

Flavofosfolipol: El promotor diferente

Carlos Julio Cuello O. DVM.
Director Técnico para América Latina
Huvepharma

La producción de proteína de origen animal, que busca suplir las necesidades de la creciente población humana, genera un reto constante en la eficiencia de la producción animal. La genética y la nutrición son dos de los pilares principales para esta misión, mejorando el desempeño zootécnico y el peso al final de la etapa productiva.

El uso de antimicrobianos, incluidos en el alimento de los animales en bajas dosis, se utilizan de forma rutinaria en muchas partes del mundo como promotores de crecimiento (APC), y su objetivo es ayudar a los animales a modular la microbiota y controlar poblaciones de bacterias entero-patógenas. Sin embargo, el uso inadecuado de los antimicrobianos puede brindar una oportunidad para resistencia, que puede extenderse entre animales de producción y humanos a través de las cadenas alimentarias o del medio ambiente, aumentando el riesgo de infecciones graves (1). Para algunos antimicrobianos, los genes de resistencia se transportan en plásmidos y la facilidad de transferencia conjugativa de esos plásmidos permite una rápida propagación de la resistencia a distintos antimicrobianos (2). Esto ha llevado,



que a nivel mundial se haya iniciado desde hace varios años una campaña para la prohibición del uso de los antibióticos como promotores de crecimiento, lo que conlleva a que los animales se vean enfrentados a una presión de patógenos ambientales mas alta, muchas veces por encima de su capacidad para afrontarla.

Dentro de los antimicrobianos que se utilizan actualmente como promotores o mejoradores del desempeño de los animales existen muchas moléculas, pero el Flavofosfolipol (también conocido como Bambermicina, Moenomicina o Flavomicina), que se ha utilizado en diferentes especies de animales domésticos (cerdos, pollos de engorda, gallinas de postura, pavos y bovinos) para incrementar su producción, a pesar de estar en uso como aditivo en alimentación animal desde hace más de 50 años, es el único al que aún no le ha sido reportada resistencia, transferencia de resistencia o resistencia cruzada con otros antimicrobianos (3).

Esto se encuentra muy relacionado a su mecanismo de acción, al inhibir la glicosiltransferasa, una enzima envuelta en la síntesis de la pared celular. La enzima glicosiltransferasa incorpora el Flavofosfolipol a la cadena estructural de la pared celular bacteriana, ahí inhibe la síntesis de mureína, generándose una pared frágil que se rompe provocando la muerte de la bacteria (4), siendo principalmente activo contra bacterias gram positivas, como es el caso de *Clostridium perfringens* que es un habitante normal del intestino de los animales y que en momentos de estrés (por manejo, vacunación, densidades altas, temperatura, etc.) puede aprovechar para generar problemas graves como la Enteritis necrótica, que es una enfermedad de la producción presente en prácticamente todas las granjas a nivel mundial. Hasta cierto punto también puede tener efecto contra algunas bacterias



gram negativas como: *E. coli*, *Salmonella* y *Enterococcus faecalis*, mientras bacterias consideradas benéficas como: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* no son afectadas, como si sucede en el caso de otros antibióticos promotores de crecimiento (tabla 1), lo que contribuye a un equilibrio mejorado de la microflora intestinal, proporcionando una barrera natural a la colonización por parte de bacterias patógenas, lo que lleva a la consiguiente mejora de la ganancia de peso y la conversión alimenticia por parte de los animales. Debido a su alto peso molecular, el Flavofosfolipol no se absorbe a nivel del tracto gastro intestinal después de su administración oral, garantizando que administrado a las dosis correctas no genera residuos en carne, leche o huevo.

Tabla 1. Efecto de diferentes antibióticos promotores de crecimiento sobre la microbiota gastro intestinal

Bacterias Benéficas	Flavofosfolipol	Avilamicina	Bacitracina	Lincomicina	Virginiamicina
Lactobacilli	No mata	mata	mata	mata	mata
Bifidobacteria	No mata	mata	mata	mata	mata

Adaptado de Knarreborg et al., 2007; Gong et al., 2007; Wise et al., 2007

Aunado a su mecanismo de acción, Flavofosfolipol ha mostrado un efecto inhibitorio sobre la transferencia de resistencia por plásmidos (5.6). Algunos experimentos in vitro han demostrado la eficacia del Flavofosfolipol para reducir la transferencia conjugativa de plásmidos que codifican los genes de β -lactamasa de

amplio espectro (BLEE) y vanA (resistencia a la vancomisina). Estos se encuentran entre los más importantes loci de resistencia a los antimicrobianos. Este efecto además de permitir el uso continuo del flavofosfolipol dentro de los programas de promoción de crecimiento, también permite recuperar la sensibilidad ante otros antibióticos para los cuales ya se habría podido producir resistencia en los animales. Es conocido que un plásmido puede contener información de resistencia para varios antibióticos (no solo uno) y al reducir la transferencia de estos entre bacterias resistentes y sensibles, también se impide que se transmita la información de resistencia para otros antibióticos.

Otros experimentos de transferencia revelaron que el flavofosfolipol podría disminuir o aumentar la frecuencia de transferencia dependiendo del tipo de plásmido cuando la frecuencia de transferencia estaba en niveles bajos. Estos resultados sugieren que el uso de FPL como aditivo para piensos podría disminuir la diseminación de los genes de resistencia BLEE y vanA entre animales de producción (7).

Por estas razones el Flavofosfolipol es considerado dentro de los antimicrobianos con actividad promotora del crecimiento como un producto diferente, en un momento en el cual la humanidad se encuentra en la búsqueda de estrategias y herramientas encaminadas a reducir la resistencia a los

antibióticos y al mismo tiempo reducir el impacto negativo que tienen las bacterias patógenas sobre la salud y la productividad de los animales de producción, pudiendo inclusive usarse en combinación con otros productos no antibióticos que se utilizan en la actualidad para controlar poblaciones de bacterias enteropatógenas como es el

caso de los ácidos orgánicos, los aceites esenciales, probióticos, prebióticos, enzimas y demás alternativas naturales que aunque con buenos resultados aun no logran reemplazar completamente a los antibióticos promotores de crecimiento en desempeño ante los principales patógenos que afectan los actuales sistemas de producción de proteína de origen animal.

Referencias

Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep.* 2012;127:4-22

Hall RM, Collis CM. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination. *Mol Microbiol.* 1995;15:593-600.

Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria. *Clin Microbiol* 2003; Rev 16:175-188

Huber, G. and G. Neesemann. Moenomycin, an inhibitor of cell wall synthesis. *Biochemical and biophysical research communications* 1968; 30:7.

Poole TL, et al. Effect of flavophospholipol on conjugation frequency between *Escherichia coli* donor and recipient pairs in vitro and in the chicken gastrointestinal tract. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:359-66.

Riedl S, Ohlsen K, Werner G, Witte W, Hacker J. Impact of flavophospholipol and vancomycin on conjugational transfer of vancomycin resistance plasmids. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:3189-92.

Hayami Kudo H, Usui M, Nagafuji W, Oka K, Takahashi M, Yamaguchi H, Tamura Y. Inhibition effect of flavophospholipol on conjugative transfer of the extended-spectrum β -lactamase and vanA genes. *The Journal of Antibiotics* 2019; 72:79-85