

## Reducción del uso de antimicrobianos en los rodeos lecheros - *las cosas correctas por las razones equivocadas*-

Ynte Hein Schukken<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> GD Animal Health, Arnsbergstraat 7, Deventer, the Netherlands

<sup>3</sup> Department of Animal Sciences, Wageningen University, the Netherlands

<sup>4</sup> Department of Farm Animal Health, Utrecht University, the Netherlands

Ynte.schukken@wur.nl

### INTRODUCCIÓN

La mastitis es una de las más prevalentes y costosas enfermedades que afligen a los rodeos lecheros en todo el mundo (Steveneld et al. 2011). Las pérdidas económicas asociadas con las mastitis se atribuyen a un descenso en la producción y calidad de la leche, aumento de la tasa de refugo, costos del tratamiento y efectos adversos sobre la fertilidad y la preñez temprana (Hertl et al., 2014). Recientemente, el uso de antibióticos en los animales de producción se ha puesto bajo un creciente escrutinio, con el principal argumento del aumento del riesgo de resistencia de patógenos importantes para la salud pública. La resistencia antimicrobiana es de preocupación mundial y ha conducido a un aumento de atención con relación a un empleo racional de antibióticos tanto en humanos como en animales. Cuanto más se emplee un antimicrobiano específico, más probablemente es que poblaciones de patógenos resistentes se desarrollen tanto en bacterias patógenas como en comensales en un número de animales que va en crecimiento en la población expuesta (MARAN 2021). La industria ganadera ha sido reconocida como una de las fuentes principales de resistencia antimicrobiana en bacterias patógenas, probablemente debido a la cantidad de antimicrobianos empleados en ese sector. Se ha hipotetizado que tanto patógenos, como material genético que codifica para la adquisición de resistencia, puede haber saltado especies y pasar de los animales a los humanos.

Durante la pasada década el uso de los antibióticos en animales de producción ha sido un frecuente tópico de discusión en los Países Bajos. El desarrollo de RAM que supuestamente resulta del uso de antimicrobianos en la agricultura, se ha transformado en problema de salud pública a nivel global. Como consecuencia de ello, el Ministerio de Agricultura decidió en 2010 que el uso total de antibióticos en animales de producción debería

ser reducido un 20% en 2011, 50% en 2013 y 70% en 2015. Esta reducción en relación al uso total de 2009. El objetivo de esta presentación es describir el progreso y las consecuencias de la reducción en el uso de antibióticos en la industria lechera y discutir los argumentos esgrimidos para conducir esta reducción a nivel de establecimiento lechero.

### Reducción del uso de antibióticos en establecimientos lecheros de los Países Bajos.

La investigación neerlandesa en casi 100 rodeos lecheros durante varios años ha reportado que casi el 70% de las definidas (como) dosis diarias animales (DDDA) de antibióticos estaban relacionadas con la salud de la ubre, siendo 24% de DDDA para las mastitis clínicas, solamente (Kuipers et al., 2016). Medidas preventivas, mejora del manejo y sanidad han confluído para reducir el número de casos de mastitis contagiosa y conducido a un cambio en la etiología que ha sido observada en las infecciones intramamarias. Corrientemente, en la mayoría de los rodeos patógenos oportunistas ambientales, incluyendo los coliformes, son la principal causa de mastitis clínica. El consumo de antibióticos en los tambos es relativamente pequeño en comparación con otras especies pecuarias, aun considerando la amplia variación entre granjas, indicaría que es factible una reducción de su uso. En un estudio reciente en Bélgica, también fue demostrada la amplia variación del uso de antibióticos entre tambos (Stevens et al., 2016).

La salud de la ubre está asociada con el manejo de las mastitis, en el cual el tratamiento de la vaca seca individual ha sido una parte importante durante años. Para preservar la ubre frente a nuevas infecciones intramamarias durante el período seco, el tratamiento de la vaca seca individual ha sido considerado durante más de 50 años como uno de los cinco puntos del programa de pre-

vención de mastitis. El objetivo del tratamiento de la vaca seca es reducir la prevalencia de infecciones intramamarias eliminando infecciones eventualmente presentes al secado y previniendo nuevas infecciones que puedan ocurrir durante el período seco. Desde 2012 el uso de

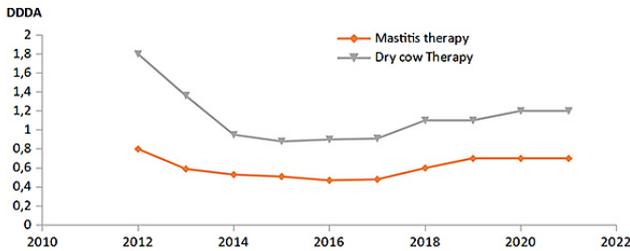


Figura 1. Uso de antibióticos, reportados como dosis diaria animal (DDDA) para la terapia de la mastitis clínica y al secado en los Países Bajos.

las vacas secas ha sido reemplazado por el tratamiento selectivo de ciertas vacas.

La prohibición del uso preventivo de antibióticos significaba que un importante tratamiento de la vaca seca, previniendo nuevas infecciones durante el período seco, no era más permitido. Como resultado, los granjeros holandeses fueron forzados a usar el tratamiento selectivo de la vaca seca (TSVS) antes que el tratamiento general de las vacas secas (TGVS). El umbral de conteo de células somáticas (CCS) para seleccionar las vacas para el TSVS estaba basado en el estudio de simulación de Scherpenzeel et al. (2106) y se asumió que sería un óptimo intercambio entre una reducción en el uso de antibióticos para la salud de la ubre versus un riesgo incrementado de nuevas infecciones intramamarias (IIM). Se decidió que a vacas multíparas con un CCS > 50.000 cel/mL y a vaquillonas de primera cría con CCS > 150.000 cel/mL les fuera permitido ser secadas con antibióticos. El intervalo entre el registro del último ordeño y el secado no debería ser mayor a 6 semanas.

A lo largo de los últimos años el uso de antimicrobianos en la industria lechera neerlandesa decreció (Figura 2) y particularmente la introducción del tratamiento selectivo de la vaca seca tuvo un importante papel en esto (Figura 1).

Aunque la reducción del uso de antimicrobianos al secado llevará probablemente al aumento de infecciones intramamarias a nivel de vaca individual, fue implementado con éxito en Países Bajos, sin efectos dramáticos sobre la salud de la ubre. En los tres últimos años, sin embargo, parece haber un moderado incremento en los

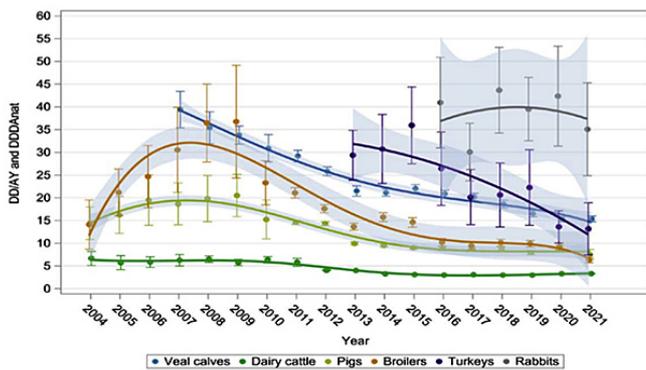


Figura 2. Uso total de antibióticos en las especies animales en Países Bajos de 2004 a 2021. El gráfico muestra dosajes diarios definidos por animal (DDDA) para pavos (violeta), terneros de carne (azul), pollos (naranja) cerdos (verde claro) y ganado lechero (verde oscuro). Tomado de Nethmap Maran 2022.

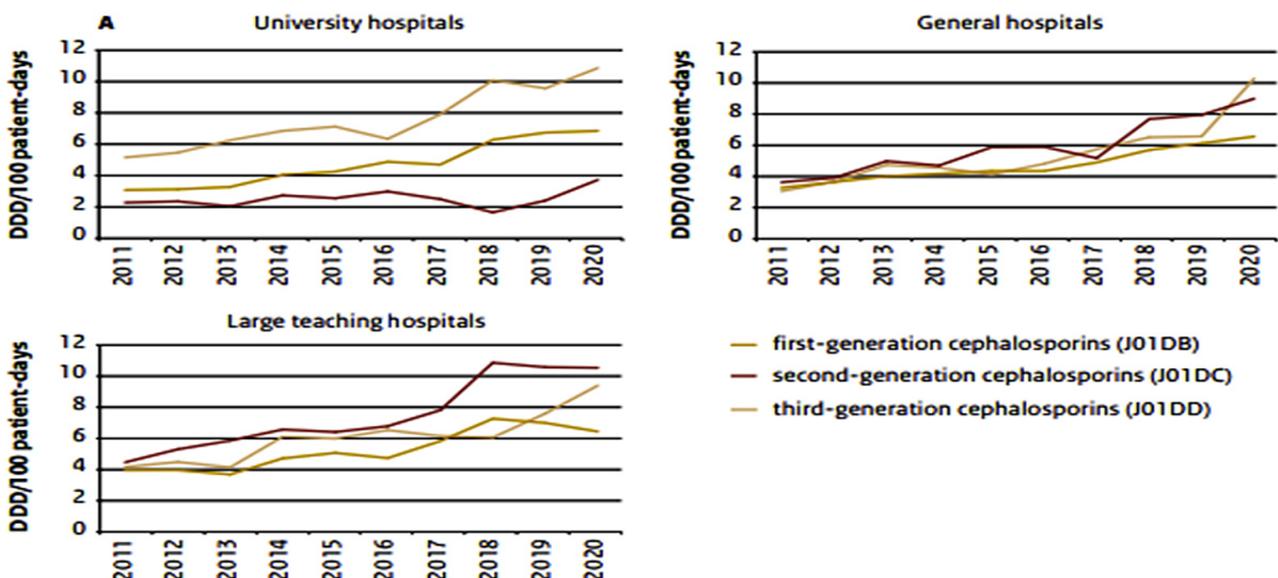


Figura 3. Uso de cefalosporinas en hospitales desde 2007 a 2016. Se muestran tres tipos de hospitales: universitarios, generales y hospitales-escuela. Tomado de Nethmap Maran 2022.

contajes celulares y nuevas infecciones intramamarias posparto.

Estos cambios se hicieron realidad por la cooperación constructiva entre los granjeros y los veterinarios de campo, respaldados por los principales interesados. En las especies productivas, otras que las vacas lecheras,

la caída en el uso de antimicrobianos fue más significativa (Figura 2). Como puede verse por los datos longitudinales, el uso de antimicrobianos en las otras especies fue aún mayor al comienzo. En general, un descenso de aproximadamente 70% se ha logrado en todas las especies.

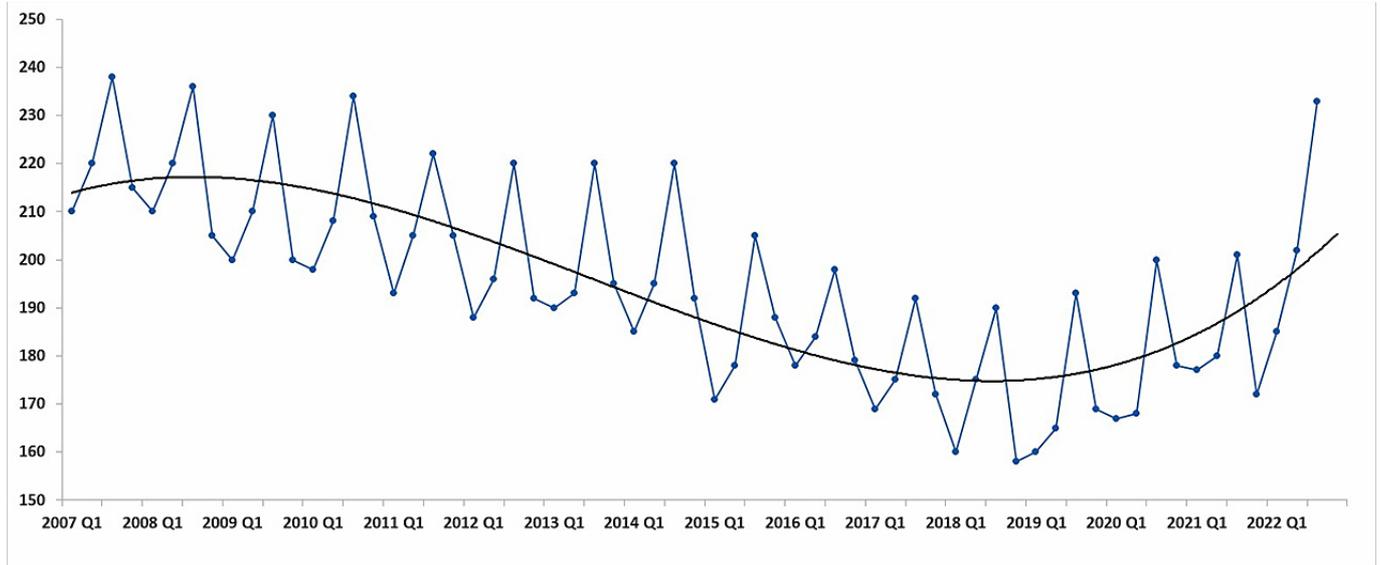


Figura 4. Promedio de CCS en el tanque en Países Bajos de 2006 a 2022.

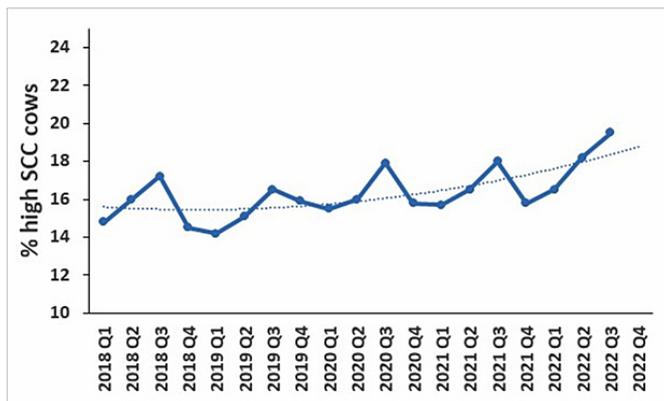


Figura 5. Porcentaje de vacas con valores altos de CCS individuales desde 2018 a 2022.

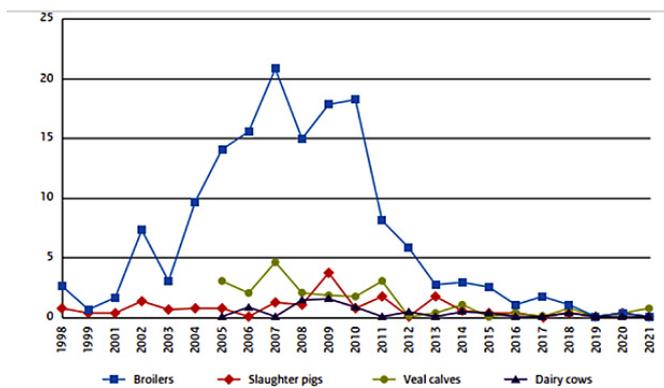


Figura 6. Espectro de resistencia extendida a los betalactámicos en aislamientos de *E. coli* de cuatro especies animales. Tomado de Nethmap Maran 2021.

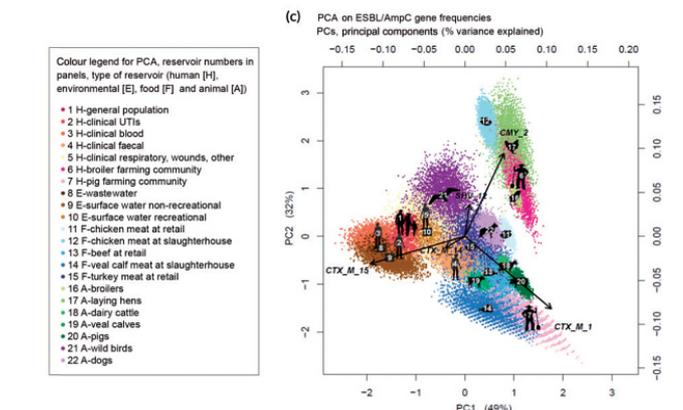


Figura 8. La relación molecular de ESBL/AmpC producida por *Escherichia coli* de humanos, animales, alimentos y ambiente. Los principales componentes analíticos se muestran en las muestras de arranque de las frecuencias génicas ESBL/AmpC por huésped reservorio. Tomado de Dorado-García et al., 2016.

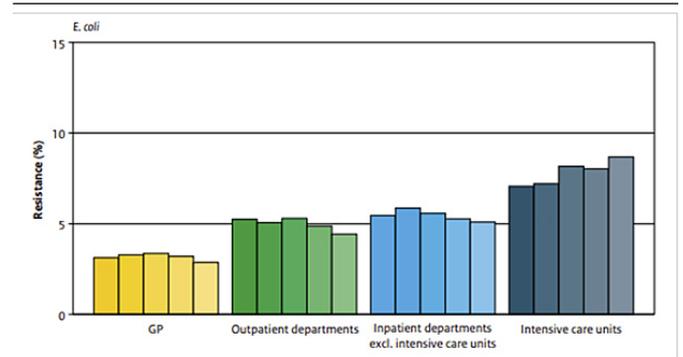


Figura 7. Espectro de resistencia extendida a los betalactámicos en *E. coli* de casos clínicos en humanos. Tomado de Nethmap Maran 2022.

Al contrario de la caída del uso de antimicrobianos en animales de producción, ha habido un importante aumento en el uso de cefalosporinas en los hospitales (Figura 3).

Se observa un aumento casi lineal en los últimos 10 años en todos los tipos de hospital que también estuvo presente en cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación.

### Consecuencia de la reducción en el uso de antimicrobianos en los establecimientos lecheros.

A pesar de la significativa caída en el uso de la terapia de secado en los tambos holandeses, el status general de la salud de la ubre en sus rodeos lecheros vino mejorando hasta 2018. El conteo de células somáticas en el tanque se muestra en la Figura 4, cayendo desde aproximadamente 220.000 cel/mL en 2006 hasta aproximadamente 180.000 cel/mL en 2018, con un incremento en los últimos tres años hasta aproximadamente 190.000 cel/mL en 2022.

El reciente incremento del CCS en la leche del tanque también se refleja en un aumento del porcentaje de vacas con alto conteo individual como se aprecia en la Figura 5. El porcentaje de vacas con conteos altos aumentó desde un 16% en 2018 a aproximadamente 19% en 2022.

Generalmente, la caída en el uso de antimicrobianos resulta también en una reducción de la resistencia antimicrobiana en los aislamientos bacterianos de los animales de producción. Como se muestra en la figura 6, la presencia de un amplio espectro de resistencia a los betalactámicos cayó significativamente en todas las especies productivas y particularmente en aves. También los patrones de resistencia antimicrobiana de varios antibióticos mostraron un descenso en aislamientos bacterianos de múltiples especies de animales de producción.

En contraste con la caída del espectro de resistencia extendida a los betalactámicos en aislamientos de animales huéspedes, existe actualmente un incremento de ese espectro de resistencia extendida a los betalactámicos en *E. coli* aislada de casos clínicos humanos (Figura 7).

### Reflexión sobre los argumentos usados para llevar a cabo la reducción en el uso de antimicrobianos en animales de producción.

Durante la década pasada el uso de antibióticos en los animales de producción ha sido un tópico de discusión frecuente en los Países Bajos y en todo el mundo. Las

diferencias en la cantidad total de antibióticos usados entre medicina humana y medicina veterinaria han llevado a intensas discusiones. En 2006 el uso de antibióticos en medicina humana en Holanda era casi el menor en comparación con los otros países europeos, mientras que su uso en medicina veterinaria era mayor en comparación con los países vecinos. El desarrollo de RAM resultante del uso agropecuario de antimicrobianos que podrían impactar en el tratamiento de enfermedades humanas se ha convertido en problema global y fue usado como argumento en la decisión de forzar una reducción de su empleo en animales de producción. Sin embargo, después de muchos años de implementar políticas para el uso de antimicrobianos en animales de producción y una subsiguiente reducción de la resistencia antimicrobiana en patógenos aislados de animales, debe ser debatido si la resistencia observada en los patógenos animales está realmente afectando a los humanos ya sea a través del contacto directo o mediante la cadena alimenticia. Estudios más recientes basados en precisos datos de poblaciones secuenciadas indicarían que hay relativamente poca transmisión tanto de bacterias como de material genético entre especies animales o entre animales y humanos (Dorado-García et al., 2016). Los resultados de esta investigación se muestran en la Figura 8. Se muestra la relación molecular de ESBL/AmpC producida por *Escherichia coli* en humanos, animales, alimentos y ambiente.

Los resultados de los principales componentes analizados en muestras de frecuencias génicas de ESBL/AmpC por huésped-reservorio están indicados con colores diferentes y están representados por una representación pictórica de las especies huésped. Los resultados indican que la mayoría de las especies hospedadoras tienen su propio cluster de genes ESBL que no se transfiere a otras especies. Indicando que muy poca o ninguna transferencia génica ESBL bacteriana tiene lugar. Similares resultados fueron reportados en 2019 por Mughini-Gras et al.

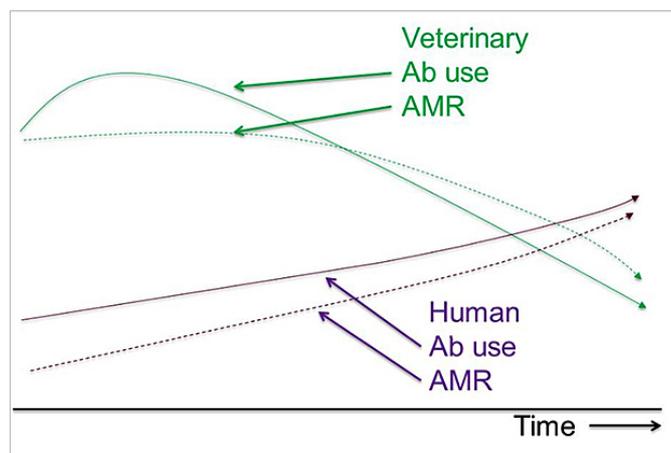
Debe concluirse que la reducción en el uso de antimicrobianos en los animales reduce la resistencia antimicrobiana en las bacterias aisladas de esos animales, pero muy poco en la reducción de esa resistencia en bacterias aisladas en huéspedes humanos.

No solamente en lo concerniente a la salud pública se usó este argumento en favor de la reducción del uso de antimicrobianos en animales de producción, hubo también fuertes argumentos contra la reducción del uso en estas especies. Se argumentó que la no aplicación del tratamiento de la vaca al secado tenía un efecto detri-

mento sobre la salud de la ubre eliminando una parte importante en la prevención de actuales o nuevas infecciones intramamarias. En Holanda por ejemplo, un estudio de comienzos de los 90' mostraba que la no aplicación del tratamiento al secado conducía a una inaceptable alta incidencia de mastitis clínicas (Schukken et al., 1993), que fue confirmado en un meta-análisis de Halasa et al. (2009). También se argumentó que la reducción del uso de antimicrobianos en el secado aumenta el riesgo de mastitis clínica a nivel de vaca individual (Scherpenzeel et al., 2014). Aparentemente se esperaba que la terapia antibiótica tuviera una gran influencia en la salud de la ubre.

Como fue mostrado en las figuras 4-5, aparece que el efecto negativo a nivel de rodeo de reducir el uso de antimicrobianos, fue relativamente pequeño. El criterio del CCS elegido para seleccionar las vacas para el tratamiento al secado tuvo un efecto limitado sobre la salud de la ubre, mientras que el efecto sobre la cantidad de antimicrobianos usados fue grande (Scherpenzeel et al., 2016a, Rowe et al. 2023). El argumento económico empleado para justificar la reducción en el uso de antimicrobianos mediante la aplicación de tratamientos selectivos en lugar de generales trajo en casi todos los escenarios un beneficio (Scherpenzeel et al., 2017). El aumento del CCS en la leche del tanque y el porcentaje de vacas con altos CCS lleva a la pregunta si la reducción de la terapia al secado ha sido demasiado rigurosa.

La reducción del uso de antimicrobianos en los animales de producción ha sido exitosa y resultó en una reducción de la resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de los animales que pareció ser económicamente atractiva y resultó en un rodeo lechero relativamente sa-



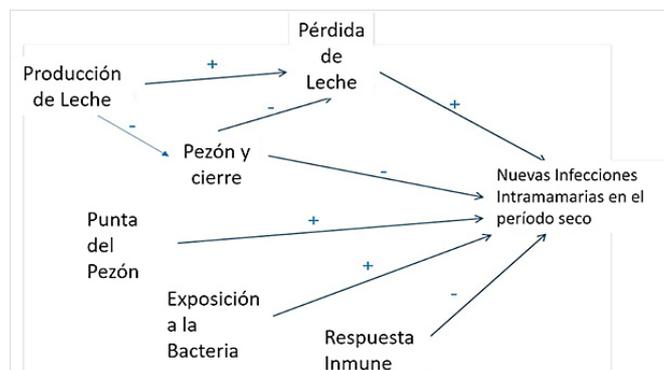
**Figure 9.** Representación pictorial de las tendencias observadas en el uso de antibióticos en las especies animales y humana y las tendencias de resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de hospederos animales y humano.

ludable. Sin embargo, los argumentos que fueron usados tanto a favor como en contra de la reducción del uso de antimicrobianos aparecen como incorrectos. Por un lado fue demostrado que la predica mejora de la salud pública no se materialice, por otro lado el predicho incremento de mastitis y la reducción de la salud de la ubre se materialice parcialmente en los últimos años. Lo correcto se hizo, pero claramente por razones equivocadas.

## DISCUSIÓN

El uso responsable de antimicrobianos en animales de producción es primordial para el mantenimiento de la salud animal. La década del largo proceso en el uso cuidadoso de antimicrobianos en los establecimientos lecheros resultó en aproximadamente 65% de reducción en el uso de estos y subsecuentemente a un descenso en la resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de los animales. Sin embargo, la esperada reducción de la resistencia antimicrobiana en bacterias de importancia para la salud humana no fue observada en la última década. Por otro lado, una relación muy similar fue observada en humanos: un aumento en el uso de antimicrobianos resultó en un incremento en la resistencia en bacterias cultivadas a partir de casos clínicos humanos. Este hallazgo inesperado resultó en un cruzamiento de tendencias en lugar del predicho movimiento paralelo de las tendencias como se muestra en el figura 9.

La salud mamaria bovina es una preocupación de los productores lecheros y sus veterinarios y también un dinámico campo de investigación. Hay una mejora continua de nuestro conocimiento con respecto a esta enfermedad, y este incremento en nuestro conocimiento impactará en los protocolos que se usan en tambos. La investigación sobre el uso óptimo de antibióticos en los tambos ha resultado en protocolos específicos para cada granja para el tratamiento y prevención de la mastitis bovina (McCu-



**Figure 10.** Factores de riesgo conocidos asociados con el riesgo de infecciones intramamarias en vacas lecheras.

bbin et al. 2022). El uso corriente de antibióticos en los establecimientos lecheros se reducirá significativamente en la mayoría de los países. El desafío para la profesión veterinaria es guiar a los productores para hacer una correcta elección para reducir el uso de antimicrobianos sin resultar en un aumento de la enfermedades y sufrimiento de los animales del establecimiento.

En la figura 10, se resume el conocimiento actual sobre los factores de riesgo que llevan a un aumento de las infecciones intramamarias. El uso de antibióticos para la vaca seca protegerá la glándula mamaria contra nuevas infecciones, pero la ausencia de un escudo antibiótico no necesariamente conduce a una tasa más alta de infecciones intramamarias. Modificando los factores de riesgo conocidos para infecciones intramamarias puede lograrse un bajo riesgo similar de nuevas infecciones que también están presentes cuando se usan antimicrobianos en el secado.

Es esencial tener en cuenta la importancia del manejo, nutrición la higiene durante la transición hacia el período seco. Estas adaptaciones de manejo no solamente son beneficiosas para la salud de la ubre sino también para mejorar la performance total de la vaca fresca, incluyendo la performance reproductiva, la salud de las pezuñas, la performance metabólica y la producción de leche. En general, la inversión en trabajo extra para mejorar el manejo se retribuye con menor gasto en antibióticos y mayor performance del rodeo.

A partir de este y otros desarrollos de manejo, se torna claro que el rol del veterinario en la granja será de importancia creciente para desarrollar programas específicos para cada granja relativos a la prevención y tratamiento de las mastitis. La mejora en el uso cuidadoso de los antibióticos es un ejemplo del mayor involucramiento del veterinario en los establecimientos lecheros. El rol del veterinario en desarrollar protocolos específicos de rodeo e individuales será una parte esencial del manejo moderno de establecimientos lecheros. La educación continua de los veterinarios dedicados a lechería es por lo tanto de gran importancia para permanecer siendo valorados por los productores en su práctica veterinaria.

## CONCLUSIONES

En los últimos diez años, el uso de antimicrobianos en los tambos ha descendido dramáticamente en los Países Bajos y muchos otros países. Se ha observado una disminución relacionada en la resistencia antimicrobiana en los patógenos animales. Sin embargo, no estuvo presente un decremento en la resistencia en patógenos hu-

manos, resultado en la conclusión de que las poblaciones humana y animal son mayormente independientes en lo relativo a la resistencia antimicrobiana. Un aumento moderado a nivel de rodeo y de vaca individual en el CCS lleva a la pregunta si una reducción ulterior del uso de antimicrobianos está garantizada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Dorado-García A, Mevius DJ, Jacobs JJ, Van Geijlswijk IM, Mouton JW, Wagenaar JA, Heederik DJ (2016). *Quantitative assessment of antimicrobial resistance in livestock during the course of a nationwide antimicrobial use reduction in the Netherlands*. J. Antimicrob. Chemother. 71:3607–3619.

Hertl JA, Schukken YH, Welcome FL, Tauer LW, and Gröhn YT (2014). *Effects of pathogen-specific clinical mastitis on probability of conception in Holstein dairy cows*. J. Dairy Sci. 97:6942–6954.

Kuipers A, Koops WJ, Wemmenhove H (2016). *Antibiotic use in dairy herds in the Netherlands from 2005 to 2012*. J. Dairy Sci. 99:1632–1648.

McCubbin KD, de Jong E, Lam TJGM, Kelton DF, Middleton JR, McDougall S, De Vlieghe S, Godden S, Rajala-Schultz PJ, Rowe S, Speksnijder DC, Kastelic JP, Barkema HW (2022). *Selective use of antimicrobials in dairy cattle at drying-off*. J Dairy Sci. 2022 Sep;105(9):7161-7189.

Mughini-Gras L, Dorado-García A, van Duijkeren E, van den Bunt G, Dierikx CM, Bonten MJM, Bootsma MCJ, Schmitt H, Hald T, Evers EG, de Koeijer A, van Pelt W, Franz E, Mevius DJ, Heederik DJJ; ESBL Attribution Consortium (2019). *Attributable sources of community-acquired carriage of Escherichia coli containing  $\beta$ -lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study*. Lancet Planet Health. 2019 Aug;3(8):e357-e369

NETHMAP MARAN-2022 (2022) *Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in humans and animals in the Netherlands in 2021*.

Rowe S, Kabera F, Dufour S, Godden S, Roy JP, Nydam D (2023). *Selective dry-cow therapy can be implemented successfully in cows of all milk production levels*. J Dairy Sci. 2023 Mar;106(3):1953-1967.

Scherpenzeel CGM, den Uijl IEM, van Schaik G, Olde Riekerink RGM, Keurentjes JM, and Lam TJGM (2014). *Evaluation of the use of dry cow antibiotics in low somatic cell count cows*. J. Dairy Sci. 97:3606-14

Scherpenzeel CGM, den Uijl IEM, van Schaik G, Olde Riekerink RGM, Hogeveen H, and Lam TJGM (2016). *Effect of different scenarios for selective dry-cow therapy*

on udder health, antimicrobial usage, and economics. *J. Dairy Sci.* 99:3753–3764.

Scherpenzeel CGM, Tijs SH, den Uijl IE, Santman-Berends IMGA, Velthuis AG, and Lam TJGM (2016). *Farmers' attitude toward the introduction of selective dry cow therapy.* *J. Dairy Sci.* 99:8259-8266.

Scherpenzeel CGM, Hogeveen H, Maas L, and Lam TJGM (2018). *Economic optimization of selective dry cow treatment.* *J. Dairy Sci.* 101:1-10

Schukken YH, Bennett GJ, Zurakowski MJ, Sharkey HL, Rauch BJ, Thomas MJ, Ceglowski B, Saltman RL, Belomestnykh N, and Zadoks RN (2011). *Randomized clinical trial to evaluate the efficacy of a 5-day ceftiofur hydrochloride intramammary treatment on nonsevere gram-negative clinical mastitis.* *J. Dairy Sci.* 94:6203–6215.

Steenefeld W, Van Werven T, Barkema HW, and Hogeveen H (2011). *Cow-specific treatment of clinical mastitis: an economic approach.* *J. Dairy Sci.* 94:174–188.

Stevens M, Piepers S, Supré K, Dewulf J, De Vliegher S (2016). *Quantification of antimicrobial consumption in adult cattle on dairy herds in Flanders, Belgium, and associations with udder health, milk quality, and production performance.* *J. Dairy Sci.* 99:2118–2130.

Tijs SHW, Holstege MMC, Scherpenzeel CGM, Santman-Berends IMGA, Velthuis AGJ, Lam TJGM (2022). *Effect of selective dry cow treatment on udder health and antimicrobial usage on Dutch dairy farms.* *J Dairy Sci.* 2022 Jun;105(6):5381-5392.