

CASO CLÍNICO: Colibacilosis en ganado porcino

Cátedra de Farmacología
Facultad de Veterinaria UCM



1

Conceptos clave para la resolución del caso

Conceptos clave para la resolución del caso:

- Diagnostico inicial y tratamiento. Problemas que origina el uso no prudente de antibióticos
- Considerar la gran importancia de las medidas no-antibióticas en el manejo y la prevención de esta enfermedad
- Conocer el plan REDUCE Colistina y otros planes REDUCE en sanidad animal





2

Descripción del caso



PACIENTE

Lechones tras el destete .
Sin patología previa de interés.



EPISODIO

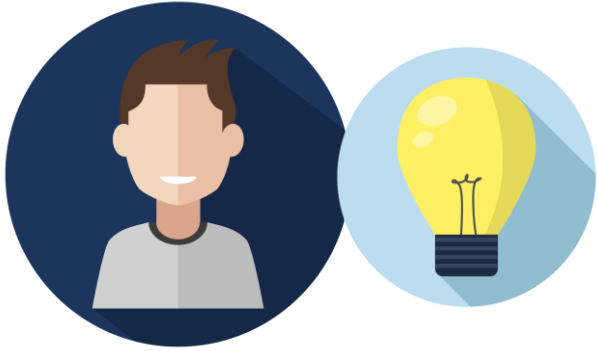
Las colibacilosis entéricas son enfermedades de gran relevancia dentro del complejo entérico porcino. Representan un gran problema para la industria de este sector en todo el mundo debido a la mortalidad y morbilidad que ocasionan, lo que va unido a unas grandes pérdidas económicas.

Generalmente, está asociada a la proliferación de una bacteria gram negativa, *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), en el intestino. Afecta a los lechones en las primeras semanas tras el destete, y se caracteriza, bien por producir muerte súbita o, diarrea, deshidratación y retraso del crecimiento en los animales sobrevivientes. Actualmente, el tratamiento de esta enfermedad se ha convertido en un asunto de preocupación pública. Hay que tener en consideración la gran importancia que tienen las medidas no-antibióticas en el manejo y la prevención de esta enfermedad.



3

Cuestiones propuestas



1.- ¿Cuáles de los siguientes antimicrobianos sería/n adecuado/s para el tratamiento empírico de esta patología?

- Apramicina
- Neomicina
- Trimetoprima + Sulfametoxazol
- Colistina

2.- ¿Qué ventajas e inconvenientes representa la administración de antimicrobianos por vía oral de aminoglucósidos y colistina?

3.- Programa REDUCE COLISTINA PORCINO: ¿Por qué surge el problema REDUCE colistina en porcino? ¿Quién lo coordina? Comente los resultados de dicho plan y si se han alcanzado los objetivos.

Otros planes REDUCE



4

Claves para resolver el caso

1.- ¿Cuáles de los siguientes antimicrobianos sería/n adecuado/s para el tratamiento empírico de esta patología?

- **Apramicina**
- **Neomicina**
- **Trimetoprima + Sulfametoxazol**
- **Colistina**

Trimetoprima + Sulfametoxazol: buena opción por su Categoría “**Uso con prudencia**”. Se puede utilizar por vía parenteral y oral.

Apramicina y Neomicina: Categorizados como “**Uso con PRECAUCIÓN**”. Antimicrobianos de espectro intermedio que alcanzan **elevadas concentraciones en el aparato digestivo** cuando se administran por vía **oral** (bien en agua de bebida o en el alimento), ya que no se absorben por esta vía [no efectos sistémicos terapéuticos, ni tóxicos (nefrotoxicidad, ototoxicidad)]. Actividad frente a Gram negativos aerobios (como las bacterias incluidas dentro de la familia Enterobacteriaceae donde se encuentra E. coli) y estafilococos.

Colistina: No. Ha **sido un tratamiento de primera elección durante muchos años** en el tratamiento de la **colibacilosis en porcino**. Es una polimixina de espectro reducido, activa sólo frente a Gram- por su efecto sobre la membrana externa. No está recomendado su uso empírico, clasificada en la categoría “**LIMITAR**”.



Tabla 1

Categoría A Evitar	Categoría B Limitar
<ul style="list-style-type: none"> Los antibióticos en esta categoría no están autorizados como medicamentos veterinarios en la UE. No deben usarse en animales productores de alimentos. Pueden administrarse a animales de compañía en circunstancias excepcionales. 	<ul style="list-style-type: none"> Los antibióticos en esta categoría tienen una importancia trascendental en la medicina humana y su uso en animales deberá limitarse a fin de mitigar el riesgo para la salud pública. Se considerarán únicamente cuando no haya antibióticos de las Categorías C o D que puedan ser clínicamente eficaces. Su uso se basará en pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, siempre que sea posible.
Categoría C Precaución	Categoría D Prudencia
<ul style="list-style-type: none"> Para los antibióticos en esta categoría existen alternativas en la medicina humana. Para algunas indicaciones veterinarias, no hay alternativas pertenecientes a la Categoría D. Se considerarán solo cuando no haya antibióticos de la Categoría D que puedan ser clínicamente eficaces. 	<ul style="list-style-type: none"> Se usarán como tratamientos de primera línea, siempre que sea posible. Como siempre, se usarán con precaución, y solo cuando sea necesario desde el punto de vista médico.

Table 7 Main antimicrobials used in swine for the treatment of enteric colibacillosis: routes of administration, dosages and main pharmacokinetic properties (modified from Burch [37])

Antimicrobial class/ compounds	Administration and dosage (mg/kg body weight)			Pharmacokinetic Properties	Administration in enteric colibacillosis
	injection	in water	in feed		
Trimethoprim/sulfonamide	15 (2.5 + 12.5)	30 (5 + 25)	15 (2.5 + 12.5)	Rapidly absorbed from intestine, well distributed in tissues; crosses uninfamed blood-brain barrier	IM and orally
Amoxicillin	7	20	15-20		IM and orally
Amoxicillin + Clavulanic acid	7 + 1,75				IM
Ceftiofur	3			Poorly absorbed from intestine, relatively poorly distributed in tissues; crosses only inflamed blood-brain barrier	IM
Cefquinome	1-2				IM
Enrofloxacin	2.5			Well absorbed and distributed in tissues	IM
Neomycin		11	11	Poorly absorbed from intestine, relatively poorly distributed in tissues	Orally
Apramycin		7.5-12.5	4-8	Poorly absorbed from intestine, relatively poorly distributed in tissues	Orally
Spectinomycin		10-50	1.1-2.2	Poorly absorbed from intestine, relatively poorly distributed in tissues	Orally
Colistin sulphate		100,000 IU/kg body weight	100,000 IU/kg body weight	Not absorbed from intestine.	Orally

Clasificación de las clases de antibióticos para uso veterinario (con ejemplos de sustancias autorizadas para uso en personas o uso veterinario en la UE).					
A	Aminopenicilinas mecillinam pivmecillinam	Carbapenemes meropenem doripenem	Fármacos utilizados exclusivamente para tratar la tuberculosis u otras enfermedades micobacterianas. isoniazida etambutol pirazinamida etionamida	Glucopéptidos vancomicina	EVITAR
	Ketólidos telitromicina	Lipopéptidos daptomicina	Otras cefalosporinas y penemes (Código ATC J01DI), incluidas las combinaciones de cefalosporinas de 3ª generación con inhibidores de las beta-lactamasas. ceftiofur ceftarolina ceftiozono-tazobactam faropenem	Glicilicinas tigeciclina	
	Monobactámicos aztreonam	Oxazolidinonas linezolid		Derivados del ácido fosfónico fosfomicina	
	Rifamicinas (excepto rifampicina) rifampicina	Riminocefalosporinas cefazidim	Sustancias nuevas autorizadas para medicina humana tras la publicación de la clasificación del AMEG. por determinar	Ácidos pseudomónicos mupirocina	
	Carboxipenicilina y ureidopenicilina, incluidas las combinaciones con inhibidores de beta-lactamasas. piperacilina-tazobactam	Sulfonas dapsona		Estreptograminas pristinamicina virginamicina	
B	Cefalosporinas, de 3ª y 4ª generación, excepto las combinaciones con inhibidores de beta-lactamasas cefoperazona cefovecina cefquinoma ceftiofur	Polimixinas colistina polimixina B	Quinolonas: fluoroquinolonas y otras quinolonas cinoxacina danofloxacina difloxacina enrofloxacina flumequina ibafloxacina marbofloxacina norfloxacina orbifloxacina ácido oxolinico pradofloxacina		LIMITAR
	Aminoglucósidos (excepto espectinomina) amikacina apramicina dihidroestreptomicina framicetina gentamicina kanamicina neomicina paromomicina estreptomomicina tobramicina	Aminopenicilinas, en combinación con inhibidores de la beta-lactamasas amoxicilina+ácido clavulánico ampicilina + sulbactam	Cefalosporinas, de 1ª y 2ª generación, y cefamicinas cefacetrilo cefadroxilo cefalexina cefalonio cefalotina cefapirina cefazolina	Anfenicoles cloranfenicol florfenicol tiamfenicol	
C	Aminopenicilinas, sin inhibidores de la beta-lactamasas amoxicilina ampicilina metampicilina		Aminoglucósidos, espectinomina en monoterapia espectinomina	Sulfonamidas, inhibidores de la dihidrofolato reductasa y combinaciones formosulfatiazol ftalilsulfatiazol sulfacetamida sulfaclopiridazina sulfacina sulfadiazina sulfadimetoxina sulfadimidina sulfadoxina sulfafurazol sulfaguanidina sulfaleno sulfamerazina sulfametizol sulfametoxazol sulfametoxipiridazina sulfamonometoxina sulfanilamida sulfapiridina sulfaquinoxalina sulfatiazol trimetoprima	PRECAUCIÓN
	Tetraciclinas clortetraciclina doxiciclina oxitetraciclina tetraciclina		Penicilinas antiestafilocócicas (penicilinas resistentes a beta-lactamasas) cloxacilina dicloxacilina nafcilina oxacilina	Lincosamidas clindamicina lincomicina pirilmicina	
D	Penicilinas naturales de espectro reducido (penicilinas sensibles a beta-lactamasas) benzilpenicilina benzatina fenoximetilpenicilina benzatina benzilpenicilina penetamato hidrioduro		Polipéptidos cíclicos bacitracina	Nitroimidazoles metronidazol	CAUTELA
	Penicilinas naturales de espectro reducido (penicilinas sensibles a beta-lactamasas) benzilpenicilina benzatina fenoximetilpenicilina benzatina benzilpenicilina penetamato hidrioduro		Esteroides antibacterianos ácido fusídico	Derivados de nitrofurano furaltadona furazolidona	

2.- ¿Qué ventajas e inconvenientes representa la administración de antimicrobianos por vía oral de aminoglucósidos y colistina?

Tanto la colistina como apramicina y neomicina no se absorben por vía oral o lo hacen de forma despreciable, por lo que permiten un tratamiento local (luz intestinal), evitando los efectos adversos que se producirían por su administración parenteral, especialmente la nefrotoxicidad (Rhouma et al.,: Research in Veterinary Science (2015) 102: 173–181).

El uso de formas medicamentosas que permiten una administración oral pasiva, como los piensos medicados, premezclas o soluciones para administrar en el agua de bebida, permite tratar colectividades con un bajo coste. Este hecho es una clara ventaja de manejo. Sin embargo, favorece el uso no prudente de estos fármacos, entre otras razones por ser las especialidades de mayor uso en animales productores de alimentos en Europa.

No debemos olvidar que con estas formas de administración es difícil conseguir una dosificación exacta debido a las variaciones individuales de peso, condiciones clínicas (los animales que están mas afectados comen o beben menos), la jerarquización de las lechigadas etc.

Su facilidad de aplicación y bajo coste puede incrementar marcadamente el uso de antibióticos y por tanto de resistencias .



PROGRAMA REDUCE COLISTINA PORCINO

a) ¿Por qué surge el programa REDUCE colistina en porcino?

La colistina, fármaco ampliamente utilizado en medicina veterinaria desde hace varias décadas, ha pasado a ser un fármaco esencial en medicina humana, debido a que se ha convertido en una de las últimas herramientas terapéuticas frente a brotes hospitalarios con bacterias gram negativas multirresistentes GNB-MDR [enterobacterias productoras de carbapenemasa (E. coli, especies de Klebsiella), Pseudomonas y Acinetobacter].

La aparición de resistencias a la colistina, detectadas en China en 2015 por gen de resistencia a colistina (mcr-1) mediado por plásmidos, unido a la necesidad de preservar su uso para medicina humana, ha creado la necesidad de reducir su uso en veterinaria.

Nota:

- Los animales de producción, en especial el porcino, son uno de los puntos críticos de uso DE COLISTINA [administración oral indirecta + tratamiento de colectividades]
- España es uno de los países de mayor producción porcina.
- En el informe ESVAC de ventas 2014, **presentó un consumo de colistina de 37 mg/PCU** y fue el país de la U.E con mayor consumo de antibióticos veterinarios en 2014.



PROGRAMA REDUCE COLISTINA PORCINO

b) ¿Quién Coordina este programa en España?

Este programa está coordinado en España por el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), un plan estratégico y de acción cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos. Fue aprobado en 2014, el período de vigencia del PRAN es de cinco años y actualmente nos encontramos en el segundo periodo (2019-2023).

Este programa es VOLUNTARIO. Se intenta conseguir la adhesión al programa del mayor número de empresas productoras de porcino posible, con el objetivo de reducir el consumo de colistina y también controlar el uso de antibióticos alternativos (apramicina y neomicina) bajo las siguientes claves:

- **Se excluye toda indicación de uso profiláctico.**
- **En los medicamentos de administración en el alimento o en el agua de bebida (para el tratamiento de un grupo/rebaño) debe especificarse «tratamiento y metafilaxis» e incluirse la siguiente recomendación: Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el rebaño antes del tratamiento metafiláctico.**
- **Se elimina toda indicación general o indicación para cualquier otro patógeno, incluida la salmonelosis.**
- **Se limita la duración del tratamiento al tiempo mínimo necesario para el tratamiento de la enfermedad, que no podrá exceder los 7 días.**

¿Puede la gran cabaña porcina de nuestro país justificar que los datos de consumo sean tan elevados?

No, ya que los datos se proporcionan en unidades de consumo (mg/PCU). PCU (Population Correction Unit) se refiere a la unidad de masa susceptible de ser tratada y se corresponde con el censo total de animales productores de alimentos durante el año del informe, multiplicado por el peso estimado a la hora del tratamiento de cada especie.

La forma de calcular las PCU se detalla en el anexo 2 del primer informe ESVAC



PROGRAMA REDUCE COLISTINA PORCINO

c) Comente los resultados de reducción del consumo de colistina y si cumplen con los objetivos principales marcados por el programa.

El consumo actual (1,44 mg/PCU en 2018) es una cifra muy satisfactoria que muestra el esfuerzo que ha hecho el sector de porcinos en la lucha contra la resistencia a los antibióticos y en el uso prudente de los mismos. Tras quedar muy por debajo del objetivo establecido de 5 mg/PCU en 3 años, se debe seguir trabajando en la concienciación y en la mejora de la producción.

Teniendo en cuenta los datos totales aportados por las 79 empresas que han formado parte del plan: **La reducción en el consumo de colistina a sido del 97,18%** [51,09 mg/PCU en 2015 a 1,44 mg/PCU en 2018]

¿Qué ha pasado con el uso de posibles alternativas?

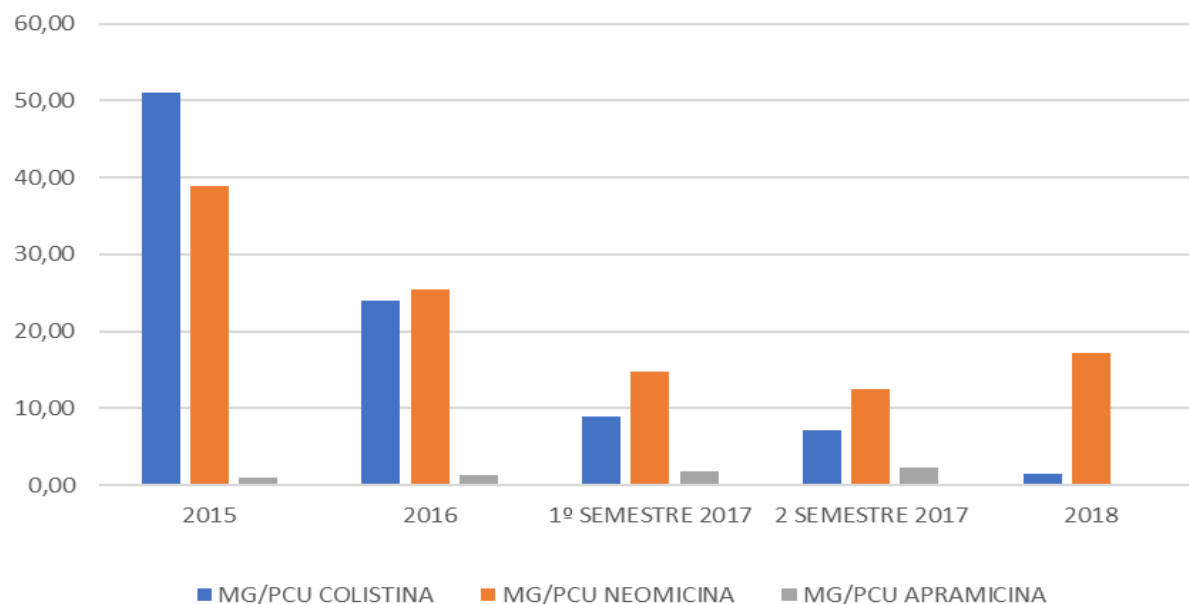
✓ **No ha aumentado el uso de alternativas**

- ✓ El consumo de **neomicina** también ha sufrido un notable descenso: 55,6% (38,83 mg/PCU en 2015 a 17,21 mg/PCU en 2018).
- ✓ El consumo de **apramicina** aunque era relativamente bajo, también ha sufrido un notable descenso: 75% (1,04 mg/PCU en 2015 a 0,26 mg/PCU en 2018).



Consumo en mg/PCU PROGRAMA REDUCE COLISTINA

Programa
Reduce
Colistina 



- 1 Reducción del 97,18% en consumo de colistina entre 2015 y 2018
- 2 Reducción del 55,6 % en consumo de neomicina
- 3 Reducción del 75 % en consumo de apramicina

	2015	2016	2017	2018
MG/PCU COLISTINA	51,09	23,91	9,00	1,44
MG/PCU NEOMICINA	38,83	25,51	14,81	17,21
MG/PCU APRAMICINA	1,04	1,37	1,83	0,26

PROGRAMA REDUCE COLISTINA PORCINO

c) Comente los resultados de reducción del consumo de colistina y si cumplen con los objetivos principales marcados por el programa.

CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO: Las empresas adheridas al acuerdo han hecho un esfuerzo en mejorar la gestión de sus programas sanitarios enfocándolos en el uso prudente de colistina y evitando el uso alternativo de neomicina y apramicina. Han reducido al máximo el uso de colistina vía pienso y agua de bebida, centrándose en un uso terapéutico e individual de los animales, evitando la metafilaxis y eliminando por completo la profilaxis antibiótica.

Se mejoró la bioseguridad y la higiene de las explotaciones y principalmente el manejo de los animales más susceptibles de sufrir enfermedades infecciosas tratables con colistina, como los lechones y los cerdos de cebo.

Los objetivos de reducción y no incremento del uso alternativo han sido cumplidos dentro del plazo establecido.

Para el próximo PRAN (2022-2024) se pretende desarrollar un nuevo acuerdo con el sector con objetivos más ambiciosos:

- **Reducir el consumo total de antibióticos en producción porcina.** Una vez que, a pesar de los esfuerzos, el sector porcino sigue siendo el sector que más peso tiene en el consumo de antibióticos en España.



¿Para qué otras especies están en marcha programas de reducción de antibióticos? [Consultar PRAN]



 Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

Inicio | Quiénes somos | Súmate al PRAN | Profesionales | Noticias | Eventos | Publicación

Profesionales / Control /
Programas de reducción en sanidad animal

El PRAN ha puesto en marcha una serie de programas para la reducción voluntaria del consumo de determinados antibióticos en diferentes especies. Todos plantean un objetivo de reducción que contribuya muy significativamente a mejorar la situación de la resistencia bacteriana en el área veterinaria.

Si trabajas en el ámbito de la sanidad animal, contribuye a combatir la resistencia a los antibióticos uniéndote al programa de la especie con la que trabajas. Hazlo escribiendo al correo reduce@aemps.es. Todas aquellas entidades que quieran adherirse de forma general, sin participar en ningún sector concreto, deben rellenar este formulario y enviarlo al mismo correo.

Gracias a la colaboración de los profesionales implicados, ya están en marcha los programas en porcino, cunicultura, bovino de carne y leche, avicultura de carne (pollos broiler) y ovino y caprino. ¡Súmate al PRAN!

 Porcino	 Cunicultura	 Pollos broiler
 Bovino de carne	 Bovino de leche	 Ovino y caprino





5

Material de consulta para resolver el caso

Bibliografía recomendada para la resolución del caso:

- Luppi A. 2017. **Swine enteric colibacillosis: diagnosis, therapy and antimicrobial resistance**. Porcine Health Manag. 8, 3:16.
- Rhouma et al., 2016 Colistin in Pig Production: Chemistry, Mechanism of Antibacterial Action, Microbial Resistance Emergence, and One Health Perspectives. Front Microbiol. 11, 7:1789.
- Rhouma et al., 2016 Resistance to colistin: what is the fate for this antibiotic in pig production? Int J Antimicrob Agents. 48(2):119-26.
- Rhouma et al (2017) **Post weaning diarrhea in pigs: risk factors and non-colistin-based control strategies**. Acta Vet Scand 59:31
- EMA/CVMP/CHMP/231573/2016 Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP). Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health
- Miguela-Villoldoa et al., 2019 National colistin sales versus colistin resistance in Spanish pig production Research in Veterinary Science 123 (2019) 141–143

Bibliografía recomendada para la resolución del caso:

- https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/industria/arbitrajeUE/2015/docs/NI-MVET_04-2015-colistina.pdf

Informes de uso de antimicrobianos en veterinaria [animales de producción] a nivel global (OIE) y en Europa (EMA **ESVAC Project**)

- https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/A_Third_Annual_Report_AMR.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf

PRAN

- <http://www.resistenciaantibioticos.es/es>
- http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/primer_informe_programa_reduce_colistina.pdf?file=1&type=node&id=386&force=0

Listado de Antimicrobianos de importancia crítica para Medicina Humana (OMS)

- <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf?ua=1>