

# OPCIONES DE CONTROL DE ENFERMEDADES EN LA ERA POST ANTIBIÓTICOS

**Por ahora, todo el mundo es muy consciente de los problemas cada vez mayores relacionados con la resistencia a los antibióticos - Roca, y col., 2015 - y este aspecto no lo vamos a comentar aquí.**

Sin embargo, también hay una creciente presión para reducir o incluso prohibir totalmente el uso de antibióticos en producción animal, aunque la producción avícola a gran escala sin los mismos plantea algunos serios problemas y, sin duda, una escasez de alimentos. Por esto es urgente examinar los tratamientos alternativos para cuando nos enfrentemos a una "era post-antibióticos" donde los mismos ya no se puedan utilizar.

---

ROBERT R. BRAGG

World Veterinary Poultry  
Congress. Bangkok,  
septiembre 2019

ALGUNAS DE LAS POSIBLES OPCIONES DE CONTROL DE ENFERMEDADES INCLUYEN:

1

La búsqueda de nuevos compuestos antimicrobianos.

2

La mejora en el desarrollo de vacunas contra patógenos bacterianos.

3

La terapia de bacteriófagos y enzimas fago.

4

La mejora de la bioseguridad y de la resistencia a los desinfectantes.

#### NUEVOS ANTIMICROBIANOS

Ha habido varios informes bien publicitados sobre la **búsqueda de nuevos antimicrobianos desde el fondo del mar y otros ambientes extremos** – Rangseekaew y Pathom-aree, 2018; Rodríguez y col., 2018 – y no hay duda de que se podrían encontrar posibles antimicrobianos nuevos en estos entornos, pero **¿tendrán lugar en el mercado?**

Los antibióticos son armas químicas que los microorganismos utilizan para competir en el suministro limitado de nutrientes en el medio ambiente. Esta batalla ha tenido lugar durante millones de años y los microorganismos ya tienen la capacidad genética para el rápido desarrollo de la resistencia a los antibióticos recién descubiertos.

Pero en todo caso, cualquiera de estos antibióticos recién descubiertos se limitaría, sin duda, al uso humano y no estaría disponibles para la producción animal.

La experiencia con el desarrollo de la quinolona, que no era un antibiótico natural y las bacterias no tuvieron millones de años de evolución para desarrollar su resistencia a ella, nos ha demostrado claramente que pueden hacerlo muy rápidamente a cualquier antimicrobiano novedoso – Ito, y col., 1994 –.

El uso de productos naturales es otra área que merece más investigación. Hay productos comerciales en el mercado que contienen **aceites naturales, a menudo de eucalipto, mentol y otras mezclas de hierbas.**

Ha sido demostrado que uno de los mismos no sólo tiene una buena actividad antibacteriana, sino también anti-vírica – Barbour, y col., 2013 – e incluso anticoccidiana – Barbour y col, 2014 y 2015 –, por lo que su empleo podría reducir la dependencia de los antibióticos.



### MEJORA DEL DESARROLLO DE VACUNAS

Por la forma de acción del sistema inmunitario existe una diferencia sobre cómo protegen las vacunas contra las infecciones víricas. A menudo es factible y deseable obtener una protección del 100 % al vacunar a las aves con una vacuna vírica. Sobre la base humoral del sistema inmunitario, el resultado final del proceso de vacunación es el desarrollo de anticuerpos cuyo principal modo de funcionamiento es unirse al virus.

Esto es a menudo suficiente para inhibir el virus, evitando la conexión del mismo a la célula huésped. Esto es rápido y el efecto inmediato. La región Fc del anticuerpo IgG se unirá más tarde a los receptores en las células y el complejo de virus/anticuerpos se eliminarán del sistema. Por otro lado, cuando los anticuerpos se unen a una bacteria, esto no impide que la misma se reproduzca, o produzca exotoxinas o cualquier otro aspecto. La bacteria todavía está marcada para la fagocitosis y la vía de complemento también se inicia, pero esto lleva tiempo. Por lo tanto, **la protección del 100% contra patógenos bacterianos sigue siendo un reto.**

Nuestra experiencia obtenida a partir de los trabajos en el desarrollo de vacunas contra *Avibacterium paragalliarum*, ha demostrado claramente el papel que las diferencias en los serogrupos, e incluso los serovares, pueden tener en la eficacia de cualquier vacuna.

**La protección ofrecida por cualquier vacuna IC depende del serogrupo** – Soriano y col., 2004 -. Dentro del serogrupo C, los niveles de protección pueden incluso ser específicos. Se demostró que los serovares C-3 tiene una protección cruzada muy limitada con otras cepas del mismo. Para complicar aún más las cosas, se ha demostrado que las cepas del serogrupo C son las más virulentas, siendo Serovar C-3 la que más.

Si se combina este alto nivel de virulencia con el hecho de que hay poca o ninguna protección cruzada con este serovar, ya tenemos "la tormenta perfecta". Este alto nivel de virulencia puede originar la percepción de un fallo de vacunación, donde las aves vacunadas y expuestas a un serovar C-3 muestren signos clínicos más graves que las aves no vacunadas y expuestas a cepas del serogrupo A.

**OBTENER EL 100% DE PROTECCIÓN CUANDO SE UTILIZAN VACUNAS BACTERIANAS DE CÉLULAS ENTERAS SEGUIRÁ SIENDO DIFÍCIL. POR LO TANTO, NECESITAMOS NUEVOS ENFOQUES PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS BACTERIANAS.**

El concepto de la ciencia de la vacunación inversa será importante en el desarrollo de nuevas vacunas contra patógenos – Massignani y col., 2019; Solanki y col., 2019 -. Esta significa, como indica su nombre el **trabajar hacia atrás, desde la secuencia del genoma, a través de la proteómica, hasta el desarrollo de vacunas moleculares** para identificar





**POULVAC®**  
E. coli

## SE NOTA QUE TE DEFIENDES BIEN.

- Menos mortalidad
- Menos antibióticos<sup>1</sup>
- Menos decomisos
- Desde el primer día, en spray en la incubadora



1. Döngelhoeft K, Westermann P, Windhaus H. Clear reduction of antibiotic treatments due to application of an *E. coli* live vaccine in broilers – a case report. *Prakt. Tierarzt.* 2014., 95 (2): 158-163.

**zoetis**

**Poulvac® E. coli** liofilizado para suspensión para vacunación por nebulización para pollos y pavos o para administración en agua de bebida para pollos. **Composición:** *Escherichia coli* viva atenuada, deleción en el gen aroA, tipo O78, cepa EC34195. Una dosis contiene 5,2x10<sup>6</sup>-9,1x10<sup>8</sup> UFC (Unidades formadoras de colonias crecidas en placas de agar triptosa soja). **Indicaciones de uso y especies de destino:** Para la inmunización activa de pollos (pollos de engorde, futuras ponedoras/reproductoras) y pavos para reducir la mortalidad y las lesiones (pericarditis, perihepatitis y aerosaculitis) asociadas con *Escherichia coli* serotipo O78. Un estudio de protección cruzada mostró una reducción en la incidencia y gravedad de la aerosaculitis en pollos producida por los serotipos O1, O2 y O18 de *E. coli* tras la vacunación por nebulización en pollos. **Contraindicaciones:** No vacunar animales que estén recibiendo un tratamiento antibacteriano o inmunosupresor. No usar en aves durante la puesta y en las seis semanas anteriores al comienzo del período de puesta. **Precauciones:** Advertencias especiales para cada especie de destino: Vacunar únicamente animales sanos. No utilizar tratamientos antibióticos una semana antes y después de la vacunación puesto que pueden disminuir la eficacia de la vacuna. No existe información disponible sobre la influencia de elevados niveles de anticuerpos maternos en la eficacia de la vacuna. **Precauciones especiales para su uso en animales:** La cepa vacunal puede detectarse en tejidos (hígado, corazón) hasta 6 días (pollos) o en tejidos (sacos aéreos torácicos) 4 días (pavos) después de la vacunación. Las aves vacunadas pueden eliminar la cepa vacunal por las heces hasta 5 semanas (pollos) o 7 días (pavos) después de la vacunación y la vacuna podría estar presente en el ambiente hasta el final del período de cría (pollos) o durante 7 días (pavos). Por lo tanto, se recomienda limpiar y desinfectar las instalaciones en donde se utilice la vacuna tras el período de cría de las aves. La cepa vacunal puede propagarse a otras aves que estén en contacto con las aves vacunadas. La cepa vacunal muestra un crecimiento normal en Agar McConkey y en Agar Triptosa Soja, mientras que no se observa crecimiento en colonias de placas de Agar mínimo. **Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento a los animales:** Utilizar las precauciones de asepsia habituales. Se recomienda el uso de gafas protectoras, guantes y mascarilla nariz-boca. Las personas inmunosuprimidas no deberían estar presentes durante la administración de la vacuna. Desinfectarse las manos y el equipo después de su uso. Las personas encargadas de atender los animales vacunados deberían aplicar principios generales de higiene teniendo particular cuidado en el manejo de las yacijas de los animales recién vacunados. **Otras precauciones:** La inmunización debe considerarse como uno de los componentes de un complejo programa de control que incluye medidas higiénicas y factores sanitarios importantes para las aves. **Tiempo de espera:** Cero días. **Conservación:** Conservar el envase en el embalaje exterior con objeto de protegerlo de la luz. Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. **Eliminación:** Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales. **Nº Registro:** EU/2/12/140/002, EU/2/12/140/004. **Títular:** Zoetis Belgium SA. **Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.**

los antígenos críticos para la patogenicidad del patógeno bacteriano y luego hacer uso de los diversos enfoques modernos de base molecular para hacer nuevas vacunas bacterianas.

### TERAPIA DE BACTERIÓFAGOS Y ENZIMAS FAGO

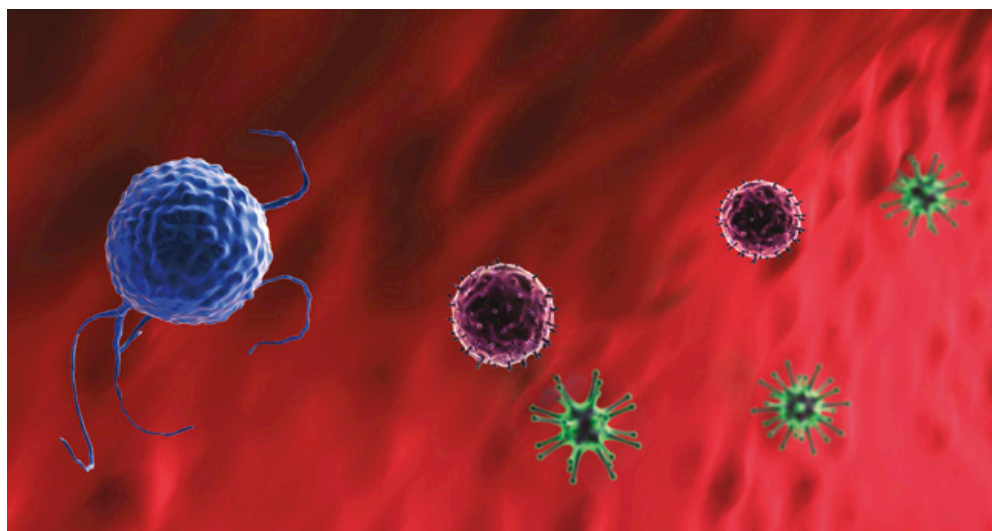
En los últimos años ha habido muchas controversias en torno a la posibilidad de terapia con bacteriófagos – El-Gohary, y col., 2014; Wernicki y col., 2017 –, apuntándonos a ella ya que el concepto de la misma es muy atractivo. Uno puede encontrar fácilmente nuevos bacteriófagos dirigidos a bacterias específicas patógenas en un individuo.

El tratamiento con antibióticos es indiscriminado y a menudo perjudica a la microbiota normal del ave que juega un papel muy importante en cualquier individuo – las aves incluidas – y cuya interrupción puede tener graves consecuencias para su salud.

**Con una terapia de fagos se podría diseñar un tratamiento que apunta concretamente, por ejemplo, a las cepas del patógeno aviar *E. coli* – APEC – en las aves y dejar las otras bacterias intactas, es decir, sin trastornar la microbiota normal.**

Con el fin de desarrollar tal terapia de fagos primero necesitaría una prueba rápida y confiable para diferenciar entre las diferentes cepas de APEC o cualquier otro patógeno bacteriano.

Como parte de nuestros estudios desarrollamos un nuevo **PCR multiplexo fiable con el fin de diferenciar entre**



**las principales cepas de APEC** – Van der Westhuizen y Bragg, 2012 – y una vez que comenzamos a buscar fagos pronto vimos claramente que **los bacteriófagos son altamente específicos del huésped**. Y tanto es así que estábamos demostrando que **casi imposible encontrar un fago que apuntara a múltiples cepas de APEC**.

Esto complica seriamente las posibilidades de utilizar la terapia de fagos a gran escala en las aves, que no es imposible en este sector, pero requerirá pruebas diagnósticas muy avanzadas y la capacidad de producir rápidamente unos volúmenes de alta calidad de los mismos que sean muy específicos para una granja en particular.

Otro aspecto que cuenta seriamente contra la terapia de fagos es el **rápido desarrollo de resistencia de las bacterias a los bacteriófagos**. El sistema CRISPR Cas ha recibido recientemente mucha atención como una nueva herramienta genética – Karimian y col., 2019 –. Este es, sin embargo, un mecanismo de defensa bacteriana contra la infección por fagos – Barrangou y col., 2007; Chabas y col., 2019 –. Este es un sistema altamente eficiente y puede originar muy rápidamente una población

bacteriana resistente a un fago en particular.

Con el fin de superar el altísimo nivel de especificidad del huésped de los bacteriófagos y el rápido desarrollo de la resistencia a los fagos, se han hecho esfuerzos para expresar las enzimas fago – Lee y col., 2017 –. Para que los fagos recién ensamblados escapen de su célula bacteriana huésped necesitan romper la gruesa capa de peptidoglucanos de la pared de esta. Esto se logra mediante enzimas como lisozimas, endopeptidasas o amidasas, denominadas colectivamente endolisinas, que son producidas por bacteriófagos dsDNA – Fischetti, 2005 –. Un problema con las endolisinas es que no pueden acceder directamente la barrera de la capa de lipopolisacáridos – LPS – de bacterias Gram-negativas – Roach y Donovan, 2015 –.

Aunque las bacterias Gram positivas tienen las paredes celulares más gruesas que las Gram negativas, carecen de la capa exterior de LPS – Silhavy y col., 2010 –. Con el fin de superar la capa LPS de las bacterias Gram negativas, la enzima holin demostró en el laboratorio cierta actividad contra ellas, pero no suficiente para ser una alternativa viable a los antibióticos.





## MEJORA DE LA BIOSEGURIDAD

La opción probablemente más viable para los antibióticos va a ser una mejora de la bioseguridad. En el pasado, la bioseguridad era la "patito feo" del control de enfermedades. La desinfección antes de entrar las aves en una nave era algo que había que hacer, pero se prestaba muy poca atención a esto y la selección de los productos a utilizar a menudo se basaba puramente en su costo. Por ejemplo, la mayoría de los desinfectantes en el mercado no son capaces de inactivar virus desnudos.

**LA INACTIVACIÓN DE LOS VIRUS DESNUDOS, EN ESPECIAL EL DE LA BURSITIS INFECCIOSA, DEBE SER EL OBJETIVO PRINCIPAL DE CUALQUIER PROGRAMA DE DESINFECCIÓN ANTES DE UNA ENTRADA DE AVES.**

Si se utiliza un desinfectante de alta calidad para la desinfección de la nave y este producto ha demostrado su seguridad en el agua potable y en un programa de desinfección continua, se pueden producir aves sin la ayuda de antibióticos – Bragg y Plumstead, 2003 – y el número de muertes en condiciones normales de producción podría reducirse significativamente.

Los beneficios de un buen programa de desinfección se han demostrado con éxito incluso cuando no hay un reto obvio de enfermedad. Los signos clínicos causados por *A. paragallinarum* también se han reducido cuando se utiliza un producto adecuado.

## RESISTENCIA A LOS DESINFECTANTES

Aunque la última opción para el control de las enfermedades en las aves probablemente es una buena bioseguridad y en el pasado el concepto de resistencia a los desinfectantes no se consideró realmente relevante, en los últimos años cada vez hay más preocupación por ello.

**Algunos de los mecanismos de resistencia a los desinfectantes se vieron que eran los mismos que los utilizados para la de los antibióticos.**

También existe una creciente preocupación de que los niveles residuales de desinfectantes en las aguas superficiales podrían estar promoviendo un desarrollo de resistencia a los antibióticos – Liu y col., 2017-.

**Es esencial que manejemos mejor los desinfectantes que los antibióticos.** Muchos productores han estado usando el mismo desinfectante durante muchos años sin cambiar los productos. El concepto de rotación está bien establecido cuando se utilizan productos como agentes anticoccidiales, pero no con desinfectantes. Éste debe cambiarse lo antes posible. También es esencial **garantizar que al menos uno de los productos utilizados en la rotación es altamente eficaz** y que no hay informes de desarrollo de resistencia.

Los niveles de resistencia a varios desinfectantes están aumentando a un ritmo alarmante – Khan y col., 2016 -. Como el concepto de resistencia a los desinfectantes sigue siendo un campo de investigación relativamente

nuevo, todos los mecanismos probablemente aún no han sido completamente aclarados.

**Estudiando las bombas de eflujo, que desempeñan un papel en la resistencia a los antibióticos, se cree que son el principal mecanismo de resistencia a los desinfectantes, pero es probable que, existan mecanismos por descubrir en el futuro.**

Nuestro grupo de investigación ha aislado una cepa extremadamente resistente de *Serratia marcescens* en una vaca con mastitis, altamente resistente a los antibióticos y a muchos desinfectantes. Esto nos da una muy buena oportunidad para estudiar diferentes mecanismos de resistencia. Después de hacer la secuenciación completa del genoma del mismo y dibujar hasta un diagrama de Venn para comparar sus genes con especies estrechamente relacionadas, se encontraron unos 660 nuevos para la cepa de resistencia – McCarlie, 2018 -.

Muchos de estos genes parecen hallarse en grupos, lo que podría indicar que los genes de resistencia están en islas genéticas transferibles. Una isla genómica es una región definida de tamaño variado que se encuentran como parte de él y que se ha adquirido mediante transferencia bacteriana horizontal – Partridge y col., 2018 -.

Es de esperar que el empleo de un análisis del transcriptoma nos permita investigar qué genes, o acúmulos de genes, están regulados en un sentido u otro cuando la bacteria se cultiva con unos niveles elevados de desinfectante.

## Conclusiones

La búsqueda de alternativas viables a los antibióticos para el control de enfermedades bacterianas en las aves resultará difícil y necesitará mucha

investigación. Es más probable que la opción más viable sea la mejora de la bioseguridad y el uso de productos de muy alta calidad para la bioseguridad de la granja.

Sin embargo, la creciente concienciación sobre la

resistencia a los desinfectantes tendrá que ser manejada con mucho cuidado. Si esto no se hace, podríamos destruir la única opción viable para el control de enfermedades bacterianas en la era post-antibiótica.