



BIOINNOVO



TECNOLOGÍA IgY PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS DIARREAS NEONATALES



**PRODUCTOS
SEGUROS PARA
ALIMENTOS SEGUROS**

WWW.VETANCO.COM



En todo el mundo los sistemas de producción animal tienden a la intensificación. Varios son los factores que confluyen para que la producción de proteína animal deba generarse en superficies menores a las tradicionalmente empleadas en la producción extensiva.

La competencia por la superficie con la agricultura, las escalas necesarias para que la producción sea rentable, la nutrición y manejo para que los animales expresen todo su potencial genético, son algunos de los factores más importantes que determinan estos cambios.

Pero este fenómeno de mayor concentración y presión productiva trae aparejados nuevos desafíos sanitarios, como la mayor incidencia y severidad de enfermedades debidas al manejo intensivo.

Al mismo tiempo, los animales con alta calidad genética tienen un importante valor económico, por lo que las pérdidas en los sistemas de cría intensiva tienen un gran impacto no sólo directo sino también indirecto, en la reposición de los animales.

Las diarreas neonatales en los sistemas de crianza artificial son el ejemplo más claro de un sistema intensivo de producción de leche. En esta primera etapa se generan pérdidas muy importantes, a veces incluso imposibles de ponderar ya que no se limitan sólo a la pérdida directa del ternero por mortalidad, sino también al impacto por enfermedad subclínica en todo el resto de los animales afectados.

Estos sistemas requieren por lo tanto de medidas de manejo eficientes, estandarizadas y efectivas en la prevención de los problemas sanitarios, pero que a la vez sean sustentables en el tiempo y de bajo o nulo impacto sobre el hombre y el medio ambiente.

Hasta hoy, el problema de la diarrea neonatal de los terneros tenía un abordaje clínico limitado. El uso de antibióticos fue y sigue siendo la herramienta fundamental para el tratamiento de los casos, complementariamente con la vacunación de las hembras gestantes y la transferencia de inmunidad pasiva a través del calostro.

Sin embargo, la eficacia de determinados activos fue disminuyendo con el uso sostenido a largo plazo, siendo reemplazada por la introducción de nuevas moléculas que superan a las más antiguas. Estos fármacos actúan sólo parcialmente, al ser efectivos contra las bacterias que están implicadas en el síndrome de la diarrea neonatal bovina, sin efecto alguno contra los virus. Estos son entonces justamente los agentes infecciosos que suelen causar mayor impacto en los terneros afectados.

Por otra parte, actualmente es tendencia mundial el uso limitado y dirigido de antibióticos para preservar la vida útil de las moléculas tanto en animales como en el hombre, evitar la generación de cepas de superbacterias multirresistentes así como también reducir los costos de tratamiento.

*Estos nuevos desafíos que plantea la producción de proteína animal fueron la inspiración de **BIOINNOVO**, primera empresa público-privada de base tecnológica conformada entre el **INTA** y **VETANCO S.A.***

LA DIARREA NEONATAL DEL TERNERO

La diarrea neonatal del ternero (DNT) es un complejo multifactorial que afecta a los terneros desde las 12 hs. de vida y que puede extenderse hasta los 35 días. La DNT es la principal causa de muerte en esta categoría de animales. Puede llegar a tener una incidencia del 60% o superior y alcanzar una mortalidad de hasta el 20%.

El cuadro clínico se caracteriza por la excreción de heces acuosas y profusas, con deshidratación, acidosis y, en casos severos, muerte del animal afectado. En Argentina, esta problemática es grave y frecuente, provocando fuertes pérdidas económicas directas por morbilidad y mortalidad. Existen causas infecciosas (virus, bacterias y parásitos) y no infecciosas, pero son las primeras las que presentan mayor impacto en la producción.

El clima, el manejo, el estado inmunológico y nutricional de los terneros, son factores clave en el desarrollo, gravedad y consecuencias de la enfermedad.

Principales agentes infecciosos causantes de la diarrea neonatal del ternero:

Virus:

Rotavirus A
Coronavirus

Bacterias:

Escherichia coli enterotoxigénica
Salmonella Dublin y Typhimurium
Clostridium perfringens

Protozoos:

Criptosporidium
Coccidios

Las infecciones virales suelen ser las primeras en aparecer y predisponer a las infecciones secundarias por parte de bacterias que agravan el cuadro clínico. Cronológicamente, y en términos generales, el primero en aparecer suele ser Rotavirus, seguido de *E.coli*. Posteriormente aparecen Coronavirus, seguido de *Salmonella spp.*, mientras que *Criptosporidium* aparece en todas las fases de la crianza.

La fisiopatología de la enfermedad que se desencadena en la luz intestinal es compleja: liberación de enterotoxinas virales y bacterianas, bacterias, virus y parásitos que colonizan e inflaman la mucosa del intestino, virus que se replican dentro de las células de la mucosa intestinal atrofiando las vellosidades intestinales, son los principales procesos que determinan se desencadene una diarrea osmótica y a veces secretoria. La fiebre y el decaimiento general completan el cuadro clínico.



Ternero con Diarrea

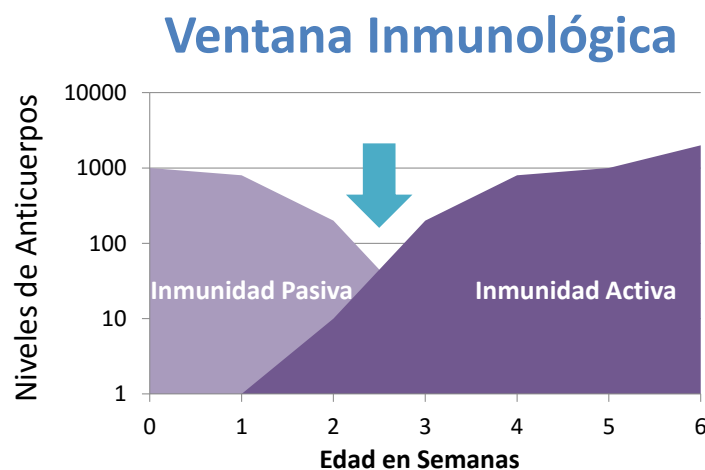
Tratamiento de los cuadros clínicos:

Como se mencionó en la introducción, en los casos en los que se observa el cuadro clínico el tratamiento de elección son los antibióticos que actuarán sólo contra los agentes secundarios (bacterias) y el tratamiento sintomático a base de rehidratación y analgésicos-antifebriles.

LA VENTANA INMUNOLÓGICA

La DNT se manifiesta clásicamente en un momento determinado de la crianza. Durante las primeras horas de vida, el ternero ingiere el calostro de la madre, rico en anticuerpos, células y biomoléculas que durante las primeras horas, atraviesan la pared intestinal del ternero y pasan al torrente sanguíneo. La cantidad de anticuerpos que incorpora el ternero está en relación directa a los títulos que tenga su madre en suero y calostro, y de la cantidad ingerida en esas primeras horas. De ahí la importancia de un buen calostro proveniente de madres correctamente vacunadas. Pero estos anticuerpos tienen una vida media relativamente corta, se metabolizan y desaparecen del organismo al tiempo que el ternero va, lentamente, desarrollando su

propia respuesta inmune activa. Esto conduce entonces a la aparición de la denominada Ventana Inmunológica, que suele iniciarse entre la primera y la tercera o cuarta semana de vida y se extiende aproximadamente 10 a 15 días. Durante este período y ante un alto desafío ambiental, es donde se producen la mayor cantidad de diarreas en los terneros.



La morbilidad y mortalidad se incrementan aún más si las madres no han sido correctamente vacunadas o si el calostro es deficiente.

LA TECNOLOGÍA IgY, UN NUEVO ABORDAJE EN LA PREVENCIÓN DE LAS DNT

Ante la situación de no poder mejorar la inmunidad pasiva circulante luego de la clausura intestinal, ni poder generar aún la propia en el ternero, se evaluaron distintas técnicas para generar inmunidad pasiva en la luz intestinal.

El concepto central es suministrar altas concentraciones locales de anticuerpos específicos contra los principales agentes causales de la DNT, en el tracto intestinal y por vía oral, de manera continua durante el período crítico o Ventana Inmunológica.

La administración oral y de manera regular de estos anticuerpos garantiza su presencia continua en el lumen intestinal. Estos anticuerpos favorecen la elimi-

nación de los microorganismos nocivos, mediante un mecanismo de exclusión inmune mediada por anticuerpos.

La producción de IgY en yema de huevo: un desarrollo científico e industrial:

BIOINNOVO, la primera empresa público-privada de base tecnológica, tomó el desafío de desarrollar una tecnología que tradujera estos conceptos en una línea de productos económicamente viables para su uso en la prevención de la DNT.

Gracias a la capacidad de las gallinas de desarrollar altos niveles de anticuerpos al ser inmunizadas contra virus y bacterias del bovino, y de transmitirlos a su vez a la yema de huevo, se desarrolló la técnica de producción de huevos provenientes de gallinas hiperinmunizadas contra los agentes más frecuentes de la DNT.

Bajo condiciones controladas estos huevos son secados mediante un proceso especial en la planta de producción que **BIOINNOVO** posee dentro del predio del **INTA Castelar**, generando un polvo con una alta concentración de anticuerpos que es la base de la tecnología IgY desarrollada.

Este producto es luego sometido a rigurosos controles de calidad antes de su aprobación. No sólo se determina su aptitud para el consumo por terneros neonatos mediante pruebas de recuento de microorganismos potencialmente perjudiciales, sino que se llevan a cabo también ensayos de control de inocuidad en animales. Por otro lado, se analiza la actividad biológica de la tecnología Bioinnovo IgY contra los agentes infecciosos para los que está diseñado con el fin de garantizar valores óptimos en todos los lotes para cada uno de ellos. El producto finalmente es envasado y acondicionado, y luego de superar los controles de SENASA es enviado a la planta que **VETANCO** posee en General Rodríguez desde donde se inicia su comercialización

PASO A PASO, LA INVESTIGACIÓN
CON ROTAVIRUS BOVINO

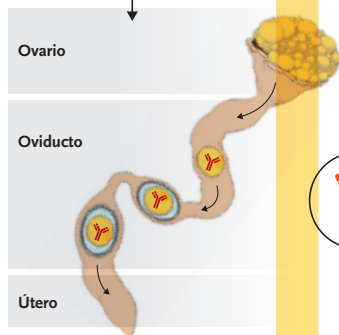
1

HIPERINMUNIZACIÓN
DE LA GALLINA

Se hiperinmunizaron gallinas con el antígeno del agente infeccioso de interés: Rotavirus bovino.

Por bioseguridad se usaron virus inactivados, incapaces de replicarse.

APARATO REPRODUCTOR, EN DETALLE



2

LAS DEFENSAS
PASAN AL HUEVO

En el ovario, la yema recibió del caudal sanguíneo de la gallina grandes cantidades de anticuerpos, entre ellos los IgY específicos contra el Rotavirus.

Trasmisión de anticuerpos maternos al huevo

En las aves la madre transmite a la progenie, a través de la concentración de anticuerpos específicos en el huevo, las defensas contra los agentes infecciosos con que tomó contacto para protegerlos en sus primeros días de vida.

3

HUEVO CON
ANTICUERPOS

Se obtuvieron huevos enriquecidos en anticuerpos específicos contra el antígeno utilizado, en este caso, Rotavirus.

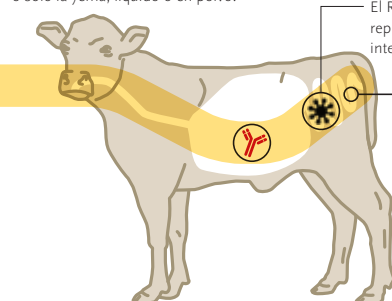
El huevo es una fuente alternativa de proteína y otros nutrientes para la alimentación animal:

◆ Proteína	55%
◆ Grasa	40%
◆ Aporta hierro, fósforo, minerales y vitaminas.	

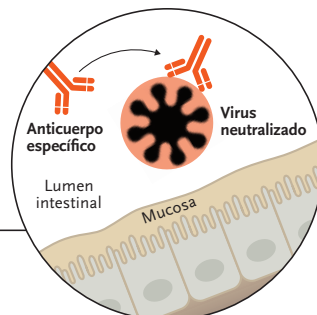
4

SUMINISTRO
A TERNEROS

Durante las primeras semanas de vida, los terneros se alimentaron con leche suplementada con anticuerpos IgY.



Los animales fueron inoculados con virus activo a fin de evaluar la evolución de la infección y de la excreción viral.



Los anticuerpos IgY presentes en el intestino neutralizaron el virus y evitaron que siga infectando la mucosa intestinal.



Planta Bioinnovo

El desarrollo de un producto innovador conteniendo altos niveles de anticuerpos específicos, de administración práctica y altamente palatable, hacen de esta herramienta un complemento ideal en la crianza artificial de terneros. Este producto se suministra directamente en el alimento (sustituto lácteo o leche) de los terneros dos veces al día para mantener niveles de anticuerpos óptimos en la luz intestinal.

Su solubilidad permite ser ofrecido tanto en baldes como en dosificadoras automáticas.

Su palatabilidad hace que los terneros lo consuman en su totalidad incluso cuando queda sedimento en los baldes.

POSOLOGÍA RECOMENDADA

Para el **tratamiento preventivo** de las diarreas neonatales administrar de dos tomas diarias de 20 gramos cada una a partir de las 24 hs del nacimiento y sostenidamente durante los primeros 14 días de vida de los terneros. Este esquema de uso se torna muy sencillo y no involucra cambio alguno en las rutinas de trabajo y manejo de los animales. La administración según este esquema ha demostrado una reducción significativa de la aparición de terneros con diarrea, una disminución de la morbilidad de las mismas a niveles de severidad y duración mínimos en los animales afectados, y una fuerte reducción en la cantidad de virus y bacterias eliminados al ambiente. En casos de establecimientos con **alta incidencia de DNT**, existe una segunda opción de administración: dos tomas diarias de 40 gramos cada una, durante 7 días consecutivos una vez evidenciado el cuadro de diarrea. Esta opción terapéutica ha demostrado tener efectos contundentes en la reducción de la duración de la diarrea ya establecidas y en su severidad.

RESULTADOS

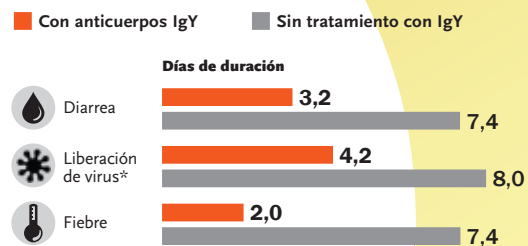
Tratamiento preventivo

Administrar anticuerpos IgY antes de inocular el virus y durante 14 días controló la diarrea y redujo la excreción viral y la gravedad del cuadro clínico.



Tratamiento terapéutico

En casos de diarrea por Rotavirus, el tratamiento con IgY por siete días generó menor gravedad del cuadro clínico y una resolución más temprana.



(*) La liberación de virus al ambiente, expulsados con la materia fecal, es la principal fuente de contagio de la diarrea neonatal bovina.

DOSIFICACIÓN A CAMPO



CONCLUSIONES

Una nueva tecnología se incorpora al manejo sanitario de la producción animal.

BIOINNOVO ha desarrollado y puesto a punto una herramienta estandarizada, controlada y altamente efectiva que propone un cambio práctico y efectivo en la prevención de las DNT y un cambio de paradigma en el manejo de los animales de reposición de alto valor en sus primeras semanas de vida.

Sus ventajas pueden resumirse según lo expuesto en:

- Alta eficacia medida a campo contra los agentes patógenos para los que está diseñado.
- Presentación en dos posologías distintas según las necesidades de cada establecimiento.
- Excelente complemento de las medidas de manejo y sanitarias de cada establecimiento para animales de esta categoría.
- Menor incidencia y severidad de cuadros clínicos y mortalidad.
- Marcada reducción de la colonización de los patógenos de la mucosa, favoreciendo la salud intestinal.
- Fácil administración y almacenamiento a temperatura ambiente (no requiere cadena de frío).
- Su uso no induce, a diferencia de los antibióticos, la generación de cepas multiresistentes.
- Disminución de la carga microbiana en el medio ambiente al reducir el tiempo y gravedad de las diarreas, sumado a la reducción de la carga de patógenos excretada en la materia fecal (principal fuente de contagio).
- Disminución de la merma de peso al reducir los cuadros clínicos y los efectos subclínicos de la enfermedad.
- Reducción del uso de antibióticos.
- Aporte nutricional complementario de excelente calidad.

BIBLIOGRAFÍA

- *Egg Yolk IgY Antibodies: a Therapeutic Intervention Against Group A Rotavirus in Calves.* Vega C., Bok M., Fernández, F., Parreño, V. Research in Veterinary Science. 2015, 103:1-10.
- *Egg Yolk IgY: Protection against rotavirus induced diarrhea and modulatory effect on the systemic and mucosal antibody responses in newborn calves.* Vega, C., Bok, M., Chacana, P., Saif, L., Fernández, F., Parreño, V. Veterinary Immunology and Immunopathology. 2011, 142 (3-4): 156-69.
- *Nuevas Medidas de Prevención y Tratamiento del Rotavirus Bovino.* Vega, C.G., Bok, M., Parreño, V. Albeitar (España). 2014, 180: 8-9.