



Reseña

***E. coli* diarrogénicos y comensales en bovinos, implicaciones en la salud y la antibioterapia contemporánea**

Diarrheagenic and Commensal *E. coli* in Cattle, Implications for Health and Current Antibiotherapy

Guillermo Barreto Argilagos*^{ORCID}, Herlinda de la Caridad Rodríguez Torrens*^{ORCID}

* Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Camagüey Ignacio Agramonte Loynaz, Camagüey, Cuba.

Correspondencia: guillermo.barreto@reduc.edu.cu

Recibido: Abril, 2021; Aceptado: Junio, 2021; Publicado: Julio, 2021.

RESUMEN

Antecedentes: *E. coli* diarrogénicas son un problema de salud y económico en la crianza bovina. También participan en la expansión de genes de antibiorresistencia que limitan la antibioterapia actual. **Objetivo.** Resumir la información actualizada relativa a la interacción *E. coli*-bovinos, con énfasis en las diarreas neonatales de terneros y sus implicaciones en la antibioterapia contemporánea. **Desarrollo:** La especie bovina constituye un reservorio por excelencia de *E. coli*. Los seis patotipos diarrogénicos afectan en mayor o menor intensidad a terneros neonatos. Destacan los patotipos ETEC y STEC, el primero provoca los mayores brotes de colibacilosis; el segundo, además es un zoonótico ascendente mundial. Todos los patotipos ocasionan notables pérdidas económicas por morbilidad y mortalidad en estas formas de crianza animal. Tanto las cepas comensales como las diarrogénicas son fuente de antibiorresistencia, potenciada por el uso de antibióticos como promotores del crecimiento en bovinos y dificultan la terapéutica contemporánea. Los probióticos y microorganismos eficientes constituyen opciones alternativas sustentables. **Conclusiones:** todos los patotipos diarrogénicos de *E. coli* provocan diarreas de mayor o menor intensidad en terneros y pérdidas económicas notables. Las cepas comprendidas dentro de STEC son zoonóticas. Tanto las cepas diarrogénicas como las comensales participan en la diseminación de la antibiorresistencia. Fenómeno potenciado por el uso indebido de antibióticos, tanto en la profilaxis como en forma de promotores del crecimiento. Existen opciones alternativas más efectivas y sin sus riesgos colaterales a la salud y al entorno que no comprometen la efectividad de la antibioterapia actual.

Palabras claves: antibiorresistencia, bovinos, *Escherichia coli*, prevención, zoonosis (Fuente: MeSH)

Como citar (APA)

Barreto Argilagos, G., & Rodríguez Torrens, H. (2021). *E. coli* diarrogénicos y comensales en bovinos, implicaciones en la salud y la antibioterapia contemporánea. *Revista de Producción Animal*, 33(2). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e3867>



©El (los) autor (es), Revista de Producción Animal 2020. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Attribution-NonCommercial 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), asumida por las colecciones de revistas científicas de acceso abierto, según lo recomendado por la Declaración de Budapest, la que puede consultarse en: Budapest Open Access Initiative's definition of Open Access.

ABSTRACT

Background: Diarrheagenic *E. coli* creates health and economic issues in cattle raising. It also participates in the spreading of antibioresistance genes that limit current antibiotherapies. **Aim.** To summarize state of the art information in relation to *E. coli*-bovine interaction, especially on neonatal calf diarrhea, and its implications in current antibiotherapy. **Development:** Bovines constitute an excellent reservoir of *E. coli*. The six diarrheagenic patotypes affect neonate calves to a greater or lesser degree. ETEC and STEC stand out among them; the former causes the greatest outbreaks of colibacillosis, and the latter is also a world growing zoonotic agent. Every patotype causes remarkable economic losses due to morbidity and mortality in these forms of animal breeding. Both commensal and diarrheagenic strains are sources of antibioresistance, which is enhanced by antibiotic use as growth promoters in cattle, thus jeopardizing current therapeutics. Probiotics and efficient microorganisms are sustainable alternatives. **Conclusions:** All the diarrheagenic patotypes of *E. coli* cause diarrhea in calves to a greater or lesser degree, along with significant economic losses. STEC strains are zoonotic. Both diarrhoeal and commensal strains participate in the spreading of antibioresistance, which is triggered by inappropriate antibiotic use for treatment or as growth promoters. There are other more effective alternatives, without associated risks to health and the environment, which do not compromise the effectiveness of current antibiotherapy.

Keywords: antimicrobial resistance, bovines, *Escherichia coli*, prevention, zoonosis (Source: MeSH)

INTRODUCCIÓN

Pocos microorganismos han acaparado la atención de investigadores e instituciones científicas como lo ha hecho *Escherichia coli*. Y lo ha logrado a lo largo de 136 años con un protagonismo totalmente antagónico que aún confunde en la actualidad. En un extremo de la balanza destaca su participación como comensal en la microbiota intestinal; el miembro prominente dentro de los representantes anaerobios facultativos de todos los animales de sangre caliente. Del otro lado, su desempeño como patógeno intestinal (*intestinal pathogenic E.coli* -IPEC) y extra intestinal (*extraintestinal pathogenic E. coli* -ExPEC) (Ramos *et al.*, 2020; Barreto, Rodríguez y Campal, 2020a).

La dualidad es válida, aunque nunca debe interpretarse de forma absoluta. Las cepas no diarrogénicas, presentes en la microbiota intestinal de todas las especies animales destinadas a la producción de alimentos, tienen una participación creciente en la difusión de genes de antibiorresistencia a humanos (Ahmed *et al.*, 2019). Aunque se ha enfatizado en las aves, los bovinos también desempeñan un rol destacado al respecto (Hang *et al.*, 2019). Subestimar las variantes diarrogénicas (DEC), muchas zoonóticas, ha sido, y es, un lamentable error (Ryu *et al.*, 2020; Barreto *et al.*, 2020a; Barreto *et al.*, 2020b). Muchas *E. coli* extraintestinales patógenas a humanos, responsables desde infecciones del tracto urinario (UTI –del inglés *urinary tract infections*) hasta meningitis neonatales, tienen como reservorio al ganado vacuno (Nielsen *et al.*, 2020).

Durante alrededor de 10 000 años la especie bovina ha sido la principal fuente de carne y leche para la humanidad. Tan largo período ha propiciado que devenga en importante reservorio de patógenos causales de enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) entre los que destaca el patotipo de *E. coli* productor de toxina Shiga (STEC) (Sapountzis *et al.*, 2020). Al mismo tiempo, la casi totalidad de las variantes IPEC sobresalen entre los agentes productores de diarreas neonatales en terneros. Su impacto negativo se acrecienta en las primeras semanas de vida. Etapa caracterizada por una elevada morbilidad y mortalidad, retardo en el crecimiento e incremento en las pérdidas económicas por concepto de tratamientos, entre otros (Awad *et al.*, 2020).

Visto así, aquella balanza a la que se hizo alusión en el primer párrafo no guarda equilibrio. *A priori*, el mayor peso se organizó en el extremo negativo, dejando en el platillo opuesto un lugar exclusivo a incertidumbres. ¿Resta algo positivo a esta historia? Por supuesto, pero depende de quienes organizan y rigen estos sistemas de producción.

Esta breve reseña tiene como objetivo resumir la información actualizada relativa a la interacción *E. coli* – bovinos, con énfasis en las diarreas neonatales de terneros y sus implicaciones en la antibioterapia contemporánea.

DESARROLLO

Una aclaración previa

La información concerniente a la taxonomía de *E. coli* es muy abundante. A ello ha contribuido su impacto negativo en la salud humana y animal, pese a formar parte destacada de su microbiota intestinal (Ramos *et al.*, 2020). Motivo este último por el que se le eligió como indicador por excelencia para establecer la posible contaminación fecal del agua y los alimentos. No obstante, los años transcurridos, la propuesta de Nataro y Kaper (1998) continúa de referente para cualquier aproximación a esta enterobacteria y su patogenia. La presente reseña solo puntualizará algunos detalles cruciales para quienes investiguen los nexos entre bovinos, esta prolífera especie bacteriana y sus consecuencias en terneros y humanos.

E. coli, aspectos morfológicos y bioquímicos

Escherichia coli es la especie tipo del género, el cual comprende a otras cuatro (*Escherichia blattae*, *Escherichia fergusonii*, *Escherichia hermannii* y *Escherichia vulneris*) sin su trascendencia epidemiológica (Barreto, 2007). Se presenta en forma de cocobacilos pequeños, gramnegativos, anaerobios facultativos, oxidasa negativos (Edwards y Ewing, 1972), móviles (*swimming* –movilidad individual por flagelación peritrica; o *swarming* –desplazamiento colectivo regulado por *quorum-sensing*) o inmóviles (Swiecicki, Sliusarenko y Weibel, 2013). Si bien la capacidad de fermentar la lactosa es un carácter predominante y se aprovecha en los esquemas bioquímicos para su identificación presuntiva, existen excepciones. La más divulgada es la que caracteriza al patotipo enteroinvasivo (enteroinvasive *E. coli* –EIEC) que comprende

cepas con un fenotipo similar a *Shigella* spp. de una patogenicidad variable en terneros y elevada virulencia en humanos (Barreto, 2007; Awad *et al.*, 2020).

La fermentación (o no) de determinados carbohidratos ha sido una vía empleada en muchos laboratorios de modestos recursos en un intento por aproximarse a variantes diarrogénicas de *E. coli* patógenas a humanos y a animales. Un ejemplo lo constituye la fermentación de sorbitol, rafinosa y dulcitol, junto a la descarboxilación de los aminoácidos lisina, arginina y ornitina, para confirmar el carácter verotoxigénico en cepas aisladas de ganado vacuno (o alimentos de ese origen) o humanos. Por lo general, las cepas de *E. coli* O26 no fermentadoras de ramnosa corresponden al patotipo STEC (shigatoxigénico – también designado *Shiga like Toxin E. coli*) (Gebregiorgis y Tessema, 2016). La adición de adonitol (0,2 %) al medio Agar Citrato de Simmons (Pohl *et al.*, 1984) le convirtió en una herramienta sencilla para la detección de ETEC K99⁺ (actualmente, ETEC F5⁺) al formar colonias mucoides amarillas típica. Esta variante que posibilitó los primeros reportes de cepas con ese fenotipo, productoras de diarreas neonatales en terneros en Camagüey (del Risco y Barreto, 1988).

Se trata de técnicas muy laboriosas y no siempre precisas, por lo que los aislados con biotipo de *E. coli* requerían de su confirmación serológica. Otra variante trabajosa, lenta y con una complejidad que requería de un personal experimentado para su ejecución. Se sustentaban en la determinación de antígenos somáticos (O), flagelares (H) y capsulares (K). Con el tiempo se redujo a la detección de antígenos fimbriales (F5, F17 y F41) propios de ECET diarrogénicas en terneros (Barreto, 2007). Paralelamente, se introdujeron pruebas biológicas para la confirmación de enterotoxinas, muy agresivas para los animales de laboratorio utilizados. Tantas limitantes condujeron a que, desde finales del pasado siglo, se abogue por el empleo de ensayos de tipo molecular para este diagnóstico (Mutkar *et al.*, 2015). Lamentablemente, subsisten laboratorios en los que la variante bioquímica es su única opción.

Patotipos enteropatógenos de E. coli

Las variantes diarrogénicas de *E. coli* se distribuyen en seis patotipos, atendiendo a los factores de virulencia del agente y el nivel de daño provocado en el hospedero. Los mismos son: enterotoxigénico (ETEC), enteropatógénico (EPEC), shigatoxigénico (STEC), enteroinvasivo (EIEC), enteroagregativo (EAEC) y enteroadherente (EAdEC –[también designado DAEC-diffusely adherent *E. coli*]) (Awad *et al.*, 2020).

En esta clasificación, el patotipo STEC incorpora al subgrupo EHEC (enterohemorrhagic *E. coli*), que por su trascendencia había figurado como patotipo independiente en clasificaciones anteriores (Barreto, 2007; Andrade *et al.*, 2012; Awad *et al.*, 2020). En ese momento, como patotipo EHEC, incluía a cepas productoras de verotoxinas (verotoxigenic *E. coli* –VTEC) (Karmali *et al.*, 1985) que, en la actualidad también pertenecen al patotipo STEC. Tanto EHEC como VTEC tienen un rol destacado en la patogenia del binomio bovinos – humanos, por lo que serán reiterativos en esta reseña sin que se reitere su actual subordinación a STEC.

Tras estas obligadas precisiones vale destacar que ETEC es el patotipo hegemónico en las diarreas neonatales en terneros, muy en particular en los cuatro primeros días de vida (Andrade *et al.*, 2012). El éxito de estas cepas para la infección y ulterior desarrollo del síndrome diarreico se asocia a su amplio arsenal de atributos de virulencia. En primer lugar, la presencia de fimbrias diversas que posibilitan la adhesión a receptores en el intestino delgado del hospedero. Aunque prevalece la F5 no puede obviarse la participación de F17 y F41. El logro de este paso propicia la colonización y, una vez alcanzado el *quorum* requerido, la liberación de toxinas responsables de las diarreas. Las mismas pueden ser de dos tipos: termolábiles (LT) y termoestables (STa y STb) (Ramos *et al.*, 2020).

La participación de los restantes patotipos en el síndrome analizado es contradictoria. Algunos investigadores los refieren en aislamientos tanto de animales sanos como diarreicos (Awad *et al.*, 2020). No obstante, STEC, aunque puede estar en heces de animales sanos, con frecuencia ejerce su patogenia a través de toxinas tipo Shiga (Stx1 y Stx2). En tanto EPEC y EHEC, con mecanismos de patogenicidad similares, afectan a terneros de dos a ocho semanas, muy en particular durante la cuarta (Awad *et al.*, 2020). La adhesión, mediada por una proteína (intimina -*intimin*), conlleva a la destrucción del ápice de las microvellosidades intestinales (*attaching and effacing* –AE), daño que provoca las diarreas (Nataro y Kaper, 1998; Andrade *et al.*, 2012).

Desde los 80 del pasado siglo *E. coli* O157:H7, un serotipo perteneciente a EHEC, acaparan la atención mundial. Posee carácter zoonótico demostrado, e hizo su aparición simultánea nada menos que en Estados Unidos y Canadá (Barreto *et al.*, 2007). Posteriormente, se expandió por Europa y desde entonces figura entre los enteropatógenos priorizados en los controles de calidad a los alimentos, en particular los cárnicos molidos de origen bovino destinados a la producción de hamburguesas (Ramos *et al.*, 2020). Al igual que otras EHEC figura en la microbiota de bovinos sanos y se acumula en sus heces. Por diversas vías puede contaminar la leche, el agua, los vegetales, etc. (Nobili *et al.*, 2017).

Las cepas propias del patotipo STEC son capaces de sobrevivir y persistir en el tracto gastrointestinal del ganado y así evadir sus mecanismos inmunológicos. La interacción con la microbiota intestinal puede favorecer o limitar su persistencia en el hospedero, un campo que el vale la pena investigar con una mayor profundidad (Sapountzis *et al.*, 2020). Dada su validez para el control de enteropatógenos como los analizados se retomará más adelante.

Debido a la elevada tasa de transferencia de genes de patogenicidad en *E. coli*, con frecuencia se aíslan cepas STEC con plásmidos en los que a la información para Stx1 y Stx2 se suma la correspondiente a intimina (*eae*) y a una potente hemolisina (*hlyA*). A estos híbridos se les denomina AESTEC (*attaching and effacing* STEC) (Thiry *et al.*, 2017). Pueden presentarse tanto en terneros sanos como diarreicos, así como en ganado bovino destinado a la producción de carne o de leche. Todos actúan como reservorios y fuentes de transmisión para humanos a los que provocan desde colitis hemorrágica hasta síndrome urémico hemolítico (Awad *et al.*, 2020).

La captación de plásmidos foráneos en *E. coli* ha conllevado a diversos híbridos como el mencionado, fenómeno que complica el estudio epidemiológico, así como la clasificación taxonómica en patotipos. Además del descrito, se han reportado asociaciones ETEC/STEC y ETEC/EPEC en porcentajes del 14,7 % y 2,7 %, respectivamente. Estas combinaciones atípicas son más comunes en crías bufalinas (Awad *et al.*, 2020).

La elevada transferencia de genes en *E. coli*, además de lo señalado, ha contribuido a que esta especie desempeñe un papel destacado en la transmisión de antibiorresistencia, un fenómeno que alarma desde el pasado siglo al punto de identificársele como “la epidemia silente del siglo XX” (Oliva y Baez, 2019). Los bovinos, como reservorios de estas entidades enteropatógenas, desempeñan un papel destacado en su mantenimiento y expansión.

La interrelación E. coli - bovinos y la expansión de la antibiorresistencia

La presencia de antibiorresistencia en las bacterias comensales de la microbiota intestinal es algo que, además de frecuente, va en aumento. Un incremento que es dual: cantidad de bacterias; extensión de la poli-resistencia. Fenómeno compatible a esa pequeña bola de nieve que en el descenso de la montaña origina un alud. Símil nada exagerado cuando el análisis se centra en los sistemas de producción animal destinados a garantizar alimentos a la población humana. Las especies contempladas (vacunos, cerdos, aves), lejos de excepción, más bien constituyen un ejemplo del problema y la cadena alimentaria su principal vía de transmisión a los consumidores (Ramos *et al.*, 2020).

Esta realidad es fruto de la continua exposición a los antibióticos de que han sido objeto los animales durante más de medio siglo. Lo mismo en concentraciones subletales para promover el crecimiento que con fines profilácticos (Barreto, Rodríguez y Barreto, 2016a, b). Lo primero ya cuenta con restricciones internacionales, que no siempre se cumplen. La segunda variante se aplica de forma excesiva en la prevención de enfermedades que no ocurrirían si se evitaran sus causas. Para ambos fines existen múltiples opciones sustentables libres de los efectos adversos de estos antimicrobianos (Belookov *et al.*, 2019; Barreto *et al.*, 2017; Barreto *et al.*, 2020a; Barreto *et al.*, 2020b).

E. coli, por su cuantía a nivel intestinal, su sorprendente adaptabilidad a los medios más diversos y la capacidad para aceptar genes foráneos, sobresale tanto entre los comensales antibiorresistentes como en la transmisión y diseminación de dicha resistencia (Ramos *et al.*, 2020). Aspectos, estos últimos, favorecidos por la presencia en su genoma de elementos genéticos móviles (integrones, plásmidos y transposones) (Schrijver *et al.*, 2018; Wyrsh *et al.*, 2019). En tal sentido destacan las cepas con espectro extendido de β -lactamasa (BLEE), capaces de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos (European Centre for Disease Prevention and Control -ECDC, 2018). La presencia de *E. coli* BLEE⁺ se ha reportado en Cuba en aislamientos de aves (Baez *et al.*, 2021). Experiencia que debería extenderse a bovinos al ser reservorios de patotipos de esta enterobacteria patógenos a humanos y portadoras

de genes de resistencia a antimicrobianos cruciales en la terapia de los mismos (Coppola *et al.*, 2020).

En Alemania se confirmó la circulación de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación en el 70 % de las granjas de ganado vacuno y el 85 % de las destinadas a producción de leche (Hille *et al.*, 2017). Se trata de un problema al que no escapa el resto de Europa. Más de la mitad de los aislamientos analizados en 2018 resultaron resistentes al menos a un tipo de antibiótico y una jerarquía que, de mayor a menor, fue: aminopenicilina, fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos. El mismo reporte acredita que *E. coli* destacó tanto en su tolerancia a los antimicrobianos como en el número de muertes ocasionadas (ECDC, 2018).

Por su parte, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (*European Food Safety Authority* - EFSA) informó de la preocupación creciente en torno a las elevadas proporciones de aislamientos de *Salmonella*, *Campylobacter* y *E. coli* con una sensibilidad reducida ante las fluoroquinolonas (EFSA, 2019).

En el contexto americano Estados Unidos, desde hace años, refiere el incremento de cepas con estas características (Schrijver *et al.*, 2018). Latinoamérica tampoco ha sido refractaria a lo descrito; dos gigantes suramericanos en la producción de carne de res así lo testifican. En 2017 se publicó el primer reporte de *E. coli* portadoras de genes de resistencia a antibióticos de uso humano en Uruguay (Umpiérrez *et al.*, 2017). Tres años más tarde se reiteró el tema, en esa ocasión de forma más alarmante pues el problema ya incluía a los antibióticos críticos de máxima prioridad para personas (Coppola *et al.*, 2020). En Argentina, los estudiosos del tema refieren una situación similar (González *et al.*, 2019).

En Cuba, durante una investigación encaminada a evaluar la antibiorresistencia en aislados realizados de alimentos, se confirmó que el 62,1 % lo eran al menos a un antibiótico. *E. coli* y *V. cholerae* sobrepasaban el 50% de resistencia a tetraciclina y ampicilina. Los mayores porcentajes de cepas no sensibles a los antimicrobianos testados se obtuvieron en los aislados de carnes y productos elaborados con las mismas entre los que figuraban los de origen bovino (Puig-Peña *et al.*, 2020). Único reporte nacional de lo analizado; pese al papel de los derivados vacunos no se individualizan ni en ninguno de los espacios del artículo.

Como colofón de tópico podría destacarse que las quinolonas, la colistina y las cefalosporinas de tercera generación tienen como denominador común su prioridad en la terapia antimicrobiana humana. De ahí que cualquier forma de resistencia en las bacterias diana deviene en una preocupación mundial que reclama vigilancia constante y soluciones inmediatas.

¿Se puede prescindir de promotores del crecimiento en la producción bovina?

Se asume como promotor del crecimiento a las sustancias que, sin ser nutrientes, incrementan la eficiencia en la conversión de los alimentos, ganancia media diaria, calidad de las canales o incremento en la producción de leche de los animales. Los más comúnmente utilizados en terneros se clasifican en cinco grupos: aditivos nutricionales, implantes hormonales, hormonas de crecimiento (BTS - del inglés *Bovine Somatotropine*), agentes β -agonistas y probióticos. Desde el pasado siglo se ha publicado una detallada información de cada una de estas variantes, sus ventajas y limitaciones (Herago y Agonafir, 2017). En consideración al objetivo de esta propuesta solamente se abundará en los aditivos nutricionales, con particular énfasis en los antibióticos, y los probióticos.

En un sentido amplio, un aditivo nutricional es aquella sustancia que se incorpora al alimento con dos fines: a) cubrir determinadas necesidades del animal, b) incrementar su resistencia a enfermedades (Abd-Elhakeem *et al.*, 1998). Existen múltiples candidatos en este rubro. Desde la primera mitad del pasado siglo destacan los antibióticos (en concentraciones sub-letales), los ácidos orgánicos y determinadas enzimas (Barreto *et al.*, 2017; Herago y Agonafir, 2017). A continuación, se resumirán algunos aspectos cruciales de los primeros.

Los antibióticos como promotores de crecimiento

Aunque desde mediados de los 40 del siglo XX ya se conocían las propiedades estimuladoras en el crecimiento animal de algunos antibióticos, su incorporación a la dieta de terneros, como aditivos nutricionales, no tuvo arraigo hasta los años 50. La decisión partió de una hipótesis: “los antibióticos, al eliminar los microorganismos indeseables (y sus toxinas) en el tracto digestivo de los animales, propician un ambiente favorable a las mucosas intestinales y con ello una absorción más eficiente de los nutrientes”. A partir de ese momento esta práctica se asumió como componente esencial de las producciones bovinas (Kertz *et al.*, 2017).

De enero de 1957 a diciembre de 1976 se publicaron 150 artículos entre Estados Unidos y Canadá en los que se abordaba el impacto de los antibióticos en la producción de terneros y ganado lechero en general desde el punto de vista fisiológico, genético e inmunológico (Kertz *et al.*, 2017). Lamentablemente, la extensa cadena de éxitos tenía tres sesgos importantes: su efecto en la generación de cepas antibiorresistentes (comensales y/o patógenas de tránsito); las consecuencias de las mismas en los consumidores y el entorno en general (Barreto *et al.*, 2016a). Algo que se confirmaría posteriormente.

A lo largo de más de medio siglo, tan “exitosa práctica” contribuyó a reducir la eficacia de los antimicrobianos destinados a la salud humana y animal debido a la generación de bacterias resistentes. Las primeras señales de alarma ocurrieron a mediados de los 60, cuando se constató que las cepas de *Salmonella* causales de brotes de enfermedades transmitidas por alimentos en el Reino Unido presentaban una poli-resistencia inusual. La gravedad del hecho dio lugar a la

creación de una comisión encargada de analizar el caso (*The Swann Committee*). La misma recomendó, entre otras, restringir el uso de antibióticos como aditivos en la dieta animal; solo emplear aquellos que no tuvieran aplicación (o fuera muy reducida) en la terapéutica humana y de los propios animales. También enfatizaba en que algunos, como el Tylosin, solo podrían emplearse bajo una prescripción oficial (Edqvist y Pedersen, 2002).

Desgraciadamente, como de forma irónica destacan Edqvist y Pedersen (2002), *la subsecuente acción se convirtió en inacción; las conclusiones en diluciones*. La Unión Europea aprobó el uso de macrólidos (Tylosin y Spiramycin) como promotores del crecimiento. Decisión influida por presiones de la poderosa industria farmacéutica y la comunidad de productores animales, de una parte, y una concepción científica errónea (y muy oportuna, por cierto), de la otra. Según Walton (1988), “el uso de antibióticos en concentraciones sub-letales o sub-inhedoras, no constituía una presión suficiente para generar respuestas de resistencia en bacterias”. La amplia resistencia a los macrólidos constatada en enterobacterias en los años posteriores (Edqvist y Pedersen, 2002; Tang *et al.*, 2019) bastaría para refutar dicha teoría, pero no lo ha sido.

A finales del siglo XX la Organización Mundial de la Salud convocó a un encuentro para evaluar las consecuencias generadas por esta variante. En sentido general se arribó a una escalofriante conclusión: “la magnitud del impacto en la medicina y la salud pública del uso de antimicrobianos en la producción animal se desconocía”. Aquella incertidumbre obligó a recomendar su sustitución por promotores del crecimiento más seguros (WHO, 1997).

Pasarían aún algunos años para que se adoptaran decisiones más rigurosas. En 1999 la Unión Europea (UE) decretó la suspensión de esta práctica, de forma parcial. Luego, a partir de enero de 2006, lo estableció de forma absoluta (*US Government Accountability Office*, 2011; Maron, Smith y Nachman, 2013). Pese a la justificada decisión, existen productores —en especial en países en vías de desarrollo, aunque no los únicos— que la desatienden (Maron *et al.*, 2013; Van *et al.*, 2020).

Una aproximación bastante real de lo que acontece en el mundo luego de lo dictaminado por la UE en 2006 se recoge en la propuesta de Maron *et al.* (2013), incluidas las justificantes para hacerse de la vista gorda con amparos legales. Algo anticipado en otra célebre ironía de Edqvist y Pedersen (2002): *antimicrobianos como promotores del crecimiento: resistencia al sentido común*.

Opciones alternativas a los antibióticos como promotores de crecimiento

Las tecnologías contemporáneas para la producción animal no siempre valoran aspectos cruciales de su fisiología. Al no adaptarse con frecuencia a los cambios nutricionales y de entorno a los que se les somete resultan diana de entidades patógenas, tanto entéricas como respiratorias. Los diversos patotipos de *E. coli*, previamente analizados, son una prueba al respecto. Además de enfermarles, disminuyen su productividad y ocasionan cuantiosas pérdidas económicas. Se trata

de un fenómeno que se puede revertir. No con antibióticos como terapéuticos o profilácticos; mucho menos como promotores de salud y crecimiento. (Belookov *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2019).

Los terneros al nacer carecen de un sistema inmune maduro, por lo que dependen de la protección pasiva que reciben a través del calostro. Con esta única defensa a su favor deben enfrentar el cambio de un ambiente estéril, propio del útero materno a un entorno cargado de microorganismos, muchos patógenos. Estos microorganismos, los adquiridos a través de la lactancia materna y otros alimentos ofertados, van a iniciar la conformación de su microbiota intestinal. Es un momento de inflexión crucial: a) el idóneo para la instauración de enteropatógenos. b) El propicio para ayudar a la conformación de una microbiota adecuada y estable con opciones del tipo probiótico (Al-Shawi *et al.*, 2020), o mezclas microbianas compatibles (*efficient microorganisms* -EM) (Belookov *et al.*, 2019; Rodríguez *et al.*, 2021). El resultado final está en manos de los productores.

A lo anterior vale añadir que los terneros neonatos tampoco son rumiantes funcionales. Es preciso alimentarles como monogástricos. La dieta líquida garantiza la mayor parte de su nutrición hasta el momento del destete, momento a partir del que comienzan a consumir suficiente dieta seca para propiciar el desarrollo del rumen. La variante líquida es la mejor vía para la incorporación de probióticos o EM, mezclados con los nutrientes previo al consumo, o usándolos para su fermentación antes de ofertarlos a los animales (Missotten *et al.*, 2015). La segunda modalidad, además de resultar más económica, incrementa la calidad y los niveles proteicos del nutriente, su digestibilidad, mantiene en equilibrio la microbiota intestinal, estimula las respuestas inmunes protectoras a ese nivel, limita la adhesión de enteropatógenos y mejora los parámetros de salud del animal (Rodríguez *et al.*, 2021).

El destete impone un reto casi tan drástico a los terneros como el acontecido luego del nacimiento. El cambio radical a una dieta seca puede conllevar a daños en las microvellosidades intestinales. Lesiones que pueden resultar irreparables o no en dependencia de las medidas zootécnicas que se adopten. Entre las mismas resulta muy positivo lo sugerido anteriormente, en aras de estabilizar la microbiota alterada (Alayande, Aiyegoro y Ateba, 2020).

Un ejemplo ilustrativo de lo expuesto se propone a continuación. Tuvo como objetivo evaluar el efecto probiótico de *Saccharomyces cerevisiae* en terneros destetados de la raza Siboney de Cuba (5/8 Holstein, 3/8 Cebú) con una edad promedio de 180 días. Para ello se les ofertó caña molida *ad libitum* y 100 mL de cultivo líquido de *S. cerevisiae* var C-40 (1.3×10^8 ufc/g) mezclado / kg de Norgold / por animal. La incorporación de la conocida levadura a esta dieta convencional posibilitó el logro de animales con una ganancia de peso superior en 10 kg ($p < 0,05$) a los del grupo control; la ganancia media diaria también fue mayor (más de 100 g/animal/día) (Delgado, Barreto y Rodríguez, 2019). Quizás, la fermentación de los nutrientes con *S. cerevisiae* durante 24-48 horas, previo a ofertarse a los terneros, hubiera redundado en resultados mejores aún.

CONCLUSIONES

La especie bovina constituye un reservorio por excelencia de *E. coli*. Todos sus patotipos provocan diarreas de mayor o menor intensidad en terneros neonatos y notables pérdidas económicas; STEC es un zoonótico ascendente mundial. Las cepas comensales y las correspondientes a patotipos diarrogénicos son fuente de antibiorresistencia, potenciada por el uso de antibióticos como promotores del crecimiento y dificultan la terapéutica contemporánea tanto en terneros como en humanos.

REFERENCIAS

- Abd El-Hakeam, A. A., Abd El-Moty, A. K. I., El-Feel, F. M. R., & Abu-Elawa, M. (1998). Reproductive performance of buffalo and Friesian calves as affected by flavomycin growth promoter. *Egyptian Journal of Animal Production*, 35(1), 55. <https://doi.org/10.21608/ejap.1998.112568>
- Alayande, K. A., Aiyegoro, O. A., & Ateba, C. N. (2020). Probiotics in animal husbandry: applicability and associated risk factors. *Sustainability*, 12(3), 1087. <https://doi.org/10.3390/su12031087>
- Al-Shawi, S. G., Dang, D. S., Yousif, A. Y., Al-Younis, Z. K., Najm, T. A., & Matarneh, S. K. (2020). The potential use of probiotics to improve animal health, efficiency, and meat quality: A Review. *Agriculture*, 10(10), 452. <https://doi.org/10.3390/agriculture10100452>
- El-Sayed Ahmed, M. A. E. G., Zhong, L. L., Shen, C., Yang, Y., Doi, Y., & Tian, G. B. (2020). Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). *Emerging microbes & infections*, 9(1), 868-885. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133>
- Andrade, G. I., Coura, F. M., Santos, E. L., Ferreira, M. G., Galinari, G. C., Facury Filho, E. J., de Carvalho, A. U., Lage, A. P., & Heinemann, M. B. (2012). Identification of virulence factors by multiplex PCR in *Escherichia coli* isolated from calves in Minas Gerais, Brazil. *Tropical animal health and production*, 44(7), 1783-1790. <https://doi.org/10.1007/s11250-012-0139-8>
- Awad, W. S., El-Sayed, A. A., Mohammed, F. F., Bakry, N. M., Abdou, N. E. M., & Kamel, M. S. (2020). Molecular characterization of pathogenic *Escherichia coli* isolated from diarrheic and in-contact cattle and buffalo calves. *Tropical Animal Health and Production*, 52(6), 3173-3185. <https://doi.org/10.1007/s11250-020-02343-1>
- Baez Arias, M., Espinosa, I., Collaud, A., Miranda, I., Montano Valle, D. D. L. N., Feria, A. L., Hernández-Fillor, R. E., Obregón, D., Alfonso, P., & Perreten, V. (2021). Genetic

- Features of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* from Poultry in Mayabeque Province, Cuba. *Antibiotics*, 10(2), 107. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020107>
- Barreto Argilagos, G. (2007). *Escherichia coli*, últimos 122 años. *Revista de Producción Animal*, 19(2 Número Especial), 55-67.
- Barreto Argilagos, G., Rodríguez Torrens, H., & Barreto Rodríguez, H. (2016a). Comportamiento in vitro de *Escherichia coli* enterotoxigénica ante concentraciones crecientes de cobre. *Revista de Producción Animal*, 28(1), 39-43. <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/14>
- Barreto Argilagos, G., Rodríguez Torrens, H., & Barreto Rodríguez, H. (2016b). Antibiorresistencia en *Escherichia coli* enterotoxigénica inducida in vitro con cobre. *Revista de Producción Animal*, 28(1), 34-38. <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/15>
- Barreto Argilagos, G., Bidot Fernández, A. I., Rodríguez Torrens, H. D. L. C., & Delgado Fernández, R. (2017). Microorganismos autóctonos multipropósito en las producciones caprinas. http://rediuc.reduc.edu.cu/jspui/bitstream/123456789/1097/1/Microorganismos_autoctonos_multiproposito.pdf
- Barreto Argilagos, G., Rodríguez Torrens, H., & Campal Espinosa, A. (2020). Cuatro elementos contribuyen a que la colibacilosis porcina persista en Camagüey. *Revista de Producción Animal*, 32(3). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e3550>
- Barreto Argilagos, G., Rodríguez Torrens, H., Vázquez Montes de Oca, R., & Junco Pichardo, Y. (2020). Mortalidad por colibacilosis y salmonelosis en crías y precebas porcinas en una unidad especializada. *Revista de Producción Animal*, 32(1). <https://revistas.reduc.edu.cu/index.php/rpa/article/view/e3408>
- Belookov, A., Belookova, O., Zhuravel, V., Gritsenko, S., Bobyleva, I., Ermolova, E., Ermolov, S., Matrosova, Y. V., Rebezov, M., & Ponomarev, E. (2019). Using of EM-technology (effective microorganism) for increasing the productivity of calves. *International Journal of Engineering and Advanced Technology*, 8(4), 1058-1061. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39695019>
- Coppola, N., Freire, B., Umpiérrez, A., Cordeiro, N. F., Ávila, P., Trenchi, G., Castro, G., Casaux, M. L., Fraga, M., Zunino, P., Bado, I., & Vignoli, R. (2020). Transferable resistance to highest priority critically important antibiotics for human health in *Escherichia coli* strains obtained from livestock feces in Uruguay. *Frontiers in veterinary science*, 7, 940. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.588919>

- Fernández, R. D., Argilagos, G. B., & Torrens, H. R. (2019). Empleo de *Saccharomyces cerevisiae* como tecnología para incrementar la ganancia de peso de terneros. *Avances*, 21(1), 117-128. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6789900>
- Del Risco, Y. & Barreto, G. (1988). Estudio preliminar de cepas de *E. coli* asociadas a síndrome diarreico en terneros, mediante seroaglutinación y siembra en agar citrato de Simmons suplementado con adonitol (0,1%). *Rev. Prod. Anim.* 4(2), 129-133.
- Edwards, P. R., & Ewing, W. H. (1972). *Identification of Enterobacteriaceae* 3rd edition Minneapolis: Burgess. Publishing Company.
- ECDC. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017; ECDC: Stockholm, Sweden, 2018.
- Edqvist, L. E., & Pedersen, K. B. (2002). Antibiotics as growth promoters: resistance to common sense. The precautionary principle in the 20th century: late lessons from early warnings, 100-110.
- Authority, E. F. S. (2019). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. *Efsa Journal*, 17(2). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5598>
- Gebregiorgis, A., & Tessema, T. S. (2016). Characterization of *Escherichia coli* isolated from calf diarrhea in and around Kombolcha, South Wollo, Amhara Region, Ethiopia. *Tropical animal health and production*, 48(2), 273-281. <https://doi.org/10.1007/s11250-015-0946-9>
- Pasayo, R. A. G., Sanz, M. E., Padola, N. L., & Moreira, A. R. (2019). Phenotypic and genotypic characterization of enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from diarrheic calves in Argentina. *Open veterinary journal*, 9(1), 65-73. <https://doi.org/10.4314/ovj.v9i1.12>
- Hang, B. P. T., Wredle, E., Börjesson, S., Sjaunja, K. S., Dicksved, J., & Duse, A. (2019). High level of multidrug-resistant *Escherichia coli* in young dairy calves in southern Vietnam. *Tropical animal health and production*, 51(6), 1405-1411. <https://doi.org/10.1007/s11250-019-01820-6>
- Herago, T., & Agonafir, A. (2017). Growth promoters in cattle. *Advances in Biological Research*, 11(1), 24-34. <https://doi.org/10.5829/idosi.abr.2017.24.34>
- Hille, K., Ruddat, I., Schmid, A., Hering, J., Hartmann, M., von Münchhausen, C., Schneider, B., Messelhäusser, U., Friese, A., Mansfeld, R., Käsbohrer, A., Hörmansdorfer, S., Roesler, U., & Kreienbrock, L. (2017). Cefotaxime-resistant *E. coli* in dairy and beef cattle

- farms—Joint analyses of two cross-sectional investigations in Germany. *Preventive veterinary medicine*, 142, 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.05.003>
- Karmali, M. A., Petric, M., Lim, C., Fleming, P. C., Arbus, G. S., & Lior, H. (1985). The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *Journal of Infectious Diseases*, 151(5), 775-782. <https://doi.org/10.1093/infdis/151.5.775>
- .Kertz, A. F., Hill, T. M., Quigley III, J. D., Heinrichs, A. J., Linn, J. G., & Drackley, J. K. (2017). A 100-Year Review: Calf nutrition and management. *Journal of dairy science*, 100(12), 10151-10172. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13062>
- Maron, D. F., Smith, T. J., & Nachman, K. E. (2013). Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. *Globalization and health*, 9(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/1744-8603-9-48>
- Missotten, J. A., Michiels, J., Degroote, J., & De Smet, S. (2015). Fermented liquid feed for pigs: an ancient technique for the future. *Journal of animal science and biotechnology*, 6(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/2049-1891-6-4>
- Muktar, Y., Mamo, G., Tesfaye, B., & Belina, D. (2015). A review on major bacterial causes of calf diarrhea and its diagnostic method. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 7(5), 173-185. <https://doi.org/10.5897/JVMAH2014.0351>
- Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clinical microbiology reviews*, 11(1), 142-201. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.1.142>
- Nielsen, D. W., Ricker, N., Barbieri, N. L., Allen, H. K., Nolan, L. K., & Logue, C. M. (2020). Outer membrane protein A (OmpA) of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *BMC research notes*, 13(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-4917-5>
- Nobili, G., Franconieri, I., La Bella, G., Basanisi, M. G., & La Salandra, G. (2017). Prevalence of Verocytotoxigenic *Escherichia coli* strains isolated from raw beef in southern Italy. *International journal of food microbiology*, 257, 201-205. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.06.022>
- Martínez, M. M. O., & Gómez, A. L. B. (2019). Epidemia silente del siglo XXI. Resistencia microbiana a los antibióticos. *Medimay*, 26(2), 233-247. <http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1419>
- Pohl, P., Lintermans, P., Vandergheynst, M. C., Van Muylem, K., Schlicker, C., & Van Robaey, G. (1984). Milieu sélectif citrate-adonitol pour l'isolement de certaines souches de

- Escherichia coli* K99. *Annales de l'Institut Pasteur/Microbiologie* 135(1), 29-33. [https://doi.org/10.1016/S0769-2609\(84\)80040-X](https://doi.org/10.1016/S0769-2609(84)80040-X)
- Puig-Peña, Y., Leyva-Castillo, V., Tejedor-Arias, R., Illnait-Zaragozí, M. T., Aportela-López, N., Camejo-Jardines, A., & Ramírez-Areces, J. (2020). Antimicrobial Resistance in Bacteria Isolated from Foods in Cuba. *MEDICC review*, 22(3). <https://doi.org/10.37757/MR2020.V22.N3.9>
- Ramos, S., Silva, V., Dapkevicius, M. D. L. E., Caniça, M., Tejedor-Junco, M. T., Igrejas, G., & Poeta, P. (2020). *Escherichia coli* as commensal and pathogenic bacteria among food-producing animals: Health implications of extended spectrum β -lactamase (ESBL) production. *Animals*, 10(12), 2239. <https://doi.org/10.3390/ani10122239>
- Torrens, H. C. R., Argilagos, G. B., Cabrera, A. L., Sierra, I. L. M., Rodríguez, P. J. B., Esquijerosa, Y. C., & de Oca, R. V. M. (2021). Behavior of Hematologic Indicators in Pre-Fattening Pigs Fed with Multipurpose Autochthonous Microorganisms' Fermented Concentrates. *EC Veterinary Science*, 6(4), 17-23. <https://www.ecronicon.com/ecve/ECVE-06-00375.php>
- Ryu, J. H., Kim, S., Park, J., & Choi, K. S. (2020). Characterization of virulence genes in *Escherichia coli* strains isolated from pre-weaned calves in the Republic of Korea. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 62(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13028-020-00543-1>
- Sapountzis, P., Segura, A., Desvaux, M., & Forano, E. (2020). An overview of the elusive passenger in the gastrointestinal tract of cattle: The Shiga toxin producing *Escherichia coli*. *Microorganisms*, 8(6), 877. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8060877>
- Schrijver, R., Stijntjes, M., Rodríguez-Baño, J., Tacconelli, E., Rajendran, N. B., & Voss, A. (2018). Review of antimicrobial resistance surveillance programmes in livestock and meat in EU with focus on humans. *Clinical microbiology and infection*, 24(6), 577-590. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.09.013>
- Swiecicki, J. M., Sliusarenko, O., & Weibel, D. B. (2013). From swimming to swarming: *Escherichia coli* cell motility in two-dimensions. *Integrative biology*, 5(12), 1490-1494. <https://doi.org/10.1039/c3ib40130h>
- Tang, K. L., Caffrey, N. P., Nóbrega, D. B., Cork, S. C., Ronksley, P. E., Barkema, H. W., Polachek, A. J., Ganshorn, H., Sharma, N., Kellner, J. D., Checkley, S. L., & Ghali, W. A. (2019). Comparison of different approaches to antibiotic restriction in food-producing animals: stratified results from a systematic review and meta-analysis. *BMJ global health*, 4(4). <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001710>

- Thiry, D., Saulmont, M., Takaki, S., De Rauw, K., Duprez, J. N., Iguchi, A., Piérard, D., & Mainil, J. G. (2017). Enteropathogenic *Escherichia coli* O80: H2 in young calves with diarrhea, Belgium. *Emerging infectious diseases*, 23(12), 2093. <https://doi.org/10.3201/eid2312.170450>
- US Government Accountability Office. (2011). Antibiotic resistance: Agencies have made limited progress addressing antibiotic use in animals. *Report no. GAO-11-801*.
- Umpiérrez, A., Bado, I., Oliver, M., Acquistapace, S., Etcheverría, A., Padola, N. L., Vignoli, R., & Zunino, P. (2017). Zoonotic potential and antibiotic resistance of *Escherichia coli* in neonatal calves in Uruguay. *Microbes and environments*, ME17046. <https://doi.org/10.1264/jsme2.ME17046>
- Van, T. T. H., Yidana, Z., Smooker, P. M., & Coloe, P. J. (2020). Antibiotic use in food animals worldwide, with a focus on Africa: Pluses and minuses. *Journal of global antimicrobial resistance*, 20, 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.07.031>
- Walton, J. R. (1988). Antibiotic resistance: an overview. *The Veterinary Record*, 122(11), 249-251.
- World Health Organization. (1997). *The Medical impact of the use of antimicrobials in food animals: report of a WHO meeting, Berlin, Germany, 13-17 October 1997* (No. WHO/EMC/ZOO/97.4). World Health Organization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/64439/WHO_EMC_ZOO_97.4.pdf
- Wyrsh, E. R., Reid, C. J., DeMaere, M. Z., Liu, M. Y., Chapman, T. A., Roy Chowdhury, P., & Djordjevic, S. P. (2019). Complete sequences of multiple-drug resistant IncHI2 ST3 plasmids in *Escherichia coli* of porcine origin in Australia. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 3, 18. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00018>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Concepción y diseño de la investigación: GBA, HRT; análisis e interpretación de los datos: GBA, HRT; redacción del artículo: GBA, HRT.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.