

EL APEC: UN PATÓGENO DE SALUD GLOBAL Y LOS MITOS QUE COMPLICAN SU CONTROL

RESUMEN

El *Escherichia coli* patogénico aviar – APEC - causa la colibacilosis, posiblemente la más importante enfermedad bacteriana de las aves domésticas, que afecta a todas las facetas de la producción avícola y pone en riesgo una de las fuentes más baratas de proteínas de alta calidad.



LISA K. NOLAN Y COL.

World Veterinary Poultry
Congress. Bangkok, Sept. 2019

Lamentablemente, el control de esta enfermedad es problemático debido a múltiples factores, incluida la persistencia de ciertos mitos que complican su control, como son:

- la idea de que el APEC es un patógeno oportunista controlable a través de un buen manejo,
- que la Inmunización contra las cepas de APEC O1, O2 y O78 proporcionarán una amplia protección contra la colibacilosis,
- que el APEC es fácilmente controlables mediante agentes antimicrobianos,
- que el APEC no tiene implicaciones para la salud pública.

Sin embargo, investigaciones recientes han revelado que **la mayoría de los APEC están bien adaptados para causar enfermedades**, lo que hace que su control a través de un buen manejo sea problemático.

Además, la prevención de estas enfermedades mediante la vacunación sigue siendo esquiva, ya que la diversidad serotípica del APEC es barrera a la protección no homóloga. También sabemos que la propagación de la resistencia a los antimicrobianos entre APEC en todo el mundo es desalentadora, haciendo ineficaces muchos enfoques tradicionales de control de la colibacilosis, incluso teniendo apoyo del consumidor y una aprobación regulatoria.

Además, parece que el uso de ciertas alternativas antibióticas puede cambiar la población total de *E. coli* en el entorno avícola y en los productos avícolas del comercio, apartándose de las cepas comensales. Por último, una creciente evidencia sugiere que el APEC en las aves domésticas causa enfermedades humanas como la meningitis neonatal y la infección del tracto urinario.

Por lo tanto, hay obstáculos significativos, incluyendo varios mitos que deben superarse en el control de la colibacilosis.

EL *ESCHERICHIA COLI* PATÓGENO

El *Escherichia coli* es uno de los organismos mejor estudiados de la tierra. A pesar de ello, hay mucho que no sabemos sobre el *E. coli* que causan enfermedad. Si un *E. coli* carece de factores de virulencia entra en un huésped debilitado, en el sitio equivocado, o se presenta en un número abrumador, puede causar enfermedades.

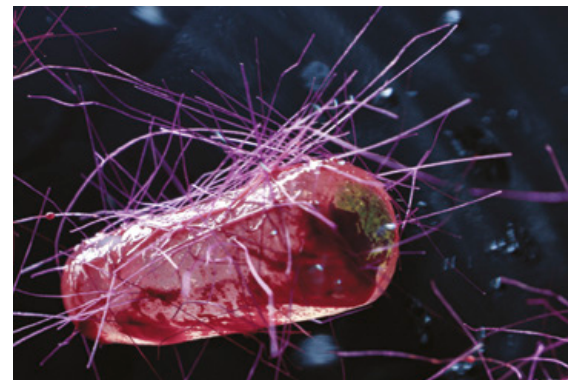
Tal *E. coli* puede considerarse un patógeno facultativo u oportunista. En otros casos, un *E. coli* puede estar muy bien equipado con factores de virulencia que le permiten causar enfermedades independientemente de la presencia de factores predisponentes. Estos organismos son a menudo considerados como patógenos francos.

CLASIFICACIÓN DE PATÓGENOS DE *E. COLI*

Para facilitar nuestro estudio de estos patógenos complejos y generalizados, a menudo se agrupan en patotipos, que son grupos de cepas de una sola especie causando un síndrome común utilizando rasgos de virulencia similares.

Un esquema de clasificación útil divide el *E. coli* patógeno en dos patotipos, cada uno de los cuales contiene varios subpatotipos. Bajo este esquema, el *E. coli* patógeno es asignado al patotipo patógeno intestinal – InPEC – o al patotipo patógeno extraintestinal – ExPEC –, dependiendo del lugar de la infección.

El InPEC incluye múltiples subpatotipos, como el *E. coli* enterohemorrágico – EHEC –, el *E. coli* enterotoxigénico – ETEC –, el *E. coli* enteropatogénico – EPEC –, el *E. coli* enteroinvasivo – EIEC –, el *E. coli* invasivo-radherente – AIEC –, etc., todos los cuales apuntan al intestino. Diferentes subpatotipos inPEC pueden ser distinguidos por las lesiones que causan y los genes de virulencia que poseen. Sin embargo, son miembros del patotipo ExPEC, en particular el *E. coli* patógeno aviar – APEC –, causa de la colibacilosis aviar, de la que nos vamos a ocupar.



EL PATOTIPO PATOGENICO EXTRAIESTINAL - EXPEC -

El patotipo ExPEC incluye patógenos de huéspedes humanos y animales y contiene varios subpatotipos, incluyendo el *E. coli* uropatógeno - UPEC - el *E. coli* de la meningitis neonatal - NMEC -, el *E. coli* causante de sepsis - SPEC - y el *E. coli* patotípico aviar - APEC -.

Las enfermedades ExPEC entre los huéspedes humanos son generalizadas y devastadoras, mientras que el APEC causa colibacilosis, que es, posiblemente, la enfermedad bacteriana más importante de las aves domésticas que afecta a todas las facetas de la producción avícola y que tiene un impacto global.

Por lo tanto, los costes de las enfermedades ExPEC en cuanto a mortalidad, la pérdida de productividad, o el gasto que representan son inaceptablemente altos, por lo que su control efectivo es muy deseable.

EL *E. COLI* PATOGENICO AVIAR

El *E. coli* patotípico aviar se considera un subpatotipo - aunque algunos lo llaman patotipo - de ExPEC. Al igual que otros ExPEC, APEC alberga genes de virulencia que permiten su estilo de vida extra-intestinal.

De hecho, en todos los ExPEC, incluyendo APEC, es probable encontrar retos similares, como la exposición al complemento sérico o a los fagocitos que deben superarse durante la colonización y la infección.

Estas similitudes también han conducido a creer que algunos APEC causan enfermedades humanas y de que algunos *E. coli* humanos pueden causar enfermedades en las aves.

IDENTIFICACIÓN DE APEC

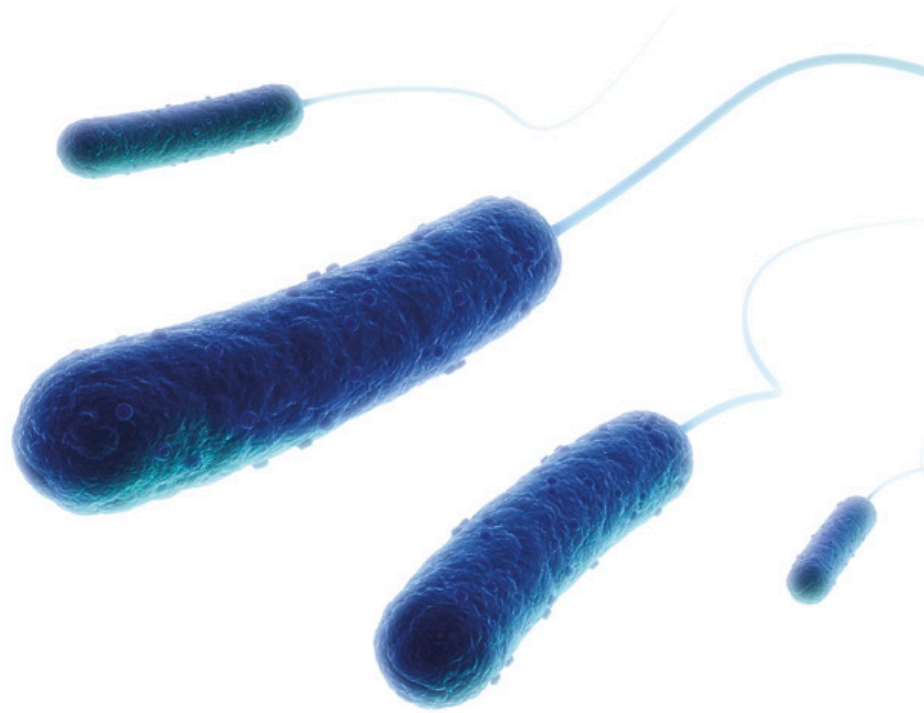
Nosotros hemos comparado cientos de APEC y *E. coli* aislados de heces de aves aparentemente sanas - como llamamos por conveniencia *E. coli* aviar fecal - AFEC, para abreviar -, ...por su posesión de genes de virulencia asociados. Cerca del 85 % del APEC se puede distinguir de AFEC por su posesión de unos pocos genes plásmidos relacionados con la virulencia utilizando un panel de PCR pentaplex, aunque también

un panel de diagnóstico de nueve genes, que evalúa la presencia de 7 genes plásmidos y 2 genes para un refinamiento adicional de esta herramienta de diagnóstico.

También vale la pena señalar que cualquier dos APEC - o cualquier dos UPEC o NMEC - probablemente tendrán diferentes colecciones de genes de virulencia. Es decir, **no hay una sola forma de convertirse en un patógeno extraintestinal o un *E. coli* aviar o humano capaz de causar enfermedades.** Pero, podemos decir que si se aísla un *E. coli* de la lesión de un ave con colibacilosis y contiene varios genes de virulencia plásmida o ciertos genes cromosómicos, se trata de un APEC, probablemente un patógeno franco y distinto de la mayoría del AFEC.



Tener en cuenta que el término AFEC es algo de conveniencia en lugar de una categoría rígida, ya que, por definición, no hay que nombrar un patotipo o subpatotipo. De hecho, sobre la base de nuestros estudios, la gran mayoría de los AFEC contienen o ninguno de los factores de virulencia ligados al plásmido asociados con la gran mayoría del APEC. Sin embargo, ocasionalmente nosotros aislamos un *E. coli* de lesiones de colibacilosis que carece de los genes de virulencia que caracterizan a APEC. **Nosotros consideramos que tal *E. coli* es un oportunista.** Es decir, es probable que sea una enfermedad causante de AFEC en un huésped debilitado.



MITOS QUE INFLUYEN EN EL CONTROL DE LA COLIBACILOSIS

Cuando nuestro equipo comenzó a investigar sobre la colibacilosis, los dogmas sostenían que el APEC era un patógeno oportunista o facultativo que sólo causaba enfermedades secundarias a un estado predisponente, como una infección vírica. Por lo tanto, **los medios recomendados para reducir la colibacilosis en las aves domésticas debían controlar las condiciones de predisposición a través de un mejor manejo.**

Por el contrario, nuestro equipo encontró que **la mayoría de los APEC están altamente evolucionados para causar enfermedades** y son probablemente patógenos francos que se definen por su aislamiento de las lesiones

por colibacilosis y la posesión de grandes plásmidos de virulencia transmisible que contienen varios genes de virulencia agrupados en islas de patogenicidad. No es probable que estos patógenos se controlen solo a través de un buen manejo. Además, la uniformidad de tales plásmidos transmisibles en el APEC subraya el hecho de que éste siempre está cambiando, recogiendo o perdiendo ADN o modificandoe el que tienen. Esta propensión al cambio significa que el APEC es muy adaptable y a menudo no encaja en categorías bien delineadas.

El control adecuado del APEC y la colibacilosis se ha visto obstaculizado por la noción de que un mecanismo de control enfocado a los de los serogrupos O1, O2 y O78 proporcionaría protección contra la mayoría de ellos.

Esta idea, basada en la bibliografía anterior, sugiere que la mayoría de APEC caía en estos tres serogrupos. Pero, la investigación ha demostrado que los APEC es muy similar en su posesión de plásmidos de virulencia pero, al contrario, son muy diversos serotípicamente.

Por ejemplo, en los más de 500 aislados de APEC que hemos analizado identificamos más de 60 serogrupos. Este hecho, ciertamente, ha impactado en el éxito de algunas vacunas contra la colibacilosis que han sido eficaces contra las exposiciones homólogas - expuestas a un APEC del mismo serotipo que el vacunal - pero no han podido proteger adecuadamente a las aves contra las heterólogas.

Así vacunas dirigidas contra un número limitado de serogrupos pueden no hacer mucho en la protección de las aves contra una colibacilosis causada por todos los *E. coli*.

Otra diferencia crítica en nuestra comprensión del APEC entre ahora y el pasado es nuestra apreciación sobre cómo la resistencia a los antimicrobianos generalizada es mundial. Datos recientes muestran que **la resistencia a múltiples fármacos del APEC es más frecuente que no con algunos aislados resistentes a cada uno de ellos analizado.** Este hecho, junto con la opinión de los consumidores contra el uso de antibióticos y una mayor regulación de los agentes en las aves domésticas, significa que **la colibacilosis aviar hoy en día no se controla fácilmente a base de estos.**

Curiosamente, **la resistencia multifármaco entre el APEC se debe a su posesión generalizada de resistencia o plásmidos R.** Al igual que la virulencia de los APEC a los plásmidos, los R-plásmidos son grandes y a menudo transmisibles entre cepas bacterianas. Tienden a albergar una isla de resistencia que contiene genes codificados de resistencia a todos los agrupados. Estos plásmidos a menudo codifican la resistencia a múltiples antimicrobianos, incluidos varios antibióticos y desinfectantes que se han utilizado en el pasado en avicultura para reducir el crecimiento microbiano y las infecciones. Además de una isla de resistencia, los plásmidos R de APEC pueden albergar una isla de patogenicidad. Aunque esta conjunción de islas de resistencia y patogenicidad en el mismo plásmido es probablemente rara, plantea un escenario perturbador en el que el uso de un solo antibiótico o desinfectante en el medio avícola puede servir a los APEC para hacerse multirresistentes y tener una mayor capacidad para causar enfermedades.

Por último, otro mito persistente sobre los APEC es que no tienen importancia para la salud pública. Sin embargo, en el curso de nuestro trabajo hemos encontrado que, **fuere cual fuere la especie anfitriona de la que se origina un ExPEC, comparte rasgos y habilidades similares que causan enfermedades con otros ExPEC.**

Esta suposición tiene sentido ya que en todos los es probable que en todos los ExPEC es probable encontrar retos similares en el establecimiento de infecciones en lugares extraintestinales.

Tales similitudes han llevado a la hipótesis de dogma-desafío de que algunos ExPEC son zoonóticos con algunos APEC capaces de causar enfermedades humanas y algunos *E. coli* humanos capaces de causar enfermedades en las aves. Varias pruebas de esta hipótesis no han podido eliminar la posibilidad, lo que nos permite considerar que algunos APEC se presentan en la carne de ave y tienen la capacidad de causar enfermedades en el ser humano.

