

Halofuginona

Kriptazen®



## Manejo de la Criptosporidiosis: nuevos datos técnicos

Inducción in vitro de la resistencia a  
la paromomicina en cepas digestivas  
bovinas de *Escherichia coli*

Construyendo el futuro  
de la salud animal

Virbac

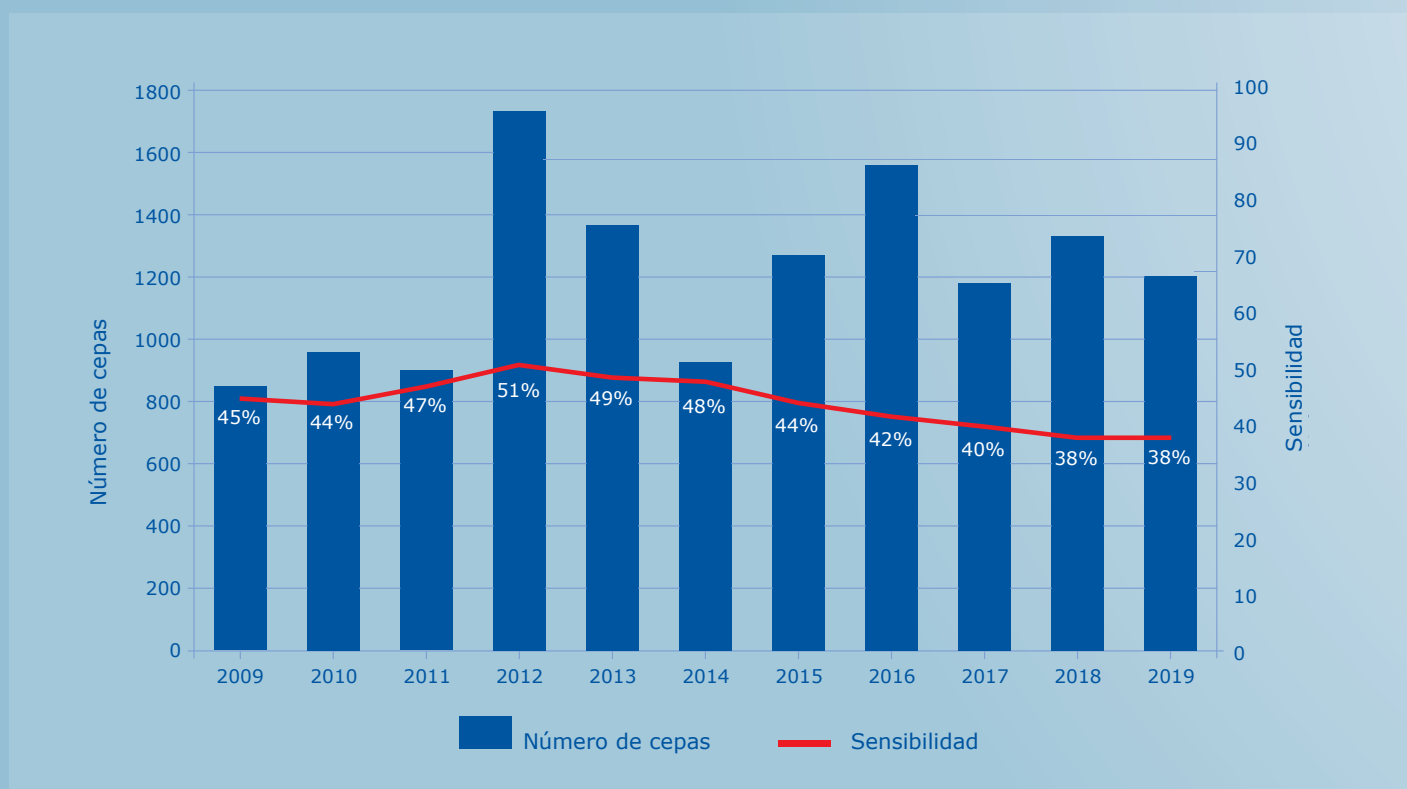
## Halofuginona y paromomicina son 2 moléculas que se utilizan habitualmente para el manejo de la criptosporidiosis.

Molécula	Halofuginona	Paromomicina
Familia química	Derivado de la quinazolinona	Antibiótico aminoglucósido
Moléculas relacionadas	Derivado sintético de la febrifuguina, alcaloide que se encuentra en <i>Dichroa febrifuga</i> (Quinina china)	Kanamicina Neomicina
Espectro de acción	Estrictamente antiprotozoario	Antibiótico Antiprotozoario
Indicación para criptosporidiosis en Europa	+	± No en todos los países
Otras indicaciones	No	Tratamiento de enfermedad gastrointestinal causada por cepas de <i>Escherichia coli</i> sensibles a paromomicina
Efecto sobre la microbiota intestinal	Bajo	Elevado

Como con cualquier antibiótico, el uso de paromomicina por vía oral puede generar resistencias, en particular en tratamientos de larga duración implementados para el control de criptosporidiosis.

El desarrollo de resistencias a la paromomicina ya ha sido demostrado en varios estudios con pavos<sup>[1], [2]</sup>. Además, datos recientes de sensibilidad de Francia demuestran una disminución de la sensibilidad de *E. coli* aislados en muestras fecales de terneros con diarrea (gráfico 1).

**Gráfico 1: Evolución de la sensibilidad de *E. coli* a la kanamicina\* en Francia a lo largo de un periodo de 10 años<sup>[3]</sup>**



\*En ausencia de valores umbrales específicos para la paromomicina, CA-SFM 2012 indica que los umbrales válidos son los de la kanamicina para Enterobacteriaceae (sensible ≤ 8 mg/l, resistente > 16mg/l).

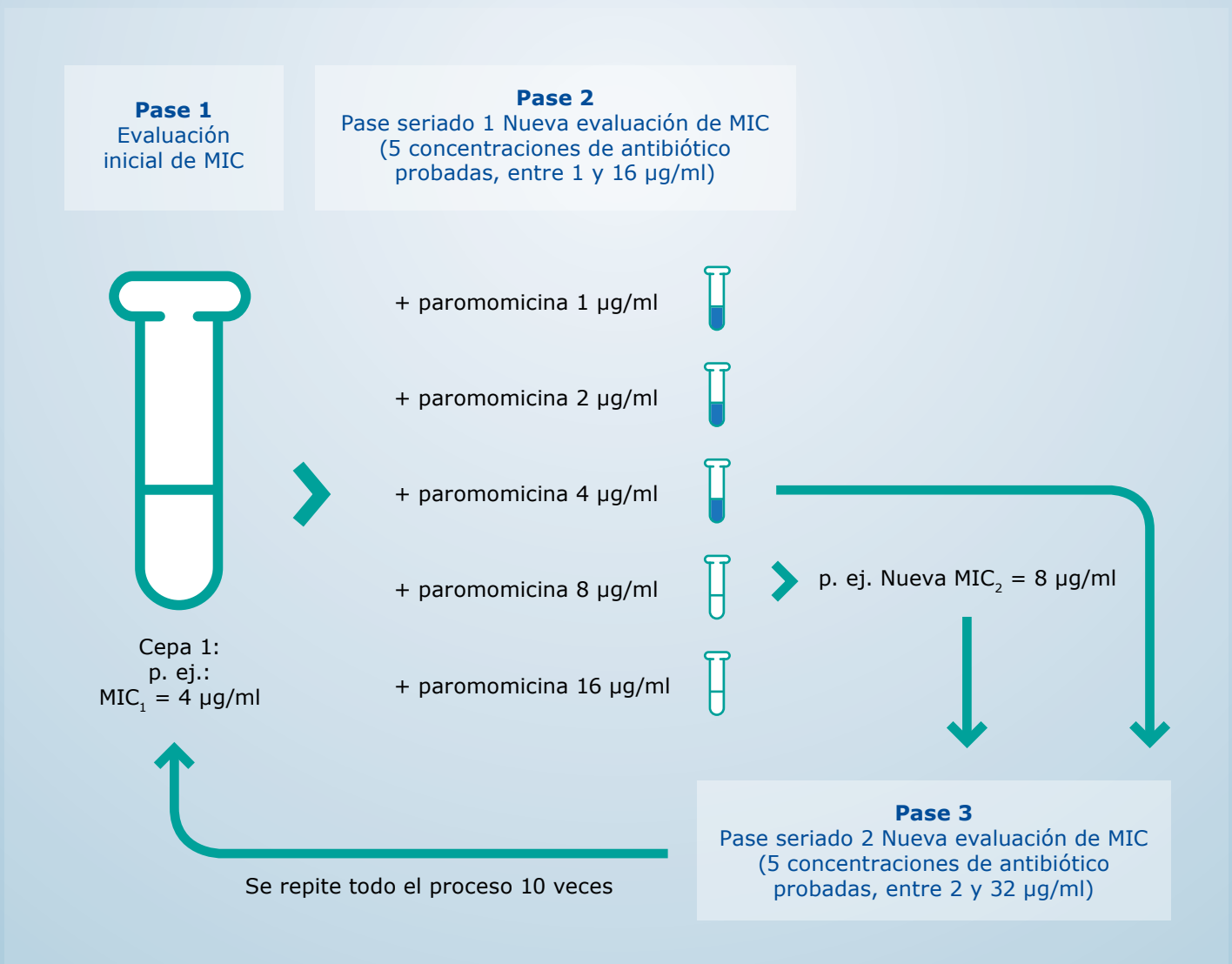
# Un nuevo estudio ha evaluado el impacto del tratamiento repetido con paromomicina para valorar el riesgo de incremento de resistencias tras los tratamientos de la criptosporidiosis a largo plazo<sup>[4]</sup>.

## Materiales y Métodos

1. Muestreo aleatorio de 50 cepas de *E.coli* aisladas en heces de terneros con diarrea en 2019.
2. Evaluación de la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) de cada cepa y posterior selección de 5 cepas sensibles.
3. Pase seriado nº1: Cada cepa se incuba durante 24 horas en un caldo de cultivo con distintas concentraciones de paromomicina cercanas al valor MIC:  $\frac{1}{4}$  MIC,  $\frac{1}{2}$  MIC, MIC, 2 MIC y 4 MIC. Se mide una nueva MIC (menor concentración del antibiótico que inhibe el crecimiento).
4. Pase seriado nº2: Tras la primera incubación, la cepa que crece en la mayor concentración de paromomicina se vuelve a incubar en un caldo de cultivo con distintas concentraciones alrededor del segundo valor MIC.

Se repite el mismo proceso 10 veces (gráfico 2).

**Gráfico 2: Protocolo de pases seriados**

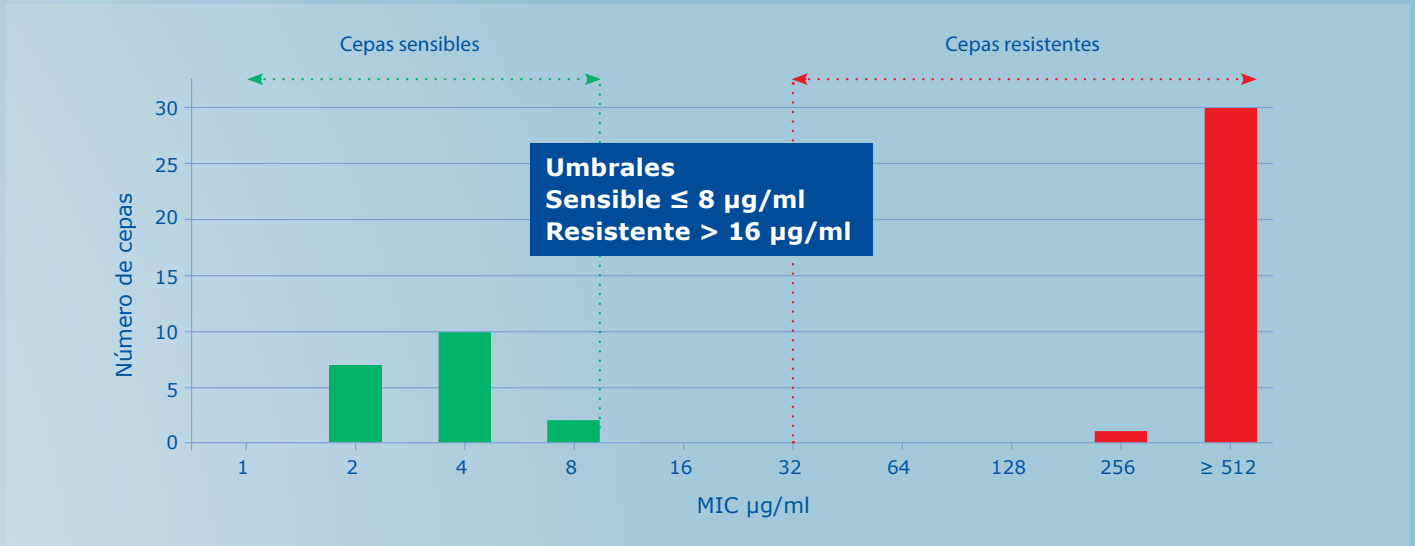


## Resultados

### CONCLUSIÓN 1

De entre las 50 cepas de *E. coli* muestreadas de forma aleatoria, solo un 38% fueron sensibles a paromomicina (gráfico 3). Este primer resultado es compatible con los datos de sensibilidad publicados por Resapath en 2019.

Gráfico 3: Sensibilidad de las 50 cepas de *E. coli* antes de los pases seriados



### CONCLUSIÓN 2

Tras pases repetidos, las cepas sensibles se vuelven resistentes a la paromomicina. La relación de MIC antes y después de los pases repetidos se sitúa entre 8 y más de 256 (tabla 1).

Tabla 1: Evolución de la sensibilidad tras pases seriados

	MIC Paromomicina (µg/ml)		Relación
	Antes de los pases seriados	Después de los pases seriados	
<i>E. coli</i> cepa 3	4	32	8
<i>E. coli</i> cepa 10	2	32	16
<i>E. coli</i> cepa 15	4	32	8
<i>E. coli</i> cepa 22	2	>512	>256
<i>E. coli</i> cepa 40	4	>512	>128

Este estudio ilustra que la resistencia puede desarrollarse rápidamente en *E. coli* expuesto a paromomicina, que es lo que ocurre cuando se trata la criptosporidiosis con este antibiótico.

En cambio, gracias al rango de acción estrictamente antiprotozoario, el uso de halofuginona no puede generar resistencias en las bacterias digestivas. Debería preferirse su uso para la prevención de la criptosporidiosis.

**Con la clasificación AMEG de la colistina y las quinolonas en la categoría B "Restringir", los aminoglucósidos son una de las pocas alternativas para el tratamiento de las infecciones digestivas con *E. coli*. Por tanto, es crucial preservar su eficacia evitando los tratamientos innecesarios.**

## Uso sostenible

La halofuginona es un derivado sintético de la febrifugina.

- ▶ No es un antibiótico
- ▶ Baja inducción de resistencias<sup>(5)</sup>

## Dosificador innovador

**Precisión en la dosificación**

- ▶ Buen balance entre eficacia y desarrollo de inmunidad (tabla 2)

Tabla 2: halofuginona: relación dosis - efecto<sup>(6)</sup>

Dosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Excreción de ooquistes	Inmunidad	Toxicidad
Entre 60 y 120	✓	^	-
> 125 hasta 150	✓	-	+/-
Entre 250 y 500	✓	-	++

- ▶ Mejora el cumplimiento del tratamiento
- ▶ Sin desperdicio de producto: coste del tratamiento ajustado



## Utilización fácil

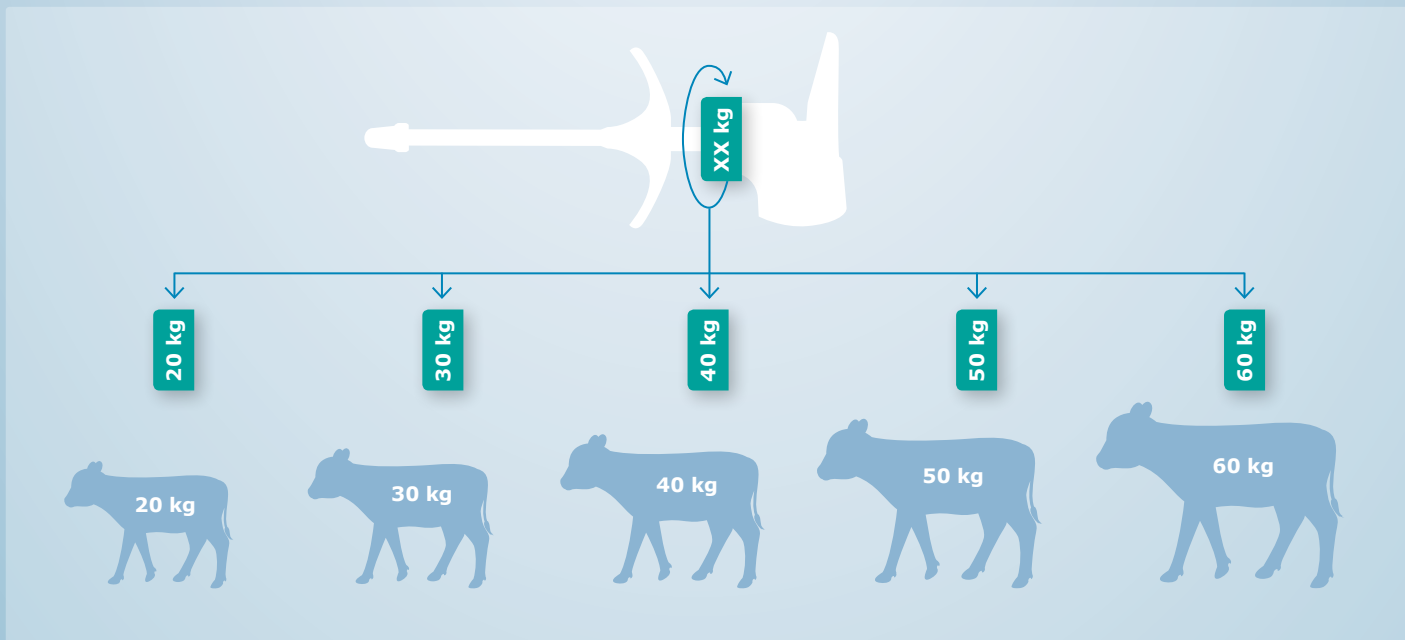
**Dosificador preciso y ajustable**

- ▶ Se sujeta con una sola mano
- ▶ Lectura directa del peso
- ▶ Dosificación con una sola pulsación



Escanea para ver el vídeo de demostración

Kriptazen en 4 presentaciones: viales de 490 y 980 ml, ambos con o sin dosificador (recambio).



# Kriptazen®

- [1] Kempf et al., 2013 Effect of in-feed paromomycin supplementation on antimicrobial resistance of enteric bacteria in turkeys. Vet.J.2013 Nov; 198 (2): 398-403.
- [2] Kempf et al., 2009, Impact of paromomycin treatment on antimicrobial resistance of the digestive flora of turkeys. Turkey Production: Toward better welfare and health. Berlin, Germany 28 - 30 May 2009.
- [3] RESAPATH, Réseau d'épidémiologie et de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, bilan 2018. Novembre 2019 - Edition scientifique.
- [4] Geollot et al., 2020: Induction in vitro de résistance à la paromomycine sur des souches d'Escherichia coli digestives bovines collectées en France suite à des passages répétés. Journées Nationales des GTV.
- [5] Veterinary medicine European public assessment report (EPAR): Halocur (2003).
- [6] Peeters J. E. et al., Specific serum and local antibody responses against Cryptosporidium parvum during medication of calves with halofuginone lactate. Infection and immunity, (1993) 61 (10): 4440-4445.

**Kriptazen 0,5 mg/ml solución oral para terneros. Composición:** Halofuginona (como lactato) 0,50 mg/ml. **Indicaciones:** en terneros recién nacidos: prevención de diarreas debidas a *Cryptosporidium parvum* diagnosticado, en explotaciones con antecedentes de criptosporidiosis. La administración debe iniciarse en las primeras 24 a 48 horas de edad. Reducción de diarreas debidas a *Cryptosporidium parvum* diagnosticado. La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la diarrea. En ambos casos, se ha demostrado la reducción de la excreción de ooquistes. **Contraindicaciones:** no administrar con el estómago vacío ni en caso de diarrea instaurada durante más de 24 horas y en animales débiles. No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. **Precauciones:** administrar sólo después de la ingesta de calostro o tras la ingesta de leche o reemplazante lácteo utilizando un dispositivo apropiado para la administración oral. Administrar el medicamento con guantes de protección evitando el contacto con la piel, ojos y mucosa ya que el contacto repetitivo puede causar alergias cutáneas. **Reacciones adversas:** aumento del nivel de diarrea en muy raros casos en animales tratados. **Posología:** uso oral en terneros después de la toma de alimentos: 100 µg de halofuginona base / kg pv/una vez al día durante 7 días consecutivos, (2 ml de Kriptazen /10 kg pv/una vez al día durante 7 días consecutivos). **Sobredosificación:** los síntomas de toxicidad incluyen diarrea, sangre visible en heces, disminución del consumo de leche, deshidratación, apatía y postración. Si aparecen los signos interrumpir tratamiento. **Tiempo de espera:** carne: 13 días. **Conservación:** conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Una vez abierto utilizar antes de 6 meses. **Formatos:** botella de 490 y 980 ml con o sin bomba dosificadora. VIRBAC. EU/2/18/234/001-006. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

## Servicio de atención profesional

Tel. 934 735 842  
Virbac España S.A. Àngel Guimerà, 179-181  
08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)  
es.virbac.com

Construyendo el futuro  
de la salud animal

**Virbac**