

Eliminación de residuos de oxitetraciclina y fosfomicina en calostro y leche de cerda: efecto sobre la camada

Fernández, M.B.^{1,2}; Decundo, J.M.^{1,2}; Martínez, G.O.^{1,2}; Diéguez, S.N.^{1,3}; Soraci, A.L.^{1,2}

¹Área Toxicología, Fac.Cs.Vet.Univ.Nac.Centro, Tandil (Argentina). ²Centro Invest. Vet. (CIVETAN-CONICET). ³Com.Investig.Científ.Prov.Buenos Aires (CIC-PBA).
E-mail: belenfp@vet.unicen.edu.ar

Resumen

Fernández, M.B.; Decundo, J.M.; Martínez, G.; Diéguez, S.N.; Soraci, A.L.: Eliminación de residuos de oxitetraciclina y fosfomicina en calostro y leche de cerda: efecto sobre la camada. *Rev. Vet. 31: 2, 146-151, 2020.* El objetivo del presente trabajo fue estudiar la eliminación de oxitetraciclina (OTC) y fosfomicina (FOS) en calostro y leche de cerda, su impacto sobre algunos aspectos microbiológicos y morfo-fisiológicos intestinales, así como parámetros zootécnicos de la camada. Se analizaron muestras de calostro y leche de cerdas tratadas durante el peri-parto con OTC solución y FOS disódica vía intramuscular. Se evaluó la ingesta de calostro con concentraciones residuales de antibióticos, así como parámetros intestinales y zootécnicos de lechones lactantes. Las concentraciones medias residuales de OTC y FOS en calostro/leche fueron 0,48 y 1,55 µg/ml y la ingestión media de antibiótico/lechón fue de 0,13 y 0,50 mg/kg peso vivo, respectivamente. Si bien la ingestión de calostro con residuos de FOS mostró menor impacto que OTC sobre los aspectos microbiológicos y morfo-fisiológicos, así como sobre la bioquímica enzimática intestinal de lechones lactantes, ambos antibióticos no afectaron los resultados de los parámetros zootécnicos de las camadas. No obstante, las bajas concentraciones de antibióticos ingeridos con el calostro serían un potencial riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana, por lo cual la aplicación profiláctica de los mismos durante el peri-parto debería ser reconsiderada.

Palabras clave: cerda, lechones, calostro, leche, antibióticos, resistencia bacteriana.

Abstract

Fernández, M.B.; Decundo, J.M.; Martínez, G.; Diéguez, S.N.; Soraci, A.L.: Elimination of residual concentrations of oxytetracycline and fosfomicin in colostrum and sow milk: effect on the litter. *Rev. Vet. 31: 2, 146-151, 2020.* The objective of this work was to study the elimination of oxytetracycline (OTC) and fosfomicin (FOS) in sow colostrum/milk and its impact on some microbiological aspects and on intestinal morpho-physiological and zootechnical parameters of the litter. Colostrum/milk samples from sows treated during the period of delivery with OTC solution and disodium FOS by the intramuscular route were analyzed. Colostrum intake with residual concentrations of antibiotics and intestinal and zootechnical parameters of suckling piglets, were evaluated. The mean residual concentrations of OTC and FOS in colostrum/milk were 0.48 and 1.55 µg/ml and the average antibiotic intake/piglet was 0.13 and 0.50 mg/kg body weight, respectively. While ingestion of colostrum with FOS residues showed less impact than OTC on the microbiological, morpho-physiological and intestinal enzymatic biochemistry of suckling piglets, any of the antibiotics affected the zootechnical parameters of the litters. Nevertheless, the low concentrations of antibiotics ingested with colostrum would be a potential risk of developing bacterial resistance, thus their prophylactic administration during the peri-partum should be reconsidered.

Key words: sow, piglets, colostrum, milk, antibiotics, bacterial resistance.

INTRODUCCIÓN

Los avances en la selección genética logrados en los últimos 15 años han permitido cambios significativos en la productividad, la prolificidad y el desempeño de las cerdas, así como también, en los índices

productivos del cerdo de terminación. Sin embargo, el incremento de lechones nacidos en las camadas de cerdas hiperprolíficas no se correlaciona con el número de lechones destetados por cerda. La gran variabilidad del peso al nacimiento (coeficiente de variación >23% en camadas de más de 11 lechones), sería una de las principales causas que conlleva a un aumento de la mortalidad y morbilidad durante la lactancia^{21,22}.

Con el fin de enfrentar y controlar potenciales problemáticas sanitarias en las maternidades, una práctica difundida es la utilización de antibióticos (vía parenteral) administrados bajo modalidad profiláctica a las cerdas en los días previos y posteriores al parto. El fundamento empírico es reducir “la carga bacteriana potencialmente patógena a la cual serían expuestos los lechones al nacimiento”¹⁰. Esta modalidad no considera el potencial pasaje de concentraciones de antimicrobianos a calostro y leche y por consiguiente la exposición de dichos residuos a la camada.

La información científica sobre la disposición de concentraciones antimicrobianas en el fluido mamario en la especie porcina es limitada⁹, debido a que la leche de cerda no es una matriz de consumo humano. No obstante, conocer el impacto de los antibióticos vía calostro/leche sobre el tracto gastrointestinal del lechón es fundamental para evaluar el efecto sobre la camada y su posterior futuro productivo.

Para el presente estudio se seleccionaron dos antibióticos de amplio espectro, oxitetraciclina (OTC) y fosfomicina (FOS), ambas moléculas con características físico-químicas opuestas y de uso rutinario en producciones intensivas.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la eliminación de OTC y FOS en calostro/leche de cerda y su efecto sobre algunos aspectos microbiológicos, morfo-fisiológicos y zootécnicos de la camada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Zona de la investigación. El estudio se llevó a cabo en una granja comercial de ciclo completo, en confinamiento total y en un sólo sitio, ubicada en el partido de Tandil, Buenos Aires. El manejo de los animales fue realizado de acuerdo a las normas éticas aprobadas por el Comité de Bienestar Animal de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Estudio de la eliminación calostrual / láctea de antimicrobianos. Se utilizaron 20 cerdas gestantes clínicamente sanas, de una misma línea genética, de segundo parto y libres de antibióticos, las cuales fueron alojadas en parideras individuales en sala de maternidad e inducidas con 1 ml de PGF₂α vía intramuscular (IM) a los 114 días de gestación. Los animales en estudio fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos: 10 (*Cerdas-OTC3*) fueron tratadas con tres dosis IM de 6 mg/kg PV (peso vivo) de OTC solución (Terramicina® Zoetis S.A.) y otras 10 (*Cerdas-FOS3*) recibieron tres dosis IM de 15 mg/kg PV de FOS disódica (Fosbac® Bedson S.A.). La primera dosis se administró al momento de la inducción al parto y las dos siguientes cada 24 h. **Muestreo:** 5 ml de calostro y leche fueron recolectados de las glándulas mamarias pectorales en forma manual en tubos de polipropileno al comienzo del parto (0 h), a las 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 y 48 h posparto. La cuantificación de OTC se realizó por cromatografía

líquida de alto rendimiento (HPLC-UV)¹² y la de FOS por HPLC-MS/MS^{9,10}.

Impacto de la ingesta de OTC y FOS en calostro sobre la microbiología, la morfo-fisiología intestinal y la actividad enzimática en lechones lactantes. Treinta y dos lechones de 1,1 ± 0,30 kg PV (16 machos y 16 hembras) de 8 nuevas cerdas libres de antibióticos (n=4 lechones/cerda), fueron alimentados artificialmente mediante jeringa con 15 ml de calostro por toma a intervalos de una hora¹⁸. Los animales fueron divididos aleatoriamente en dos grupos (n=16): uno recibió calostro medicado con OTC (*Lechones-OTC3**) y el otro calostro medicado con FOS (*Lechones-FOS3**).

Las dosis de antibióticos administradas fueron determinadas utilizando la fórmula de consumo de antibiótico/lechón descripta en *Abreviaturas*. Posteriormente, los lechones de cada grupo fueron sacrificados a las 12 h (n=8) y a las 24 h (n=8) de lactancia. Se recogieron muestras para diferentes determinaciones: se cuantificaron enterobacterias y bacterias ácido-lácticas, calculándose la relación enterobacterias/bacterias ácido-lácticas (E/BAL) en contenido intestinal de yeyuno-íleon, ciego y colon¹³.

Se midió el pH en porción caudal del estómago, íleon, ciego y colon; se determinó el largo y ancho de vellosidades, profundidad y ancho de criptas, número de células caliciformes en vellosidades y criptas y la superficie de absorción intestinal (SAI)¹⁵ en muestras de yeyuno medio e íleon; el ácido acético del contenido cecal se cuantificó por cromatografía de gases con FID (flame ionization detection)¹⁴; también se determinó la concentración de proteínas por espectrofotometría a 595 nm² y las actividades de lactasa, sacarasa y maltasa a 450 nm⁴.

Determinación del consumo de concentraciones residuales de OTC y FOS en calostro y su efecto sobre los parámetros zootécnicos de la camada. Un total de 112 lechones pertenecientes a la camada de las *Cerdas-OTC3* (*Lechones-OTC3*) y 107 lechones de las *Cerdas-FOS3* (*Lechones-FOS3*), fueron identificados con caravanas y pesados individualmente al nacimiento y a las 24 h. Un sistema de video-grabación continuo (PSS, *Pro Surveillance System*®) fue utilizado para monitorear y determinar el intervalo entre el nacimiento y la primera toma efectiva de calostro (CAL). Se determinó el consumo individual de calostro/lechón, la ingesta media de la camada y la producción de calostro/cerda durante las primeras 24 h⁸. Se estimó el consumo de antibiótico/lechón mediante las fórmulas consignadas en *Abreviaturas* :

$$OTC_{in} \frac{mg}{kg} = OTC_{cal} \frac{mg}{kg} * CAL_{in} \frac{g}{kg}$$

$$FOS_{in} \frac{mg}{kg} = FOS_{cal} \frac{mg}{kg} * CAL_{in} \frac{g}{kg}$$

Abreviaturas: OTC_{in}/FOS_{in}: consumo de antibiótico/lechón. OTC_{cal}/FOS_{cal}: concentraciones medias de

OTC y FOS eliminadas en calostro; CALin: ingesta de calostro promedio.

Se registraron: número de lechones nacidos vivos, totales, muertos en la lactancia, destetados/cerda (21 días de vida) y el peso al nacimiento (día 0), a los 1, 10 y 21 días de vida. Por otro lado, se clasificó la vitalidad de cada lechón al nacimiento mediante un score de 0 a 3¹.

Análisis estadístico. El área bajo la curva (AUC₀₋₄₈) de los residuos de antibióticos fue calculada mediante un análisis no compartimental (*software PK Solutions 2.0: Summit Research Services, Asland, OH, USA*). Los parámetros intestinales y zootécnicos fueron analizados mediante ANOVA. El efecto tratamiento, tiempo de muestreo y porción intestinal fueron evaluados para los diferentes parámetros mediante el software SPSS (*procedimientos MIXED, GLM y GENLIN*). Las comparaciones entre los subgrupos de cada efecto considerado fueron realizadas empleando *Test t de Student* y *Test de Tukey*, aplicando \pm EEM (error estándar de la media). La prueba de Chi² (análisis de frecuencia) se utilizó para analizar la vitalidad de los lechones.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estudio de la eliminación calostr/láctea de anti-microbianos. La administración de OTC solución o FOS disódica según un plan posológico multidosis en cerdas gestantes, mostró perfiles de eliminación calostrales y lácteos diferentes (Figura 1). Ambos perfiles se corresponden con las interacciones cinéticas que se establecen entre las características físico-químicas, de liposolubilidad y de difusibilidad de cada antibiótico, y los importantes cambios morfo-funcionales mamarios de la cerda (particularmente el cierre de las uniones estrechas entre los lactocitos), acontecidos durante el pasaje de la fase calostr a la fase láctea. El AUC₀₋₄₈ fue de 18,91 \pm 5,92 μ g.h/ml para OTC y de 80,62 \pm 60,66 μ g.h/ml para FOS.

El perfil de eliminación calostr de FOS mostró altas concentraciones durante las primeras 12 h post-parto para luego comenzar a disminuir. Esto podría deberse (*Res Vet Sci 90: 498-502*) a la alta biodisponibilidad de FOS (F: 85,5%)²⁴ y la apertura de las uniones estrechas entre los lactocitos durante el peri-parto por acción hormonal (disminución de progesterona e incremento de prolactina y cortisol en sangre)¹⁷.

A su vez, la alta hidrosolubilidad y bajo peso molecular de FOS podrían limitar su difusión pasiva a través de las células epiteliales mamarias llegando al calostro principalmente por *pasaje para-celular*^{9, 25}. A diferencia de FOS, OTC mostró concentraciones relativamente estables hasta las 24 h independientemente de los cambios hormonales acontecidos durante la fase calostr/láctea.

La *difusión pasiva* se presentaría como el principal mecanismo de llegada de OTC desde el plasma a calostro a través de las células epiteliales mamarias. Las características farmacológicas de OTC tales como moderada unión a proteínas plasmáticas (20-40%), alta lipofiliidad, pKa >7,7 (que al ser más elevado que el pH del calostro = 6,9 predispone a la producción de *ion trapping*) y la formación de complejos con el calcio, favorecerían una mayor eliminación del fármaco desde el plasma hacia el calostro^{3, 23}.

Las concentraciones de FOS halladas en calostro se mantuvieron por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM₉₀) durante 48 h para bacterias patógenas involucradas en procesos infecciosos de mastitis y/o metritis en cerdas²⁰ (CIM₉₀: *Escherichia coli*: 0,5 μ g/ml y *Streptococcus sp*: 0,25 μ g/ml)^{11, 24}. Por el contrario, los valores de OTC en calostro y leche no alcanzaron la CIM₉₀ para *Streptococcus suis* (32 μ g/ml)⁵ y *Escherichia coli* (>64 μ g/ml)¹⁶ (Figura 2). Por esta razón, OTC debería reconsiderarse para el tratamiento de patologías de implicancia reproductiva en la sala de parto.

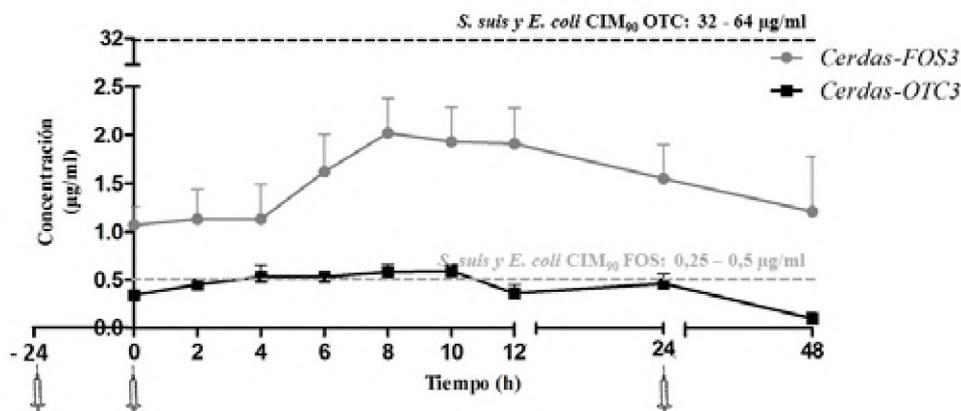


Figura 1. Disposición calostr/láctea promedio (\pm error estándar de la media: EEM) de OTC y FOS (μ g/ml) luego de la administración intramuscular (IM) de tres dosis/24 h de 6 mg/kg peso vivo (PV) de OTC solución y tres dosis/24 h de 15 mg/kg PV de FOS disódica en cerdas durante el peri-parto. Las jeringas indican el momento de la administración de los antibióticos. La línea punteada señala la concentración inhibitoria mínima (CIM₉₀) para cada antibiótico evaluado.

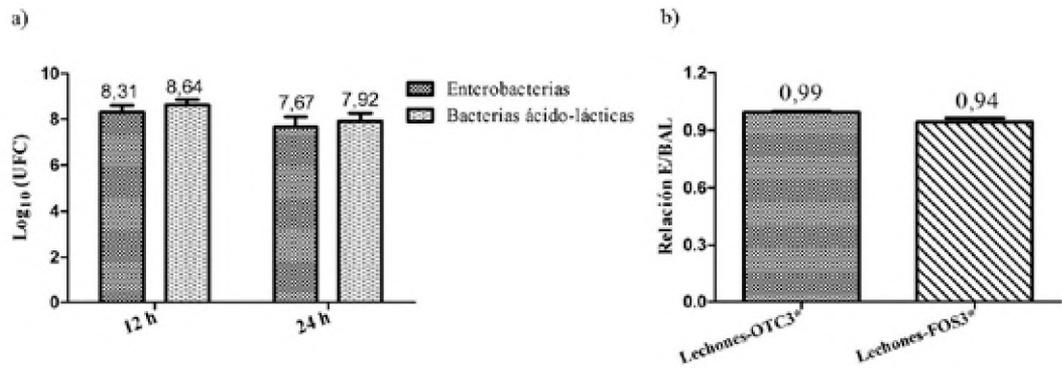


Figura 2. a) Efecto del tiempo de muestreo (12 y 24 h) sobre los grupos enterobacterias y bacterias ácido-lácticas de lechones lactantes. b) Efecto del tratamiento sobre la relación E/BAL (enterobacterias/bacterias ácido-lácticas) de lechones lactantes. Se muestran valores promedios (\pm EEM). UFC: unidades formadora de colonias/gramo de heces frescas.

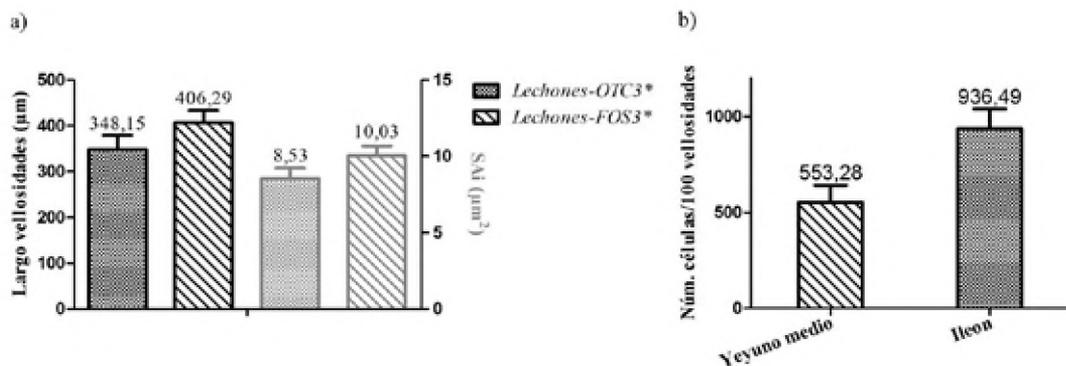


Figura 3. a) Efecto de tratamiento sobre el largo de las vellosidades (μm) y sobre la SAI (μm^2) en lechones lactantes. b) Efecto del lugar de muestreo sobre el recuento de las células caliciformes/100 vellosidades en lechones lactantes. Se muestra el promedio (\pm EEM).

Impacto de la ingesta de OTC y FOS con el calostro sobre la microbiología, la morfo-fisiología intestinal y la actividad enzimática en lechones lactantes. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de muestreo en ambos grupos bacterianos (enterobacterias: $p=0,043$ y bacterias ácido-lácticas: $p=0,009$), observándose en ambos tiempos un mayor recuento de UFC de bacterias ácido-lácticas. La colonización normal de la microbiota observada en los resultados obtenidos asume gran importancia ya que alteraciones en la cronología de la implantación de la microbiota repercutirían en el futuro sanitario-productivo del animal.

Para la relación E/BAL se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos ($p=0,042$) (Figura 3). Estos resultados concuerdan con los hallados en otras investigaciones (Unicen.edu.ar/xmlui/handle/123456789/1577), que demostraron una menor relación E/BAL en lechones de destete tratados con FOS respecto al grupo control, debido a una disminución de las enterobacterias en ciego y colon.

En el presente trabajo no se observó diarrea en las camadas, lo cual indica que la presencia de las concentraciones residuales de antibióticos en calostro/leche ingeridas por los lechones no provocaron disbacteriosis.

En cuanto al pH y la concentración de ácido acético, no se hallaron diferencias significativas entre los

tratamientos ($p>0,05$). Los valores de pH registrados se mantuvieron entre los parámetros normales en las diferentes porciones del tracto gastrointestinal: $4,62 \pm 0,21$ a $5,20 \pm 0,30$ en estómago, $7,17 \pm 0,01$ a $7,63 \pm 0,16$ en íleon, $7,45 \pm 0,08$ a $7,79 \pm 0,20$ en ciego y $7,22 \pm 0,04$ a $7,57 \pm 0,09$ en colon. Los valores de pH estomacales registrados en neonatos favorecen la estabilidad de los antibióticos FOS y OTC y su posterior llegada al intestino delgado sin sufrir cambios¹⁹.

Además, la ingestión de calostro y leche tiene un importante poder tampón que le otorga protección a dichas moléculas frente a la potencial degradación ácida en el estómago¹⁹. Los valores de ácido acético determinados en ciego a las 12 h fueron mayores que a las 24 h (12 y 24 h: Lechones-OTC3*: $4,72 \pm 1,84$ y $1,21 \pm 1,05$ mmol/l; Lechones-FOS3*: $5,38 \pm 0,42$ y $2,34 \pm 0,59$ mmol/l, respectivamente).

En el lechón lactante, la producción cecal de ácidos grasos volátiles es relativamente baja en las primeras horas de vida, donde comienza a establecerse la flora bacteriana en el intestino del neonato.

Para el largo de las vellosidades y la insemización artificial standard (SAI) el efecto tratamiento fue estadísticamente significativo ($p=0,018$ y $p=0,028$, respectivamente). El recuento de células caliciformes es un índice que se relaciona con la capacidad secretora y la

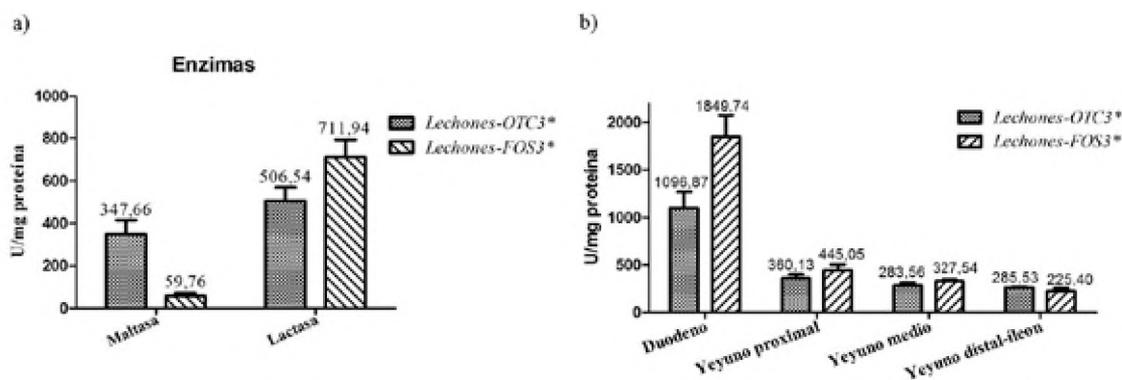


Figura 4. a) Efecto de tratamiento sobre la actividad de maltasa y lactasa (U/mg de proteína) en lechones lactantes. b) Actividad de lactasa para las diferentes porciones intestinales en lechones lactantes. Se muestra el promedio (\pm EEM). U/mg de proteína: actividad de las disacaridasas (U: cantidad de enzima que hidroliza 1 mmol de lactosa, sacarosa o maltosa en 1 min).

producción del moco. Los resultados en las vellosidades mostraron diferencias ($p < 0,001$) para las distintas porciones del intestino.

Para las enzimas lactasa y maltasa (Figura 4) fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en estudio ($p = 0,036$ y $p < 0,001$, respectivamente). Los valores de lactasa en duodeno para *Lechones-OTC3** y *Lechones-FOS3** fueron superiores a los demás grupos comparados ($p = 0,013$).

Para la sacarasa no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$). Los resultados de lactasa obtenidos en este estudio estuvieron dentro de los parámetros normales y son concordantes con los valores establecidos en la bibliografía internacional.

La actividad de esta enzima es muy importante al nacimiento del lechón, especialmente en las primeras porciones del intestino delgado, debido a que es necesaria para hidrolizar las elevadas tasas de lactosa presente en el calostro y la leche¹⁹.

Los resultados hallados para maltasa y sacarasa no fueron concluyentes. La variabilidad entre los valores podría adjudicarse a la categoría de animales empleada y al grado de maduración de la mucosa intestinal propia de cada lechón más que a un efecto de tratamiento. La actividad de estas enzimas es baja durante la lactancia y adquiere mayor importancia en la etapa de recría, cuando los cerdos reciben alimento sólido²⁶.

Determinación del consumo de residuos de OTC y FOS con el calostro y su efecto sobre los parámetros zootécnicos de la camada. Los lechones de las diferentes camadas no presentaron diarrea durante el ensayo. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de calostro producido por las cerdas, en el consumo medio de calostro, ni sobre los parámetros zootécnicos de los lechones ($p > 0,05$) (Tabla 1). La concentración media de antibiótico eliminada en calostro fue baja.

Tabla 1. Valores promedio (\pm EEM) de producción de calostro, consumo de calostro con residuos de antibióticos y parámetros zootécnicos de la camada de cerdas tratadas con OTC y FOS durante el peri-parto^x.

Ítem	Cerdas-OTC3	Cerdas-FOS3
Lechones nacidos totales	13,10 \pm 1,85	13,10 \pm 2,08
Lechones nacidos vivos	12,00 \pm 1,63	11,90 \pm 1,73
Score de vitalidad al nacimiento (%):		
Score 3	87,50	86,90
Score 2	11,60	11,20
Score 1	0,90	1,90
Consumo medio de calostro por lechón (g/kg PV)	273,83 \pm 21,63	324,12 \pm 18,47
Producción media de calostro por cerda (g)	3037,25 \pm 247,25	3581,35 \pm 338,41
Concentración media residual de antibiótico en calostro (μ g/ml)	0,48 \pm 0,07	1,55 \pm 0,36
Ingestión media de antibiótico por lechón (mg/kg PV)	0,13	0,50
Muertos durante la lactancia	0,60 \pm 0,70	1,20 \pm 0,92
Lechones destetados por cerda	11,50 \pm 1,72	10,70 \pm 1,95
Peso de lechones (kg):		
día 0 (nacimiento)	1,46 \pm 0,05	1,33 \pm 0,05
día 1	1,53 \pm 0,06	1,43 \pm 0,05
día 10	3,11 \pm 0,14	2,94 \pm 0,08
día 21	6,60 \pm 0,24	6,35 \pm 0,20

^xNo se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos ($p > 0,05$).

En los *Lechones-FOS3* la dosis media de FOS ingerida por lechón (0,50 mg/kg) representó el 1,66% de la dosis terapéutica oral de 30 mg/kg, mientras que para el grupo *Lechones-OTC3* la dosis media de OTC ingerida (0,13 mg/kg) significó tan solo el 0,32% de la dosis terapéutica oral de 40 mg/kg.

Los resultados demuestran que el impacto de la ingestión de calostro con residuos de FOS sobre la microbiología, la morfo-fisiología intestinal y la actividad enzimática de lechones lactantes, fue menor que en los lechones que consumieron residuos de OTC. Sin embargo, las concentraciones de ambos antibióticos no afectaron directamente los parámetros zootécnicos de la camada. No obstante, es posible que las bajas concentraciones halladas en calostro/leche representen un potencial riesgo para el desarrollo de resistencia bacteriana.

Así, diversos estudios realizados por nuestro grupo de investigación, han demostrado la presencia de integrones de multi-resistencia para antibióticos en cepas comensales de *Escherichia coli* de lechones de menos de 12 h de vida nacidos de madres tratadas con antimicrobianos durante el peri-parto^{6,7}. Por estas razones, el uso rutinario de la modalidad profiláctica de administración de antibióticos a cerdas durante el peri-parto es una práctica que debería ser reconsiderada.

REFERENCIAS

1. **Baxter EM et al.** 2008. Investigating the behavioural and physiological indicators of neonatal survival in pigs. *Theorigenology* 69: 773-783
2. **Bradford MM.** 1976. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72: 248-254.
3. **Caswell AH, Hutchison JD.** 1971. Selectivity of cation chelation to tetracyclines: evidence for special conformation of calcium chelate. *Biochem Biophys* 43:625-630.
4. **Dahlqvist A.** 1964. Method for assay of intestinal disaccharidases. *Anal Biochem* 25: 18-25.
5. **Dejong A et al.** 2014. Antimicrobial susceptibility monitoring of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe, the vetpath study. *Vet Microbiol* doi:10.1016/j.vetmic.2014.04.008.
6. **Delatorre E et al.** 2014. Detection of integrase gene in *E.coli* isolated from pigs at different stages of production system. *Int J Microbiol* 2014: 1-7.
7. **Delatorre E et al.** 2016. Multidrug resistance in *Escherichia coli* carrying integrons isolated from a pig farm with moderate antibiotic use. *J Gen Appl Microbiol* 61: 270-273.
8. **Devillers N, Vanmilgen J, Prunier A, Ledividich J.** 2004. Estimation of colostrum intake in the neonatal pig. *Anim Sci* 78: 305-313.
9. **F.Paggi MB et al.** 2018. Fosfomicin residues in colostrum: Impact on morpho-physiology and microbiology of suckling piglet. *J Vet Pharmacol Ther* 41: 415-427.
10. **F.Paggi MB et al.** 2012. Estudio de la distribución del antibiótico fosfomicina en calostro-leche de cerdas. *Analecta Vet* 32: 5-10.
11. **Fernández P, Herrera I, Martínez P, Gomez ML, Prieto J.** 1995. Enhancement of the susceptibility of *Staphylococcus aureus* to phagocytosis after treatment with fosfomicin compared with other antimicrobial agents. *Chemotherapy* 41: 45-49.
12. **Fritz JW, Zuo Y.** 2007. Simultaneous determination of tetracycline, oxy-tetracycline, and 4-epitetracycline in milk by high-performance liquid chromatography. *Food Chem* 105: 1297-1301.
13. **Gyawali R, Minor RC, Donovan B, Ibrahim SA.** 2015. Inclusion of oat in feeding can increase the potential probiotic bifidobacteria in sow milk. *Animals* 5: 610-623.
14. **Jouany JP.** 1982. Volatile fatty acid and alcohol determination in digestive contents, silage juices, bacterial cultures and anaerobic fermentor contents. *Sciences des Aliments* 2: 131-144.
15. **Kisielinski K, Willis S, Prescher A, Klosterhalfen B, Schumpelick V.** 2002. A simple new method to calculate small intestine absorptive surface in the rat. *Clin Exp Med* 2: 131-135.
16. **Klein U et al.** 2015. Antimicrobial susceptibility monitoring of respiratory and enteric tract pathogens isolated from diseased pigs across Europe between 2009 and 2012. In: *7th European Symposium of Procine Health Management - www.pig 333.com/calendar/7th-european-symposium-of-porcine-health-management-esphm.*
17. **Ledividich J.** 2006. Les enjeux du colostrum. *Expo-Congrès du Porc du Quebec*, p. 49-72.
18. **Ledividich J, Rokke JA, Herpin P.** 2005. Nutritional and immunological importance of colostrum for the new born. *J Agric Sci* 143: 469-485.
19. **Manners MJ.** 1976. The development of digestive function in the pig nutrition. *Proc Nutr Soc* 35: 49-55.
20. **Martineau GP.** 1997. *Maladies d'élevage des porcs*, Manuel Pratique, Ed. Fr. Agric. 479 p.
21. **Piel C, Montagne L, Sève B, Lallès JP.** 2005. Increasing digesta viscosity using carboxymethylcellulose in weaned piglets stimulates ileal goblet cell numbers and maturation. *J Nutr* 135: 86-91.
22. **Rutherford KM et al.** 2013. The welfare implications of large litter size in the domestic pig. I: Biological factors. *Anim Welf* 22: 199-218.
23. **Sande MA, Mandell GL.** 1991. *Agentes antimicrobianos: tetraciclinas, cloran-fenicol, eritromicina y agentes antibacterianos varios*. Ed. Médica Panam., Buenos Aires, Argentina, p. 1083-1109.
24. **Sumano LH, Ocampo CL, Gutierrez OL.** 2007. Intravenous and intramuscular pharmacokinetics of a single-daily dose of disodium-fosfomicin in cattle, administered for 3 days. *J Vet Pharmacol Ther* 30: 49-54.
25. **Tamai I, Tsuji A.** 1996. Carrier-mediated approaches for oral drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 20: 5-32.
26. **Zhang H, Malo C, Buddington RK.** 1997. Suckling induces rapid intestinal growth and changes in brush border digestive functions of newborn pigs. *J Nutr* 127: 418-426.