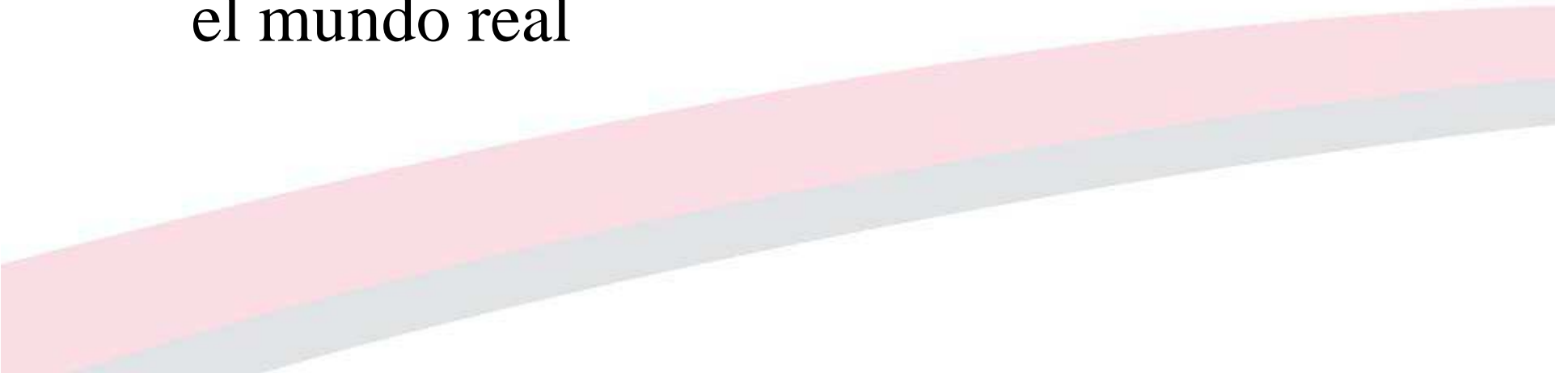


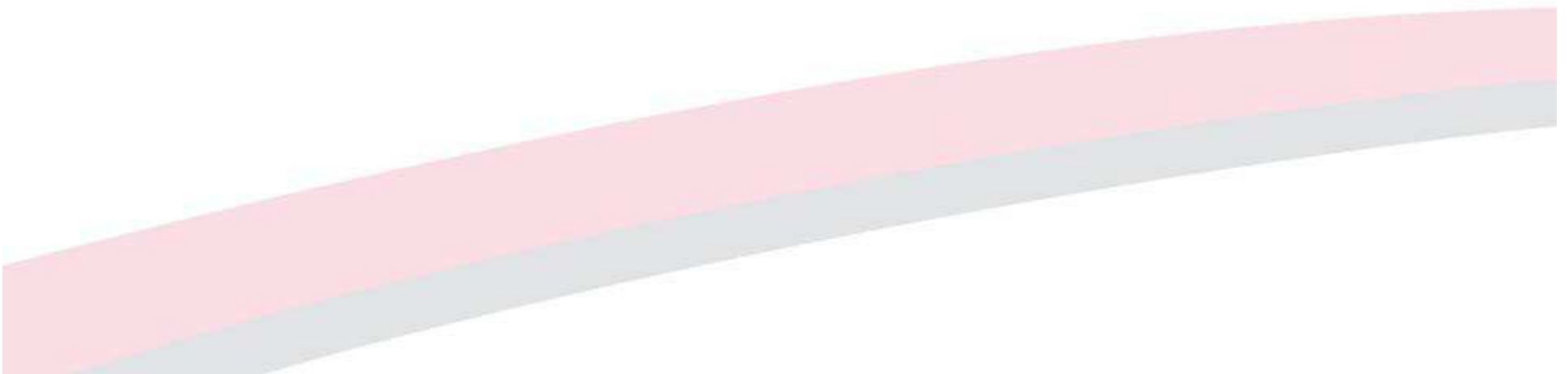
# **De la teoría a la práctica. Cómo podemos mejorar los tratamientos que aplicamos**

**Lorenzo Fraile**  
**Universidad de Lleida**

# Esquema de la presentación

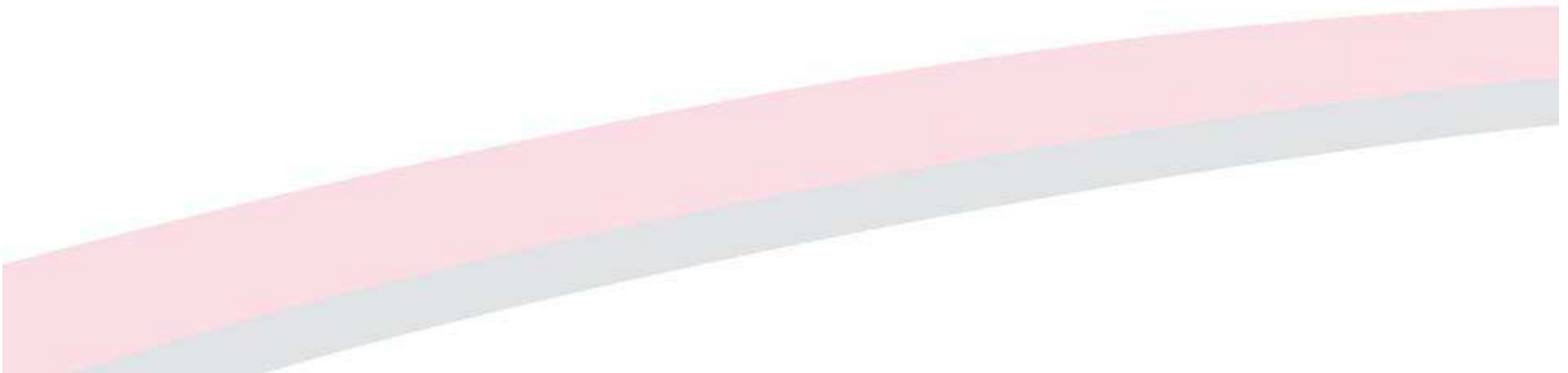
- Introducción
  - Lo que dice la teoría
  - Lo que hacemos en la práctica
  - Cómo podemos mejorar los tratamientos en el mundo real
- 

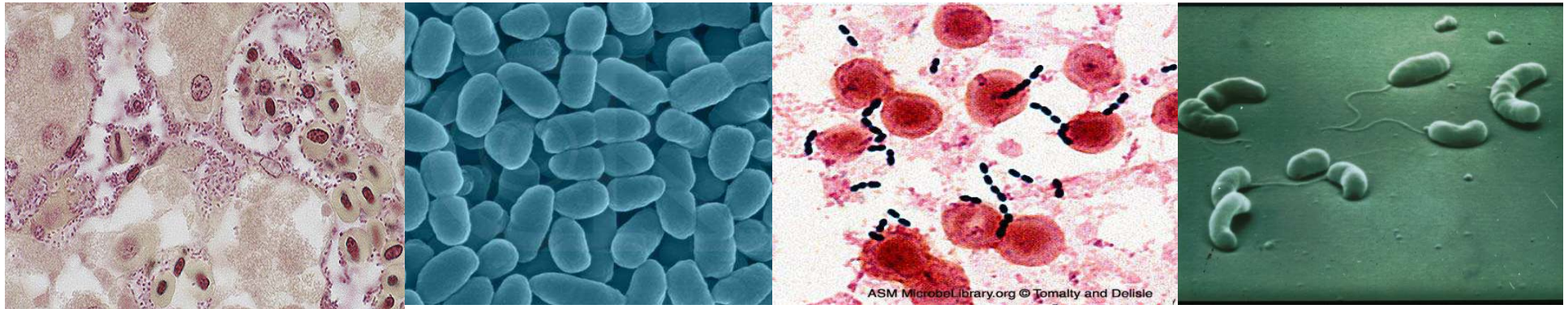
# Introducción



## *FÁRMACOS MÁS UTILIZADOS*

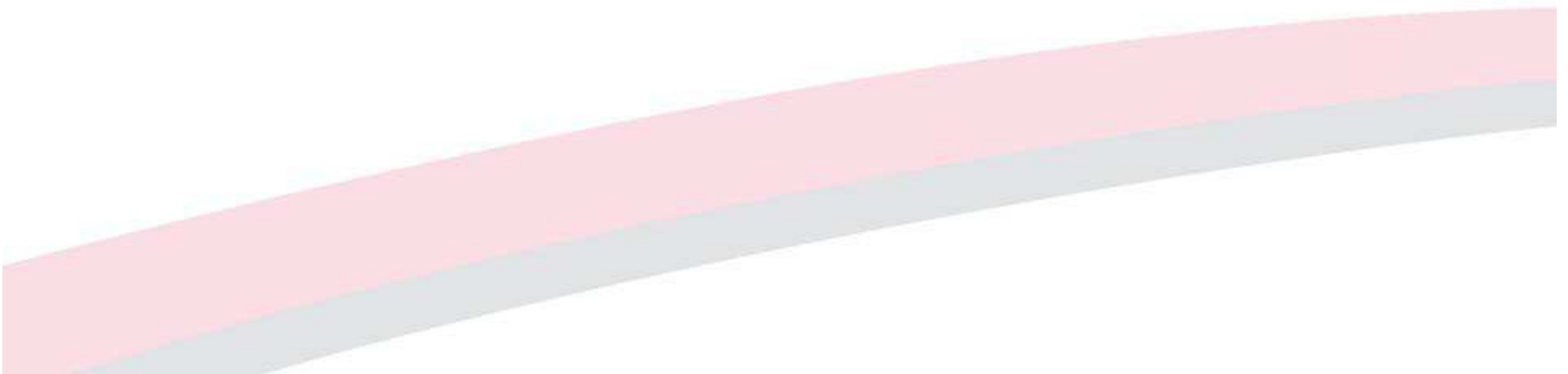
- **Antibacterianos**
- **Antiparasitarios**
- **Antiinflamatorios**





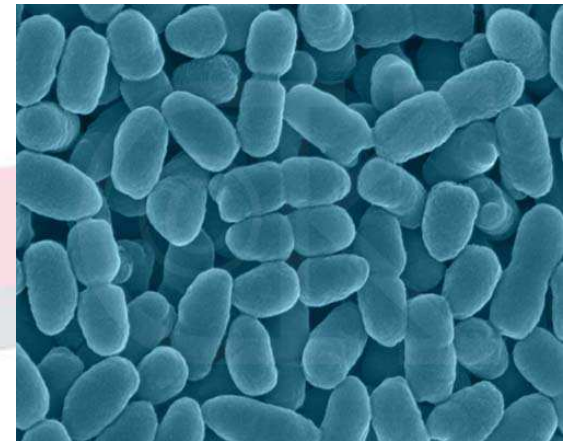
# TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO

**Lo que dice la teoría...**



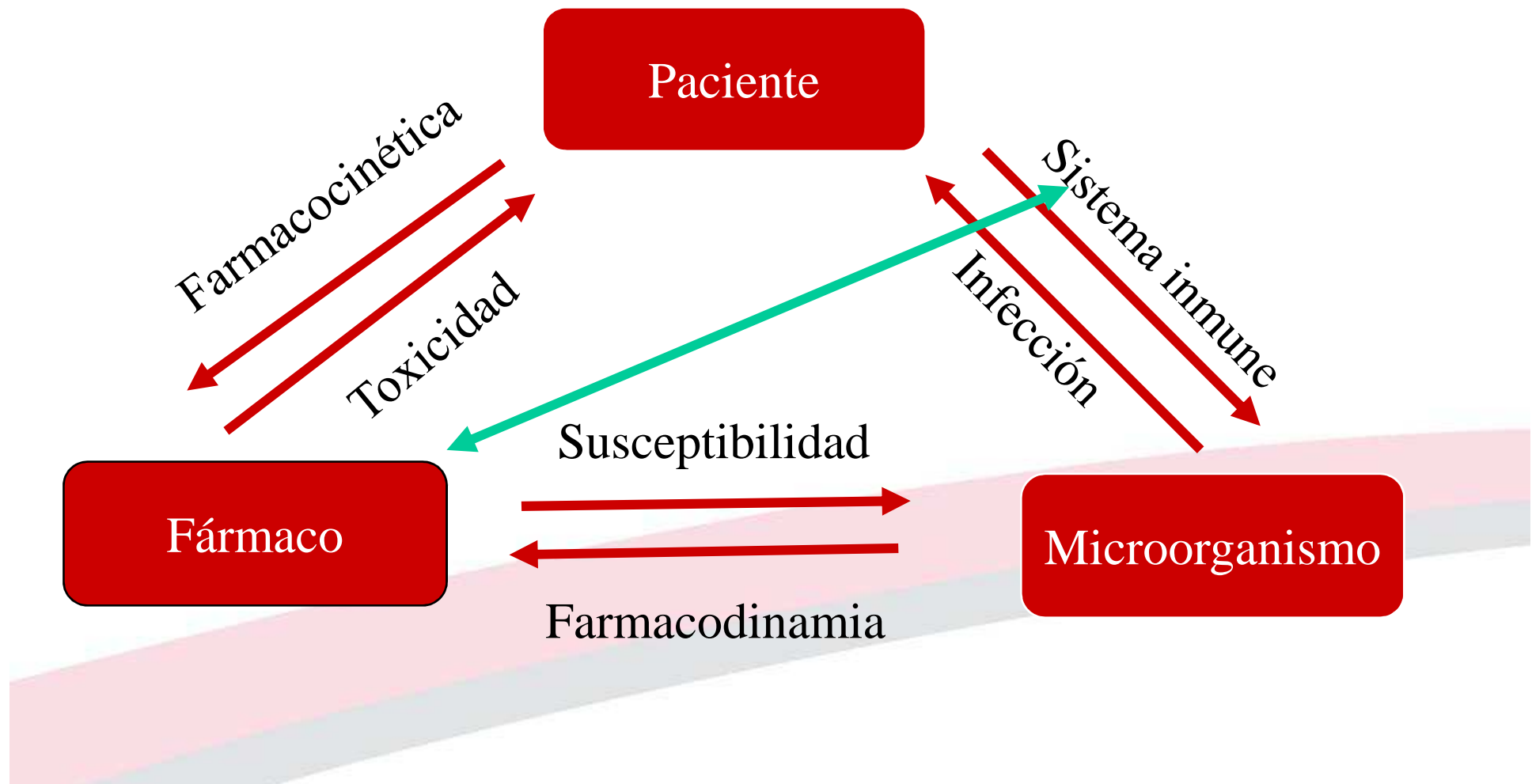
## CRITERIOS PARA ESTABLECER UNA TERAPIA CON ANTIBACTERIANOS

1. **Diagnóstico de certeza:** identificación del germen patógeno, antibiograma, espectro antibacteriano
2. **Características farmacocinéticas del antibacteriano:** absorción, distribución, metabolismo y excreción
3. **Reacciones adversas**
4. **Tiempo de espera**
5. **Coste del tratamiento**



*Bordetella*

# ¿Sabemos “realmente” en que situación estamos aplicando los tratamientos?



# Parámetros PK/PD

- Farmacocinéticos:

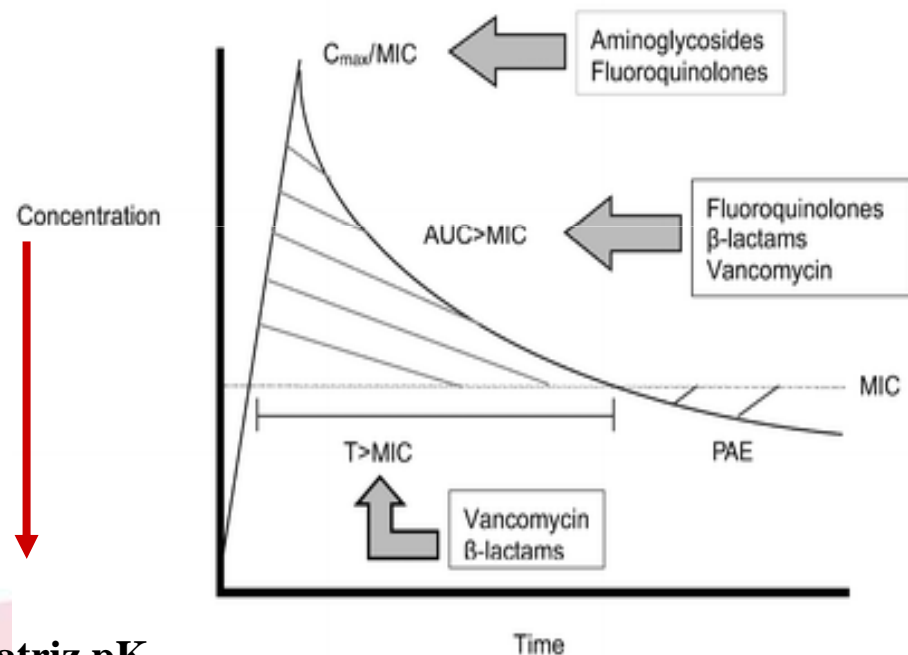
- AUC
- T<sub>max</sub>
- C<sub>max</sub>
- Aclaramiento

- Farmacodinámicos:

- MIC (concentración inhibitoria mínima)
- MBC (concentración bactericida mínima)

## Matriz pK

- Plasma
- Homogenado pulmonar
- BAL
- ELF



# Conceptos de eficacia antimicrobiana

- **CMI- Concentración mínima inhibitoria-** Concentración más baja de antimicrobiano que inhibe completamente el crecimiento de la bacteria después de 24-48 horas de incubación —Determinado *in vitro* mediante un método de dilución en medio de cultivo o agar (CLSI documento M31).
- **CBM-Concentración bactericida mínima-**Concentración más baja de antibiótico capaz de reducir la población inicial tres unidades logarítmicas (3 log<sub>10</sub> step) después de 24-48 horas de incubación-bacteria—Determinado *in vitro* mediante un método de dilución en medio de cultivo o agar (CLSI documento M26).
- Utilización a nivel de cepa o a nivel poblacional: CMI50 y CBM90 (incluye el 50 o 90% de los aislados estudiados)

# Sensibilidad antimicrobiana

(Yoshimura et al, 2002)

TABLE I

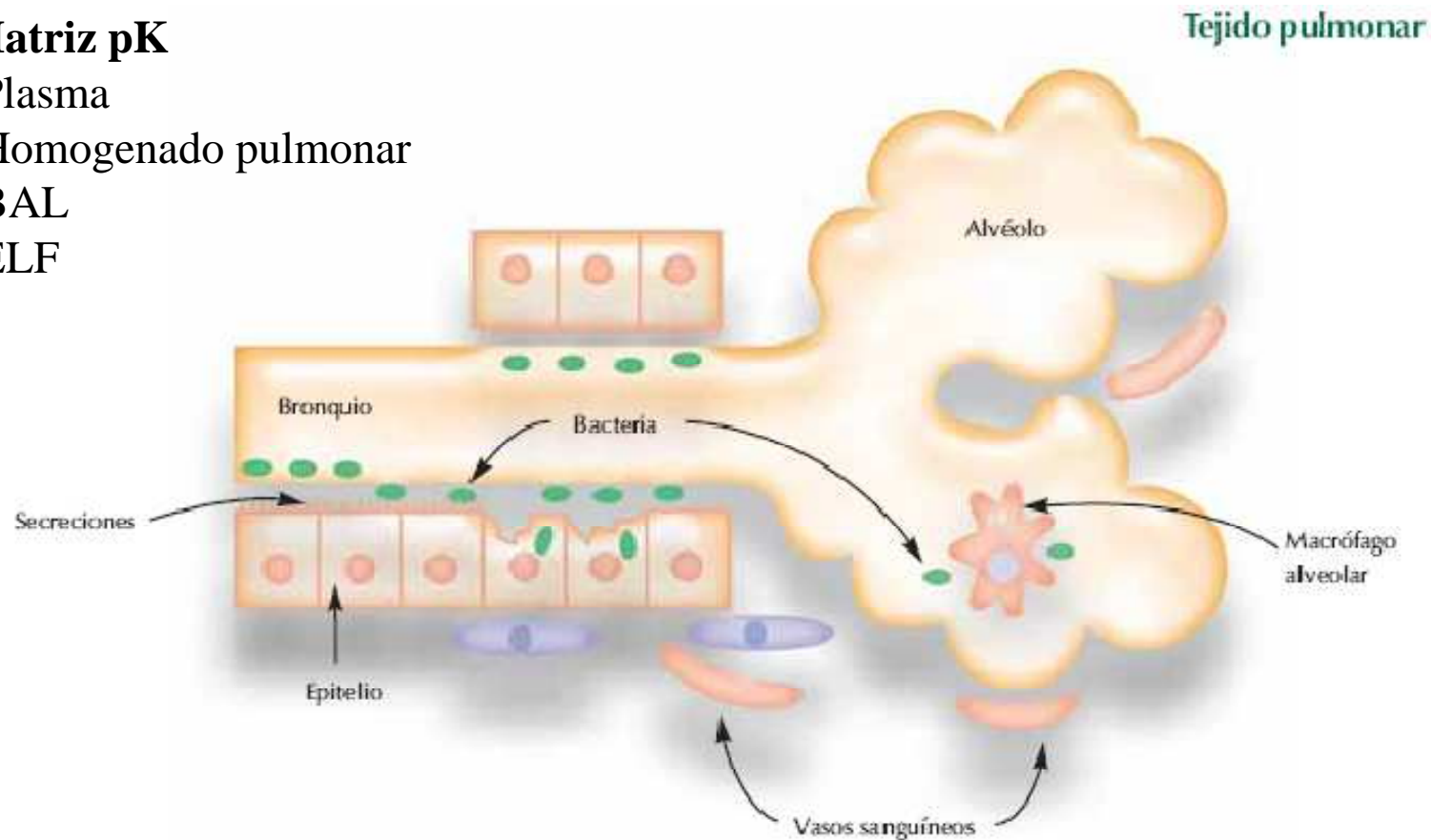
Minimum inhibiting concentrations (MICs) of 16 antimicrobial agents against 68 *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates

Antimicrobial agents	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ , except PCG, in units/ml)			Percentage of resistant isolates
	Range	50%	90%	
AMPC	$\leq 0.05$ –12.5	0.2	0.39	4.4
ASPC	$\leq 0.05$ –12.5	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	4.4
PCG	$\leq 0.05$ –50	0.39	0.78	4.4
CTF	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0
GM	0.39–3.13	1.56	1.56	0
SPC	$\leq 0.05$ –25	25	25	0
TMS	0.2–6.25	3.13	3.13	0
OTC	0.2–50	0.78	25	32.4
DOXY	0.2–12.5	0.39	1.56	7.4
CP	0.39–25	0.78	12.5	20.6
TP	0.2–>100	0.39	100	22.1
FFC	0.1–0.78	0.39	0.39	0
CL	0.39–1.56	0.78	1.56	0
TAM	1.56–12.5	6.25	12.5	0
DNFX	$\leq 0.05$ –0.2	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0
ERFX	$\leq 0.05$ –0.2	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0

# ¿Dónde se localiza el patógeno?

## Matriz pK

- Plasma
- Homogenado pulmonar
- BAL
- ELF



# ¿Dónde se localiza el antibiótico?

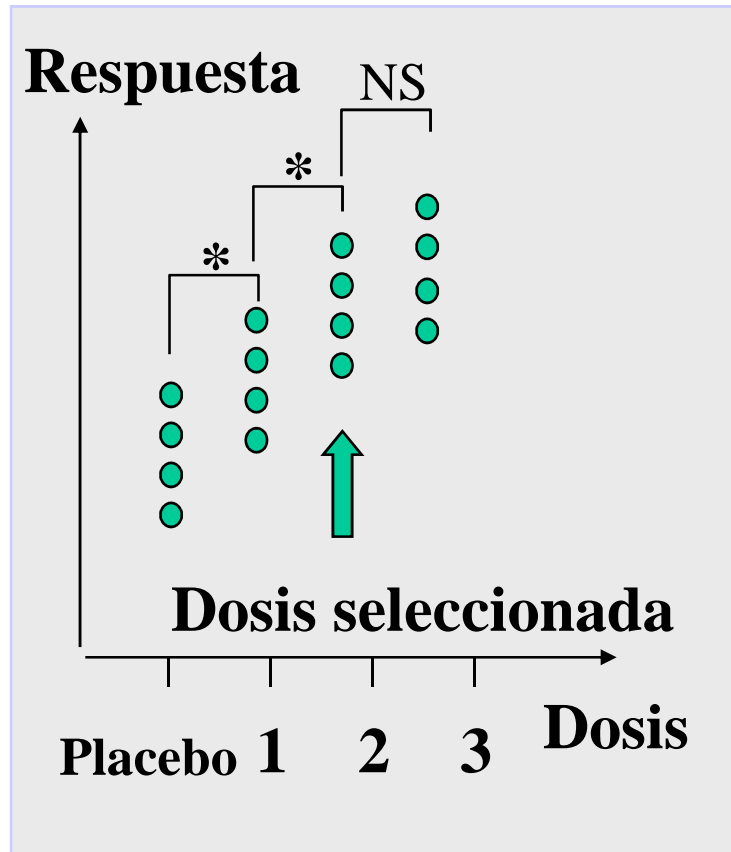


Ratio 1-2: Fluorquinolonas: El antibiótico está presente en el compartimento extracelular e intracelular.



Ratio 7-8: Macrólidos (en general): El antibiótico se concentra mucho más en el compartimento intracelular. Sólo es activo frente a *Pasteurellaceae* el presente en el compartimento extracelular

# Determinación de dosis



- La hipótesis nula
  - placebo = D1 = D2 = D3
- El modelo estadístico lineal
  - $Y_j = \theta_{wj} + \epsilon_j$
- Conclusión
  - $D3 = D2 > D1 > \text{Placebo}$

## Enfermedad respiratoria porcina

- Modelo de infección experimental
- 5 animales por grupo
- 3 dosis
- Puntos críticos:
  - Mortalidad
  - Bacteriología
  - Clínica

# Pauta posológica

- **Parámetros farmacocinéticos claves dentro de la población.**
  - Aclaramiento (media y desviación estándar) de cada animal
  - Biodisponibilidad individual

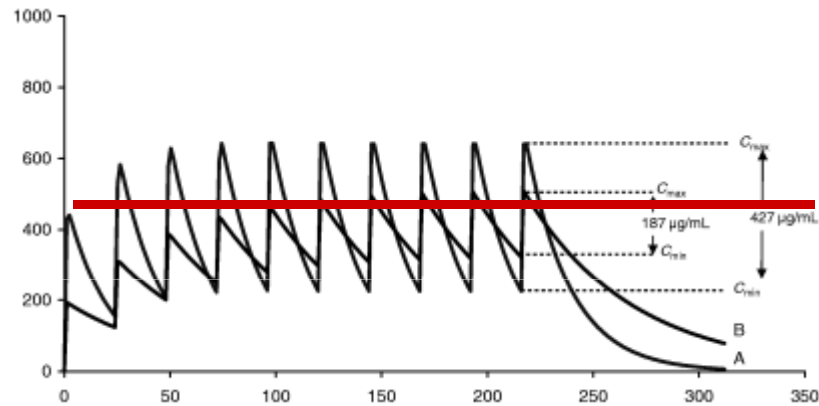
$$\text{Dosis} = \frac{\text{Aclaramiento} \times \text{MIC90}}{\text{Biodisponibilidad}}$$

- **Parámetros farmadineámicos (MIC90) para un determinado antibiótico.**

# Elementos claves de la pauta posológica

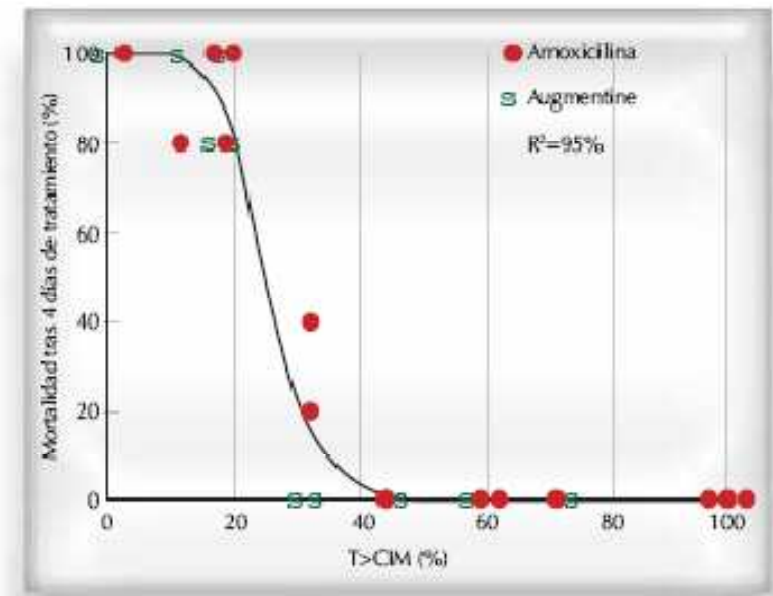
- **Dosis (mg/kg peso vivo/día)**
  - Peso
- **Frecuencia de administración**
  - 1 sólo dosis
  - 1 dosis cada 24, 48, x horas
- **Duración del tratamiento**
  - 24 horas
  - 1, 2, 3.... X días
- **Vía de administración**
  - Oral
    - Agua de bebida
    - Pienso
  - Parenteral
    - Intramuscular

# Concepto clásico de optimización con antimicrobianos



CMI

Cierto para macrólidos y  $\beta$ -lactámicos




# ¿Son todos los antibióticos iguales?

- Bactericida vs bacteriostático.

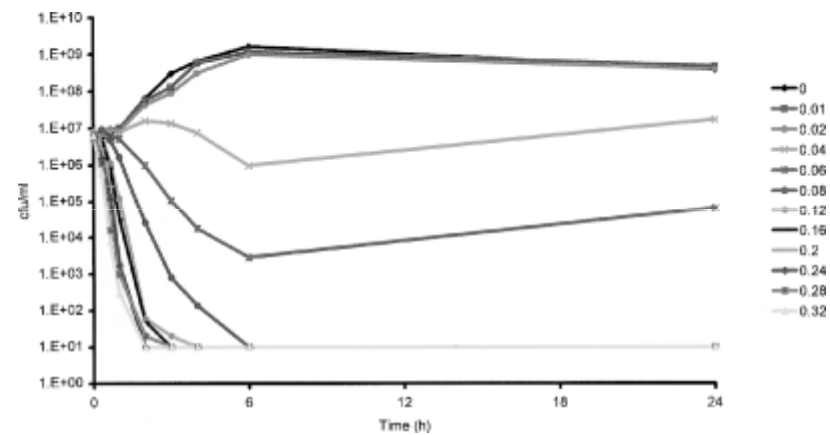
Acción	Grupo	Ejemplos
Mayoritariamente bacteriostático	Penicílicos Macrólidos Lincosamidas Tetraciclinas	Florfenicol Clindamicina Lincomicina Doxiciclina, clortetraciclina
Mayoritariamente bactericida tiempo-dependiente	Penicilinas Cefalosporinas	Bencilpenicilina, amoxiciclina Cefquinome
Mayoritariamente bactericida concentración-dependiente con acción postantibiótica muy importante	Aminoglucósidos Fluoroquinolonas	Estreptomina Marbofloxacina Enrofloxacina

***Sólo orientativo.*** Hay que estudiar cada antibiótico, con cada bacteria

# ¿Son todos los antibióticos iguales?

- **Tiempo dependientes versus concentración dependientes** – Depende de cómo ejercen su mecanismo de acción.
  - **¿Dónde se localiza el antibiótico?** Hay que interpretar cuidadosamente dónde se concentra el antibiótico.
- 

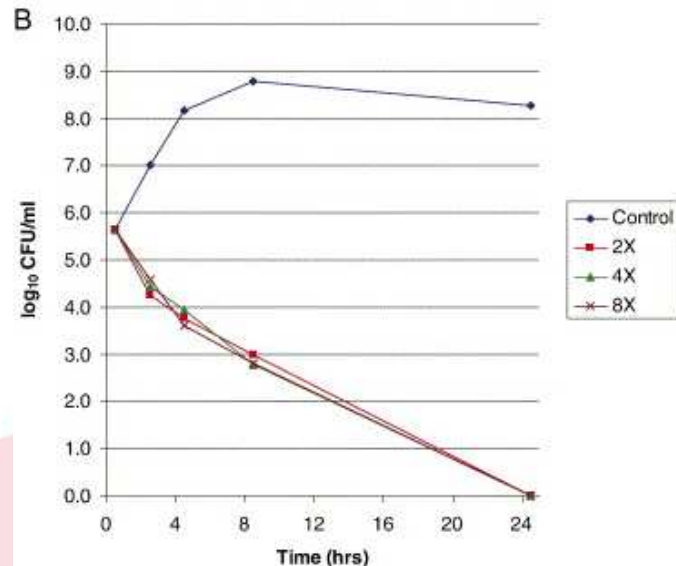
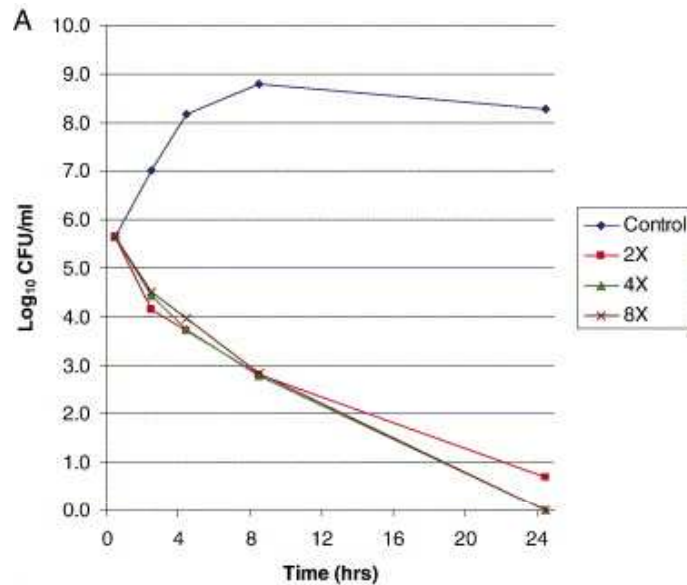
# Antibióticos concentración dependientes



Concentración dependiente

Quinolona y *Mannheimia haemolytica*

# Antibióticos tiempo dependientes

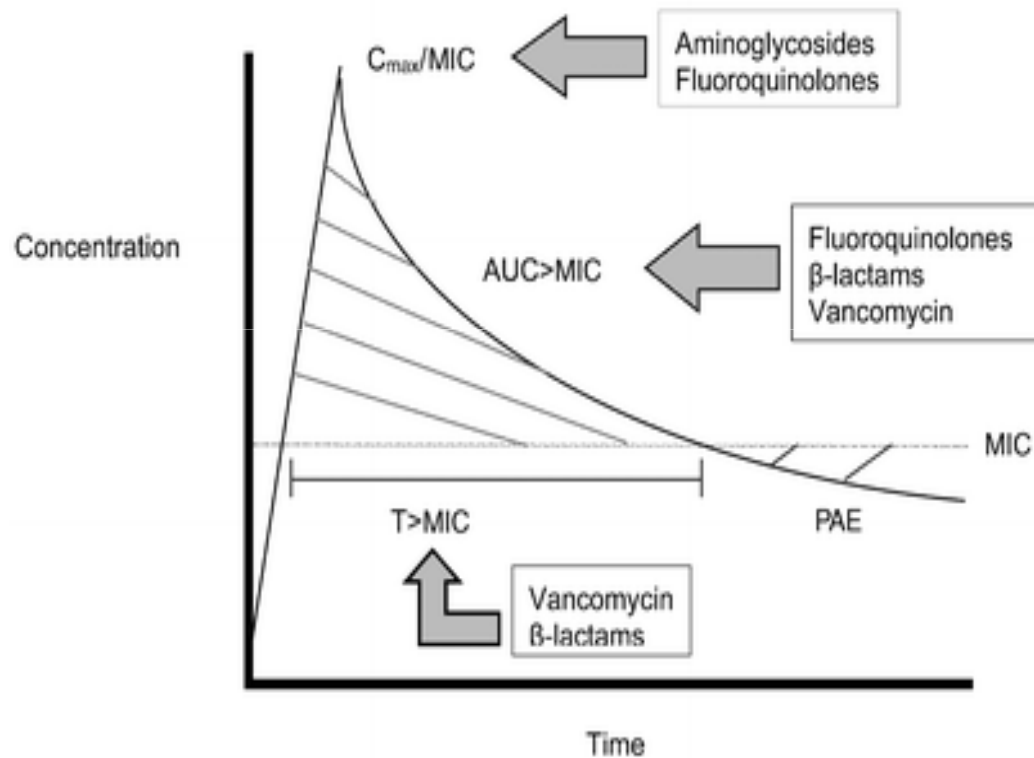


Aumento la concentración

No implica un descenso más rápido

Cefalosporina de uso humano

# Parámetros PK/PD



$CMI = MIC$

Valores umbral:

$AUC_{0-24}:MIC \geq 125$

$C_{max}:MIC \geq 10$

$T \text{ (Intervalo entre dosis)} > (1-5) * MIC = 40-100\%$

# ¿Son todos los antibióticos iguales?

Parámetros farmacodinámicos relacionados con eficacia terapéutica

Parámetro	Antimicrobiano
C <sub>máx</sub> /CIM	Aminoglucósidos y fluoroquinolonas
AUC/CIM	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, azitromicina, telitromicina, tetraciclinas, vancomicina, quinupristina/dalfopristina
Tiempo por encima de la CIM	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, eritromicina, monobactamas, claritromicina, clindamicina, linezolid

C<sub>máx</sub>: concentración sérica máxima

CIM: concentración inhibitoria mínima

ABC: área bajo la curva

## Opciones disponibles

- **Administración con fin:**
  - Terapéutico
  - Metafiláctico (población en riesgo)
  - Profiláctico
- **Combinación de varios antibióticos:**
  - ¿Por qué?
  - ¿Para qué?
  - ¿Cómo?
- **Tratamiento individual *versus* colectivo**

# ASOCIACIÓN DE ANTIBACTERIANOS

## ❖ SINERGIA DE POTENCIACIÓN

Ejem: amoxicilina+estreptomicina

## ❖ SINERGIA DE ADICIÓN

Ejem: tetraciclina + tilosina

## ❖ ANTAGONISMO

Ejem: penicilina G + tetraciclina

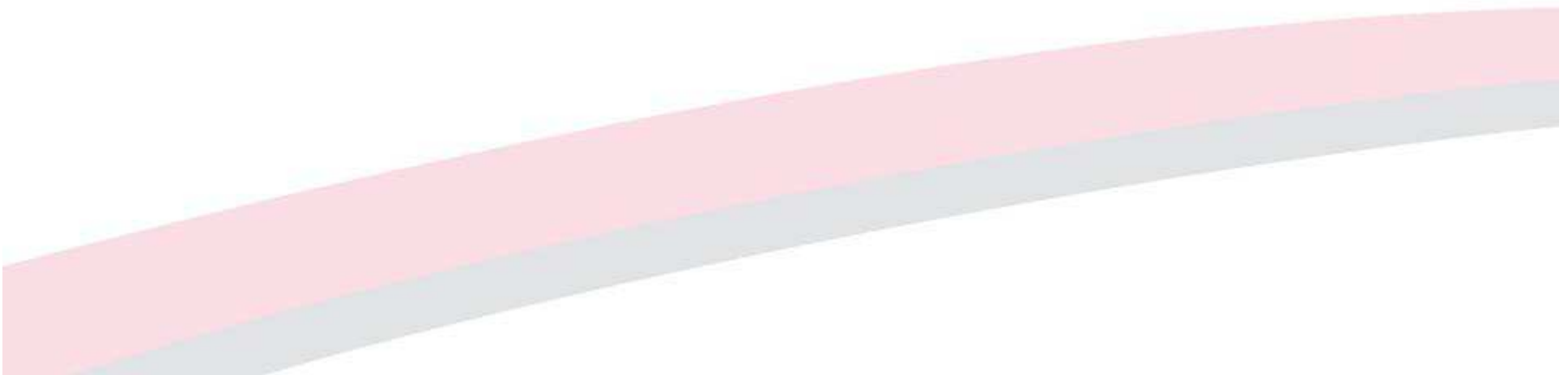


*Campylobacter*

Estos conceptos son ciertos cuando se trata de una misma bacteria

¿Están dirigidos todos los antibióticos frente a la misma bacteria?

**Lo que hacemos en la práctica...**

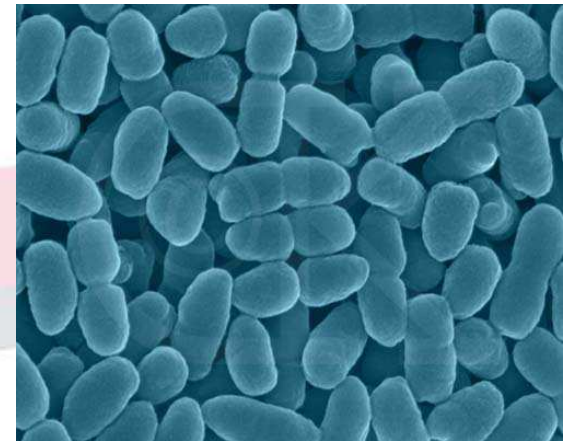


## CRITERIOS PARA ESTABLECER UNA TERAPIA CON ANTIBACTERIANOS

1. Diagnóstico de certeza: identificación del germen patógeno, antibiograma, espectro antibacteriano
2. Características farmacocinéticas del antibacteriano: absorción, distribución, metabolismo y excreción
3. Reacciones adversas
4. Tiempo de espera
5. Coste del tratamiento

Azul= Se tiene poco en cuenta o no se realiza

Rojo= Se tiene mucho en cuenta



*Bordetella*

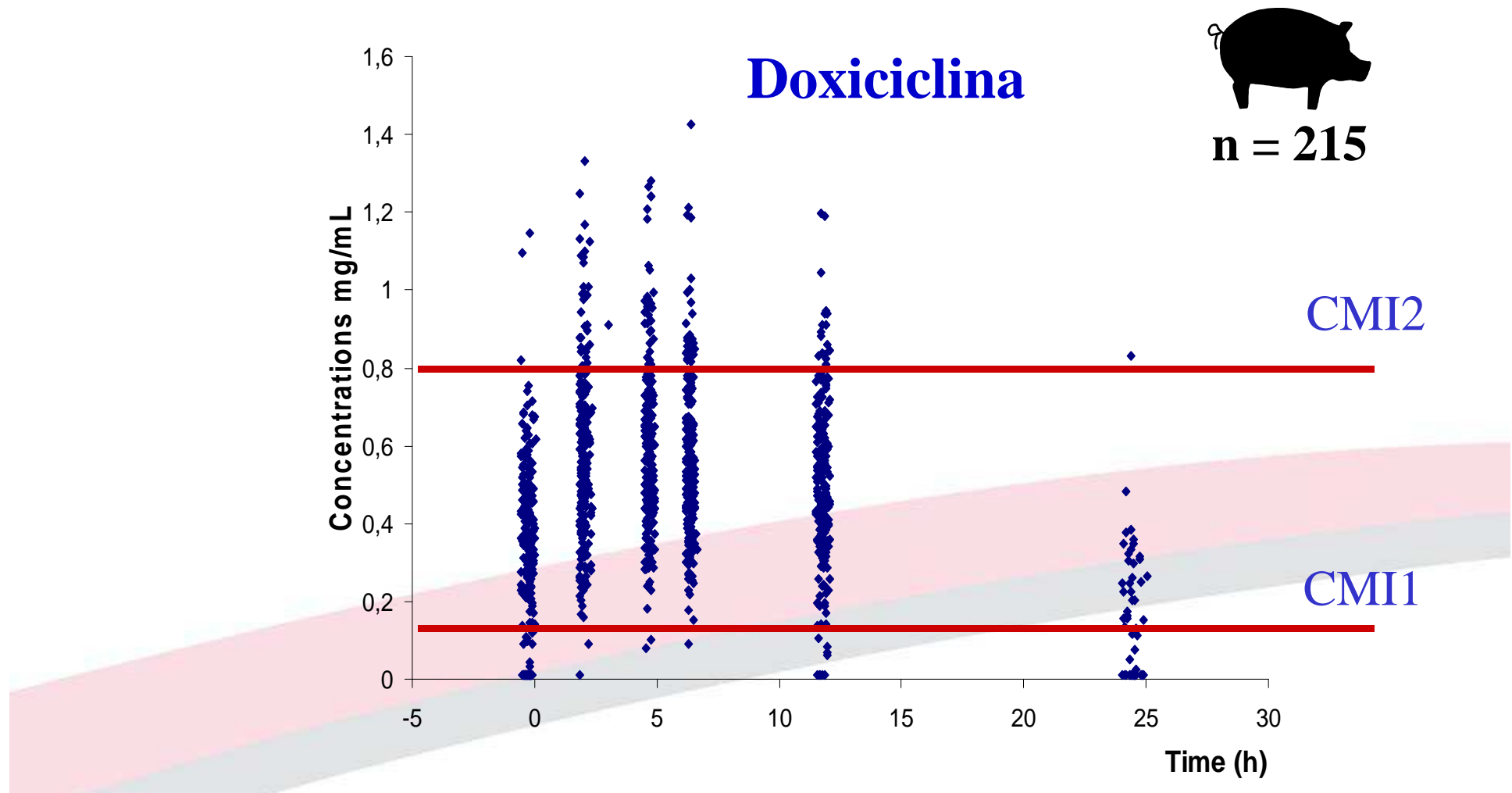
# Tratamiento inyectable



¿Cuánto pesa?

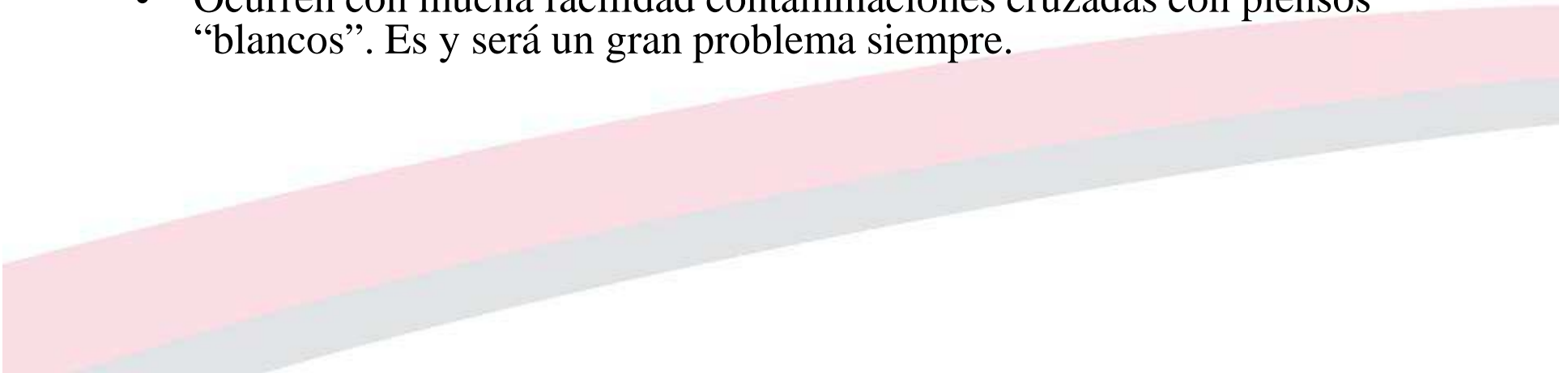
¿Quién decide cuanto pesa?

# La prueba del “algodón” de tratamientos en agua...

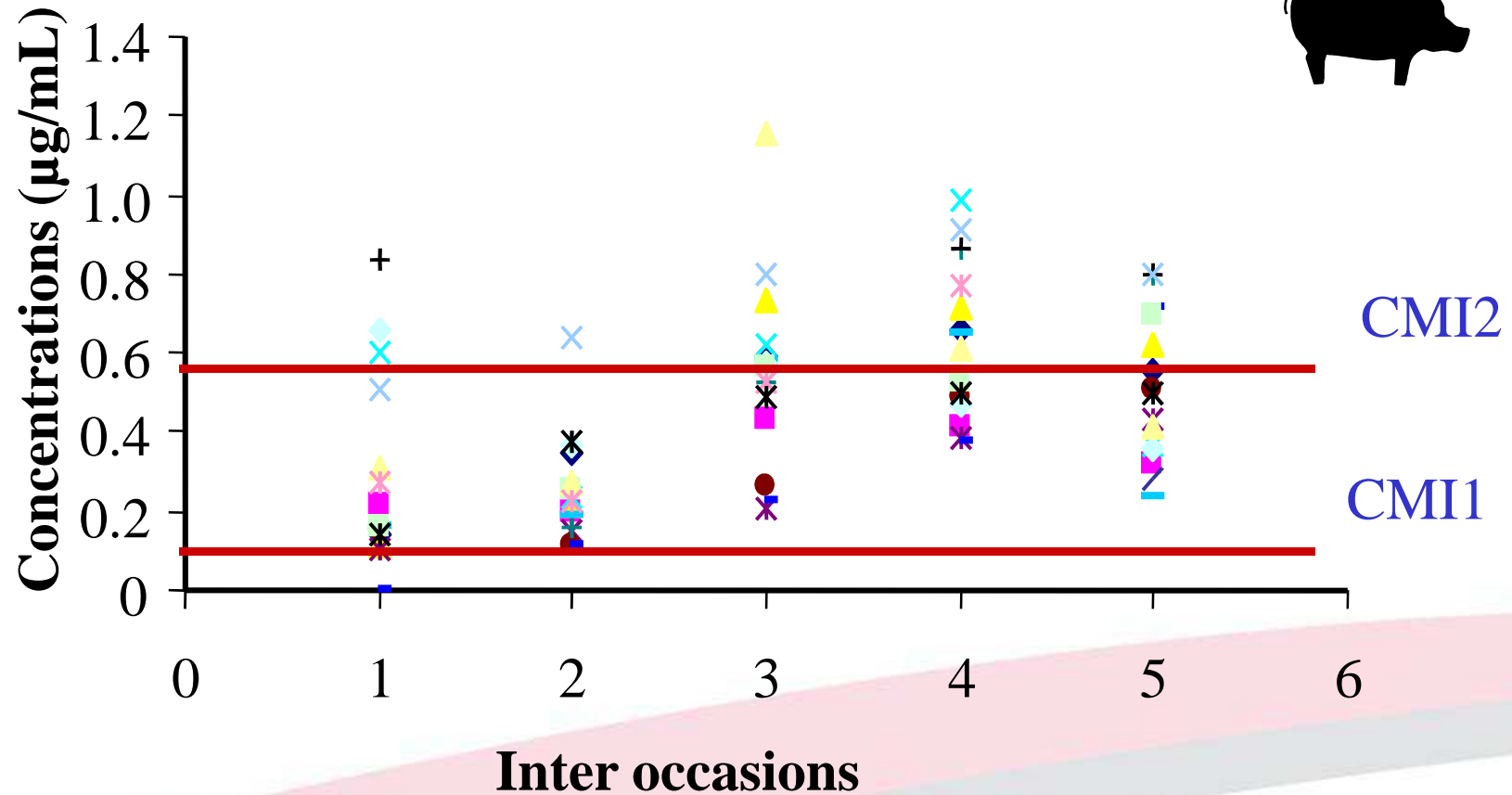
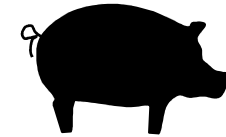


# Tratamientos en pienso

- El sistema de administración se basa en administrar una cantidad “constante” de fármaco por Kg de pienso, asumiendo:
  - Un consumo de pienso/cerdo/día determinado pero existe una variación individual en cuanto al consumo de pienso.
- Los fármacos tienen una estabilidad determinada y se ven afectados por condiciones de elaboración del alimento (granulación, etc...).
- Ocurren con mucha facilidad contaminaciones cruzadas con piensos “blancos”. Es y será un gran problema siempre.

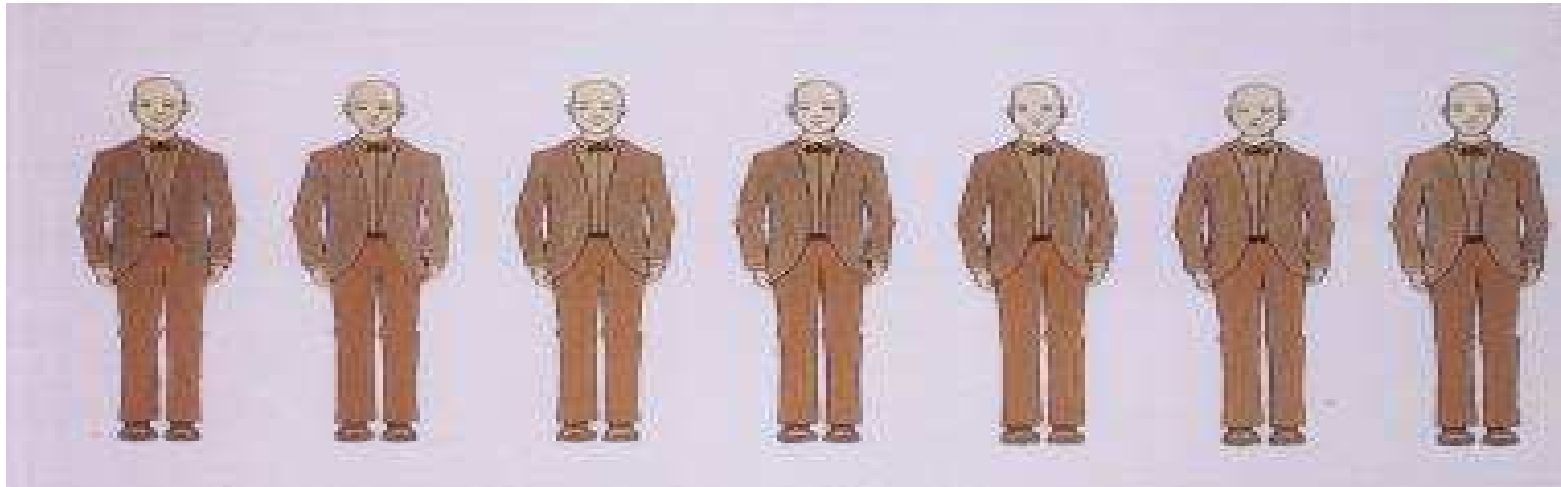


## La prueba del “algodón” de los tratamientos en pienso...

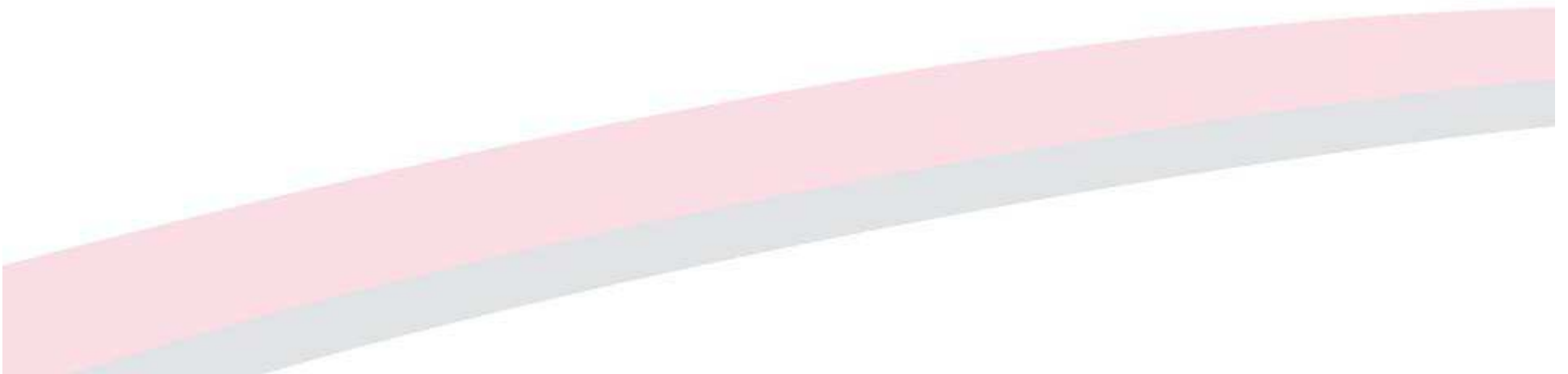


Variabilidad de las concentraciones plasmáticas de amoxicilina en un grupo de cerdos alimentados con una dieta que contenía 500 ppm


# Variabilidad es un hecho biológico ...



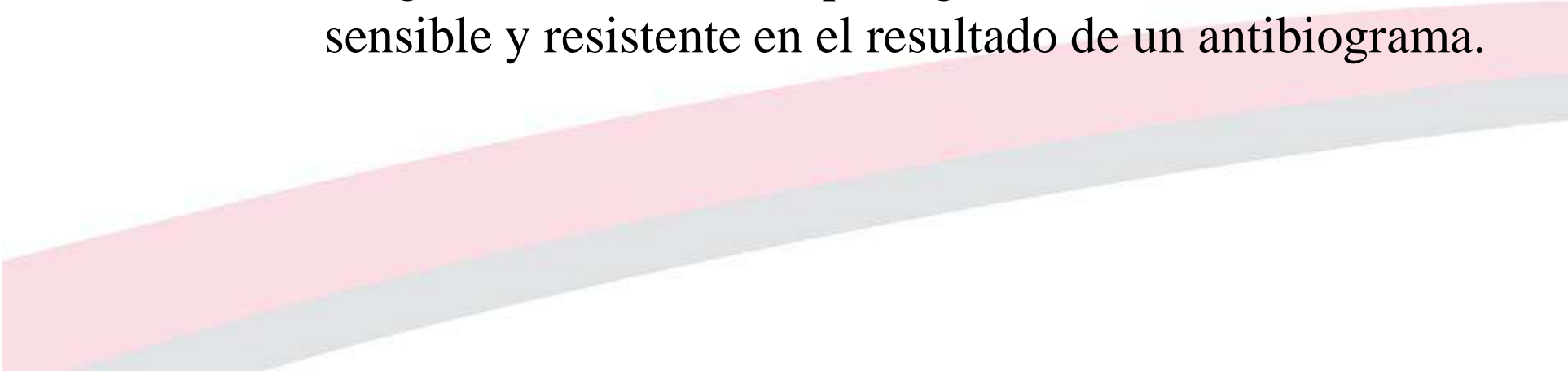
**¿Como mejorar los tratamientos en el mundo real?**



# Mejora de tratamientos en la práctica

- Sensibilidad antimicrobiana
  - Mejora para:
    - Inyectables
    - Agua de bebida
    - Fármacos administrados en pienso
- 

# Sensibilidad antimicrobiana

- Tener aislamientos de casos clínicos antes de aplicar los tratamientos
  - En porcino se podría plantear muy bien por orígenes o pirámides de producción
  - Conocer la sensibilidad antimicrobiana a patógenos muy relevantes en “mi sistema de producción”:
    - Solicitar CMI
    - Exigir a un laboratorio qué significa intermedio, sensible y resistente en el resultado de un antibiograma.
- 

# Sensibilidad antimicrobiana

- No es utópico disponer para una empresa de una tabla semejante a:

TABLE I  
Minimum inhibiting concentrations (MICs) of 16 antimicrobial agents against 68 *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates

Antimicrobial agents	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ , except PCG, in units/ml)			Percentage of resistant isolates
	Range	50%	90%	
AMPC	$\leq 0.05$ –12.5	0.2	0.39	4.4
ASPC	$\leq 0.05$ –12.5	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	4.4
PCG	$\leq 0.05$ –50	0.39	0.78	4.4
CTF	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0
GM	0.39–3.13	1.56	1.56	0
SPC	$\leq 0.05$ –25	25	25	0
TMS	0.2–6.25	3.13	3.13	0
OTC	0.2–50	0.78	25	32.4
DOXY	0.2–12.5	0.39	1.56	7.4
CP	0.39–25	0.78	12.5	20.6
TP	0.2–>100	0.39	100	22.1
FFC	0.1–0.78	0.39	0.39	0
CL	0.39–1.56	0.78	1.56	0
TAM	1.56–12.5	6.25	12.5	0
DNFX	$\leq 0.05$ –0.2	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0
ERFX	$\leq 0.05$ –0.2	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0

- Es cuestión de querer hacerlo y de verle la “utilidad”.
- Ayudaría a seleccionar el antibiótico más adecuado en cada caso.

# Tratamiento inyectable

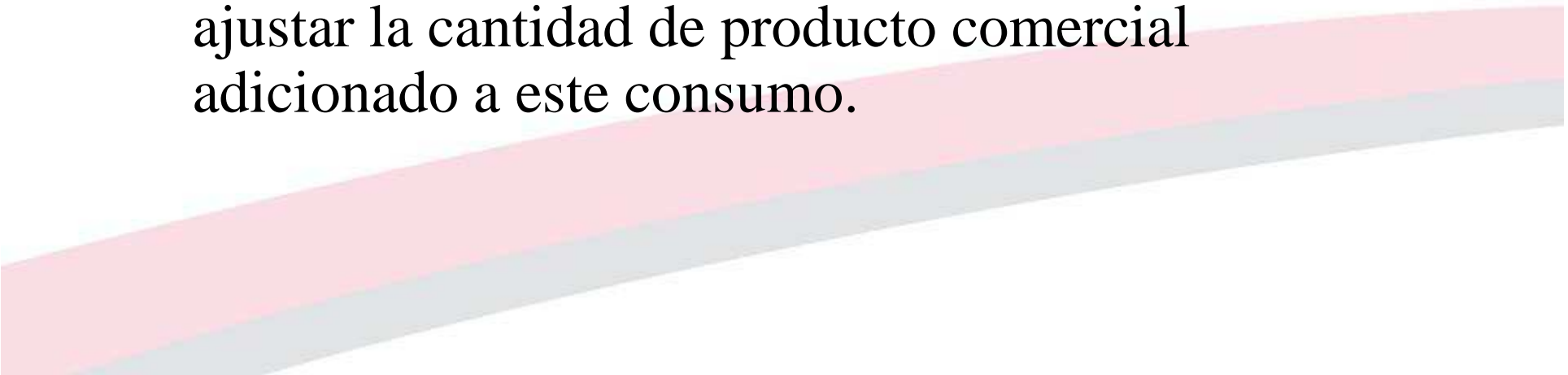


Tener bien establecido por genética, estirpe, etc  
El peso aproximado por semana

# Tratamiento inyectable

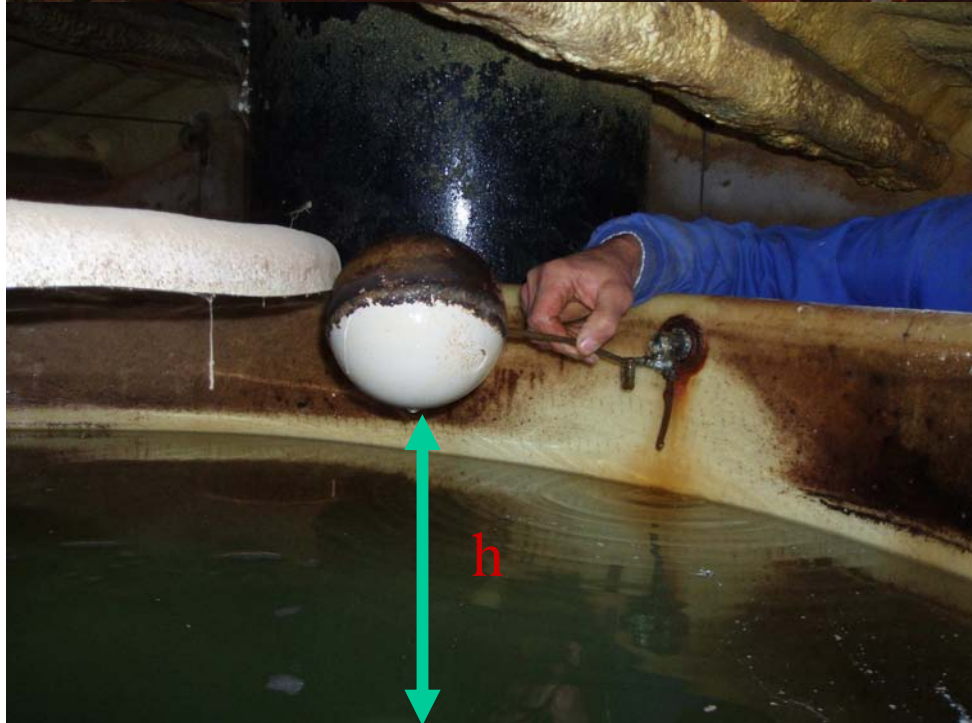
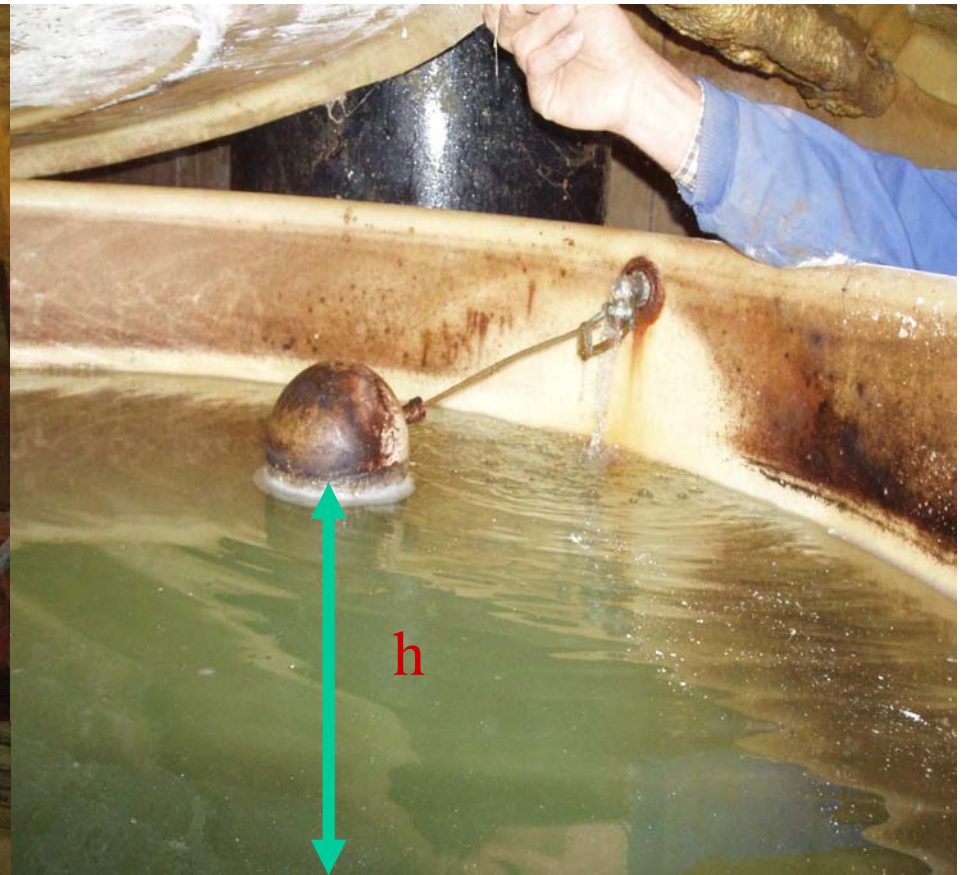
- Utilizar el tamaño de aguja adecuado (¿administración intramuscular?)
- Escoger tratamientos inyectables que “encajen bien” con el manejo que hago en los animales (pincho por la mañana sólo, por ejemplo).
- Seguir el prospecto:
  - No hacer “alquimismos”. ¿Puedo administrar doble dosis cada 24 horas de un fármaco que se administra cada 12 horas a mitad de dosis?
- Si es estrictamente necesario un uso “off-label”, hablar con un farmacólogo clínico antes de cambiar nada.

# Tratamientos en agua de bebida

- ¿Es un problema sólo de instalaciones?
    - No. Es querer hacerlo bien.
  - ¿Alguien ha cubicado bien un depósito?
    - Es de 2.000 litros o de 2176 litros realmente
  - Un punto clave es medir el consumo de agua y ajustar la cantidad de producto comercial adicionado a este consumo.
- 

# Tratamientos en agua de bebida





$$\text{Volumen (L)} = \pi * r^2 * h$$

# Tratamientos en agua de bebida

- Un ejemplo práctico: Doxiciclina en agua de bebida:
  - Cerdos de 80 Kg de peso vivo, afectados de complejo respiratorio porcino
  - ¿Cuánto beben?..... Entre el 8 y 10% de lo que pesan más o menos.....o sea entre 6,5 y 8 Litros por cerdo y día.
  - ¿Porqué no lo medimos exactamente?
    - Contadores de agua
    - Cubicado del depósito

¿ES IMPORTANTE SABER EL CONSUMO DE AGUA EXACTO?

# Tratamientos en agua de bebida

- Cerdos de 80 Kg de peso vivo
- Consumo teórico de 7 Litros cerdo/día
- Depósito de 2176 Litros de agua (hasta el máximo)
- Características de la doxiciclina comercial:
  - Dosis: 10 mg/Kg peso vivo/día
  - Potencia del producto comercial: 100 mg/mL
- Cantidad a adicionar de producto comercial en cada depósito lleno: 2487 mL

Consumo real (litros/día)	Cantidad a adicionar real (producto comercial/depósito completo)	Desvío respecto de la cantidad calculada sobre el consumo estimado
Primer día 5	3482	40%
Segundo día 6	2901	17%
Tercer día 6,4	2720	9,4%

## Tratamientos en pienso

- Es muy difícil de mejorar sin cambiar significativamente el sistema de administración porque se basa en administrar una cantidad “constante” de fármaco por Kg de pienso asumiendo:
  - Un consumo de pienso/cerdo día determinado
  - Existe una variación individual en cuanto al consumo de pienso.

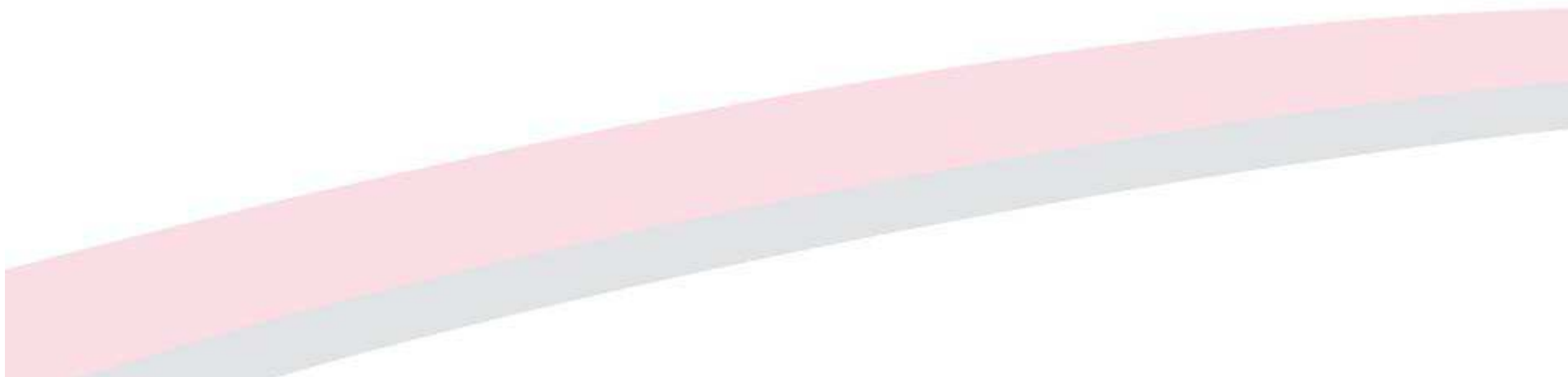
Sin embargo puede haber soluciones inteligentes.....

# Tratamientos en pienso

- A lo mejor la solución viene de la mano de una “optimización de la nutrición” que permite hacer una “medicación de precisión”:



**Muchas gracias por su atención**





Universitat de Lleida



**CRISA**

Centre de Recerca en Sanitat Animal