

Evaluación y comparación de la eficacia de tilvalosina y amoxicilina en tratamientos de enteritis bacteriana (disbacteriosis) en pollos de engorde

H. VAN MEIRHAEGHE^{1*}, T. DUGARDIN², S. STOCK², R. RENARD², C. LASA³
Y M. DE GUSSEM³

¹VETWORKS BVBA – Knokstraat 38 – B- 9880 POEKE, Bélgica.

²DEGUDAP BVBA – Sasstraat 8 – B- 8870 IZEGEM, Bélgica.

³Laboratorios Dr.Esteve SA Barcelona, España.

*autor para correspondencia: Hilde.vanmeirhaeghe@vetworks.eu

RESUMEN

Desde la prohibición de los antibióticos promotores del crecimiento en la UE, más de 50% de los tratamientos administrados en pollos de engorde son debidos a problemas intestinales. La enteritis bacteriana (EB) es una de las causas más importantes.

El objetivo del presente estudio es evaluar y comparar la eficacia de tilvalosina y amoxicilina en el control de la enteritis bacteriana (EB) en condiciones de campo en pollos de engorde. En total, 18 naves en 9 granjas participaron en el estudio. Aproximadamente 250.000 de pollos distribuidos en 13 naves fueron tratados durante tres días consecutivos con tilvalosina (Aivlosin®, Alpharma Animal

Health) a una dosis de 5 mg/kg de peso vivo (11 naves, 40 ppm Aivlosin en agua potable) o 3,75 mg/kg (2 naves, 30 ppm Aivlosin en agua potable). El grupo control consistió en 130.000 pollos en 5 naves tratados durante tres días consecutivos con amoxicilina (Octacillin® Eurovet) a una dosis de 20 mg/kg de peso vivo (150 ppm en agua potable). La edad en que se estableció el diagnóstico de EB varió de 13 a 31 días. El primer día de cada prueba D1, el diagnóstico de EB fue por evaluación del índice de consumo de agua/alimento y la necropsia de 10 pollos por nave. Se realizó una evaluación macroscópica de los intestinos para EB, y cada pollo recibió una puntuación de 0 a 4. También se tomó una muestra del intestino para histopatología: evaluación de la salud intestinal en general, puntuación de linfocitos, heterófilos y fusión de vellosidades. Cuatro días después del inicio del tratamiento (D4), 10 pollos fueron evaluados de la misma forma en cada nave.

En promedio, el tratamiento con tilvalosina produjo un 48% de mejoría de la puntuación para EB, o un 37% con amoxicilina. El índice de consumo de agua/alimento se redujo en un 10% con tilvalosina y en un 9% con amoxicilina. Se realizó histopatología para confirmar la puntuación macroscópica de EB. Los resultados de la histopatología demostraron una mejoría después del tratamiento con tilvalosina del 15% (salud intestinal en general), 18% (linfocitos), 32% (heterófilos) y 30% (fusión de vellosidades). Los valores con amoxicilina fueron del 2%, 6%, 20% y 13%, respectivamente.

En conclusión, el presente estudio demuestra que el uso de tilvalosina a una dosis de 3,75 a 5 mg/kg de peso vivo durante tres días produce una mejoría de los síntomas de EB al menos comparable a la del tratamiento con amoxicilina a una dosis de 20mg/kg de peso vivo durante tres días.

Palabras clave: enteritis bacteriana, resistencia BLEE, tilvalosina.

ABSTRACT

Since the ban on antimicrobial growth promoters in EU, more than 50% of treatments given to broilers are because of gut health related problems. Bacterial enteritis is one of the main causes.

The objective of the field trial was to evaluate the *in vivo* efficacy of an alternative antibiotic tylvalosin, compared to amoxicillin, for the control of bacterial enteritis (BE) in broiler chickens. In total 9 farms comprising 18 chicken houses have been involved in a set of trials. Approximately 250,000 birds from 13 houses were treated for three consecutive days with tylvalosin (Aivlosin®, Alpharma Animal Health) at an estimated dose rate of 5 mg/kg live weight (11 houses, 40 ppm Aivlosin® in drinking water) or 3.75 mg/kg live weight (2 houses, 30 ppm Aivlosin® in drinking water). One hundred and thirty thousand birds from 5 houses were kept in control groups treated with amoxicillin (Octacillin, Eurovet®) at an estimated 20 mg/kg live weight (150 ppm in drinking water) for three consecutive days. Ages of diagnosing bacterial enteritis ranged from 13 days up to 31 days. At day 1 of each trial (D1), the birds were evaluated and diagnosed to have bacterial enteritis by evaluating the water/feed ratio, necropsy of 10 birds per house for macroscopic evaluation of bacterial enteritis with a scale of 0 to 4 and/or histological intestinal evaluation of each bird (overall gut health score, lymphocyte score, heterophil score, villus fusion score). Four days after the treatment (D4), birds from each house in the trial were evaluated again.

On average tylvalosin treatment resulted in 48% improvement of macroscopic BE scores, compared to the 37% with amoxicillin. Water/feed ratios were reduced with 10% in tylvalosin groups compared to 9% for the amoxicillin groups. Histology was performed to confirm the macroscopic scoring for BE. The histology results revealed an improvement of 15% (overall gut health), 18% (lymphocyte score), 32% (heterophil score), 30% (villus fusion score) after completing treatment for the tylvalosin groups compared to 2%, 6%, 20% and 13% respectively with amoxicillin.

As a conclusion, this set of field trials demonstrated that tylvalosin at 3.75 to 5 mg/kg live weight for three days offers at least similar improvement of signs of bacterial enteritis as amoxicillin at 20mg/kg for the same period when used as an alternative antibiotic treatment.

INTRODUCCIÓN

Desde la prohibición de los antibióticos promotores del crecimiento en la UE, el control de los problemas intestinales de los pollos de engorde se ha convertido en un reto importante. Las principales causas de estos problemas son la coccidiosis, la enteritis necrótica y, principalmente, la enteritis bacteriana (EB), que produce camas húmedas. El diagnóstico de EB se basa en síntomas clínicos, pérdida de rendimiento, mayor tasa de conversión alimenticia, mayor índice de consumo agua/alimento, y puede confirmarse por evaluación macroscópica del intestino en la necropsia (Teirlynck E. y Degussem M., 2011).

La resistencia antimicrobiana puede producir fracaso terapéutico en animales de producción y pérdidas económicas para el productor avícola. Además, esta resistencia puede pasar a bacterias patógenas humanas y causar posibles problemas terapéuticos en el hombre (Blake et al. 2003; van den Bogaard 1999; Persoons D. 2010). La amoxicilina, una penicilina betalactámica, ha resultado ser muy eficaz para el tratamiento de EB y es el antibiótico más utilizado en Bélgica. A raíz de la preocupación del consumidor en lo que respecta al mayor nivel de resistencia a antibióticos, debido al hecho de que las bacterias intestinales comensales transportan el gen de Betalactamasa de Espectro Extendido, debería evitarse el uso de antibióticos betalactámicos y deberían investigarse tratamientos alternativos. Estudios recientes en cepas de *Clostridium perfringens* procedentes de pollos italianos indican un aumento de la resistencia frente a tilosina y lincomicina (Bano L et al. 2010). La tilvalosina es un nuevo macrólido de segunda generación desarrollado para abordar los problemas causados por cepas bacterianas resistentes a macrólidos. El objetivo de este ensayo fue comparar la eficacia de tilvalosina en el tratamiento de EB con la de un grupo control positivo tratado con amoxicilina.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio participaron nueve granjas de pollos de engorde de Bélgica, con las aves distribuidas en 18 naves, para evaluar la eficacia *in vivo* de tilvalosina frente a EB.

El diagnóstico de EB fue confirmado por el veterinario mediante un sistema de puntuación macroscópico para evaluar la salud intestinal. Este sistema de puntuación macroscópico fue confirmado por histopatología intestinal (Teirlynck E. y Degussem M., 2011). Las edades de las aves para el diagnóstico de enteritis bacteriana oscilaron entre 13 y 31 días.

Aproximadamente 250.000 aves distribuidas en 13 naves fueron tratadas con tilvalosina, y 130.000 aves de las 5 naves restantes se conservaron como grupos de control y se trataron con amoxicilina. La tilvalosina se administró durante tres días consecutivos a una dosis estimada de 5 mg/kg de peso vivo (11 naves, 40 ppm Aivlosin® en agua potable) o 3,75 mg/kg de peso vivo (2 naves, 30 ppm Aivlosin® en agua potable). El grupo control se trató con amoxicilina (Octacillin, Eurovet®) a una dosis estimada de 20 mg/kg de peso vivo (150 ppm en agua potable) durante tres días consecutivos.

El día 1 de cada ensayo (D1) se evaluaron las aves y se diagnosticó enteritis bacteriana evaluando el índice de consumo agua/alimento, efectuando la necropsia de 10 aves por nave para la evaluación macroscópica de enteritis bacteriana con una puntuación de 0 a 4, y evaluando la histología intestinal de cada ave. Al cabo de cuatro días de tratamiento (D4) volvieron a evaluarse las aves de cada nave incluida en el ensayo.

La evaluación histológica se realizó en una muestra de tejido tomada a 3 cm craneales desde la unión ileocecal. Se evaluaron diferentes parámetros: puntuación global de enteritis, puntuación de linfocitos, puntuación de heterófilos, puntuación de fusión de vellosidades. La puntuación global de enteritis (enteritis inespecífica) se evaluó en “perspectiva general de baja intensidad (*low power overview*)” y constituye una combinación de los parámetros puntuados mencionados y de la evaluación de longitud de vellosidades, profundidad de cripta y grosor de la lámina muscular de la mucosa (Teirlynck et al., 2009; Markovic et al., 2009).

El análisis estadístico se realizó con el programa Statistica. Las diferencias pre- y post-tratamiento se evaluaron mediante prueba t de Student y las diferencias entre tratamientos mediante prueba t bilateral.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ambos grupos de tratamiento se evaluaron antes y después del tratamiento en cuanto a mejoría clínica mediante puntuación macroscópica de EB e índice de consumo agua/alimento, así como en cuanto a cambios histológicos en la pared intestinal. Los resultados de la tabla 1 muestran una mejoría media de la puntuación de EB del 48% después del tratamiento con tilvalosina, en comparación con un 37% en las aves control tratadas con amoxicilina. El índice medio de consumo agua/alimento mejoró un 10% en las aves tratadas con tilvalosina y un 9% en las aves tratadas con amoxicilina.

Tabla 1. Puntuación macroscópica de EB, índice de consumo agua/alimento y mejoría porcentual antes y después del tratamiento con tilvalosina o amoxicilina

| | Puntuación macro EB | | índice agua/alim. | |
|--------------------|---------------------|---------|-------------------|---------|
| | antes | después | antes | después |
| Tilvalosina | 1,83 | 0,95 | 1,86 | 1,67 |
| (0,25M aves) | | | | |
| % mejoría | | 48% | | 10% |
| Amoxicilina | 1,625 | 1,025 | 1,74 | 1,59 |
| (0,13M aves) | | | | |
| % mejoría | | 37% | | 9% |

Los resultados histológicos de la tabla 2 muestran una mejoría del 15% (salud intestinal en general), 18% (puntuación de linfocitos), 32% (puntuación de heterófilos), 30% (puntuación de fusión de vellosidades) después de finalizar el tratamiento en los grupos tilvalosina, en comparación con valores del 2%, 6%, 20% y 13% con amoxicilina, respectivamente.

Tabla 2. Evaluación histopatológica antes y después del tratamiento con tilvalosina o amoxicilina: puntuación global de enteritis, puntuación de linfocitos, puntuación de heterófilos, puntuación de fusión de vellosidades

| | Punt. global enteritis | | Punt. linfocitos | | Punt. heterófilos | | Punt. fusión vell. | |
|---|------------------------|---------|------------------|---------|-------------------|---------|--------------------|---------|
| | antes | después | antes | después | antes | después | antes | después |
| Tilvalosina (0,25M aves) % mejoría | 1,82 | 1,55 | 1,77 | 1,45 | 0,73 | 0,5 | 1,36 | 0,95 |
| | | 15% | | 18% | | 32% | | 30% |
| Amoxicilina (0,13M aves) % mejoría | 1,8 | 1,77 | 1,73 | 1,63 | 0,5 | 0,4 | 1,36 | 1,18 |
| | | 2% | | 6% | | 20% | | 13% |

No se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados con tilvalosina y amoxicilina en cuanto a puntuación EB, índice de consumo agua/alimento y parámetros histopatológicos ($p > 0.05$).

Los resultados de este ensayo demuestran que tilvalosina administrada a una dosis de 3,75 a 5 mg/kg de peso vivo durante tres días ofrece una mejoría de los signos clínicos y de la evaluación histológica de la enteritis bacteriana al menos similar a la que ofrece amoxicilina administrada a una dosis de 20mg/kg durante el mismo tiempo cuando es instaurada como antibioterapia alternativa.

A raíz de la creciente preocupación suscitada por la propagación de resistencia antimicrobiana no solo en humanos sino también en animales, los veterinarios y los productores avícolas buscan opciones terapéuticas alternativas. La seguridad del alimento es crucial para el desarrollo de una producción avícola sostenible. Si deseamos salvaguardar la antibioterapia aplicada a animales de producción, debemos explorar nuevas moléculas. Las principales bacterias zoonóticas son: *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* y *Enterococci spp.* Tilvalosina no presenta actividad frente a Enterobacteriaceae y por tanto el riesgo de que influya sobre el desarrollo de resistencia en humanos es limitado. Hasta el año 2004 se había registrado escasa resistencia a macrólidos (Martel et al., 2004), pero estudios recientes realizados en Japón y en Italia (BANO et al., 2010) indican un aumento de la resistencia a tilosina. La tilvalosina es un macrólido de segunda generación con un mecanismo de acción distinto y un perfil de resistencia favorable.

BIBLIOGRAFÍA

BANO L., BACCHIN C., MARCON B., DRIGO I., BONCI M., AGNOLETTI F. (2010) Antimicrobial susceptibility and distribution of tet and erm resistance genes among netB positive and netB negative Clostridium perfringens isolates of chicken origin. Atti della Società Italiana di Patologia Aviaria. WPSA meeting Forlì 2010.

BLAKE, D.P.HILLMAN K., FENLON D.R, and LOW J.C.(2003)Transfer of antibiotic resistance between commensal and pathogenic members of the Enterobacteriaceae under ideal conditions. J. Appl. Microbiol. 95:428–436.

MARKOVIC R, D ŠEFER D, KRSTIC M, PETRUJKIC B. (2009). Effect of different growth promoters on broiler performance and gut morphology. Arch Med Vet 41, 163-169.

MARTEL A, DEVRIESE LA, CAUWERTS K, DE GUSSEM K, DECOSTERE A, HAESBROUCK F. (2004) Susceptibility of Clostridium perfringens strains from broiler chickens to antibiotics and anticoccidials. Avian Pathol Feb:33(1):3-7.

PERSOONS D., DEWULF J., SMET A., HERMAN L., HEYNDRIKX M., MARTEL A. CATRY B., BUTAYE P. and HAESEBROUCK F. (2010) Prevalence and Persistence of Antimicrobial Resistance in Broiler Indicator Bacteria. Microbial drug resistance Volume 16, Number 1, p67-74

TEIRLYNCK E., DE GUSSEM M., DEWULF J, HAESEBROUCK F, DUCATELLE R, VAN IMMERSEEL F (2011) Morphometric evaluation of "dysbacteriosis" in broilers. Avian Pathol. Apr;40(2):139-44.

TEIRLYNCK E. et al (2009)., BJERRUM L, EECKHAUT V, HUYGEBART G, PASMANS F, HAESEBROUCK F, DEWULF J, DUCATELLE R, VAN IMMERSEEL F (2009)., The cereal type in feed influences gut wall morphology and intestinal immune cell infiltration in broilers. B J Nutr, 102, 1453-61.

VAN DEN BOGAARD, A.E., and STOBBERINGH E.E.. (1999). Antibiotic usage in animals: impact on bacterial resistance and public health. Drugs 58:589–607. Volume 16, Number 1: 67-74.