



Desafíos digestivos „sin antibióticos“

Lorenzo Fraile
Profesor Agregado UdL

Esquema de la presentación

- Desafíos digestivos.
- Programas de medicina preventiva. Conceptos básicos
 - Relación con las resistencias antimicrobianas
- Programas de medicina preventiva para desafíos digestivos
 - Diarrea post-destete
- Conclusiones

Desafíos digestivos

Problemas digestivos

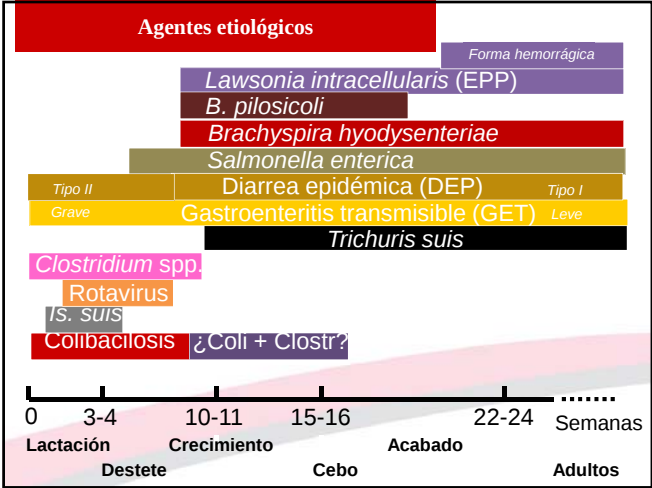
Aumento del índice de conversión (IC)

Disminución de la ganancia media diaria (GMD)

Pérdida de peso

Mala condición corporal

Desigualdad al final del cebo



Agentes etiológicos víricos

Diarrea epidémica porcina

Gastroenteritis transmisible (GET)

Rotavirus

Otros virus

Sin importancia en animales adultos

• Enterovirus

• Torovirus

• Reovirus

• Kobuvirus

• Calicivirus: norovirus y sapovirus

• Deltacoronavirus

Agentes etiológicos bacterianos

Escherichia coli

Brachyspira hyodysente

Brachyspira pilosicoli

Lawsonia intracellularis

Salmonella enterica subsp. enterica

Clostridium spp.

Otros

• Yersinia ?

• Campylobacter spp.

?

Programas de medicina preventiva

Medicina preventiva

Conceptos básicos

Control enfermedades

Medidas sanitarias

Higiene

Desinfección

Bioseguridad

Medidas médicas

Terapia

Metafilaxia

Antimicrobianos

Prevención

Immunización

Quimioprofilaxis

Epidemiología de enfermedades bacterianas digestivas

Aarestup et al 2008

Enfermedades bacterianas más frecuentes por edad

Lactación (0-3 semanas)	Transición (3-10 semanas)	Engorde (10-24 semanas)	Adultos jóvenes	Cerdas
E coli	E coli	Salmonella spp	L intracellularis	E coli
Clostridium spp	H parasuis	L intracellularis		Erysipelothrix rhusiopathiae
S hyicus	S suis	B hyodysenteriae		S Aureus
	P multocida	M hyopneumoniae		
	B brochiseptica	A pleuropneumoniae		
	S hyicus	B pilosicoli		

Lorenzo Fraile

2

Programas de medicina preventiva

- Control de enfermedades bacterianas:
 - Manejo
 - Calidad de agua
 - Dieta
 - Higiene
 - Stress
 - Terapéutica y metafilaxia: Los antimicrobianos son una herramienta imprescindible.
 - Profilaxia:
 - Vacunación: Debería ser la primera opción.
 - Quimioprofilaxis: Debería justificarse mucho su necesidad antes de implementarla en un programa rutinario. Hasta ahora ha sido una herramienta habitual para los desafíos digestivos en porcino. ¿Es posible trabajar de otra manera?

Resistencias antimicrobianas

Prioridad de salud pública

- Grave problema de escala mundial
- Consumo excesivo/prescripción inadecuada
- Consecuencias:
 - Muerte
 - Diseminación de resistencias
 - Coste
 - ¿Medicina moderna?



 Plan Nacional Resistencia Antibióticos

Líneas Estratégicas

1. Vigilancia del consumo de antibióticos y las resistencias microbianas	2. Controlar las resistencias bacterianas	3. Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento
4. Definir las prioridades en materia de investigación	5. Formación e información a los profesionales sanitarios	6. Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población

Programas de medicina preventiva para desafíos digestivos

Directrices europeas

En los cerdos, los antimicrobianos se usan sobre todo para aliviar la diarrea del destete, las infecciones intestinales asociadas a *Lawsonia intracelluláris*, las enfermedades respiratorias a menudo asociadas al transporte y el estrés causado cuando se reúnen los cerdos procedentes de distintas granjas o cuando los animales se encuentran en explotaciones con sistemas de ventilación inadecuados, métodos de alimentación inadecuados y/o medidas de bioprotección insuficientes.

Cuando se detecta una infección que requiere la utilización de antimicrobianos en determinadas explotaciones, debe llevarse a cabo un análisis en profundidad del problema y se deben adoptar medidas para limitar la propagación y prevenir la recurrencia de la infección.

Además, los objetivos de la cría no solo deben centrarse en parámetros de producción, sino también en el aumento de la resistencia a las infecciones. Debe adoptarse un planteamiento de conjunto para la prevención de enfermedades.

COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN

Directrices para una utilización prudente de los antimicrobianos en la medicina veterinaria

(2015/C 299/04)

11.9.2015  Diario Oficial de la Unión Europea C 299/21

Protocolos de tratamiento por edad hasta ahora...

- Transición:
 - Es un período de alto riesgo para enfermedades bacterianas.
 - Es muy frecuente administrar antimicrobianos para el control de infecciones por *E. coli* de modo profiláctico. Los más utilizados son sulfato de colistina (ha disminuido mucho en los últimos meses) y aminoglucósidos (Callens et al, 2012).
 - Antimicrobianos para el tratamiento del complejo respiratorio porcino si fuera necesario.
 - Antimicrobianos para el tratamiento de enfermedad causadas por *Staphylococcus hyicus* si fuera necesario.
 - Antimicrobianos para el tratamiento de enfermedad causadas por *Streptococcus suis*.
 - ¿Se podrían utilizar antimicrobianos de modo metafiláctico?
 - Coinfecciones víricas y bacterianas
 - Inmunosupresión
 - Situaciones de stress

Directrices europeas

— comprobar y garantizar que el sistema de ventilación y el entorno de alojamiento general funcionen correctamente y asegurarse de que sea posible cambiar las condiciones si hay una alta frecuencia de enfermedades respiratorias recurrentes o si las condiciones ambientales son malas (por ejemplo, en verano, cuando puede haber un notable aumento de las temperaturas y de la concentración de amoníaco en el ambiente, lo cual, si el sistema de ventilación no se ajusta, agrava las afecciones respiratorias),

— establecer estrategias de alimentación adecuadas basadas en la edad de los cerdos, en especial en el destete,

— evitar la mezcla dentro de la cabaña porcina o poner en cuarentena durante un período adecuado antes de la mezcla,

— reevaluar la gestión del destete en los casos recurrentes de diarrea del destete (teniendo en cuenta en particular la higiene, la edad de los cerdos, el uso de sistemas de entrada y salida de todos los animales al mismo tiempo, las formas de reducir el estrés sufrido por los animales y las alternativas a la utilización profiláctica de antimicrobianos),

COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN

Directrices para una utilización prudente de los antimicrobianos en la medicina veterinaria

(2015/C 299/04)

11.9.2015

ES

Diario Oficial de la Unión Europea

C 299/21

Protocolos de tratamiento por edad hasta ahora...

• Engorde:

— Es un período de alto riesgo para enfermedades bacterianas sobre todo el inicio del mismo.

— Antimicrobianos para el tratamiento del complejo respiratorio porcino si fuera necesario.

— Antimicrobianos para el tratamiento de enfermedad causadas por *B hyodysenteriae*, *B pilosicoli* and *L intracellularis* si fuera necesario.

— ¿Se podrían utilizar antimicrobianos de modo metafiláctico justificadamente?

- Coinfecciones víricas y bacterianas
- Inmunosupresión
- Situaciones de stress

Monitorización de su consumo

Aplicación de antimicrobianos	Uso	mg/PCU
Tratamiento con doxiciclina durante una semana en cerdos de 40 kg	Terapéutico	39,6
Tratamiento con enrofloxacin durante tres días en cerdos de 40 kg	Terapéutico	4,1
Tratamiento con amoxicilina y colistina toda la transición	profiláctico	169
Tratamiento con tiamulina y clortetraciclina en pienso de entrada a cebo (14 días)	profiláctico	63

Caso concreto de la diarrea post-destete

Como afrontar el reto en la práctica diaria

Medio ambiente



Instalaciones
Control ambiental

Agente



Carga microbiana
Profilaxis

Enfermedad



Alimentación
Bienestar
Manejo
Hospedador

Como afrontar el reto en la práctica diaria

• Control de diarrea post-destete:

- Manejo: **Edad de destete**
- Calidad de agua: **Punto crítico**
- Alimentación: **Es otro punto crítico a revisar**
- Higiene: **Concepto de presión de infección**
- Stress: **Mezcla de camadas y densidad.**

— Profilaxis:

- Inmunidad pasiva
- Inmunidad activa----Vacunación: Debería ser la primera opción. Hay vacuna registrada disponible frente a *Escherichia coli* no enterotoxigénico F4 y F8 en porcino.
- Quimioprofilaxis: Se debería evitar siempre que sea posible.

— Terapéutica y metafilaxia (Con qué porcentaje de enfermos debemos empezar a tratar todos?). Los antimicrobianos son una herramienta imprescindible.

Edad de destete



Early Weaning Stress in Pigs Impairs Innate Mucosal Immune Responses to Enterotoxigenic *E. coli* Challenge and Exacerbates Intestinal Injury and Clinical Disease

Brittney L. McLamb¹, Amelia J. Gibson¹, Elizabeth L. Overman¹, Chad Stahl², Adam J. Moeser^{1,3,*}

¹ Department of Population Health and Pathobiology, North Carolina State University College of Veterinary Medicine, Raleigh, North Carolina, United States of America, ² Laboratory of Developmental Nutrition, Department of Animal Science, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, United States of America, ³ Center for Comparative Medicine and Translational Research (CCMTTR), North Carolina State University, College of Veterinary Medicine, Raleigh, North Carolina, United States of America

Edad de destete

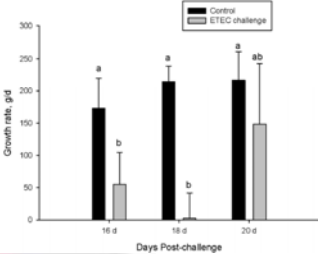
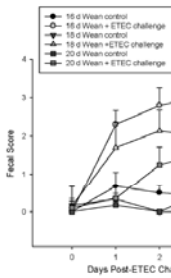


Figure 1. Effects of weaning age and ETEC challenge on fecal scores. Weaned pigs were challenged with ETEC (d 0) and fecal scores were recorded daily over a 4-d experimental period. Data represent means $\pm$ SE for n=8 pig/treatment group. Data were analyzed using a 2-way ANOVA on repeated measures with experimental group and time point post-challenge as the main variables. ETEC challenge increased fecal scores in all weaning age groups. In ETEC-challenged pigs, weaning age had no effect on fecal scores.

No destetar lechones por debajo de 20 días

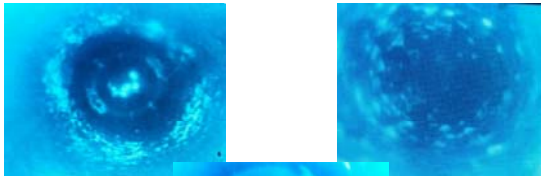
Calidad de agua



pH
Cloración

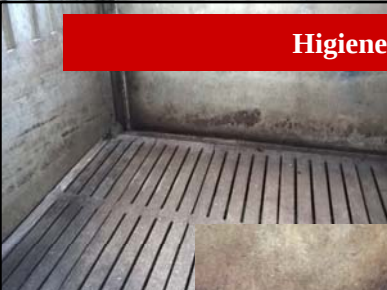
Este punto hay que controlarlo

Calidad de agua



Este punto hay que controlarlo

Higiene



Este punto hay que controlarlo

Higiene



- Limpieza en seco
- Lavado con agua y jabón
- Secado
- Desinfección

Este punto hay que controlarlo

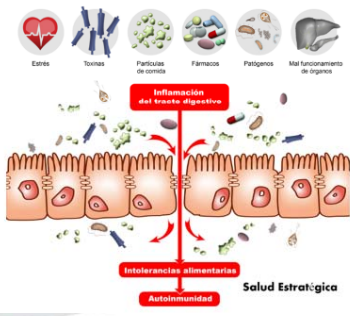
Stress

- Calor/Frío
- Densidad elevada
- Mezcla de animales
 - Efecto camada: Experiencia holandesa
- Ruido

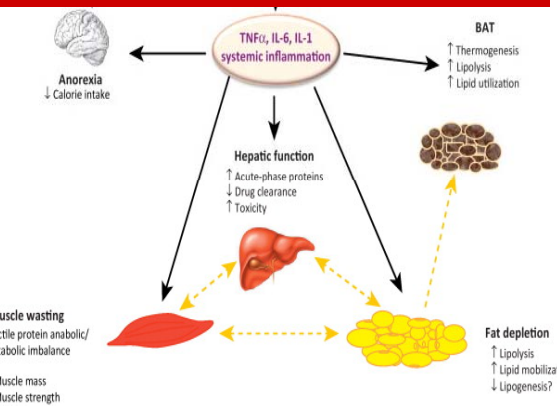


Stress

Progresión del Intestino Poroso



Stress



Profilaxia

- Transferencia de inmunidad pasiva
 - Plasma porcino desecado
 - Yema pulverizada procedentes de gallinas vacunadas frente a fimbrias F4 y F8
 - Leche de vacas hiperinmunizadas
- Inducción de inmunidad activa.
 - Vacuna viva de E coli no enterotoxigénico F4 y F18



Immunogenicity and protective efficacy of a single-dose live non-pathogenic *Escherichia coli* oral vaccine against F4-positive enterotoxigenic *Escherichia coli* challenge in pigs

John Morris Fairbrother^{a,*}, Eric Nadeau^{a,b}, Louise Bélanger^a, Cindy-Love Tremblay^b, Danielle Tremblay^b, Melanie Brunelle^b, Regina Wolf^c, Klaus Hellmann^c, Álvaro Hidalgo^d

^aOE Reference Laboratory for Enterobacteriaceae (OE), Faculty of Veterinary Medicine, University of Montreal, 3005 Avenue Saint-Jacques, Saint-Jacques (Québec J3S 3A2), Canada
^bProgram Microbes, 1000 University Blvd West, Suite 1000, Québec, Québec J3S 3A2, Canada
^cAGV017 AG, Compagnies, 21, 69008 Mannheim, Germany
^dPublic Health Agency of Canada, and Canadian Centre for Infectious Disease, Hamilton, Ontario, Canada

Alimentación

- Presentación del pienso
- Digestibilidad
- Materias primas
- Contenido en proteína y energía:

Feeding a diet with decreased protein content reduces indices of protein fermentation and the incidence of postweaning diarrhea in weaned pigs challenged with an enterotoxigenic strain of *Escherichia coli*^a

J. M. Hirs,^a J. C. Kim,^a C. F. Hansen,^a B. F. Mullan,^a D. J. Hampson,^a and J. R. Pluske^{a,b}

^aAnimal Research Institute, School of Veterinary and Biomedical Sciences, Murdoch University, Murdoch, Western Australia 6150, Australia; and ^bAnimal Research and Development, Department of Agriculture and Food, Locked Bag 4, Bentley Delivery Center, Western Australia 6103, Australia

- Patrón de ingesta– horas de luz
- Alternativas a los antimicrobianos. ¿Qué hay que poner en lugar de sulfato de colistina o antimicrobianos?

Alternativas a los antimicrobianos

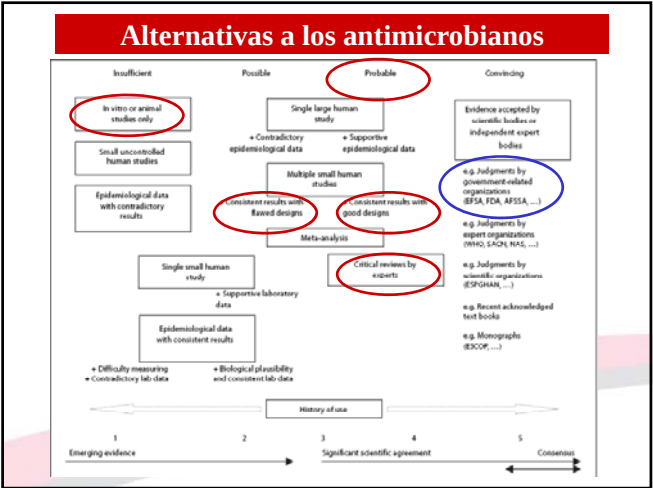


SCIENTIFIC OPINION

ADOPTED: 1 December 2016 (EFSA BIOHAZ Panel), 8 December 2016 (EMA CVMP)
doi: 10.2903/j.efsa.2017.4666

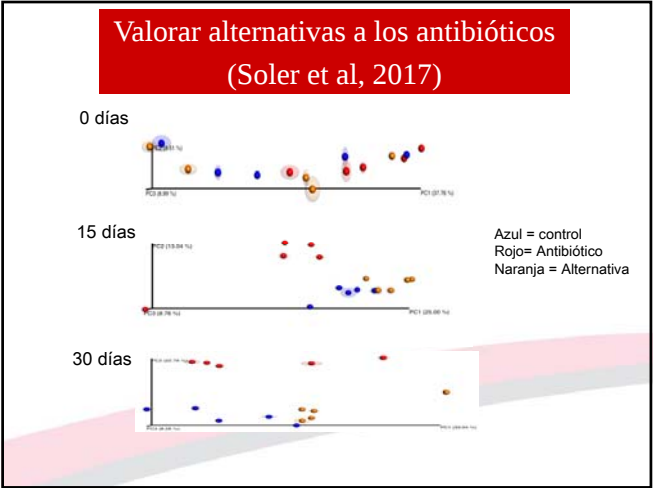
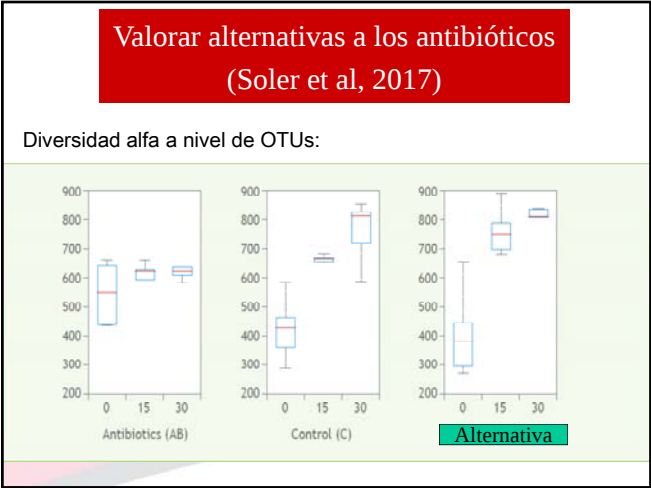
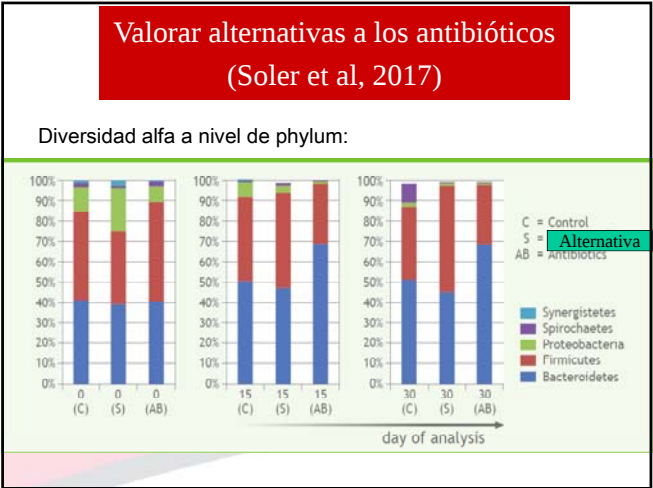
EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA)

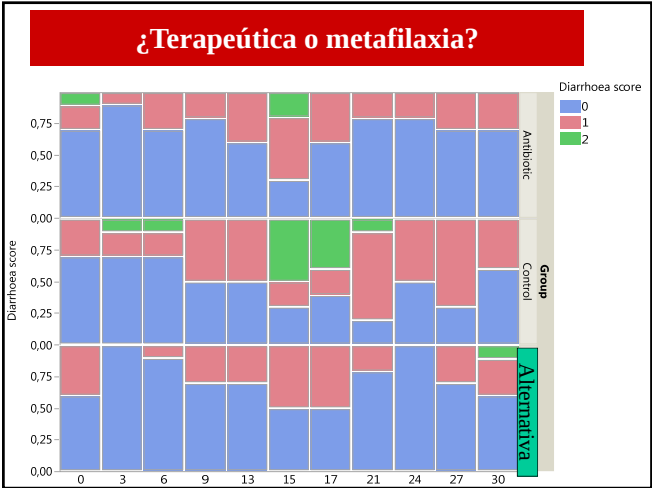
EMA and EFSA Joint Scientific Opinion, 2016/18						
Alternative	Target species	Reported data on potential efficacy	Risks*	Current regulatory framework applicability	Effects on nutrition and performance	Comments
Probiotics	Cattle	Reduction of diarrhoeal infections	Presence of virulence factors and/or AMR determinants in strains used as probiotics	Some of the strains are authorised as zootechnical feed additives	Demonstration of performance improvements for strains authorised as zootechnical feed additives under Regulation (EC) No 1831/2003	Data on efficacy as alternatives to antimicrobials are strictly given
	Pigs	Reduction of diarrhoeal infections in weaning piglets				
Probiotics	Chickens	Reduction of <i>E. coli</i> pathogen reduction, necrosis, enteritis				
	Fish, crustaceans and molluscs	Reduction of mortality due to bacterial infections, mainly at larval stage				
Probiotics	All animals	Microbiota development	Antibiotic resistance	Some authorised as feed additives	Can be used as feed sources, zootechnical additives, zootechnical additives	Data on efficacy as alternatives to antimicrobials are strictly product formulation dependent
Synbiotics	Chickens (pigeons)	Reduction of bacterial infections	As for probiotics and prebiotics	As for probiotics and prebiotics	As for probiotics and prebiotics	As for probiotics and prebiotics
Organic acids	Chickens (pigeons)	Reduction of necrosis, enteritis in chickens and of diarrhoea in pigs		Some of the molecules are authorised as technological feed additives	Lack of controlled trials to support efficacy	
Prebiotics	All species	Reduction of bacteria in manure and post-weaning pigs	Whole animal pathogen contamination of the products	Not authorised under a specific EU regulatory framework	Some responses are limited controlled trials to support efficacy	
Alternative	Target species	Reported data on potential efficacy	Risks*	Current regulatory framework applicability	Effects on nutrition and performance	Comments
Phytobiotics	Pigs	Prevention of post-weaning diarrhoea in piglets	Cross selection for AMR bacteria	Authorised as veterinary medicinal products and as a feed additive	Nutritional additive	Limited controlled trials to support efficacy
Natural products	All animals	Antibacterial activity	Toxicity residue	Some are authorised as feed additives	Natural products	Data on efficacy as alternatives to antimicrobials are strictly product formulation dependent



Alternativas a los antimicrobianos

- ¿Qué es lo que tenemos entre manos?
- Medicamento --- Regulación muy estricta (+++)
- Producto registrado como aditivo (++)
- Producto no autorizado como medicamento ni como aditivo (+++/++/-/?).





CRITERIOS PARA ESTABLECER UNA TERAPIA CON ANTIMICROBIANOS

- 1. Diagnóstico de certeza: identificación del germen patógeno, antibiograma, espectro antibacteriano
- 2. Características farmacocinéticas del antibacteriano: absorción, distribución, metabolismo y excreción
- 3. Reacciones adversas
- 4. Tiempo de espera
- 5. Coste del tratamiento

Conceptos de eficacia antimicrobiana

- Determinación de la susceptibilidad de un microorganismo frente a uno o varios antimicrobianos:
-
- The diagram illustrates the relationship between three entities: Paciente, Fármaco, and Microorganismo. Arrows indicate interactions: Pharmacokinetics (Paciente to Fármaco), Toxicity (Fármaco to Paciente), Susceptibility (Microorganismo to Fármaco), and Pharmacodynamics (Fármaco to Microorganismo). A red oval highlights the Fármaco and Microorganismo interaction.
- Pruebas cualitativas – Antibiograma
 - Pruebas cuantitativas --- Concentración mínima inhibitoria

Tiras de celulosa. Sistema E-test



Conclusiones

Conclusiones

- Necesitamos revisar en profundidad los programas de medicina preventiva porcina para el control de desafíos digestivos:
 - Edad de destete
 - Calidad de agua
 - Alimentación
 - Higiene
 - Stress
 - Alternativas a los antimicrobianos
 - Profilaxia disponible
- Necesitamos integrar en nuestro modo de trabajar una monitorización de la sensibilidad de los microorganismos que se deben tratar con antimicrobianos:
 - Diagnóstico y aislamiento
 - Monitorización de la sensibilidad.

Muchas gracias por su atención