



Diarrea neonatal y uso de antibióticos: es hora de cambiar viejas costumbres

El uso de antibióticos en el tratamiento de la diarrea neonatal del ternero es una práctica muy extendida. Sin embargo, en numerosas ocasiones su empleo no es necesario y, además, puede favorecer la selección y diseminación de bacterias resistentes a ellos. En este trabajo nos centramos en la situación en Galicia con respecto a este fenómeno y ponemos el foco en cuándo es realmente necesaria su aplicación y cómo elegir el más adecuado en cada caso.

Cynthia López-Novo, Pablo Díaz, José Manuel Díaz-Cao, Gonzalo López-Lorenzo, Susana Remesar, David García-Díos, Néstor Martínez-Calabuig, Ana Saldaña, Rosario Panadero, Ceferino López, Patrocinio Morondo, Pablo Díez-Baños, Gonzalo Fernández, Alberto Prieto

Grupo INVESAGA, Departamento de Patología Animal, Facultad de Veterinaria de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela (USC)

LA DIARREA NEONATAL DEL TERNERO: UN PROCESO MUY COMPLEJO

La diarrea neonatal es el proceso más frecuente en terneros menores de un mes y provoca im-

portantes pérdidas económicas en las explotaciones de ganado vacuno. Por una parte, está relacionada con un notable incremento de la mortalidad en los animales neonatos; por otra, en los

individuos que sobreviven, los procesos diarreicos conllevan una disminución en la ganancia media diaria de peso, de forma que los terneros afectados nunca alcanzarán su máximo potencial productivo. Además, la aparición de diarrea neonatal incrementa el riesgo de sufrir otras patologías, como las respiratorias, y el tratamiento de los animales enfermos y la implantación de medidas preventivas implican un coste sustancial para el ganadero.



► EL TRATAMIENTO DE LOS ANIMALES ENFERMOS Y LA IMPLANTACIÓN DE MEDIDAS PREVENTIVAS IMPLICAN UN COSTE SUSTANCIAL PARA EL GANADERO

La aparición de los brotes diarreicos es el resultado de la interacción entre varios factores, incluyendo el estado inmunitario del ternero, las prácticas de manejo que se lleven a cabo en la explotación y diversos patógenos gastrointestinales de naturaleza bacteriana, vírica y parasitaria. Si bien es habitual que los casos de diarrea neonatal vengan provocados por coinfecciones entre varios de estos patógenos, algunos de ellos pueden actuar como agentes primarios, siendo capaces de causar la diarrea por sí solos. En este sentido, de entre los patógenos víricos destacan rotavirus y coronavirus, aunque se discute también la relevancia de norovirus, nebovirus y torovirus, mientras que los agentes parasitarios más importantes en este proceso son *Cryptosporidium parvum*, *Giardia duodenalis* y los coccidios del género *Eimeria*. Finalmente, los agentes primarios bacterianos más habituales son *Salmonella* spp. y *Escherichia coli*, y destaca fundamentalmente la *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), que suele afectar a terneros en su

primera semana de vida provocando una diarrea de leve a hiperaguda que puede venir acompañada de signos clínicos severos como fiebre, deshidratación severa, disminución del reflejo de succión, debilidad, incapacidad para mantenerse en pie o depresión, o la presencia de sangre o mucosidad en las heces.

EL EMPLEO DE ANTIBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIARREA NEONATAL DEL TERNERO: ¿ES REALMENTE CORRECTO?

El uso de antibióticos para el tratamiento de la diarrea neonatal continúa siendo una práctica muy extendida. En efecto, una encuesta realizada recientemente en cuatro países europeos constató que el 52,5 % de los ganaderos y veterinarios administraron antibióticos a terneros con diarrea, y al menos el 27 % los emplearon para tratar este proceso en todos los casos. No obstante, la utilización de la antibioterapia frente a los procesos diarreicos continúa siendo objeto de grandes discrepancias por varias razones. En primer lugar, en numerosas ocasiones la ►►

CALIDAD DE CONFIANZA - PARA TODA LA VIDA

»Nuestra familia cría vacas desde hace tres generaciones. En base a nuestra vasta experiencia, hace unos años, decidimos recurrir a las vacas Brown Swiss debido a sus buenas condiciones de salud y durabilidad. En nuestra región, los veranos pueden ser muy calurosos y es un desafío para nosotros y para los animales. Nuestras vacas Brown Swiss son extremadamente tolerantes al calor, por lo que nunca tenemos que preocuparnos por ellas. Eso nos da tranquilidad y una leche excelente para nuestros clientes.«

Familia Moraga, Andujar-Jaen/España

**BROWN
SWISS**
MORE THAN MILK



diarrea neonatal no está provocada por patógenos bacterianos, por lo que la administración de un tratamiento antibiótico carecería de justificación. En segundo lugar, su uso en animales con una diarrea leve o moderada puede ser contraproducente; así, se ha comprobado que la administración de un tratamiento antibiótico en estos casos puede incrementar la gravedad del proceso, puesto que al eliminar las bacterias que se encuentran de forma natural en el intestino puede reducir su capacidad para resistir la colonización por parte de los agentes que causan diarrea o incluso inducir un sobrecrecimiento de microorganismos potencialmente patógenos. Por otro lado, resulta crucial evitar el uso excesivo e inadecuado de antibióticos frente a este proceso, puesto que hay estudios que indican que es una de las principales causas de aparición y diseminación de bacterias resistentes desde el ganado vacuno hacia la especie humana. Por todo ello, todos los expertos coinciden en limitar la administración de antibióticos a aquellos casos en los cuales la diarrea neonatal se acompaña de otros signos clínicos graves a nivel sistémico y esté causada por una infección bacteriana, como las provocadas por ETEC.

EL PROBLEMA DE LA APARICIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS

Se considera que la principal causa de la aparición de bacterias resistentes frente a los antibióticos es el uso indiscriminado de la antibioterapia. En condiciones naturales, la mayoría de las bacterias son susceptibles a la acción de numerosos antibióticos; sin embargo, un pequeño porcentaje es capaz de sobrevivir tras exponerse a concentraciones de antibióticos que eliminan o inhiben al resto de bacterias similares. Si se usan los antibióticos inadecuadamente de forma reiterada y generalizada, se favorece la selección y el posterior incremento de esas bacterias resistentes que, a largo plazo, incluso pueden sustituir a toda la población sensible. Cuando esto sucede, los antibióticos convencionales ya no son eficaces; en este sentido, se debe considerar que los tratamientos alternativos son escasos y poco eficaces y, por tanto, las infecciones suelen ser persistentes, incrementando su morbilidad y

mortalidad. Así, en España se estima que unas 2.500 muertes anuales se deben a infecciones por bacterias multirresistentes, es decir, resistentes a diferentes antibióticos, siendo la resistencia a los antibióticos uno de los principales problemas de salud pública a afrontar en los próximos años.

Las graves consecuencias causadas por el aumento en la identificación de cepas bacterianas multirresistentes hacen necesario replantearse el empleo de los antibióticos de un modo más racional. En Europa, como resultado de esta situación, se ha restringido el uso de la antibioterapia en veterinaria, prohibiendo el empleo de algunas familias de antibióticos en animales de producción y limitando la utilización de otras en función de los resultados de un antibiograma previo. En consecuencia, los veterinarios disponen de menos opciones terapéuticas para el tratamiento de las infecciones bacterianas, incluidas las que se manifiestan con diarrea neonatal. Por ello, es necesario conocer la presencia y evolución de las resistencias antimicrobianas a nivel de campo con el fin de optimizar la selección de antibióticos para tratar a nuestros animales.

SITUACIÓN EN ESPAÑA Y EN OTROS PAÍSES

En el marco actual, los resultados de estudios realizados en numerosos países señalan un elevado porcentaje de cepas multirresistentes entre las ETEC causantes de diarrea neonatal. Además, la mayoría de ellos destacan que la ampicilina, las tetraciclinas y las sulfonamidas, todos ellos antibióticos de primera línea y de uso común, son los antibióticos frente a los cuales se ha demostrado un mayor porcentaje de cepas resistentes. Sin embargo, algunas investigaciones ya han identificado patrones de resistencia frente a compuestos que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) considera de gran importancia en la salud humana y que en veterinaria solo se pueden emplear en aquellos casos donde se dispone de un antibiograma previo en ausencia de otras opciones terapéuticas.

Teniendo en cuenta todo esto, nuestro equipo de investigación realizó un estudio para evaluar la presencia de los enteropatógenos más comunes implicados en la diarrea neonatal:

▶ TODOS LOS EXPERTOS COINCIDEN EN LIMITAR LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS A AQUELLOS CASOS EN LOS CUALES LA DIARREA NEONATAL SE ACOMPAÑE DE OTROS SIGNOS CLÍNICOS GRAVES A NIVEL SISTÉMICO Y ESTÉ CAUSADA POR UNA INFECCIÓN BACTERIANA

E. coli enterotoxigénica (ETEC), enteropatógena, verotoxigénica y enterohemorrágica, *Salmonella* spp., rotavirus, coronavirus, norovirus, neobovirus, torovirus, *Cryptosporidium* spp., *G. duodenalis* y *Eimeria* spp. Para ello, entre 2018 y 2020 se analizaron, mediante qPCR, 420 muestras de heces de terneros menores de un mes con diarrea procedentes de 222 granjas de Galicia y del occidente asturiano. De entre los agentes bacterianos analizados considerados como patógenos primarios, no se detectó *Salmonella* spp. en ningún caso, mientras que la presencia de ETEC se confirmó en 41 muestras. A continuación, para conocer la presencia y el alcance de las resistencias antimicrobianas presentes en las cepas de ETEC identificadas se realizó un ▶▶

UN EXCELENTE COMIENZO PARA SU HISTORIA



LA SALUD DEL TERNERO EMPIEZA CON LA VACUNACIÓN DE LA MADRE Y UN MANEJO ADECUADO

Fencovis® supone un paso adelante en la prevención
frente al complejo de la diarrea neonatal del ternero.



FENCOVIS®

PROTECCIÓN AVANZADA
FRENTE A LA DIARREA NEONATAL

Tabla 1. Antibióticos testados y su clasificación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

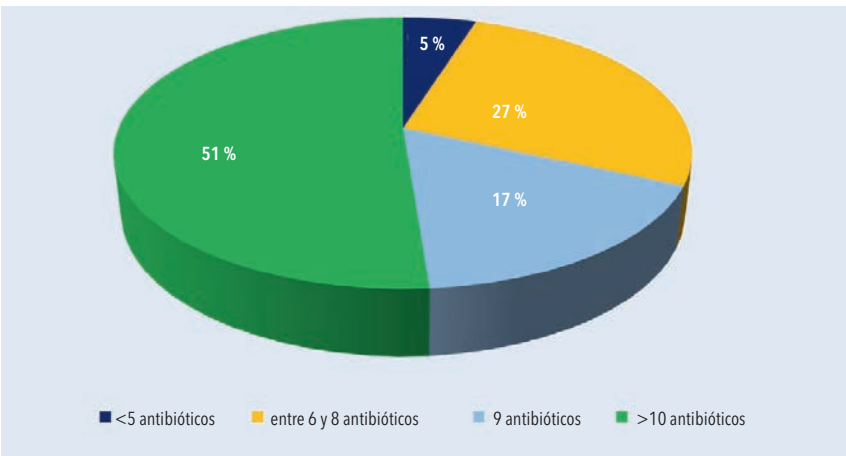
Familia de antibióticos	Antibiótico	Clasificación EMA ¹
Betalactámicos	Ampicilina	Categoría D
	Amoxicilina/Ácido clavulánico	Categoría C
	Cefalexina	Categoría C
	Cefalotina	Categoría C
	Ceftiofur	Categoría B
	Cefoperazona	Categoría B
	Cefquinoma	Categoría B
Aminoglucósidos	Gentamicina	Categoría C
	Neomicina	Categoría C
Fluoroquinolonas	Flumequina	Categoría B
	Enrofloxacin	Categoría B
	Marbofloxacin	Categoría B
Tetraciclinas	Tetraciclina	Categoría D
Sulfonamidas	Trimetoprim/Sulfametoxazol	Categoría D

¹Las categorías de la clasificación de la EMA son las siguientes:

- Categoría D ("prudencia"): tratamientos de primera línea.
- Categoría C ("precaución"): antibióticos que solo se emplearán cuando no haya alternativas en la categoría D.
- Categoría B ("limitar"): antibióticos de importancia trascendental en la salud humana que solo se emplearán en veterinaria cuando no haya alternativas de las categorías C y D y basándose en un antibiograma previo.
- Categoría A ("evitar"): no se pueden usar en animales de producción.

▶ SE CONSIDERA QUE LA PRINCIPAL CAUSA DE LA APARICIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES FRENTE A LOS ANTIBIÓTICOS ES EL USO INDISCRIMINADO DE LA ANTIOTERAPIA

Figura 1. Porcentaje de cepas de *Escherichia coli* enterotoxigénica en función del número de resistencias antimicrobianas detectadas en cada una



antibiograma que incluía 14 antibióticos pertenecientes a cinco familias diferentes (tabla 1) y se calculó el porcentaje de cepas resistentes a cada uno.

Los resultados del estudio pueden considerarse alarmantes, ya que todas las cepas de ETEC aisladas fueron resistentes a más de cuatro antibióticos y más de la mitad a diez o más de los catorce incluidos (figura 1). Además, todas las cepas fueron resistentes a al menos un antibiótico de tres de las cinco familias testadas, categorizándose como multirresistentes. En este sentido, el 44 % de los aislados fueron resistentes simultáneamente a tetraciclinas, aminoglucósidos, sulfonamidas, fluoroquinolonas y varios antibióticos betalactámicos, dejando, por tanto, muy pocas opciones terapéuticas disponibles para su tratamiento.

Cuando se analizó el número de aislados de ETEC resistentes a cada antibiótico se observaron importantes diferencias (figura 2) relacionadas fundamentalmente con su frecuencia de utilización. Así, comenzando por la familia de los betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas), encontramos que entre un 76 % y un 100 % de las cepas fueron resistentes a las penicilinas y sus combinaciones, lo cual podría ser esperable teniendo en cuenta que se trata de antibióticos de uso habitual; además, todos los aislados fueron también resistentes a las cefalosporinas de primera generación. Por el contrario, las cefalosporinas de tercera y cuarta generación fueron los antibióticos más eficaces de los incluidos en el estudio (entre 93 % y 95 % de cepas susceptibles), pues su empleo está enor-

mamente restringido en la Unión Europea al considerarse antibióticos de importancia crítica para el ser humano. En este sentido, estos antibióticos se ubican en la categoría B ("limitar") de la clasificación de la EMA, lo que implica que el veterinario no puede usarlos sin un antibiograma previo que demuestre la ausencia de otras opciones terapéuticas. ▶



serval
Bienestar y rendimientos



> PORQUE NO TODAS LAS LECHES SON IGUALES **ELITE INSTANT**



*Complejo de 3 fuentes naturales que mejoran
el rendimiento y crecimientos*



Extractos de plantas que favorecen el equilibrio de la microbiota.



Selenio orgánico.
Su forma natural permite una mejor biodisponibilidad.



Los prebióticos (MOS) favorecen una mejor regulación de la flora intestinal.



Servicio comercial : 629 64 02 61
Servicio técnico : 656 83 30 80



commercial@serval.fr



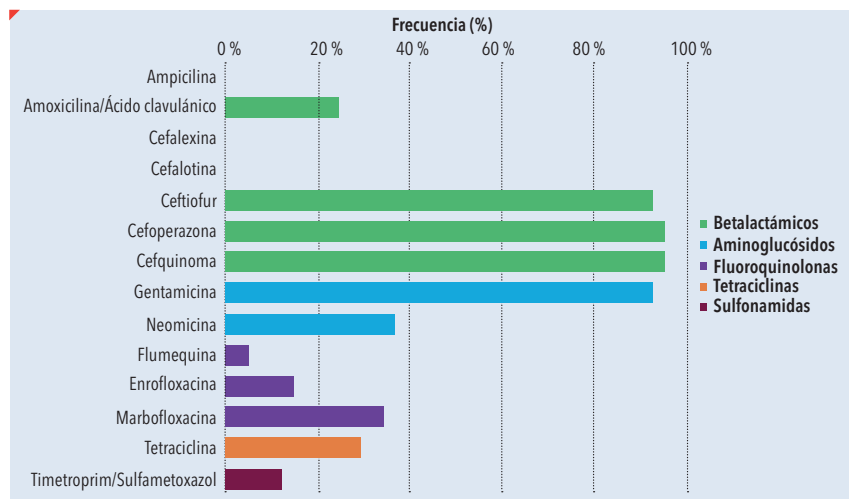
Serval España



www.serval.fr/es

LECHES MATERNIZADAS

Figura 2. Porcentaje de cepas de *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC) sensibles a cada uno de los antibióticos testados



► ES NECESARIO CONOCER LA PRESENCIA Y LA EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS A NIVEL DE CAMPO PARA ASÍ OPTIMIZAR LA SELECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS PARA TRATAR A NUESTROS ANIMALES

En el caso de los antibióticos de la familia de los aminoglucósidos también se constató una relación entre su frecuencia de empleo y la aparición de resistencias. Así, un elevado número de aislados (63 %) fueron resistentes a la neomicina, de uso común en animales de producción, mientras que la gentamicina, menos empleado, que fue uno de los antibióticos más eficaces, con un 93 % de cepas sensibles. Además, un elevado porcentaje de cepas de ETEC fueron resistentes a las tetraciclinas (71 %) y a las sulfonamidas (88 %), siendo estas diferencias atribuibles a su frecuencia de administración. De hecho, un estudio realizado en Europa indica que las tetraciclinas se emplearon como tratamiento de elección sólo en el 15 % de los casos de diarrea neonatal, mientras que las sulfonamidas lo fueron en el 70 %.

Finalmente, se detectaron elevados porcentajes de resistencias frente a todas las fluoroquinolonas testadas (entre 66 % y 95 % de cepas resistentes), que son de los antibióticos más empleados para tratar casos de diarrea neonatal; por este motivo, estos resultados son extremadamente preocupantes. Además, es preciso tener en cuenta que las fluoroquinolonas se encuentran entre los antibióticos de importancia crítica para la medicina humana y la EMA también los clasifica en la categoría B. Por tanto, el elevado porcentaje de cepas resistentes a las fluoroquinolonas detectado en este estudio indica que es preciso dejar de emplearlas como tratamiento

empírico en veterinaria, y reservar su uso para aquellos casos donde un antibiograma previo indique su eficacia ante la ausencia de otros antibióticos alternativos de menor nivel de relevancia en la clasificación de la EMA.

¿QUÉ LECCIONES PODEMOS EXTRAER DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS?

En conclusión, el uso continuado e indiscriminado de antibióticos para el tratamiento de la diarrea neonatal del ternero ha dado lugar a la aparición de multitud de cepas bacterianas involucradas en el proceso que son resistentes a numerosos antibióticos. Además, en nuestro estudio no se encontraron animales infectados por *Salmonella* spp. y solo en un 10 % de los casos de diarrea neonatal se identificaron ETEC, por lo que la administración de antibioterapia estaría indicada en muy pocas ocasiones. Por lo tanto, y para evitar que la situación se agrave todavía más, es necesario que tanto los productores como los veterinarios de vacuno se conciencien de que los antibióticos no se deben emplear de una forma rutinaria ante la aparición de diarreas y que se deberían reservar únicamente para aquellos casos de infecciones bacterianas donde se observen signos clínicos graves. Así mismo, en lo que se refiere a los antibióticos disponibles, es importante destacar que todas las opciones de primera línea (categoría D de la clasificación de la EMA) recomendadas para el tratamiento de la diarrea neonatal, como las aminopenicilinas, las tetraciclinas o las sulfonamidas, pre-

sentan tasas de resistencia muy elevadas. Por ello, en muchos casos, las únicas opciones terapéuticas incluyen antimicrobianos de vital importancia para la medicina humana y que, por ello, son de uso restringido.

De nuestros resultados se desprende que la realización de un antibiograma resulta de gran utilidad en casos de diarrea neonatal provocada por ETEC donde sea necesario aplicar antibioterapia, ya que en tan solo un par de días permite conocer la susceptibilidad de las cepas circulantes frente a diferentes antibióticos y, en definitiva, seleccionar el compuesto más efectivo. Igualmente, los resultados del antibiograma resultan muy útiles para monitorizar la evolución de las resistencias bacterianas en cada granja a lo largo del tiempo, de forma que disponer de datos históricos facilitará la selección del antibiótico más adecuado frente a infecciones bacterianas futuras. ■



**NUEVO
PERIODO
DE VALIDEZ**

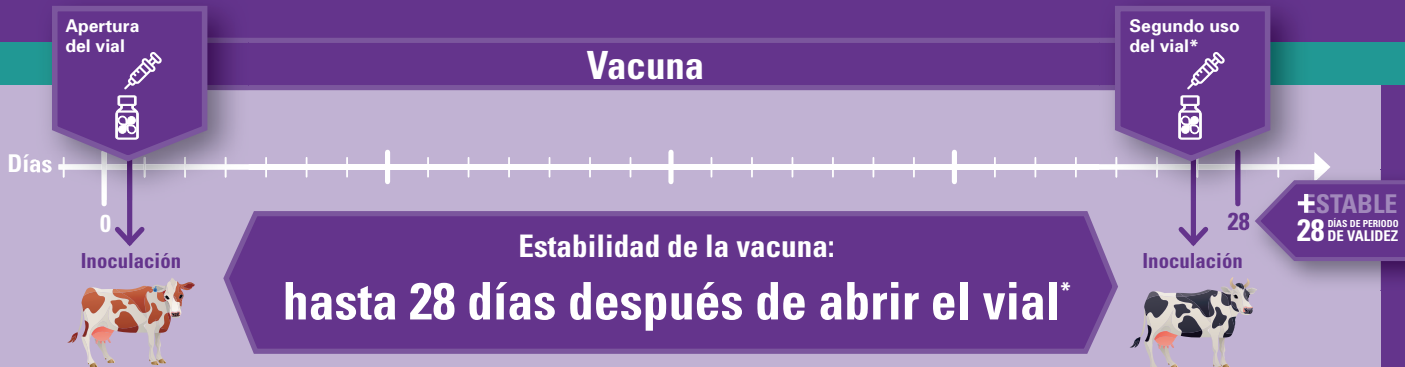
Bovilis® Rotavec® Corona SOY MI MEJOR VERSIÓN

ESTABLE
28 DÍAS DE PERIODO
DE VALIDEZ



Para proteger al ternero contra rotavirus, coronavirus y *E. coli*, hemos flexibilizado aún más la aplicación gracias a su estabilidad durante **28 días desde su apertura**.

Vacuna



* Una vez abierto el vial por primera vez, puede utilizarse una vez más durante los siguientes 28 días y a continuación desecharlo inmediatamente después de su uso. Se deben tomar precauciones estrictas para evitar la contaminación de la vacuna. Por tanto, se recomienda sacar las dosis a aplicar utilizando siempre una aguja nueva estéril y minimizando el número de pinchazos del tapón. Una opción práctica puede ser utilizar **Sterifix Mini Spike** para perforar el tapón solo una vez.

Consulta con tu veterinario.

BOVILIS ROTAVEC CORONA EMULSIÓN INYECTABLE PARA BOVINO. COMPOSICIÓN POR DOSIS: Sustancias activas: Rotavirus bovino inactivado, cepa UK-Compton, serotipo G6 F5 ≥874 U¹; coronavirus bovino inactivado, cepa Mebus ≥3,41 log₁₀/ml título EUSA de anticuerpos²; adhesina F5 (K99) de *E. coli* ≥0,64 valor DO EUSA de anticuerpos³. **Adyuvantes:** Aceite mineral ligero/emulsionante 1,40 ml, hidróxido de aluminio 2,45-3,32 mg. **Excipientes:** Tiomersal 0,032-0,069 mg, formaldehído ≤0,34 mg. ¹ Unidades determinadas en el test de potencia *in vitro* (EUSA). ² Obtenido en el test de potencia *in vivo*. **INDICACIONES Y ESPECIES DE DESTINO:** Bovino (vacas gestantes y novillas). Para la inmunización activa de vacas gestantes y novillas para elevar los anticuerpos frente al antígeno adhesina F5 (K99) de *E. coli*, rotavirus y coronavirus. Mientras los terneros son alimentados con calostro de madres vacunadas durante las primeras dos a cuatro semanas de vida, estos anticuerpos han demostrado: reducir la gravedad de la diarrea causada por *E. coli* F5 (K99), reducir la incidencia de la diarrea causada por rotavirus, reducir la diseminación de virus por terneros infectados con rotavirus o coronavirus. Establecimiento de la inmunidad: La protección pasiva frente a todas las sustancias activas comenzará desde el principio de la alimentación con calostro. Duración de la inmunidad: En terneros alimentados artificialmente con calostros mezclados, la protección continuará hasta que cese la alimentación con calostro. En terneros amamantados de forma natural, la protección frente a rotavirus persistirá durante al menos 7 días y frente a coronavirus durante al menos 14 días. **CONTRAINDICACIONES:** Ninguna. **PRECAUCIONES:** Vacunar únicamente animales sanos. Deben adoptarse precauciones particularmente estrictas frente a la contaminación de la vacuna. Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales: *Al usuario:* Este medicamento veterinario contiene aceite mineral. Su inyección accidental/autoinyección puede provocar dolor agudo e inflamación, en particular si se inyecta en una articulación o en un dedo, y en casos excepcionales podría provocar la pérdida del dedo afectado si no se proporciona atención médica urgente. En caso de inyectarse accidentalmente con este medicamento veterinario consulte urgentemente con un médico, incluso si solo se ha inyectado una cantidad muy pequeña, y lleve el prospecto consigo. Si el dolor persiste más de 12 horas después del examen médico, diríjase de nuevo a un facultativo. *Al facultativo:* Este medicamento veterinario contiene aceite mineral. Incluso si se han inyectado pequeñas cantidades, la inyección accidental de este medicamento puede causar inflamación intensa, que podría, por ejemplo, terminar en necrosis isquémica e incluso la pérdida del dedo. Es necesaria atención médica experta, INMEDIATA, a cargo de un cirujano dado que pudiera ser necesario practicar inmediatamente una incisión e irrigar la zona de inyección, especialmente si están afectados los tejidos blandos del dedo o el tendón. Puede utilizarse durante la gestación. Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Proteger de la luz. Después de la apertura y primer uso, conservar en posición vertical y refrigerado (entre 2 °C y 8 °C) hasta la siguiente vacunación. Período de validez después de abierto el envase primario: 28 días. El contenido del vial no debe ser utilizado más allá de 28 días después de la primera apertura. **TIEMPO DE ESPERA:** Cero días. Uso veterinario – medicamento sujeto a prescripción veterinaria. Instrucciones completas en el prospecto. Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños. Reg. N° 1330 ESP Merck Sharp & Dohme Animal Health, S.L. Ficha técnica actualizada a 4 de enero de 2021.



MSD
Animal Health