnos a tener éxito en el tratamiento y minimizar la aparición de resistencias.

Y no podemos olvidarnos de que hay otros antibióticos, que en determinadas situaciones pueden ser una alternativa interesante.

### Colistina

La colistina es un antibiótico polipéptido activo sobre la mayoría de bacterias gran-negativas, mientras que los gram-positivos y anaerobios muestran altos niveles de resistencia. Su acción antibacteriana la ejerce alterando la permeabilidad de la membrana de la bacteria, causando la pérdida de contenido, lo que lleva a la bacteria a su muerte. Esta alteración de la integridad de la membrana también facilita la susceptibilidad de la bacteria a otros antibióticos. Este mecanismo de actuación le convierte en un antibiótico bactericida y concentración-dependiente, es decir la intensidad de su acción es proporcional a la cantidad de antibiótico en el punto de acción.

También muestra una potente acción anti-endotoxina presente en los LPS de las bacterias Gram-negativas, además de disminuir la producción de citocinas inflamatorias incluso a dosis subterapéuticas.

A las características anteriormente reseñadas hay que añadir el bajo nivel de resistencia frente a *E. coli* que muestran los múltiples estudios realizados en diferentes países, pese a ser un antibiótico de uso muy frecuente en avicultura y otras producciones ganaderas.

Todas estas magníficas propiedades convertirían a la colistina en el antibiótico de elección en el tratamiento de la colibacilosis, pero su bajo nivel de absorción a nivel digestivo -biodisponibilidad- limita esta posibilidad. Aún así, tenemos algunas posibilidades de utilización pues estudios de farmacocinética en pollos han mostrado que

la biodisponibilidad de la colistina varía con la edad de los animales, siendo alrededor del 5% en las primeras semanas de vida y de un 1% a los 2 meses y posteriormente. Y a pesar de esta bajas cifras de biodispo-

**Tabla 1. Concentraciones máximas de colistina en sangre de pollos (1 mes de vida) tras su administración en el agua de bebida a la dosis de 50 mg /litro durante 5 días (µg/mL) (\*)**

Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
0,73	1,30	1,55	2,09	1,42

(\*) Lashev y col., 2003

nibilidad, dosis de 50 mg de colistina/litro de agua de bebida -lo que equivaldría a 0,5 Kg de colistina 10% en 1.000 litros de agua de bebida- administradas continuamente durante varios días permitirían obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas en estas primeras semanas de mayor biodisponibilidad.

Si tomamos como referencia diferentes estudios sobre niveles de resistencia de *E. coli* publicados, podemos ver que con un MIC<sub>90</sub> alrededor de 1 µg/mL la mayor parte de las cepas serían sensibles a estas concentraciones de colistina alcanzadas con esta pauta de dosificación.

Teniendo en cuenta estos datos, el uso de colistina en el tratamiento de la colibacilosis puede ser una alternativa interesante a la enrofloxacin, pero su utilización estaría limitada a las 4-5 primeras semanas de vida.

Otra opción de uso, pero con fines preventivos, sería la administración de colistina a dosis terapéuticas durante ciertos procesos víricos con el fin de reducir al mínimo la excreción de *E. coli* de origen intestinal al medio ambiente de la nave -aire, cama- y, por lo tanto, reducir la exposición de las aves a altas concentraciones de la bacteria que favorezcan la aparición de colibacilosis secundarias.

Como tercera opción de uso, la colistina puede administrarse conjuntamente con otros antibióticos como potenciador del tratamiento en infecciones múltiples o problemas de resistencia, ya que existe acción sinérgica cuando se administra conjuntamente con enrofloxacin, doxiciclina -y otras tetraciclinas-, amoxicilina, macrólidos o sulfonamidas + trimetoprim.

## Doxiciclina

La doxiciclina fue durante años un tratamiento eficaz en patologías respiratorias complicadas con *E. coli*, pero esta eficacia ha ido disminuyendo con los años. En los estudios de evaluación de resistencias, más de la mitad -alrededor del 60%- de las cepas de *E. coli* aviares muestran valores de MICs superiores a 2 µg/mL, lo que las convierte en cepas resistentes a las dosis usadas habitualmente -100 mg doxiciclina/Lt agua-, que solo alcanzan a producir concentraciones plasmáticas máximas de 2 µg/mL. Estos datos nos confirman que su utilización frente a colibacilosis queda limitada por la existencia de un alto porcentaje de cepas resistentes, que tendríamos que superar a base de duplicar o triplicar la dosis administrada. Sin embargo, no debe descartarse como alternativa en las primeras semanas, cuando aun no se ha producido una selección hacia la resistencia.

En el caso de otras tetraciclinas, oxitetraciclina y clortetraciclina, su uso es aun más limitado al tener

menor biodisponibilidad y mayores valores de MIC que la doxiciclina, lo que nos obligaría a trabajar con dosis muy superiores para poder obtener resultados óptimos.

## Sulfonamida + Trimetoprim

A pesar de ser un grupo terapéutico de uso frecuente años atrás, las sulfonamidas han ido desapareciendo del arsenal terapéutico del avicultor hasta quedar relegadas a tratamientos puntuales frente a coccidiosis -sulfaquinoxalina, sulfadimidina- en aquellos casos en los que el tiempo de espera no es crítico. Sin embargo, su uso es frecuente en muchos países de Europa en combinación con trimetoprim, especialmente en primeras edades, como una alternativa al uso de enrofloxacin.

La existencia de sinergia entre las sulfonamidas y el trimetoprim -variable dependiendo del tipo de sulfonamida- aconseja utilizar siempre su combinación cuando deseamos tratar una enfermedad sistémica ya que se incrementa mucho la eficacia. Generalmente su aplicación se realiza con el ratio de sulfamida/ trimetoprim de 5/1, siendo la combinación que más sinergia muestra la de sulfadiazina + trimetoprim, mientras que en el caso sulfaquinoxalina + trimetoprim la combinación apenas mejora el resultado de la sulfaquinoxalina sola.

Una dosificación de 250 mg de sulfadiazina + 50 mg de trimetoprim en el agua de bebida durante varios días produce concentraciones plasmáticas mantenidas superiores a 2 µg/mL. Estas concentraciones pueden ser eficaces frente a un porcentaje relativamente alto de cepas de *E. coli*, aunque debe tenerse en cuenta que su uso frecuente tiende a seleccionar cepas resistentes, por lo que debería limitarse a un máximo de un tratamiento por manada.

La realidad española nos muestra que actualmente no existe ningún medicamento veterinario con la combinación sulfonamida + trimetoprim autorizada en avicultura -si existen varios a base de sulfaquinoxalina o sulfadimetoxina orientados al tratamiento de la coccidiosis-. La utilización de aquellos medicamentos registrados en otras especies animales supone la aplicación de un tiempo de espera de 28 días, lo que limita su uso en broilers a las 2 primeras semanas de vida. Pero la experiencia existente en otros países de nuestro entorno lo sitúa como una alternativa a tener muy en cuenta.

## Otros antibióticos

**Amoxicilina:** puede llegar a ser eficaz en un 30-40% de los casos de colibacilosis a dosis de 15 mg/kg p.v., pero su uso habitual es el tratamiento o prevención de la

enteritis por clostridios, lo que favorece la selección de cepas intestinales resistentes de *E. coli* en la granja. Puede ser una alternativa interesante en los casos en que se administre por primera vez en la manada, pero teniendo en cuenta que es posible que lo necesitemos usar después frente a los clostridios.

**Neomicina, Apramicina:** su absorción es inferior al 3%, limitando su uso a patologías digestivas, aunque pueden usarse con éxito en colenteritis, que pueden derivar en colisepticemias.

## Combinaciones

A la hora de resolver colibacilosis con altos niveles de resistencia, otra herramienta que podemos utilizar es la combinación de 2 antibióticos buscando un efecto sinérgico entre ellos. Antes hemos nombrado la sinergia existente entre colistina y una amplia variedad de antibióticos, entre ellos la enrofloxacin.

Esta sinergia entre colistina y enrofloxacin frente a *E. coli* ha sido documentada por numerosos investigadores, incluso a dosis inferiores a las usadas individualmente. Dentro de los mecanismos de resistencia de *E. coli* frente a la enrofloxacin destacan dos: 1) impermeabilidad de la pared bacteriana por modificación de las porinas: la enrofloxacin no puede ejercer su acción sobre el ADN bacteriano al no poder entrar al interior de la bacteria por haberse alterado la "puerta de entrada". 2) extracción activa: a través de un mecanismo de transporte activo se expulsa el antibiótico al exterior de la bacteria, impidiendo que ejerza su acción. Este mecanismo habitualmente es de resistencia múltiple frente a quinolonas, tetraciclinas y macrólidos. La presencia de colistina, cuyo mecanismo de acción se basa en la alteración de la permeabilidad de las membranas bacteriana, facilitaría las condiciones para que la enrofloxacin entrara en la bacteria y pudiera ejercer su acción saltándose los mecanismos de resistencia e incrementando la acción bactericida.

En la práctica, el uso de esta combinación con dosis terapéuticas de ambos antibióticos ha dado buenos resultados en manadas con problemas de colibacilosis resistentes, independientemente de la edad de los animales.

Otra combinación utilizada, especialmente en casos de CRD, es enrofloxacin + doxiciclina, ambos también a las dosis terapéuticas habituales. Suele ser una combinación muy eficaz aunque en algunos casos el éxito no es completo -es posible que nos encontremos ante una cepa con multiresistencia-. Otra pega a la hora de utilizar esta combinación es la dificultad de mezclar

ambos antibióticos en el agua de bebida sin tener problemas de precipitaciones, para lo que en algunos casos la adición de una pequeña cantidad de yodo en el agua puede facilitar la consecución de una mezcla estable.

Es muy importante tener en cuenta que la administración conjunta de dos antibióticos puede incrementar el periodo de retirada.

## ¿Alternativas de futuro?

Siempre mantenemos la esperanza de que en los próximos años aparezca un nuevo antibiótico que se convierta en el nuevo tratamiento "milagroso", como fue la enrofloxacin en sus inicios. Echando una mirada a otros antibióticos ya presentes en el mercado internacional, descubrimos las posibilidades que nos ofrece el florfenicol, de uso cada día más frecuente en porcino y con buenos resultados en avicultura en países extracomunitarios donde existen medicamentos autorizados en aves, a base del mismo, aunque su uso principal se hace frente a patología respiratoria.

Otro antibiótico que se está popularizando en Sudamérica y Extremo Oriente es la fosfomicina, y en este caso específicamente frente a las colibacilosis aviarias. Se obtienen muy buenos resultados pero si se abusa aparecen problemas de resistencia muy rápidamente. En la Unión Europea actualmente no está permitida su utilización al no haberse publicado Límites Máximos de Residuos.

En mi deambular por diferentes países he podido observar que la colibacilosis es siempre el mayor dolor de cabeza de los avicultores: al final siempre hay que tratar frente a *E. coli*. Y también tienen los mismos problemas con los "colis" resistentes. Pero en muchas ocasiones lo que pensamos que es la presencia de una cepa de *E. coli* resistente no es más la existencia de fallos de manejo que facilitan la infección continuada de los animales, y mientras no "tratemos" estos fallos no conseguiremos quitarnos la enfermedad. Siempre que nos enfrentemos a una colibacilosis no debemos pensar solamente en el tratamiento, sino revisar todos los factores que puedan predisponer a su aparición, corregir los posibles errores y luego decidir que antibiótico y que pauta de tratamiento administrar, con lo que todavía podemos elegir.

## Bibliografía

*(La extensa bibliografía de este trabajo -28 citas- se enviará a quienes la soliciten)*