



# El uso de antimicrobianos en granjas cunícolas: necesidades de registro, uso prudente y medidas alternativas

**Badiola J.I., González J., Aloy N., Pérez de Rozas A.M.**

*CReSA-Centre de Recerca en Sanitat Animal*

## Resumen

La utilización de los antimicrobianos en producción animal, ha supuesto un gran avance en la reducción de los problemas infecciosos de los animales que se utilizan como fuente fundamental de proteína de origen animal. Esta reducción de los problemas infecciosos comporta además una reducción del riesgo de transmisión de infecciones a los consumidores y, por tanto un aumento en la seguridad de la cadena alimentaria.

La utilización de los antimicrobianos lleva implícita la aparición de resistencias. Para minimizar el riesgo de aparición de resistencias y controlar su diseminación, cada vez es más importante implementar pautas de comportamiento que incluyan el uso prudente de los antimicrobianos.

**Palabras clave:** Sanidad animal, antibióticos, uso prudente.

## Abstract

The use of antimicrobials in animal production has lead to a great reduction of the infectious diseases of the animals used as protein source. Additionally to the reduction of infectious disorders, a reduction of the risk of transmission of infectious agents to consumers is also achieved, and also, an increase of the safety of the food chain.

The use of antimicrobials is always related to the generation of antimicrobial resistances. In order to minimise the risk of appearance of these resistances and to control their spread, it is very important to implement guidelines to force the prudent use of antimicrobials.

**Key words:** Animal health, antibiotics, prudent use.

## Introducción

El descubrimiento de los antibióticos supuso un gran avance en la salud humana y animal al poder controlar ciertos procesos infecciosos que, con anterioridad a dicho descubrimiento, sólo eran controlados por el sistema inmunitario.

Es importante no olvidar esta capacidad de control de procesos infecciosos, por parte de los antibióticos, pues si nos vemos obligados, por causas legales Bprohibición de usoB o por causas biológicas Baparición de resistenciasB, a prescindir de estas herramientas, se puede producir un empeoramiento de las condiciones sanitarias que nos rodean y, por lo tanto, un mayor riesgo de infecciones de origen ambiental o alimentario.



Además, en una Europa sin fronteras teóricas, parece haberse caído en la tentación de limitar ciertos intercambios comerciales intracomunitarios aduciendo razones sanitarias, o de bienestar, científicamente no siempre bien contrastadas para, en paralelo, permitir la entrada de productos de países terceros, bien por poder controlar el precio bien por utilizarlos como moneda de cambio para el pago, por parte de dichos países terceros, de productos tecnológicos con un alto valor añadido.

No obstante, aunque los argumentos esgrimidos por parte de ciertos países de la UE no están plenamente contrastados, no dejan de tener parte de razón al apuntar que se ha abusado, en muchas ocasiones, de los antibióticos y que su uso entraña el peligro de selección de cepas resistentes. Este peligro es el que necesita ser cuantificado mediante los necesarios estudios de valoración del riesgo.

Como consecuencia negativa adicional a los buenos resultados obtenidos con el uso de antimicrobianos, durante los últimos años no se han realizado los esfuerzos necesarios para profundizar en el desarrollo de inmunoprofilácticos Bcontra bacterias y parásitosB o en el desarrollo de otras medidas de control como probióticos y prebióticos.

Frente a la avalancha de críticas al uso de antibióticos en la producción animal, se debe argumentar, sin ningún tipo de complejos, que los animales también necesitan ser medicados para asegurar su bienestar y que un animal sano es, en último extremo, una garantía para el consumidor.

En el caso de la cunicultura, al tratarse de una especie menor para la Industria Farmacéutica de Medicamentos Veterinarios, se añade la problemática de la falta de productos registrados para el conejo y la utilización de productos registrados para otras especies animales. Esta utilización está contemplada por la legislación correspondiente e implica la necesidad de introducir periodos de retirada de 28 días, periodos difíciles de cumplir con remisión de los animales a matadero con 2 Kg de peso vivo.

### **El sistema de registro de antibióticos**

El sistema de registro de productos veterinarios funciona sobre la base de estrictos criterios científicos de seguridad, calidad y eficacia.

El apartado de seguridad debe abarcar los factores relacionados con el animal Btoxicidad aguda o crónicaB, los operadores Ben la fase de producción y de utilizaciónB, el impacto en el medio ambiente Bdel producto o de las excretas de los animalesB y, en el caso de los animales de producción, el consumidor BMRLs y periodos de retiradaB.

La calidad de un principio activo es un componente esencial de su seguridad, por lo que el sistema de registro exige que su producción se haga de acuerdo con rigurosos criterios de pureza y reproducibilidad. La empresa farmacéutica debe garantizar que un producto contenga los ingredientes que figuran en la documentación aportada, ni más ni menos, y en las proporciones indicadas.



Por último, en cuanto a eficacia, los datos aportados por la empresa farmacéutica deben probar que el producto, suministrado según la pauta especificada, es eficaz para tratar o prevenir una determinada enfermedad.

En este sistema se exige, a las empresas farmacéuticas, el aporte de un enorme volumen de información que comprende desde características físico-químicas de las moléculas, hasta estudios de eficacia en condiciones de granja comercial, pasando por estudios de toxicidad, farmacocinética, residuos/determinación de los periodos de retirada, métodos de fabricación, presentaciones... Todo este conjunto de información y pruebas es analizado por grupos de expertos independientes que, tras un análisis riguroso, aceptan o rechazan la introducción del nuevo principio activo, así como las prescripciones de uso Bosis, vías de administración, especies animales a las que va destinada, espectro de acción y periodos de retiradaB.

En la actualidad, el análisis de riesgo sobre resistencias no está contemplado como parte de la información necesaria para el registro, aunque algunas empresas realizan estudios dirigidos a comprobar la tasa de aparición de resistencias en los microorganismos diana. No obstante, se ha visto que los estudios de análisis de riesgo, tanto en condiciones experimentales como en condiciones de campo, son importantes para poder aclarar el papel que un determinado principio activo pueda jugar en la aparición de microorganismos resistentes, tanto entre los microorganismos diana como entre los microorganismos no directamente relacionados.

El sistema de registro no es un sistema cerrado, ya que toda la información derivada del uso en campo, así como nuevas reclamaciones derivadas de estudios posteriores, han de servir para complementar la documentación sobre el uso del producto en condiciones de granja y pueden comportar cambios sustanciales en el uso e indicaciones del preparado. Por ello es muy importante que, dentro del apartado de fármaco-vigilancia, los veterinarios responsables de la explotación notifiquen al laboratorio productor cualquier efecto no deseado asociado a la utilización del producto, incluyendo el fallo terapéutico, es decir una reducida tasa de curación tras la aplicación de la pauta terapéutica prescrita.

### **Uso prudente de antibióticos**

De las discusiones habidas en la Conferencia Científica Europea sobre el Uso de Antibióticos en Animales, celebrada el pasado mes de Marzo en París, se acordó que el término Aprudente® puede ser intercambiado por Ajuicioso® o Aresponsable®. Con estas diferentes acepciones, queda suficientemente claro cual debe ser el principio que debe regular la utilización de los antimicrobianos en el próximo futuro: la prescripción de antimicrobianos debe hacerse bajo la supervisión de un profesional dotado de los conocimientos necesarios y un sólido criterio, dicho profesional será el último responsable de la utilización correcta del producto. En esta Conferencia quedó claro también que la responsabilidad debe ser definida, mediante la elaboración de guías, y que el uso debe estar abierto a la auditoria externa (independiente).



El establecimiento de guías sobre el uso prudente de antimicrobianos necesita que se tenga en cuenta que:

Los sistemas de producción animal incluyen grupos numerosos de animales, generalmente de la misma edad y *status* inmunitario, que comparten un espacio aéreo común y que fácilmente entran en contacto con las excretas de otros animales.

Es importante contar con buenas instalaciones y con un buen manejo para poder instaurar buenas estrategias terapéuticas para controlar enfermedades infecciosas.

El uso prudente no debe ser tan restrictivo que comprometa el bienestar animal.

El uso de antimicrobianos debe aportar beneficios claros y, por lo tanto, debe basarse en un diagnóstico lo más exacto posible. Para ello es indispensable que el veterinario tenga un perfecto conocimiento del perfil sanitario de los animales a tratar y/o que pueda hacerse un estudio de identificación del agente y de su grado de sensibilidad *in vitro*. También es importante que se disponga de conocimientos sobre el perfil sanitario del área geográfica donde se encuentra localizada la granja.

Para evitar en lo posible la diseminación de posibles resistencias deben adoptarse las medidas higiénico-sanitarias oportunas. En el caso de los animales de producción, todos los sectores de la industria deben cumplir con su papel correspondiente.

Hay importantes diferencias nacionales, regionales o entre granjas en relación a los perfiles de enfermedad. Estas diferencias obedecen a variaciones en el serotipo o el grado de virulencia de las cepas, en el manejo, en los programas de vacunación y en el tipo de antimicrobianos usados. Por ello es difícil diseñar unas guías universales, debiéndose implementar guías nacionales, o regionales, por especie.

El uso prudente no debe implicar una restricción tal que favorezca la aparición de un mercado negro de antimicrobianos o de productos no registrados.

Es importante fomentar la formación continuada de los veterinarios con asistencias a cursos, congresos y conferencias.

El uso prudente de antimicrobianos ha de ser un componente esencial del manual de Buenas Prácticas en Veterinaria, marco en el que se debe centrar la actuación de todo profesional. En este hipotético manual, en el apartado correspondiente a antimicrobianos deberían incluirse los puntos siguientes:

Los antimicrobianos deben usarse para el tratamiento de infecciones, primarias o secundarias, de bacterias o parásitos.

La utilización de los antimicrobianos debe hacerse bajo la dirección y supervisión de un veterinario. Deben realizarse los máximos esfuerzos para llegar al diagnóstico correcto. Este puede incluir estudios de laboratorio y, especialmente, el aislamiento del patógeno y la valoración del grado de sensibilidad.

Debe elegirse la ruta de administración más apropiada, poniendo especial atención en los animales enfermos.

El uso prolongado de antimicrobianos orales genera resistencias, en la microbiota intestinal, con más frecuencia que la administración parenteral del principio activo. No obstante, la administración



parenteral en muchos sistemas de producción, así como en muchas condiciones nosológicas, es prácticamente imposible.

Cuando se use un antimicrobiano, éste debe tener el apropiado espectro de actividad, debe calcularse la dosis más adecuada y su empleo debe prolongarse sólo durante el tiempo necesario.

No deben nunca descuidarse los aspectos básicos de manejo, higiene, alimentación y, cuando sean posibles, medidas de inmunoprofilaxis.

La utilización de antimicrobianos debe documentarse apropiadamente y las cantidades usadas deben concordar con las cantidades prescritas.

Siempre que sea posible, los antimicrobianos deben usarse dentro de los márgenes expresados en el registro. Debiéndose restringir el uso fuera de estos márgenes a situaciones extremas en las que no se disponga de otro producto eficaz; en este caso el veterinario responsable debe exponer, por escrito, las razones de empleo.

El uso de antimicrobianos autorizados debe responder a criterios estrictos de buen manejo y no debe nunca enmascarar prácticas incorrectas. La utilización de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones debe tener en cuenta la presencia de cualquier aditivo en la dieta.

Todos los puntos anteriores deben servir como referencia del *modus operandi* y así poder continuar disponiendo, durante mucho tiempo, del potente arsenal de antimicrobianos indispensable para mantener los niveles de producción dentro de unos márgenes económicamente compatibles, así como garantizar el bienestar de los animales y la seguridad de los consumidores.

Por último, es importante destacar la necesidad de establecer vías efectivas de relación y comunicación entre veterinarios, médicos, granjeros, periodistas y los diferentes eslabones de la cadena alimentaria.

### **Utilización de antimicrobianos en cunicultura**

En la Tabla 1 se resumen los principios activos utilizados para el tratamiento de diferentes enfermedades del conejo. En esta tabla se ha incluido también un apartado de los principios activos que no están específicamente registrados para la enfermedad correspondiente o que no han sido registrados para conejo.



**Tabla 1:** Antimicrobianos activos frente a diferentes enfermedades del conejo y situación legal de los mismos.

Enfermedad	Antimicrobianos eficaces	Antimicrobianos no registrados para la enfermedad	Antimicrobianos no registrados para conejo
<b>Enteropatía</b>	apramicina bacitracina de zinc enrofloxacino neomicina tetraciclinas tiamulina tilosina	enrofloxacino neomicina tetraciclinas tilosina	neomicina tilosina
<b>Colibacilosis</b>	apramicina colistina enrofloxacino gentamicina neomicina	apramicina enrofloxacino gentamicina neomicina	gentamicina neomicina
<b>Clostridiosis</b>	bacitracina de zinc tetraciclinas tiamulina tilosina	bacitracina de zinc tiamulina tilosina	tilosina
<b>Salmonelosis</b>	aminosidina apramicina colistina enrofloxacino gentamicina	aminosidina apramicina enrofloxacino gentamicina	aminosidina gentamicina
<b>Pasteurelisis</b>	clortetraciclina doxiciclina enrofloxacino eritromicina neomicina tilmicosina trimetoprim-sulfamida	doxiciclina eritromicina neomicina tilmicosina trimetoprim-sulfamida	doxiciclina eritromicina neomicina tilmicosina trimetoprim-sulfamida
<b>Estafilococia</b>	estreptomicina oxitetraciclina penicilina trimetoprim-sulfamida	estreptomicina penicilina trimetoprim-sulfamida	estreptomicina penicilina trimetoprim-sulfamida
<b>Coccidiosis</b>	robenidina salinomocina sulfadimetoxina sulfaquinoxalina		

Como puede comprobarse, aplicando la legislación de medicamentos y productos veterinarios, las herramientas terapéuticas en cunicultura son muy limitadas, especialmente en conejos de cebo, donde el periodo de retirada obligatorio de 28 días, limitaría los tratamientos al nido o a los primeros días del engorde. Aún la situación sería más restrictiva si considerásemos las dosis registradas y las dosis utilizadas, o la duración de los tratamientos, ya que cualquier cambio en las posologías registradas implica también periodos de retirada de 28 días o una actualización de dosis por parte del laboratorio propietario del producto.

Esta situación, como el sector ha empezado a ser consciente, requiere de soluciones a corto y medio plazo, soluciones que pasan por el registro de nuevas moléculas o de nuevas indicaciones. En los últimos meses, INTERCUN, ADESCU, veterinarios del sector, varios centros de investigación, diferentes laboratorios y la Agencia Española del Medicamento, han iniciado reuniones de trabajo que



se espera fructifiquen en el registro de diferentes principios activos para cunicultura o en la actualización de indicaciones y de posologías de productos actualmente registrados para conejo.

### Medidas alternativas a los antimicrobianos

La primera medida para minimizar los problemas infecciosos en las granjas de conejo es instaurar una serie de buenas prácticas de manejo. Dentro de estas buenas prácticas debe hacerse hincapié en un buen diseño de las instalaciones, con cuidado especial en minimizar los cambios bruscos de temperatura, evitar altas velocidades del aire circulante, así como permitir la correcta ventilación de la nave.

En segundo lugar deben controlarse las posibles entradas de patógenos: origen de los animales de reposición, vallado perimetral de las instalaciones, pienso y agua de alta calidad microbiológica, y una atención especial al sistema de eliminación de cadáveres.

El tercer punto a considerar, dentro de las medidas generales de prevención, incluiría la implantación de un correcto programa de limpieza y desinfección de material e instalaciones, así como la eliminación de animales sospechosos de estar infectados.

El cuarto punto implicaría la utilización de medidas de estimulación del sistema inmunitario mediante vacunas específicas. En cunicultura sólo están registradas vacunas contra *Pasteurella multocida*/*Bordetella bronchiseptica* y contra enterotoxemia, con inclusión de diferentes cepas de *Clostridium perfringens*, *Clostridium chauvoei* y *Clostridium septicum*. La ausencia de otras vacunas ha llevado a una extensa utilización de autobacterinas, tanto para procesos respiratorios como digestivos. Estas autobacterinas representan una ayuda importante para la prevención de algunas enfermedades importantes del conejo como la pasteurelisis o la colibacilosis.

En avicultura, recientemente se han introducido vacunas muy eficaces contra coccidiosis. La base de estas vacunas puede ser extrapolada fácilmente a la producción de cepas vacunales con *Eimeria* spp. de conejo, que pudieran ayudar al control de los problemas derivados de la coccidiosis. Hemos de tener en cuenta que algunos coccidiostáticos pueden llegar a tener problemas futuros para su utilización.

Creo que es importante remarcar que en muchas ocasiones se confunde el papel que debe jugar cada una de las herramientas anti-infecciosas, ya que es frecuente observar que las vacunas son utilizadas como curativas, en lugar de cómo preventivas, y que los antimicrobianos son utilizados con fines preventivos en lugar de curativos. Estos roles es importante no confundirlos y no intercambiarlos.

Por último, y aunque en otras especies animales se han hecho abundantes estudios y algunos progresos importantes, en cunicultura el papel que pudieran jugar los probióticos Bmicroorganismos vivos capaces de ejercer un papel inhibitor frente a ciertos patógenosB o los prebióticos Baditivos





alimentarios con capacidad inhibitoria directa contra patógenos o potenciadores de la microbiota intestinal beneficiosaB no ha sido muy explorado.

En el catálogo de Veterindustria sólo dos prebióticos se encuentran específicamente registrados para conejos: un producto con mezcla de ácido fórmico y de ácido propiónico y otro producto con mezcla de beta-glucanos y mananos.

El primer producto, considerado un acidificante, actuaría por un doble mecanismo, en primer lugar como controlador de la carga microbiana del pienso, por su capacidad desinfectante, y en segundo lugar por la estimulación de secreciones pancreáticas que favorecerían la digestibilidad de las materias primas del pienso y evitando que algunos componentes lleguen a tramos posteriores del intestino, especialmente ciego, a concentraciones elevadas. A expensas de lo que *a priori* pudiera pensarse, los acidificantes no varían significativamente el pH de tramos medios o distales del intestino cuando son utilizados a dosis compatibles con un precio competitivo del pienso.

El segundo producto también actuaría por un doble mecanismo, los beta-glucanos son capaces de estimular inespecíficamente el sistema inmunitario asociado a la mucosa intestinal y los mananos son capaces de unirse a los mecanismos bacterianos de adhesión a la mucosa intestinal, por lo que actuarían como inhibidores de la colonización intestinal.

El terreno de los probióticos está prácticamente inexplorado en cunicultura aunque se ha analizado el posible efecto beneficiosos de algunas cepas de *Lactobacillus* spp. Buna especie bacteriana que, a diferencia de otros mamíferos y aves, está ausente en el intestino de los conejosB, de *Saccharomyces cerevisiae* Buna levaduraB, de *Bacillus cereus* var. Toyoi Bprobiótico con resultados positivos en cerdos y avesB y de *Enterococcus* spp. Bespecie bacteriana que forma parte de la microbiota normal del conejoB.

Probablemente el terreno de los probióticos y prebióticos requiera un mayor esfuerzo de I+D+i para dotar a la cunicultura de herramientas capaces de reducir la utilización de antimicrobianos para obtener niveles económicamente rentables de producción.

### Conclusiones

A modo de resumen de lo expuesto en el escrito, que esperamos resulte de utilidad para todo el que haya tenido la paciencia de leerlo, queremos remarcar los siguientes puntos:

1. La utilización de antimicrobianos en cunicultura debe hacerse bajo la supervisión de un profesional veterinario, siguiéndose la pauta posológica prescrita.
2. La utilización de antimicrobianos debe hacerse siguiendo las recomendaciones encuadradas en el uso prudente.
3. Es necesario un esfuerzo suplementario por parte del sector productivo, de las asociaciones





que agrupan al sector y de los laboratorios de productos veterinarios para impulsar el registro de nuevos productos y de nuevas aplicaciones para conejos.

4. Deben desarrollarse nuevas vacunas contra procesos respiratorios, digestivos y cutáneos que permitan potenciar el sistema inmunitario de los conejos.
5. Es necesario un análisis más riguroso de posibles probióticos y prebióticos capaces de prevenir procesos entéricos.
6. El seguimiento de las buenas prácticas ha de ser la base para obtener el saldo económico positivo que toda explotación industrial de conejos espera conseguir.

### Bibliografía

ASAHARA T, TAKAHASHI M, NOMOTO K, TAKAYAMA H, ONOUE M, MOROTOMI M, TANAKA R, YOKOKURA T, YAMASHITA N (2003): Assessment of safety of lactobacillus strains based on resistance to host innate defense mechanisms. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 10(1): 169-173.

BARROSO L (2002): La levadura *Saccharomyces cerevisiae* y su influencia en el entorno de los conejos de engorde. *Cunicultura* 158: 285-290.

BENBROOK CM (2001) Quantity of Antimicrobials Used in Food Animals in the United States In: *Proc. 101st Annual Meeting American Society for Microbiology.*

BERNARDEAU M, GUGUEN M, VERNOUX JP (2006): Beneficial lactobacilli in food and feed: long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiol. Rev.* 30(4): 487-513.

CVMP (1995) Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods. *EMEA/CVMP/036/95.*

CVMP (2001) Background paper to the revision of the CVMP guideline on safety evaluation of antimicrobial substances regarding the effects on human gut flora. *EMEA/CVMP/235/01.*

CVMP (2001) Guideline on pre-authorisation studies to assess the potential for resistance resulting from the use of antimicrobial veterinary medicinal products. *EMEA/CVMP/244/01.*

INTERCUN (2003): Borrador del Código de buenas prácticas para explotaciones cunícolas. Boletín de Cunicultura 127: 46-50.

LEE DJ, DRONGOWSKI RA, CORAN AG, HARMON CM (2000): Evaluation of probiotic treatment in a neonatal animal model. *Pediatr. Surg. Int.* 16(4): 237-242.

LINAJE R, COLOMA MD, PEREZ-MARTINEZ G, ZUNIGA M (2004): Characterization of faecal enterococci from rabbits for the selection of probiotic strains. *J. Appl. Microbiol.* 96(4): 761-771.

MATTAR AF, DRONGOWSKI RA, CORAN AG, HARMON CM (2001): Effect of probiotics on enterocyte bacterial translocation *in vitro*. *Pediatr. Surg. Int.* 17(4): 265-268.

OIE (1999) The Use of Antibiotics in Animals - Ensuring the Protection of Public Health. In: *Proc. of European Scientific Conference*, Paris, 24-26 March, 1999.

OGAWA M, SHIMIZU K, NOMOTO K, TAKAHASHI M, WATANUKI M, TANAKA R, TANAKA T, HAMABATA T, YAMASAKI S, TAKEDA Y (2001): Protective effect of *Lactobacillus casei* strain Shirota on Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 infection in infant rabbits. *Infect. Immun.* 69(2): 1101-1108.

ROQUET J (2002): Probióticos y prebióticos: interés en cunicultura. *Cunicultura* 158: 279-283.

VETERINDUSTRIA (2005) Guía de Productos Zoosanitarios 2005-2006. Ed. Pulso Ediciones, S.L. Barcelona, España.