

Calf Notes.com

Calf Note #89 - Evaluación del Uso de Alternativas Diferentes a los Antibióticos

La literatura científica y la prensa popular han publicado una gran cantidad de artículos que aducen haber encontrado la alternativa perfecta ante los antibióticos para promover el crecimiento y controlar las enfermedades. En todos esos informes se dice incluir pruebas incontrovertibles de que el ingrediente o producto en cuestión es la mejor alternativa posible. Desgraciadamente, muchos de esos estudios –incluyendo a los de la prensa científica– no están organizados, realizados, analizados ni resumidos correctamente, por lo que no es posible deducir de ellos las indicaciones que se hacen sobre su eficacia.

Sería necesario que los estudios realizados para determinar el valor potencial de estos productos estuviesen bien organizados para interpretar correctamente los aspectos biológicos subyacentes que puedan o no estar ocurriendo en el organismo de los animales. Son muchos los factores que se deben incluir en los estudios comparativos de alternativas para los antibióticos y, aunque pueden parecer “obvios”, en muchos estudios se omite uno o más de estos factores, por lo que verdaderamente no es posible saber si las respuestas observadas son reales. Por lo general, las investigaciones que se publican en la literatura científica (como por ejemplo los artículos revisados por pares académicos) tienen más probabilidades de haber sido realizados, analizados y redactados de manera correcta, aunque esto no es necesariamente cierto. La publicación en un “*journal*” científico no significa que el producto funcione igual en todas las situaciones, o ni siquiera que los resultados sean reales. A continuación analizamos algunos factores críticos:

Testigos negativos y positivos. Es esencial contar con tratamientos de grupos testigos negativos y positivos para comprender cualquier respuesta de una alternativa que se proponga en vez del uso de antibióticos. Un testigo “negativo” sin antibiótico o sin al producto problema en la ración le indicará al investigador si hubo o no una respuesta a cualquiera de los tratamientos. En algunos experimentos, los animales no presentan respuestas significativas a los tratamientos experimentales, o ni siquiera a los antibióticos. Esto suele ocurrir cuando los animales están sanos, cuando tienen una inmunidad pasiva adecuada o cuando se exponen a pocos desafíos microbianos. Cuando esto ocurre no podemos esperar que un antimicrobiano mejore la salud o el crecimiento. Desafortunadamente, algunos investigadores han realizado sus experimentos sin un testigo negativo y publican no haber encontrado diferencias significativas entre el tratamiento con el producto en prueba y el que contenía al antimicrobiano, concluyendo que el primero puede sustituir al segundo. No obstante, éste puede no ser el caso en lo absoluto, pues en realidad cabe la posibilidad de que ninguno de los productos haya ejercido efecto alguno pues los animales simplemente no se sometieron a un desafío y, sin un testigo negativo, resulta imposible decir si el producto sirvió para algo.

Un testigo positivo con un antimicrobiano en la dieta en las cantidades que se utilizan

típicamente en la industria, fabricado, preparado y administrado de acuerdo a las normas habituales. En cualquier estudio por lo general se incluye un grupo tratado con un antimicrobiano, pero es importante asegurarse que la investigación se realice de tal manera que permita una respuesta. La inclusión de un antimicrobiano en el alimento a niveles incorrectos, o administrado en forma no adecuada puede permitir al investigador declarar significancia estadística. Pero, ¿qué puede decir con respecto al significado biológico?

Número suficiente de animales. Éste es un problema común en muchas investigaciones en donde se utilizan becerros para comparar tratamientos en la dieta. En muchos casos los animales se asignan a las pruebas al día siguiente de su nacimiento y reciben los alimentos experimentales durante varios días o semanas. En las granjas pequeñas, las pruebas realizadas de esta manera pueden tardar años si es que se necesitan grandes números de animales. En su lugar, los investigadores utilizan sólo la cantidad de becerros de una temporada de empadre, de un año académico o los que quepan en el programa de investigación de un estudiante de posgrado, sin consideración alguna a las ramificaciones estadísticas que esta decisión pudiese implicar. El número real de animales que se requiere para detectar una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta depende de las condiciones, los tratamientos y la cantidad de variables que se estén midiendo. Existen métodos que los investigadores pueden usar para determinar el número de animales que se requiere para un estudio. Se conocen como “cálculos de la potencia” y se pueden encontrar en la mayoría de los libros de texto de estadística.

Sin embargo, de acuerdo con nuestra experiencia y bajo nuestras propias condiciones, las mediciones de crecimiento, consumo de alimento, eficiencia alimenticia y salud en granja (calificación fecal, temperatura rectal, etc.) en la mayor parte de las investigaciones suelen requerir un mínimo de 20 becerros por tratamiento para ver diferencias significativas. En la mayoría de los estudios es poco probable observar diferencias biológicas si se usan menos de 20 becerros por tratamiento. Es por ello que los lectores deben tener mucho cuidado al interpretar los datos cuando no se cuenta con alguna indicación del número de becerros usados por tratamiento.

Una indicación del estado de la inmunidad pasiva de los animales. La respuesta biológica a un antimicrobiano o a una alternativa depende, en gran medida, del estado que guarde la inmunidad pasiva del animal. Los becerros que reciben una fuerte inmunidad pasiva reaccionan a los tratamientos en la dieta de manera muy diferente a los que no recibieron calostro. Esto se puede determinar midiendo los niveles de proteína total en suero o plasma, inmunoglobulina G (IgG) o algún otro indicador en la sangre, como el sulfato de zinc. No obstante, es esencial proporcionar una idea del “punto de partida” de los animales usados en el estudio para comprender los resultados observados.

Una indicación del desafío inmunológico de los animales. Esta área es un poco más subjetiva, pero se puede resumir usando la siguiente analogía. Los animales que nacen, se venden inmediatamente, se embarcan a un corral de venta y de ahí a un rancho de becerros sin darles calostro, agua ni leche durante dos días, muy probablemente responderán al tratamiento en la ración de una manera muy diferente a los que nacen en una operación lechera, reciben grandes cantidades de calostro de buena calidad y se mantienen en el mismo lugar durante todo el

experimento. Las condiciones de los animales antes del estudio a veces pueden influenciar los resultados más que los tratamientos experimentales, por lo que el conocer a los animales sometidos a ellos es tan importante como saber cuáles fueron los tratamientos mismos.

Algunos investigadores intentan controlar la magnitud del desafío inmunológico imponiendo a los animales un desafío externo. Un enfoque común es administrar los tratamientos experimentales en la dieta de los animales durante un tiempo, para luego desafiarlos oralmente con un patógeno como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Cryptosporidium*, etc. Por lo general, estos estudios proporcionan más información que los que dependen de la “exposición natural”, pero es importante que tanto el microorganismo como la dosis sean correctos y estén bien definidos. Muchos informes de investigación proporcionan poquísimos datos como para poder comprender la naturaleza del germen utilizado en los estudios.

Mediciones capaces de detectar diferencias. Esto es tan simple que parece absurdo, pero en muchos estudios se miden cosas equivocadas. Las determinaciones típicas de los estudios con becerros son el consumo de leche, iniciador y heno (en su caso), peso corporal, eficiencia alimenticia (ganancia de peso/consumo) y calificaciones fecales. Larson *et al.* (1977) sugirieron métodos más uniformes para medir las calificaciones fecales y otros parámetros; sin embargo, en muchos casos estas mediciones –aunque son fáciles de determinar– no resultan adecuadas como para mostrar las diferencias biológicas entre los grupos. El consumo de alimento –particularmente leche o sucedáneo– suelen ser medidas inapropiadas, pues en la mayoría de los casos la cantidad de sustituto la fija el investigador. Cuando los becerros reciben una dosis limitada (por lo general 454 g [1 lb]) de sustituto de leche en polvo al día, las diferencias en el consumo casi siempre son muy pequeñas. ¿Una diferencia entre 454 y 453 gramos al día es verdaderamente diferente? Mientras esto puede ser estadísticamente significativo, ¿tiene alguna implicación biológica?

El peso corporal y el promedio de ganancia diaria se ven afectados por muchas variables dentro de un mismo experimento, como por ejemplo las dietas usadas, los métodos de alimentación, las condiciones climáticas, el estado inmunológico de los animales, la disponibilidad de agua, la hora del día al momento del pesaje y muchos otros factores. El peso corporal y la ganancia generalmente se ajustan al 1/4 de Kg o al 1/2 Kg más próximos, y en algunos casos hasta los 2.5 Kg más próximos. Al principio del estudio, el peso corporal de los becerros puede presentar pocos cambios y esto representa una proporción significativa de error en la medición, dificultando grandemente la interpretación de los datos. Posteriormente, cuando los becerros pueden estar ganando más de medio Kg al día, la proporción de error en la medición es un problema menor. Sin embargo, conforme se desarrolla el rumen, el factor del llenado intestinal puede confundir los datos de manera cada vez más importante. El consumo de grandes cantidades de agua o alimento, o la defecación en volúmenes importantes inmediatamente alrededor de la hora del pesaje, pueden influenciar las mediciones del peso corporal. Por lo general es deseable pesar a los becerros a la misma hora todos los días para minimizar así los efectos de la alimentación y del llenado intestinal.

No tiene mucho sentido medir y reportar semanalmente los cambios de altura y diámetro corporal de los becerros, pues esta frecuencia se sale de nuestra capacidad en la mayoría de las granjas. Hacerlo cada uno a tres meses resulta mucho más razonable.

A la larga lo que necesitamos es asegurar que las mediciones sean congruentes con la respuesta que esperamos. En el caso de sustituir a los antimicrobianos, resulta crítico evaluar algunos indicadores de la salud de los animales, pues estos son mucho más informativos que muchas medidas de “producción”. El uso de tratamientos terapéuticos veterinarios puede ser un parámetro que arroje información importante en este sentido, pero será necesario describir un protocolo bien definido y siempre igual para el uso de estos medicamentos, con el fin de entender cómo se aplicaron. Desde luego, el número de becerros muertos durante un estudio es de gran importancia, y es evidente que la información de una necropsia apropiada para identificar la causa de la muerte nos podrá ayudar a comprender por qué ocurrió ésta y cómo los tratamientos experimentales pudieron haberla afectado. Las medidas más sofisticadas como la concentración de factores de estrés pueden proporcionar una indicación de la fisiología del animal.

Una descripción completa de los métodos empleados. Son demasiados los estudios que presentan descripciones sumamente escuetos de la manera como se realizaron los trabajos. Como lectores, frecuentemente saltamos los métodos y asumimos que comprendemos “cómo se llevaron a cabo las pruebas”. Éste es un grave error, pues como consumidores de productos y de información, debemos exigir una descripción completa de los materiales usados en el estudio. Como regla general debemos esperar encontrar suficientes detalles como para que una persona razonablemente entrenada pueda repetir el estudio con la información que aparece publicada, pues resulta demasiado fácil “ocultar” detalles importantes que influencia dramáticamente la interpretación de los resultados. Incluso algunos artículos científicos dan detalles insuficientes como para juzgar correctamente la validez y la capacidad de aplicación de los datos.

Cuidado con las medias estadísticas. Un error que comenten comúnmente los investigadores es dedicar demasiado tiempo a buscar diferencias *entre* las medias y muy poco tiempo a analizar las medias *en sí*, pues se les ha entrenado para buscar diferencias estadísticas, al grado de que en ausencia de éstas, no hay nada de qué hablar. Pero cuando SÍ hay diferencias, son lo único que se discute. Usemos un ejemplo de la vida real. Compramos un grupo de becerros y lo llevamos a nuestra estación experimental; los sometemos a dos tratamientos en la ración, con y sin antibiótico (AB- vs. AB+) bajo un programa tradicional de sustituto de leche con 454 g/día de un producto que contiene 20% de proteína bruta y 20% de grasa. Durante 56 días medimos el consumo, el crecimiento, etc. y encontramos una diferencia significativa en las tasas de crecimiento al terminar este período experimental. Notamos que las ganancias de peso se incrementaron 25% al final de la prueba. ¿No es maravilloso? Sin embargo, no consideramos el hecho de que durante estos dos meses nuestros animales aumentaron en promedio sólo 100 vs. 125 gramos de peso al día. Nos quedamos atrapados en una significancia estadística estupenda pero olvidamos que sólo los animales con pésimo manejo o enfermos presentan aumentos de peso tan raquíticos durante el curso de un experimento.

Es necesario presentar no sólo las diferencias entre las medias que medimos, sino también considerar qué significan éstas. Si además estamos criando becerros de nuestra propiedad, debemos comparar su rendimiento con los de los estudios. ¿Los resultados son los que esperaríamos normalmente en nuestra operación? ¿Reflejan la realidad? Se trata de preguntas muy importantes que pueden afectar la interpretación de nuestros resultados.

¿Sólo datos positivos? Ya hice alusión a este problema tan común. Con mucha frecuencia sólo vemos los “efectos” del producto en cuestión pero no nos fijamos cuándo no trabajó. De hecho, esto ocurre con mucha frecuencia en la literatura científica, pues a menos que algo resulte “diferente”, muchos autores no consideran al experimento digno de publicarse. Pero se podría obtener muchísima información con estos trabajos –si se realizaron correctamente– que no muestran diferencias significativas entre los tratamientos. No cabe duda que cualquier producto o concepto no siempre trabajará bajo todas las circunstancias y condiciones y –en el caso de las alternativas potenciales para los antibióticos– muchas pruebas “fallan” sólo porque el desafío inmunológico es demasiado pequeño. ¿Por qué aunque se dé el antibiótico no siempre arroja un resultado favorable? Cuando lea usted pruebas que sólo muestren resultados positivos y maravillosos con un producto que tenga el potencial de sustituir a los antibióticos, no olvide preguntar: ¿Dónde está el resto de los datos?.

Análisis estadístico adecuado de los datos. Esta es el área en la que se cometen más abusos en materia de investigación científica. La estadística es una herramienta que ayuda a los investigadores a organizar, realizar y analizar los resultados de los estudios y llegar a conclusiones con base en la probabilidad. Desgraciadamente muchos –si no es que la mayoría de los estudios– utilizan diseños y análisis estadísticos limitados (y a veces sólo elementales) que no permiten entender los datos correctamente. Esto es particularmente válido cuando las mediciones se hacen en los animales en múltiples ocasiones. Por ejemplo, podemos medir el peso corporal durante un estudio cada semana, o el consumo de alimento y leche todos los días. La realización de un estudio requiere un método más sofisticado de análisis que el registro de las semanas individualmente. El uso de pruebas de separación de las medias –como son las pruebas de Duncan o de Tukey– con frecuencia no son suficientes para contestar las preguntas que nos hacemos. Por ello, es muy importante utilizar un buen diseño experimental. En caso de duda, se deberá consultar a un especialista en estadística antes de llevar a cabo un estudio.

Cuidado con las generalizaciones. Son demasiados los estudios que concluyen diciendo algo así como “estos datos indican que el aditivo X puede reemplazar a los antimicrobianos en el sucedáneo de la leche de los becerros”. Las generalizaciones como ésta son peligrosas y por lo general inadecuadas. Es importante recordar que la investigación se realiza bajo condiciones controladas y –en muchos casos, artificiales– por lo que pueden o no reflejar la situación real de la industria o de una granja en particular. La determinación de que un aditivo pueda o no reemplazar los antibióticos depende de numerosos factores (incluyendo a los ya citados), que con frecuencia permanecen constantes en las pruebas experimentales. Casi siempre es necesario expresar estos predicados con la frase “bajo las condiciones del presente estudio, el uso del aditivo X en los sustitutos de leche dio respuestas similares a las observadas con los antimicrobianos”.

Escrito por: Dr. Jim Quigley (10 de noviembre de 2002)

Traducción por V. Mireles

© 2002 Dr. Jim Quigley

Calf Notes.com (<http://www.calfnotes.com>)