



Trabajo Original

ESCHERICHIA COLI ENTEROPATÓGENOS (ECEP) PARA CONEJOS: SITUACION EN ESPAÑA

Blanco, J.E., Blanco, M., Mora, A., Balaguer, L. y Blanco, J

En España, al igual que en otros países europeos y americanos, son frecuentes los brotes epidémicos de enteritis en las granjas de cría intensiva de conejos. Afectan a conejos lactantes y muy especialmente a los conejos destetados, ocasionando importantes pérdidas económicas debido a la alta tasa de mortalidad y a la pérdida de peso que producen.

Aunque existen numerosas explotaciones de cunicultura a lo largo de la geografía española, hasta la fecha son muy pocos los estudios realizados sobre el tema en nuestro país. Blas y col. estudiaron factores nutricionales. Respalda, la importancia de los parásitos y Argüello la incidencia de los *Escherichia coli* enteropatógenos (ECEP) del serotipo O26:H11 ramnosa negativos.

Ante este vacío nosotros decidimos realizar varios muestreos con objeto de conocer la importancia real de las colibacilosis en las explotaciones cunícolas en España y las características de las cepas ECEP (*Escherichia Coli* Entero Patógenos).

Con las investigaciones programadas queríamos encontrar la respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es la incidencia de colibacilosis en las granjas españolas?
- Los ECEP que causan enteritis en España ¿se parecen a los que predominan en Francia o a los que predominan en Holanda y Bélgica?

Tabla 1. Prevalencia de *E. coli eae*⁺ y O103 ramnosa negativos en conejos con diarrea (Galicia 1989-94)

Origen	Nº de conejos	Nº (%) de conejos con ^a		
		<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> O103 <i>eae</i> ⁺ ramnosa ⁻ (B6,B14)	<i>E. coli eae</i> ⁺
Diarrea	128	113 (88)	63 (49)	92 (72)
Control	55	24 (44)	1 (2)	9 (16)

^a Diferencias estadísticamente significativas (DES) en los tres casos (P < 0,001).

• ¿Las cepas son moderadamente virulentas o altamente virulentas?

• ¿Presentan muchas resistencias a los antibióticos o son susceptibles a las drogas más empleadas en veterinaria?

• ¿Es factible el desarrollo de una vacuna efectiva contra las colibacilosis que afectan a las granjas de cunicultura en nuestro país?



Tabla 2. Serobiotipos de *E. coli eae*⁺ aislados de conejos con diarrea y sanos (Aragón y Cataluña 1988-89).

Serobiotipos	Nº (%) de cepas <i>eae</i> ⁺	
	Diarrea (n=83)	Sanos (n=27)
O26:B13	10 (12)	1 (4)
O49:B22, 28, 30	7 (8)	0 (0)
O92:B13, 14, 22, 28, 30	10 (12)	0 (0)
O103:B6, 14, 20, 22, 30	28 (34)	3 (11)
O126:B28, 30	3 (4)	0 (0)
O128:B30	6 (7)	1 (4)
O132:B30	3 (4)	1 (4)
O153:B30	2 (2)	0 (0)
NT:B28, 30	1 (1)	1 (4)
O26, O49, O92, O103, O128 ^a	61 (73)	5 (19)
Total ^a	70 (84)	7 (26)

^a DES en ambos casos (P < 0,001).

INCIDENCIA DE ECEP EN CONEJOS CON DIARREA

Los resultados obtenidos de las investigaciones de las cepas aisladas durante los muestreos efectuados en numerosas explotaciones de Zaragoza, Teruel, Lleida, La Coruña, Lugo, Orense y Pontevedra no dejan lugar a dudas e indican claramente que los ECEP son una importante causa de diarrea en las granjas de nuestro país. Extrapolando los datos, se llega a la conclusión de que casi en las tres cuartas partes de las diarreas de conejos en España se hallan implicados ECEP que presentan el gen *eae*, responsable de las lesiones "attaching and effacing". Concretamente el 72 % de los conejos diarreicos muestreados en Galicia entre 1989 y 1994 presentaron ECEP *eae*+ (Tabla 1). Además, este tipo de cepas se aislaron mucho más frecuentemente con conejos con diarrea (72 %) que de conejos sanos (16 %) ($p < 0,001$). En el NE de España la situación es muy similar ya que el 84 % de las cepas aisladas de conejos con diarrea presentaron el gen *eae* frente al 26 % de las aisladas de animales sanos ($p < 0,001$) (Tabla 2).

Los porcentajes de incidencia de los ECEP encontrados por Peeters y Percy y col. en Bélgica y Canadá (31 %) son bastante más bajos. No obstante, las incidencias encontradas por Varga y Pesti en Hungría y Camguilhem y Milon en Francia (68 %) están en la línea de las obtenidas en nuestro país.

Como en estudios previos, hemos comprobado que las colonias de *Escherichia coli* se recuperan en menor proporción y menos abundantemente de animales sanos que de animales enfermos.

Es importante señalar que las investigaciones realizadas en Galicia representan los primeros estudios de campo efectuados en el mundo, en los que se analiza la incidencia de ECEP que poseen el gen *eae*.



Aspecto de la diarrea perianal de tipo inespecífico en un gazapo en crecimiento.

SEROGRUPOS O: ECEP O103.-

Varga y Pesti examinaron 80 cepas de *E. coli* aisladas de conejos con diarrea en Hungría y encontraron que el 71 % (57/80) pertenecían a solamente seis serogrupos (O2, O14, O49, O103, O128 y O132) (Tabla 3). En Bélgica y Holanda el 73 % (44/66) de los ECEP pudieron englobarse en tan sólo seis (O2, O15, O68, O103 y O109, O128 y O132). Por su parte en Francia más de la mitad de las cepas 54 % (308/575) pertenecieron al serogrupo O103 y el 70 % se agruparon en 6 serogrupos (O2, O26, O68, O103, O128 y O132). En España las cepas de *E. coli* aisladas con diarrea se repartieron en 28 serogrupos diferentes; pero un porcentaje muy alto (74 % 169/231) se pudieron englobar en tan sólo siete serogrupos (O2, O26, O49, O92, O103, O128 y O153). Las cepas de cinco (O2, O49, O92, O103 y O153) de estos serogrupos se detectaron mucho más frecuentemente en animales con diarrea que en controles sanos (64 % frente a 12 %, $p < 0,001$) (Tabla 3). Por lo tanto, la mayoría de los ECEP



aislados en diferentes zonas geográficas se pueden englobar en un reducido número de serogrupos. No obstante existen importantes diferencias en la distribución geográfica de determinados serogrupos. Así, en España (44 %) al igual que en Francia (53 %) la proporción de ECEP del serogrupo O103 es muy elevada, pero sin embargo las cepas del serogrupo O15 (0,9 % y 0,2 % respectivamente) son muy raramente aisladas. En contraste, en EEUU, Bélgica y Holanda las cepas O103 son escasas, mientras que las del serogrupo O15 son las mayoritarias entre las ECEP aislados de conejos. Una posible explicación a la gran abundancia de ECEP O103 en España y Francia puede ser debida a que en los últimos años se ha realizado una importación masiva de reproductoras de líneas genéticas desarrolladas en el país galo. Es probable que estas líneas genéticas sean especialmente susceptibles a los ECEP O103. No obstante, nuestros resultados indican que las reproductoras importadas de Francia están libres de este tipo de cepas altamente virulentas (Tabla 4).

Guissona



de
Guissona

Agropecuària de Guissona, S. Coop. Ltda.
Avda. Verge del Claustre, 32 25210 Guissona (Lleida)
Tel. 973-55 08 82

Juntos para la eficacia

cuària de Guissona
del Claustre, 32 -
73) 55 00 00
Reg. M.

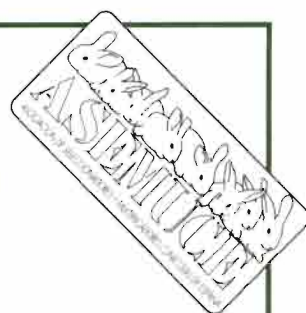


Alimentos de calidad.

Menos coste y mejor conversi3n.



HYLA 2000 *HispanHíbrid*



TELF.S. (977) 63 80 00 • (977) 68 83 89 • FAX (977) 63 84 30 • 43814 VILA-RODONA

DISTRIBUIDORES:

G.S.C. UNTZI

TELF. (94) 625 13 65
(93) 625 36 99
GERNIKA (Vizcaya)

H. CASTELLANOS

TELS. (947) 50 12 53
(947) 50 05 87
ARANDA DE DUERO (Burgos)

G. LUNA

TELF. (980) 63 25 11
SAN ESTEBAN DE MOLAR (Zamora)

AVINIRU C.B.

TELF. (98) 542 63 30
VALDECUNA-MIERES (Asturias)

GRANJA SOLÉ

TELF. (977) 63 80 00
VILA-RODONA



G.P. HYLA LINEA HEMBRA

G.P. HYLA LINEA MACHO

PARENTALES HYLA
Y MASSILA

MACHOS DE
APTITUD
MATERNAL

MACHOS
FINALIZADORES

MACHOS PARA
INSEMINACI3N

GAZAPOS DE UNA DÍA
DE VIDA

ASESORAMIENTO Y
SERVICIO TÉCNICO

Tabla 3. Serogrupos de cepas de *E. coli* aisladas de conejos con diarrea en diferentes países.

EE.UU. (n=129)	Hungria ^a (n=80)	Bélgica Holanda (n=60)	Francia (n=575)	Alemania	Italia	España ^b		
						(D=231)		(C=74)
O2 2 ^c	O2 7	O2 4	O2 17	O2	O2	O2	11	18
O15 7	O14 13	O8 1	O15 1	O8	O8	O6	4	0
O103 11	O23 2	O15 12	O68 (O26) 23	O18	O18	O8	4	6
O128 2	O41 2	O20 1	O49	O44	O49	O26	12	1
O132 5	O49 10	O26	O85 8	O55	O103	O49	7	0
	O75 2	O103 3	O103 308	O85		O74	3	3
	O77 4	O109 8	O128 19	O101		O81	0	9
	O103 6	O128 4	O132 33	O103		O92	14	1
	O109 2	O132 13		O119		O103	101	6
	O128 8	O153 1		O128		O128	13	1
	O132 13					O132	3	1
	O146 2					O153	11	5

^a También se encontró una cepa de los siguientes serogrupos: O10, O20, O22, O44, O74, O87 y O153.

^b Resultados encontrados en nuestras investigaciones: se especifican los serogrupos más frecuentes, tanto en cepas aisladas de conejos con diarrea (D) como en cepas de controles (C) sanos. En el resto de los estudios revisados se serotiparon únicamente cepas aisladas de conejos con diarrea y corresponden a los efectuados por Davis (28) en EE.UU., Varga y Pesti (32) en Hungría, Peeters *et al* (23) en Bélgica y Holanda, y Camguilhem y Milon (13) en Francia. Los datos de Alemania e Italia proceden de una revisión realizada por Peeters (26,27) en la que no se indica el número de cepas ni las referencias bibliográficas originales.

^c Número de cepas.

Tabla 4. Prevalencia de *E. coli eae*⁺ y O103 ramnosa negativos en madres reproductoras sanas francesas.

Nº de conejas	Nº (%) de conejas con		
	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> O103 <i>eae</i> ⁺ ramnosa ⁻	<i>E. coli eae</i> ⁺
81	22 (27)	0	0

^a Diferencias estadísticamente significativas (DES) en los tres casos (P < 0,001).

Tabla 5. Asociación entre la no fermentación de la ramnosa y el serogrupo O103.

Fermentación	Nº (%) de cepas ^a	
	O103 (n=107)	No O103 (n=208)
Ramnosa (-)	95 (89)	26 (12)
Ramnosa (+)	12 (11)	182 (88)

^a En ambos casos DES (P < 0,001).

SEROBIOTIPOS

Okerman y Devrise desarrollaron un sistema de biotipado, basado en el patrón de fermentación con seis azúcares (celobiosa, dulcitol, rafinosa, ramnosa, sorbosa y sacarosa), en la prueba de decarboxilación de la lisina y en el carácter móvil (H+) o inmóvil (H-), que ha resultado muy útil en la identificación de los ECEP de conejos. Posteriormente, Camguilhem y Milon simplificaron el esquema reduciéndolo al establecimiento del patrón de fermentación de cinco azúcares (sorbosa, dulcitol, rafinosa, sacarosa y ramnosa) e incluyendo un código numérico. Nosotros hemos utilizado el sistema modificado por Camguilhem y Milon, comprobando que resulta muy útil, ya que hemos corroborado que existe una muy buena correlación entre determinados biotipos y serogrupos considerados enteropatógenos y que

la ausencia de fermentación de la ramnosa resulta ser un marcador excelente para detectar de manera sencilla, y sin apenas gasto económico, las cepas altamente virulentas que predominan en España.

En este sentido, el 51 % de las cepas aisladas en nuestros estudios de conejos con diarrea **no fermentaron la ramnosa**, frente tan sólo el 5 % de las obtenidas de controles sanos (p < 0,001). Se confirma claramente la asociación encontrada por Camguilhem y Milon entre la ausencia de fermentación a la ramnosa y las cepas del serogrupo O103, ya que el 89 % de las cepas O103 aisladas en España (95 de 107) fueron ramnosa negativas, frente a tan sólo el 12 % de las cepas de otros serogrupos (p < 0,001) (Tabla 5).

Además se dió la circunstancia de que 94 (93 %) de las 101 cepas del serogrupo O103 aisladas de conejos con diarrea en nuestro país no fermentaron la ramnosa, frente a solamente 1

(17 %) de las 6 cepas O103 aisladas de controles sanos. Nuestros resultados indican también que las cepas de los serogrupos O26 (13 de 13) y O92 (6 de 15) no suelen fermentar la ramnosa.

Los serobiotipos más comunes entre las cepas aisladas de conejos con diarrea en España por orden de frecuencia fueron: O103:B14 (72 cepas), O103:B6 (16 cepas), O26:B13 (12 cepas) y O128:B30 (12 cepas) (Tabla 6). A estos cuatro serobiotipos pertenecieron 112 (48 %) de las 74 cepas control obtenidas de animales sanos ($p < 0,001$). Es importante señalar que aunque nuestros resultados conforman que existe una buena correlación entre determinados biotipos y serogrupos (B6-B12-B14 con el serogrupo O103; B13 con O26; B16 con O159; B20 con O103; B27 con O2 y B28 con O153), entre las cepas de algunos biotipos se engloban cepas pertenecientes a un elevadísimo número de serogrupos O diferentes. Así, entre las cepas del biotipo B30 se encontraron cepas pertenecientes a 23 serogrupos O. Este biotipo se había asociado en estudios previos con las cepas ECEP moderadamente virulentas de los serogrupos O128 y O132.

Nosotros también encontramos que la mayoría de las cepas pertenecientes a los serogrupos O128 y O132 (4 de 4) presentaban el biotipo B30.

SEROTIPOS O:K:H Y EL ANTÍGENO FLAGELAR H2

Los cinco serotipos más comunes entre los ECEP aislados en España fueron: O26:K:H11, O49K?:H2, O92:H2, O103:K:H2 y O128:K?:H2. Estos serotipos también se encuentran entre los usualmente hallados en otras zonas geográficas.

Así en Bélgica y Holanda predominan los ECEP de los serotipos O15:K:H-, O109:K-H12, O128:K-H2 y O132:K:H2. En Hungría los más diagnosticados son los O2::H6, O14:H2, O49:H2 y O77::H28, O103:H19, O128:H2 y O132:H2.

Llama la atención que la mayoría de los ECEP presentan el antígeno flagelar H2. Concretamente en nuestro estudio, el 53 % de los ECEP aislados de conejos con diarrea presentaron el antígeno H2, frente a sólo el 16 % de las cepas obtenidas de animales sanos ($p < 0,001$).

No sabemos si el antígeno flagelar H2 puede estar relacionado con la patogénesis de forma directa, o si se trata simplemente de un marcador de virulencia, como puede ser la falta de fermentación de la ramnosa. No obstante es un fenómeno curioso que convendría investigar.

EL GEN EAE

Sin lugar a dudas, el mejor marcador de patogenidad es un factor de virulencia. En el caso de los ECEP de conejos, nuestros

Tabla 7. Prevalencia de la adhesina responsable de la MRHA con eritrocitos de cerdo en cepas aisladas de conejos.

Cepas	Nº de cepas MRHA ⁺ cerdo Nº total de cepas (%) ^a
O103 Ramnosa ⁻ eae ⁺	27/63 (43)
Otras cepas	9/139 (6)
eae ⁺	36/132 (27)
eae ⁻	0/70 (0)

^a En ambos casos, DES ($P < 0,001$).

Tabla 6. Serobiotipos de cepas de *E. coli* aisladas de conejos con diarrea y de controles sanos: presencia del gen eae (análisis global 1988-94).

Serogrupo	Nº de cepas de <i>E. coli</i>					
	Diarrea (n=231)			Sanos (n=74)		
	Total	eae ⁺	Biotipos	Total	eae ⁺	Biotipos
O2	11	1	B25 (1) ^a , B27 (9), B31 (1)	18	0	B27 (18)
O6	4	0	B20 (1), B27 (2), B31 (1)	0	0	
O8	4	0	B18 (1), B31 (3)	6	0	B14 (1), B28 (1), B30 (3), B31 (1)
O26	12	12	B13 (12)	1	1	B13 (1)
O49	7	7	B22 (1), B28 (1), B30 (5)	0	0	
O74	3	0	B30 (3)	3	0	B30 (3)
O81	0	0		9	0	B14 (1), B30 (8)
O92	14	12	B13 (2), B14 (4), B22 (1), B28 (3), B30 (4)	1	0	B30 (1)
O103	101	100	B6 (16), B12 (6), B14 (72), B20 (4), B28 (1), B30 (2)	6	5	B14 (1), B20 (1), B22 (2), B30 (2)
O128	13	12	B30 (12), B31 (1)	1	1	B30 (1)
O132	3	3	B30 (3)	1	1	B30 (1)
O153	11	11	B28 (7), B30 (4)	5	5	B28 (4), B31 (1)
Otros y NT	48	14		23	3	

^a Entre paréntesis figura el número de cepas de cada biotipo.

resultados indican que el gen *eae*, responsable de la lesión *attaching and effacing* (AE), es un excelente marcador de virulencia. El 74 % de cepas aisladas de conejos con diarrea presentaron dicho gen frente a tan sólo el 22 % de las aisladas de animales sanos ($p < 0,001$) (Tabla 6).

Además hemos comprobado que existe una buena correlación entre la presencia de la lesión AE y el aislamiento de ECEP que poseen el gen *eae*. Tras realizar la correspondiente necropsia a 50 gazapos con diarrea, y después de examinar al microscopio los cortes histológicos de la pared intestinal del ciego, se observó la lesión AE en 44 de los animales. En 38 (86 %) de los conejos con lesión AE aislamos ECEP que poseían el gen *eae*, mientras que no fuimos capaces de detectarlo en ninguno de los 6 conejos que no presentaban dicha lesión ($p < 0,001$). Estos resultados confirman los hallazgos de Pohl y col y Leroy y col quienes investigaron la presencia de secuencias homólogas del gen *eae* por hibridación en ECEP obtenidos en Bélgica y Francia respectivamente.

Aunque las cepas de *E. coli* aisladas de conejos con diarrea en España se repartieron en 28 serogrupos diferentes, el 74 % se pudieron englobar en tan sólo siete serotipos (O2, O26, O49, O92, O103, O128, O153).

Curiosamente, dentro de seis (O26, O49, O92, O103, O128, O153) de estos siete serogrupos se englobaron el 90 % (154/172) de las cepas *eae* aisladas de conejos con diarrea. Ciento cincuenta y cuatro (97 %) de las 158 cepas de los seis serogrupos citados presentaron el gen *eae*, frente a tan sólo 18 (23 %) de las 78 cepas pertenecientes a los serogrupos ($p < 0,001$) (Tabla 6). Por lo tanto, las cepas de los serogrupos O26, O49, O92, O103, O128, O153 son las más frecuentemente aisladas de conejos tras diarreas porque son las que presentan el mecanismo AE que les permite causar diarrea en los animales.

Otras asociaciones que deben destacarse son las del gen *eae* con el antígeno flagelar H2, con la ausencia de fermentación de ramnosa y con fermentación de la rafinosa. La asociación entre el gen *eae* y la falta de fermentación de la ramnosa ya fué descrita por Leroy y col, pero las otras dos son encontradas por primera vez en nuestros estudios. La fermentación de la rafinosa se detectó en el 99 % de las cepas *eae* frente al 57 % de las que carecían de dicho gen ($p < 0,001$); mientras que lo contrario ocurrió con la fermentación de la ramnosa (39 % frente al 94 %) ($p < 0,001$). Las diferencias con respecto al antígeno H2 también fueron muy evidentes ya que 34 (94 %) de las 36 cepas H2+ presentaron el gen *eae*, frente a tan sólo 14 (29 %) de las 49 cepas que carecían de dicho antígeno flagelar ($p < 0,001$).

PRODUCCIÓN DE TOXINAS

O'Brien y col observaron que la cepa de referencia RDEC-1 (O15:K:H-) producía pequeñas cantidades de una

citotoxina similar a la VT1. No obstante Pohl y col. tras investigar la presencia de los genes VT1 y VT2 en una colección de 41 ECEP de conejos -incluida la cepa RDEC-1-, comprobaron que tan solo una cepa del serotipo O26:K:H11 hibridaba con la sonda VT1. Nuestro estudio es el primero en el que se realiza la detección conjunta de verotoxinas (VT1 y VT2), enterotoxinas (LT y STa), necrotoxinas y hemolisinas (Hly y EntHly) en cepas de *E. coli* aisladas de conejos.

Solamente 6 (3 %) de las 243 cepas investigadas resultaron ser toxigénicas: 3 CNF1+Hly+ (1 del serotipo O2:K5:H6 y 2 del O6:K53:H), 2 CNF2+ (O15:K:H45) y 1 VT1 (O91).

Por lo tanto, nuestros resultados son claros al respecto e indican que en el mecanismo de patogénesis de los ECEP para conejos no participan las toxinas bacterianas reconocidas.

EXPRESIÓN DE ADHESINAS

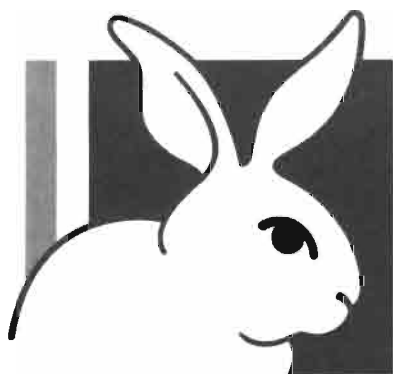
La gran mayoría de los factores de colonización detectados en *E. coli* patógenos para seres humanos y animales comparten la propiedad de hemaglutinar eritrocitos en presencia de azúcar D-manosa.



Aspecto general de las vísceras de un gazapo. Obsérvese la diarrea perianal.

Las dos adhesinas identificadas en los ECEP de conejos (AFR/1 y AFR/2) median la adhesión de las bacterias a enterocitos en presencia de D-manosa. No obstante, todavía no se conocen las propiedades hemaglutinantes. Nosotros hemos hecho crecer 202 cepas de *E. coli* aisladas de conejos en los tres medios de cultivo (CFA, Minca-Is y agar sangre) más adecuados para la expresión de adhesinas de *E. coli* y hemos comprobado que muchos de los ECEP del serotipo O103 expresaban una hemaglutinina característica.

Robins-Browne y col. estudiaron las propiedades hemaglutinantes de 12 cepas ECEP aisladas de conejos y com-



momec

**27 - 29 MARZO 1998
PIACENZA - ITALIA**

**22^a EXPOSICIÓN
MERCADO NACIONAL
DE CONEJOS Y DE
APAREJOS POR LA CRÍA**

*La más grande y completa manifestación italiana
de conejos: 2.500 conejos en exposición
de crías italianas y extranjeras*

*Reseña de innovaciones tecnológicas
Convenios técnicos y científicos*

*Concursos nacionales para sujetos jóvenes y adultos
Carrera de los campeones de raza*

*Aparejos para cría
y alimentos*

HORARIO DE APERTURA:
9,00 - 18,00 continuado.

Organizador:



Recinto Ferial:
Via Emilia Parmense, 17
29100 PIACENZA - ITALY
Tel. ++39-523-593920
Fax ++39-523-612383



Venta de conejos

**genética
CANEMAR**

**RAZA PURA
NEOZELANDÉS Y
CALIFORNIANO**

**Gran rusticidad
Máxima sanidad
Producción de abuelas y madres
Cruzamientos de excelente calidad cárnica**

Enviamos a domicilio

Casa Campi. s/n Tels. (973) 360333/360590 Fax (973) 360381 25711 BELLESTAR (Lleida)

probaron que dos cepas de los serogrupos O103 y O109 eran MRHA+. No obstante, el patrón de hemaglutinación (positiva con eritrocitos humanos, de ternero, carnero y cerdo) expresado por la cepa O103 de estos investigadores, era muy diferente al encontrado por nosotros (solamente MRHA+ con eritrocitos de cerdo).

No sabemos si la hemaglutinación detectada por nosotros está relacionada con la adhesina AFR/2 encontrada por Milon y col. en las cepas O103 aisladas en Francia, pero dicha posibilidad debe ser investigada en el futuro.

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

El uso indiscriminado de antibióticos, sobre todo los de amplio espectro en el tratamiento de enfermedades infecciosas puede tener efectos realmente nefastos.

Uno de estos efectos es la aparición de resistencias a determinados antibióticos que condicionan en gran medida la eficacia posterior de los mismos.

Otro efecto que puede ser grave es la alteración en la composición de la flora normal del intestino. Esta ejerce un *efecto barrera* que evita, de forma muy eficaz, que cepas exógenas puedan establecerse en la zona. El empleo de antibióticos puede alterar gravemente dicha flora y, como consecuencia, el efecto barrera que ella ejerce de forma que cepas bacterianas, que en condiciones normales no son capaces de proliferar en el intestino, pueden ahora hacerlo y provocar posibles infecciones (colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile* en seres humanos y enterotoxemia iota por *Clostridium spiriforme* en conejos).

Así pues, la terapéutica a seguir ante una enfermedad infecciosa debe basarse primeramente, y tras diagnóstico clí-

Tabla 8. Resistencia a antibióticos en cepas *E. coli* aisladas de conejos con diarrea.

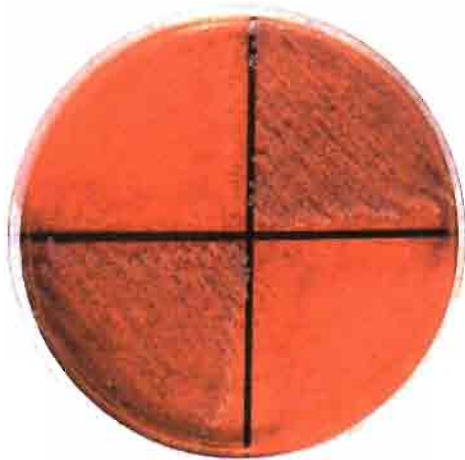
Antibiótico	Nº (%) de cepas resistentes	
	Aragón y Cataluña (n=83)	Lugo (n=102)
Ampicilina	1 (1)	1 (1)
Amoxicilina + Ac. clavulánico	0	0
Mezlocilina	1 (1)	1 (1)
Piperacilina	1 (1)	1 (1)
Cefalotina	11 (13)	8 (8)
Cefoxitima	0	1 (1)
Cefotaxima	0	0
Estreptomina	50 (60)	31 (30)
Neomicina	18 (22)	18 (18)
Kanamicina	18 (22)	23 (23)
Gentamicina	1 (1)	0
Tobramicina	0	1 (1)
Amikacina	1 (1)	1 (1)
Tetraciclina	40 (48)	54 (53)
Colistina	0	0
Polimixina B	0	0
Cloranfenicol	23 (28)	5 (5)
Sulfadiazina	77 (93)	70 (69)
Trimetoprim	11 (13)	25 (25)
Cotrimoxazol	11 (13)	25 (25)
Nitrofurantoína	44 (53)	35 (25)
Ac. nalidixico	0	2 (2)
Ac. pipemídico	0	0
Norfloxacina	0	0

nico, en el aislamiento e identificación del agente causante de dicha infección. En general el siguiente paso será investigar la sensibilidad del mismo a los distintos antibióticos. No obstante, y hasta la llegada de los resultados del análisis microbiológico, debe instaurarse una terapéutica provisional que será ratificada o modificada posteriormente.



Detalle de disentería, posiblemente por fuerte disbiosis intestinal a causa de una profunda alteración del pH cecal y proliferación de colibacilos.

Sabemos que no siempre es posible en medicina veterinaria contar con un laboratorio de diagnóstico y que en ocasiones el elevado gasto económico no hace aconsejable el análisis rutinario de todos los casos. Por ello, y ante el aumento del número de cepas bacterianas resistente a los antibióticos más comúnmente empleados en la sanidad animal, se hace conveniente estar al día de los cambios de los patrones de resistencia de las bacterias en las distintas zonas geográficas, con el objetivo de hacer una selección adecuada del antibiótico ideal sin necesidad de recurrir siempre a los de más amplio espectro.



Los ECEP moderadamente virulentos responden favorablemente a la mayoría de antibióticos, de manera que las colibacilosis que provocan pueden erradicarse sin mayores problemas si la quimioterapia antibiótica se acompaña de medidas anticoccidiales e higiénicas adecuadas. En contraste, las cepas altamente virulentas de los serotipos O15:K:H-, O26:K:H11 y O103:K:H2 causan infecciones que provocan una elevada mortalidad y son muy difíciles de tratar.

Solamente la enrofloxacin, la neomicina y en menor medida el cloranfenicol son efectivos.

Nuestros resultados indican que las cepas altamente virulentas del serogrupo O103 *eae* ramnosa negativas y que las cepas ECEP que poseen el gen *eae* presentan más resistencia a los antibióticos que las cepas que poseen menos factores de virulencia. Estos resultados son muy interesantes y explican de alguna forma el hecho de que mientras las cepas poco virulentas causan problemas que se pueden solucionar mejorando las medidas higiénicas y con el tratamiento antibiótico, las cepas altamente virulentas provocan diarreas difícilmente controlables con dichas medidas, siendo en ocasiones necesario el sacrificio y reemplazamiento de los animales reproductores. En cuanto al nivel de resistencias en general,

podemos apuntar que, aunque es elevado, se encuentra dentro de unos límites tolerables.

Está claro que las mayores tasas de resistencias se corresponden con los antibióticos más empleados en medicina veterinaria (estreptomicina, neomicina, kanamicina, tetraciclina, cloranfenicol, sulfamidas, trimetoprim...) (Tabla 8).

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en los estudios realizados por nuestro grupo de trabajo en España se pueden extraer las siguientes conclusiones:

a) que los *E. coli* enteropatógenos del serotipo O103:K:H2 que poseen el gen *eae* y no fermentan la ramnosa son una causa muy frecuente de diarrea en las explotaciones cunícolas. Las cepas altamente virulentas de este serotipo se pueden detectar de forma rápida y sencilla en el laboratorio, ya que hemos confirmado que existe asociación entre la no fermentación de la ramnosa y la pertenencia a este serotipo;

b) tras realizar los primeros estudios de campo sobre la incidencia de ECEP que poseen gen *eae* en conejos con diarrea y en controles sanos, hemos comprobado que las cepas *eae* + se asocian con cerca de las tres cuartas partes de diarreas que afectan a los gazapos. Nuestras investigaciones nos indican sin lugar a dudas que se trata del mejor marcador de virulencia de los ECEP para conejos.

c) se confirma que existe una correlación entre los serotipos O:K:H y ciertos biotipos fermentativos. Concretamente los cuatro serobiotipos más comúnmente asociados con casos de diarreas en conejos en España fueron el O103:B14, O103:B6, O26:B13 y el O128:B30.

d) en estudios previos se había examinado la producción de toxinas en cepas aisladas de conejos, pero en ninguno se había realizado la investigación conjunta de los ECEP, ECVT y ECNT. Nuestros resultados indican que las cepas aisladas de conejos con diarreas y sanos no producen enterotoxinas, y que raramente sintetizan verotoxinas y factores necrosantes citotóxicos.

e) también hemos comprobado que los ECEP que poseen el gen *eae* y las cepas altamente virulentas del serogrupo O103 *eae* + y ramnosa negativas presentan más resistencias a los antibióticos que las cepas menos patógenas. Esta circunstancia, junto con su mayor virulencia, podría explicar por qué mientras las cepas poco virulentas causan problemas que se pueden solucionar mejorando las medidas higiénicas y con antibioterapia, las cepas altamente patógenas son poco controlables, siendo en ocasiones preciso el sacrificio y reemplazo de los animales. ■