

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

Lorenzo Fraile
Universidad de Lleida

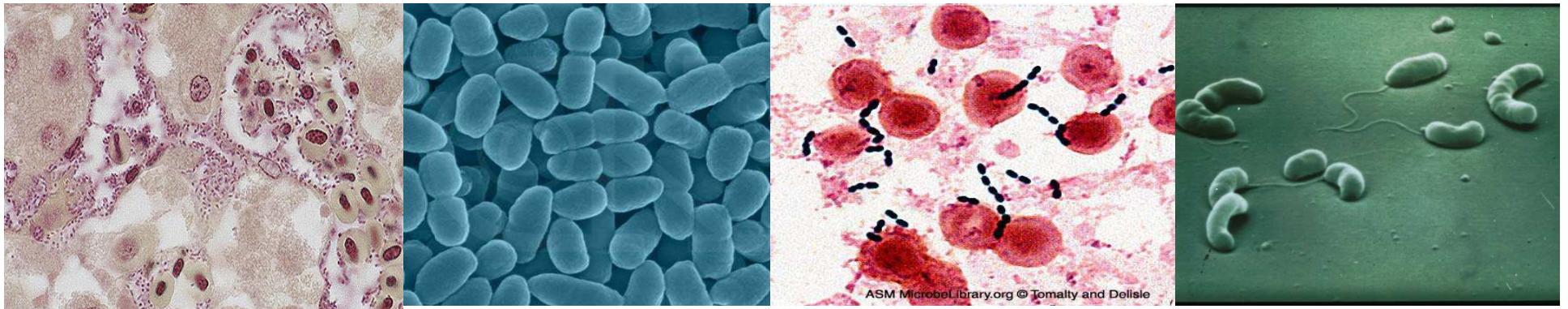
Esquema de la presentación

- 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

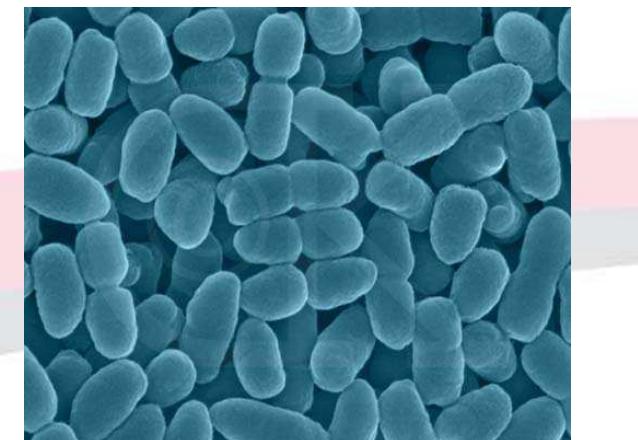


TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO

Lo que dice la teoría...

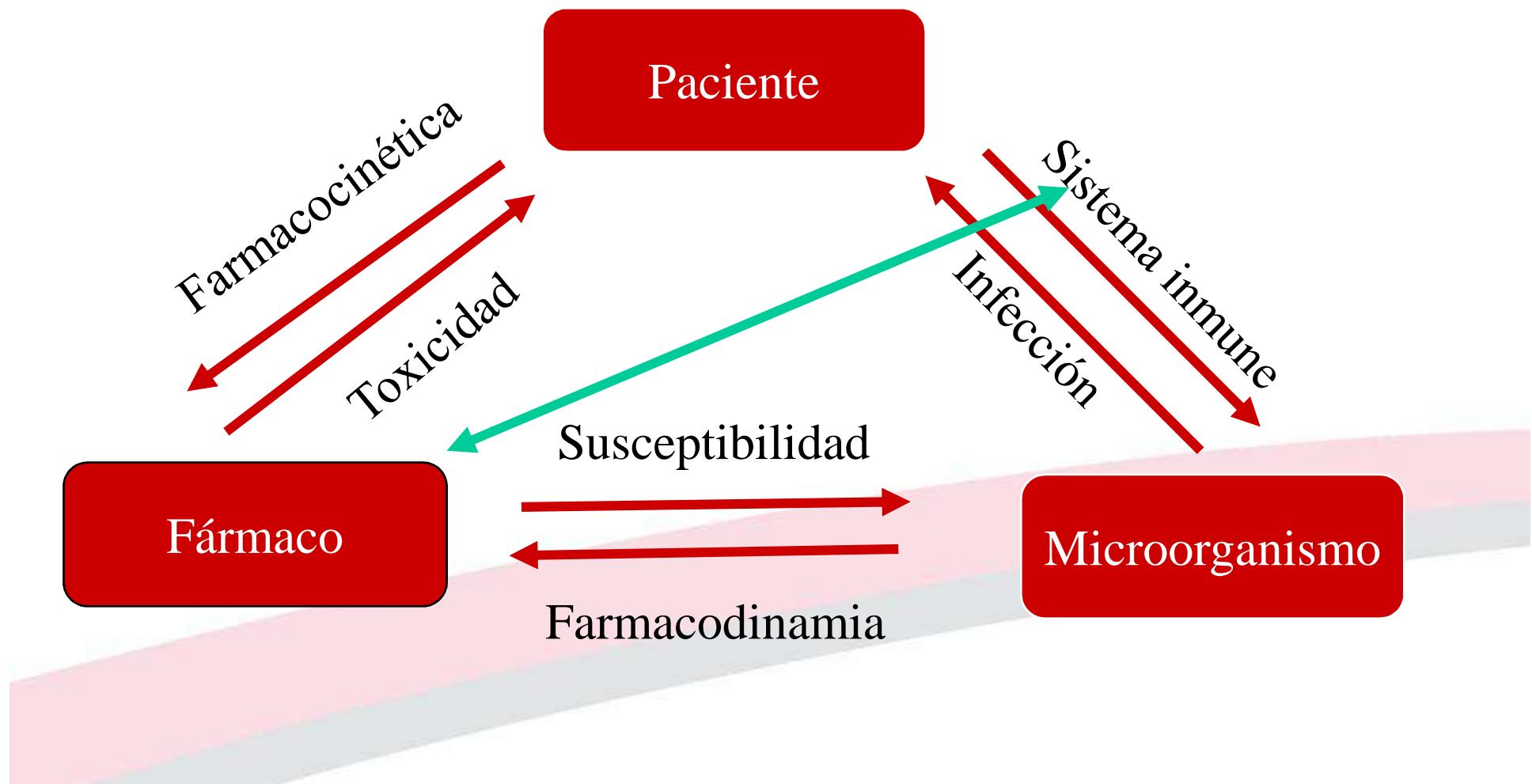
CRITERIOS PARA ESTABLECER UNA TERAPIA CON ANTIBACTERIANOS

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?



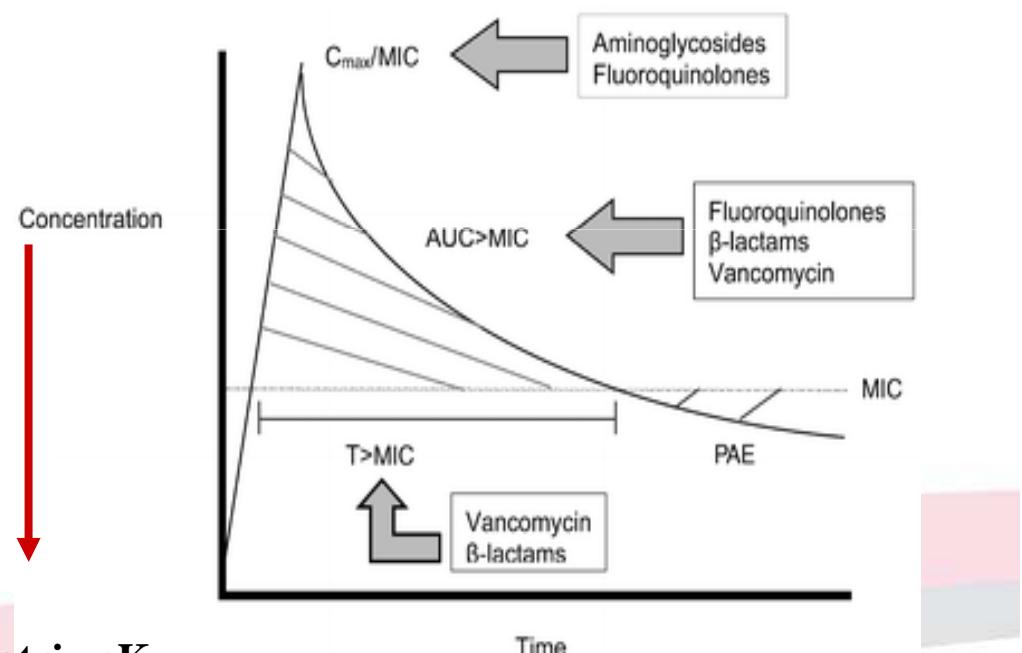
Parámetros PK/PD

- Farmacocinéticos:

- AUC
- Tmax
- Cmax
- 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 logarrítmicas (3 log₁₀ 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

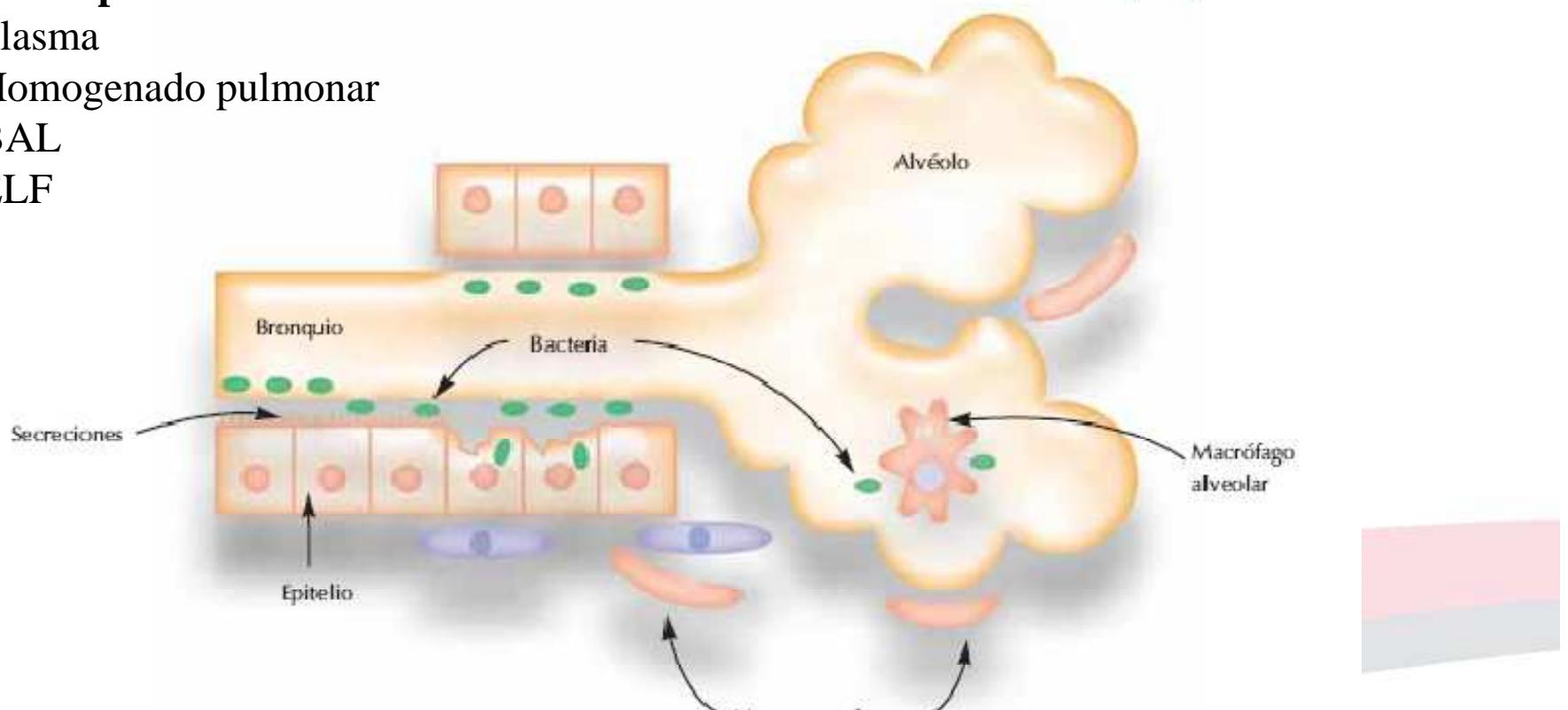
Antimicrobial agents	MICs (µg/ml, except PCG, in units/ml)			Percentage of resistant isolates
	Range	50%	90%	
AMPC	≤0.05–12.5	0.2	0.39	4.4
ASPC	≤0.05–12.5	≤0.05	≤0.05	4.4
PCG	≤0.05–50	0.39	0.78	4.4
CTF	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0
GM	0.39–3.13	1.56	1.56	0
SPC	≤0.05–25	25	25	0
TMS	0.2–6.25	3.13	3.13	0
OTC	0.2–50	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	≤0.05–0.2	≤0.05	≤0.05	0
ERFX	≤0.05–0.2	≤0.05	≤0.05	0

¿Dónde se localiza el patógeno?

Matriz pK

- Plasma
- Homogenado pulmonar
- BAL
- ELF

Tejido pulmonar



¿Dónde se localiza el antibiótico?

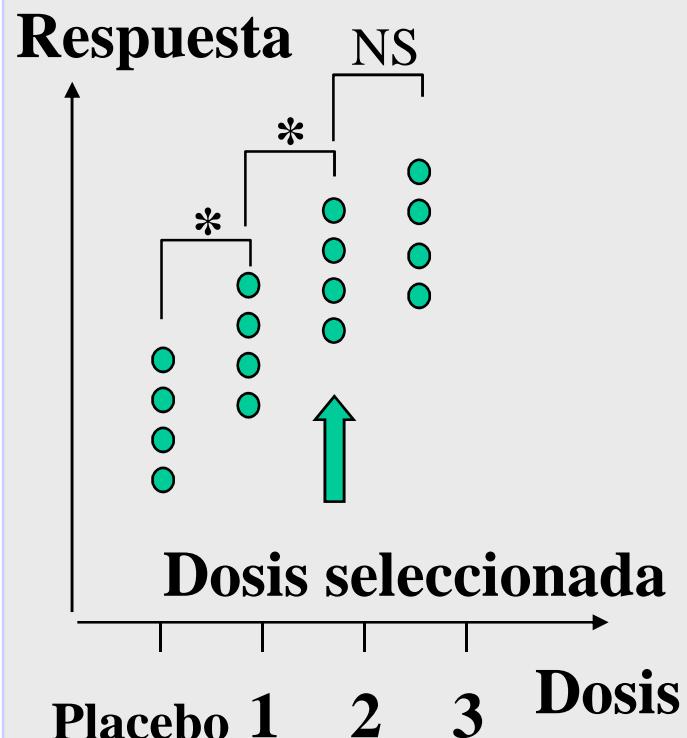


Ratio 1-2: Fluorquinolonas: El antibiótico está presente en el compartimento extracelular e intracelular.



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
 - $Y_j = \theta_{wj} + \varepsilon_j$
- 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

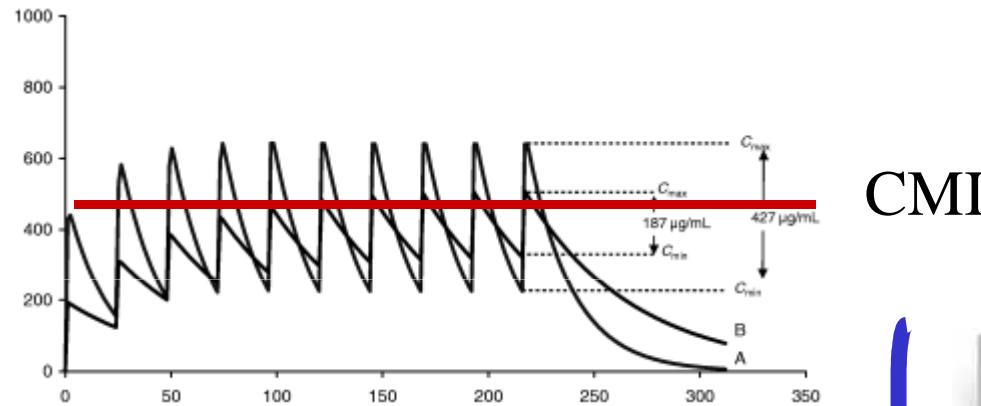
$$\text{Dosis} = \frac{\text{Aclaramiento} \times \text{MIC90}}{\text{Biodisponibilidad}}$$

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

Elementos claves de la pauta posológica

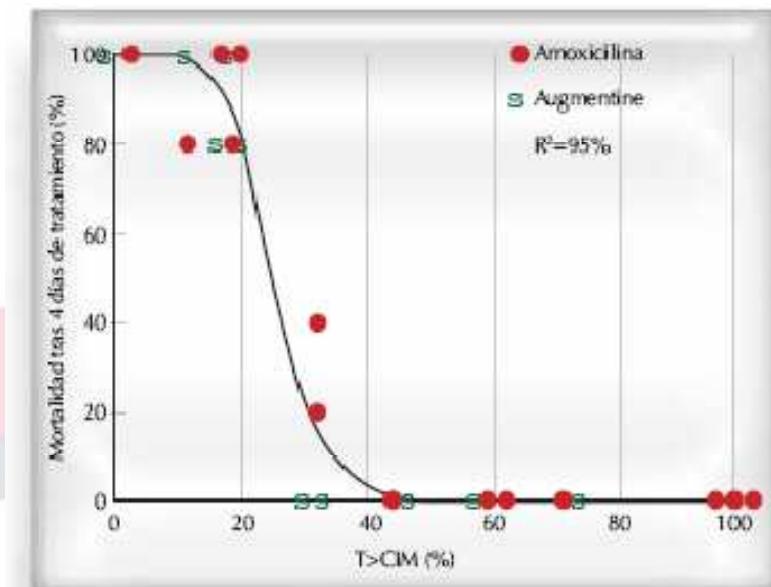
- **Dosis (mg/kg peso vivo/día)**
 - Peso
- **Frecuencia de administración**
 - 1 sola dosis
 - 1 dosis cada 24, 48, x horas
- **Duración del tratamiento**
 - 24 horas
 - 1, 2, 3.... X días
- **Vía de administración**
 - Oral
 - Agua de bebida
 - Pienso
 - Parenteral
 - Intramuscular

Concepto clásico de optimización con antimicrobianos



CMI

Cierto para macrólidos y β -lactámicos



¿Son todos los antibióticos iguales?

- Bactericida vs bacteriostático.

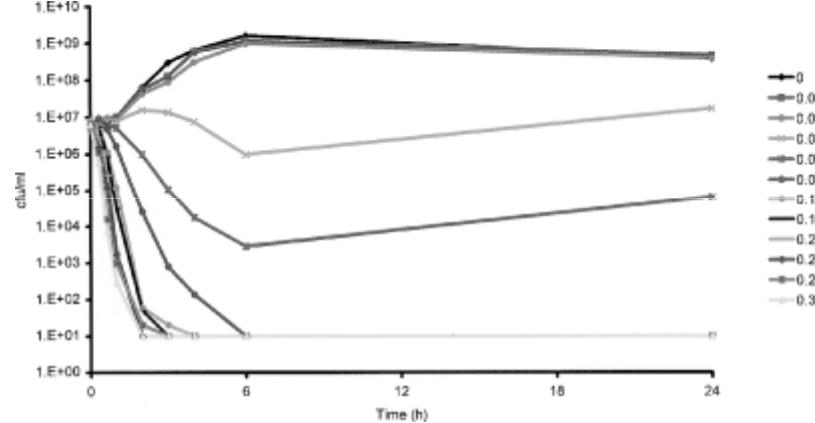
Acción	Grupo	Ejemplos
Mayoritariamente bacteriostático	Fármacos Macrólidos Líncosamidas Tetraciclinas	Florfenicol Tiamicina Líncosamidas Doxiciclina, clortetraciclina
Mayoritariamente bactericida tiempo-dependiente	Penicilinas Cefalosporinas	Bencipenicilina, amoxiciclina Cefquinome
Mayoritariamente bactericida concentración-dependiente con acción postantibiotica muy importante	Aminoglucósidos Fluoroquinolones	Estreptomicina Marbofloxacino 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.

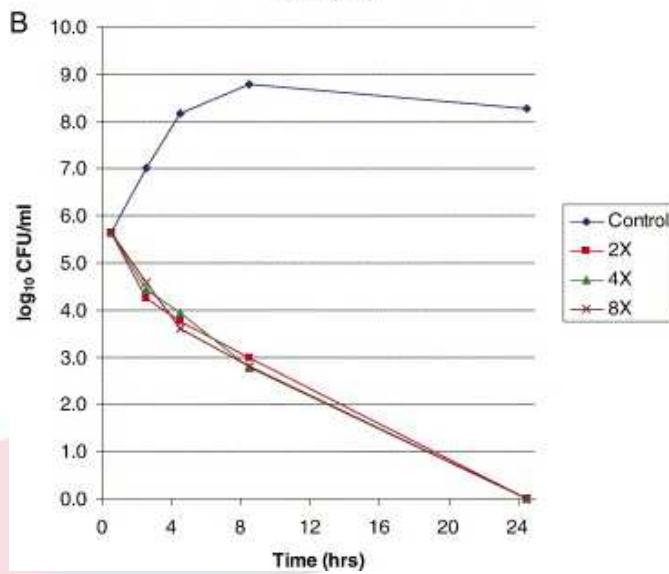
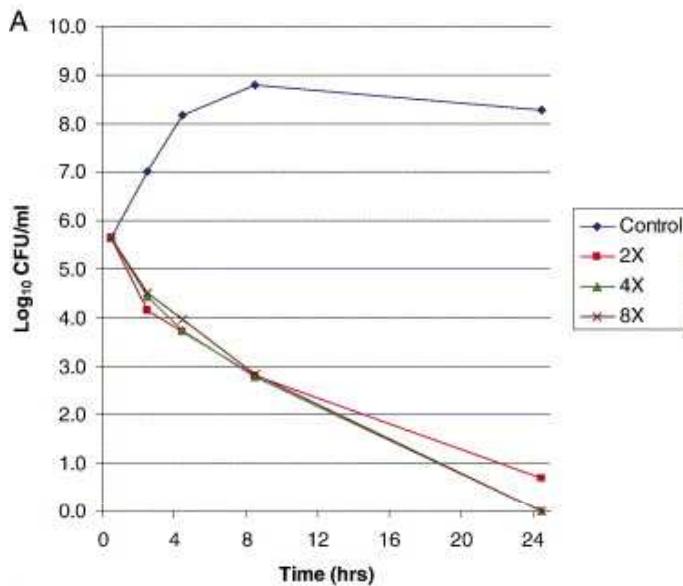
Antibióticos concentración dependientes



Concentración dependiente

Quinolona y *Mannheimia haemolytica*

Antibióticos tiempo dependientes

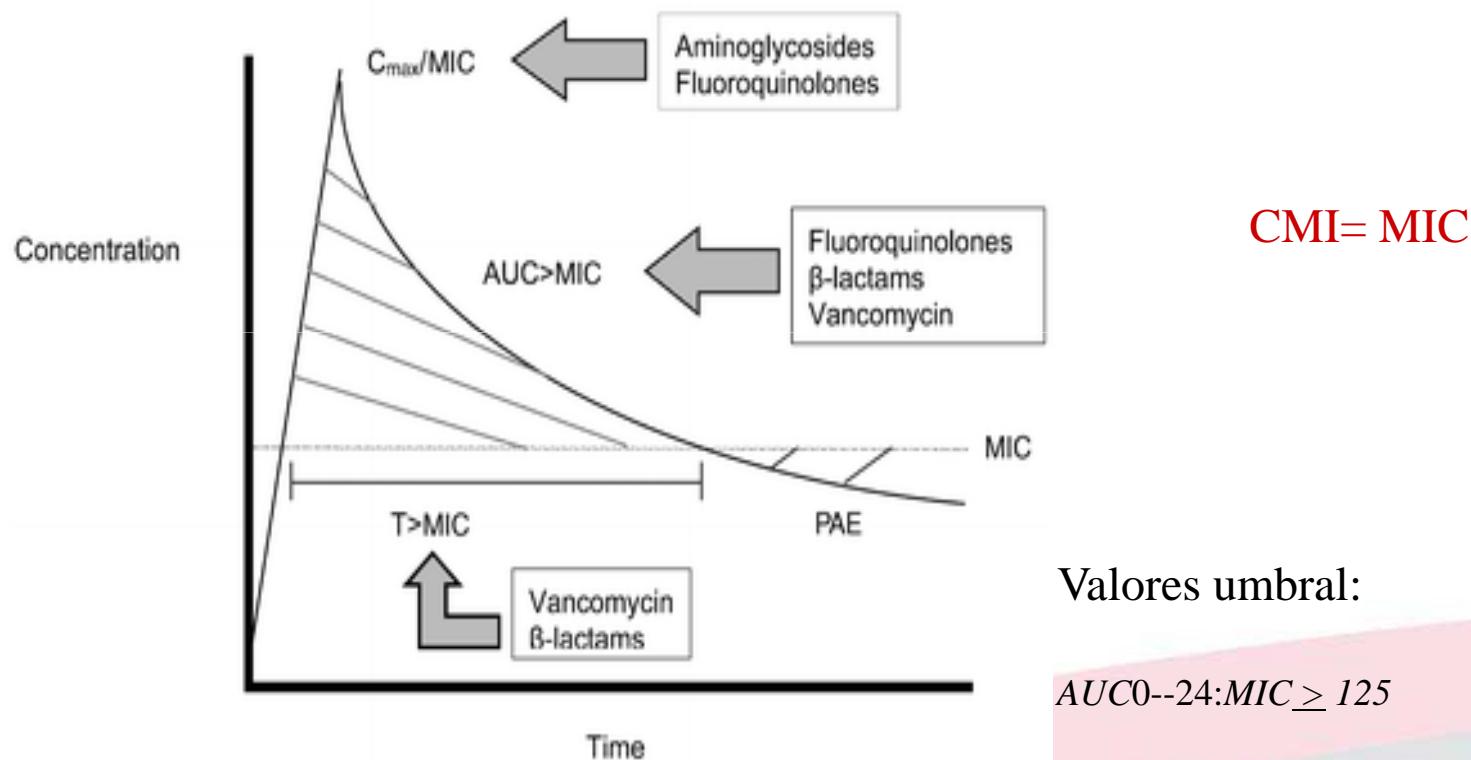


Cefalosporina de uso humano

Aumento la concentración

No implica un descenso más rápido

Parámetros PK/PD



¿Son todos los antibióticos iguales?

Parámetros farmacodinámicos relacionados con eficacia terapéutica

Parámetro	Antimicrobiano
$C_{\text{máx}}/\text{CIM}$	Aminoglucósidos y fluoroquinolinas
AUC/CIM	Aminoglucósidos, fluoroquinolinas, azitromicina, telitromicina, tetraciclinas, vancomicina, quinupristina/dalfopristina
Tiempo por encima de la CIM	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, eritromicina, monobactemas, claritromicina, clindamicina, linezolida

$C_{\text{máx}}$: 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?

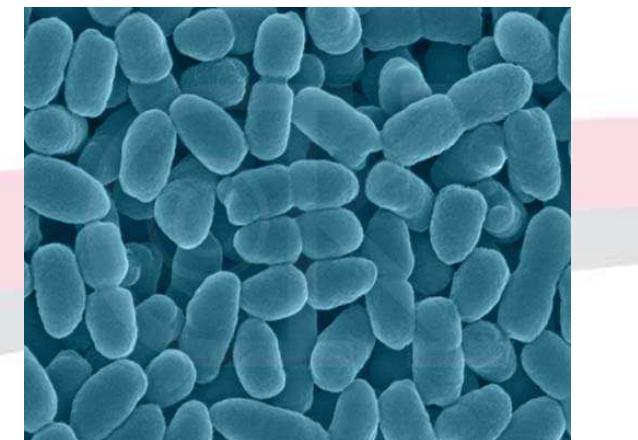
Lo que hacemos en la práctica...

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

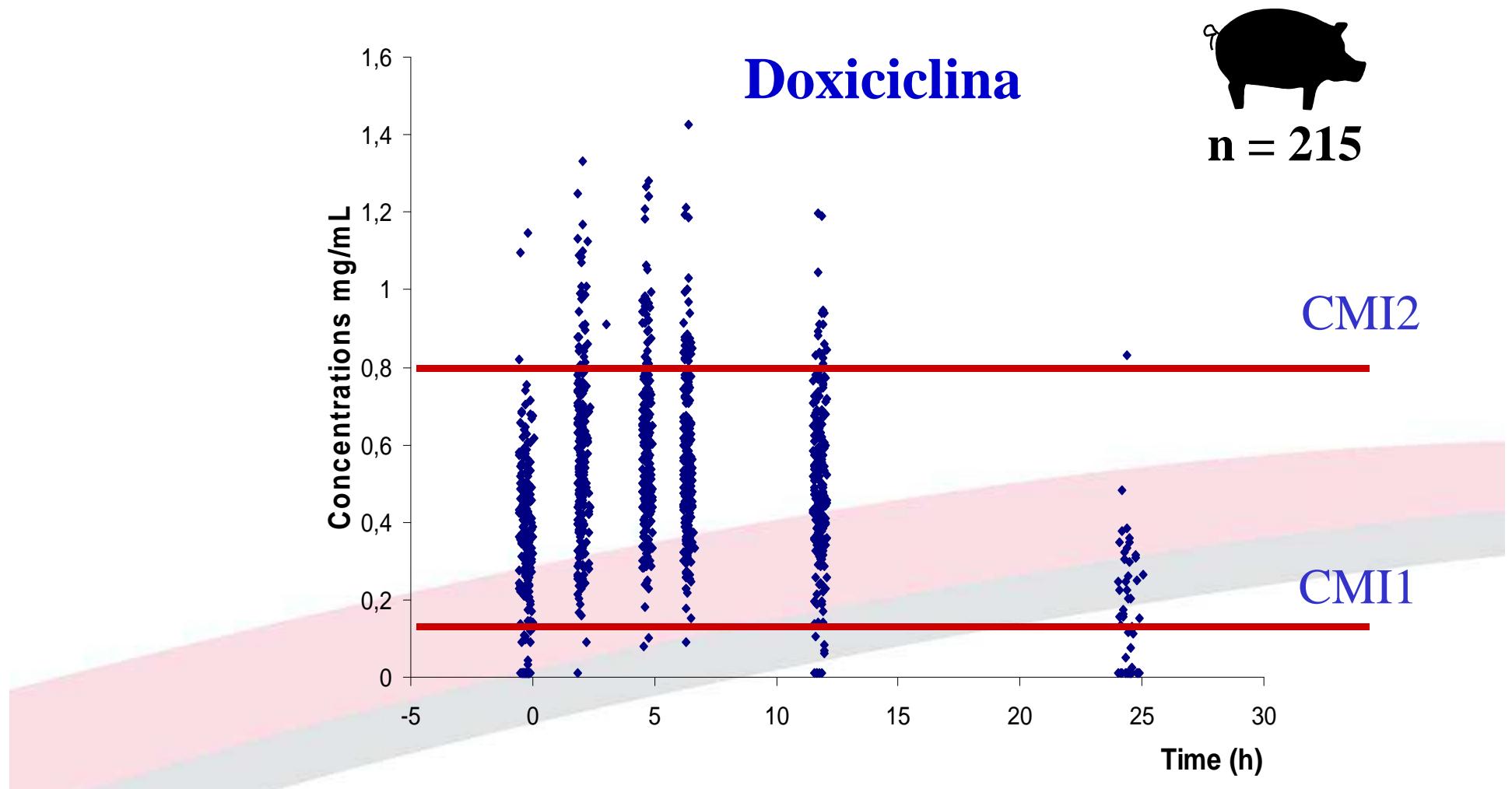
Tratamiento inyectable



¿Cuánto pesa?

¿Quién decide cuánto pesa?

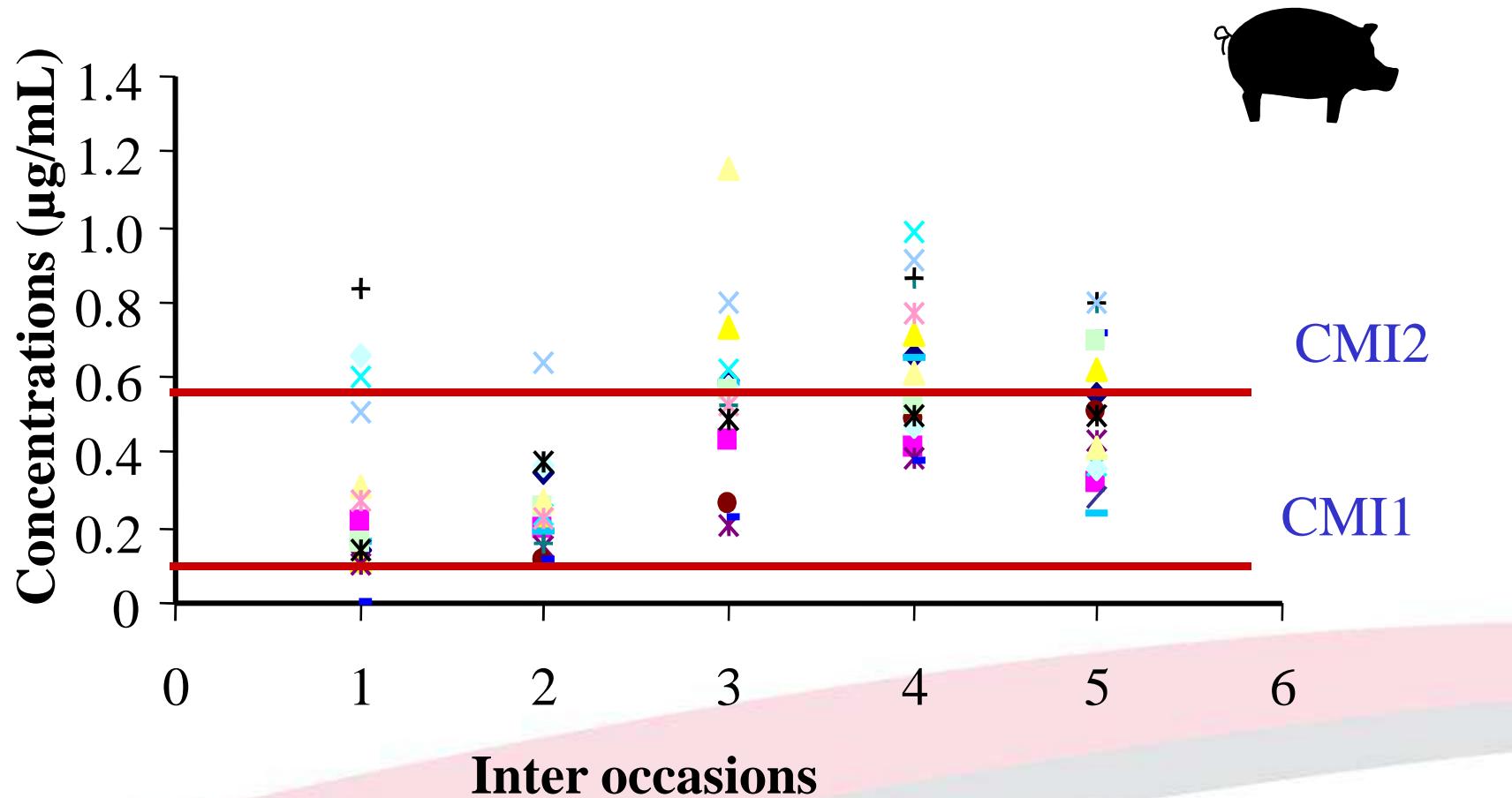
La prueba del “algodón” de tratamientos en agua...



Tratamientos en pienso

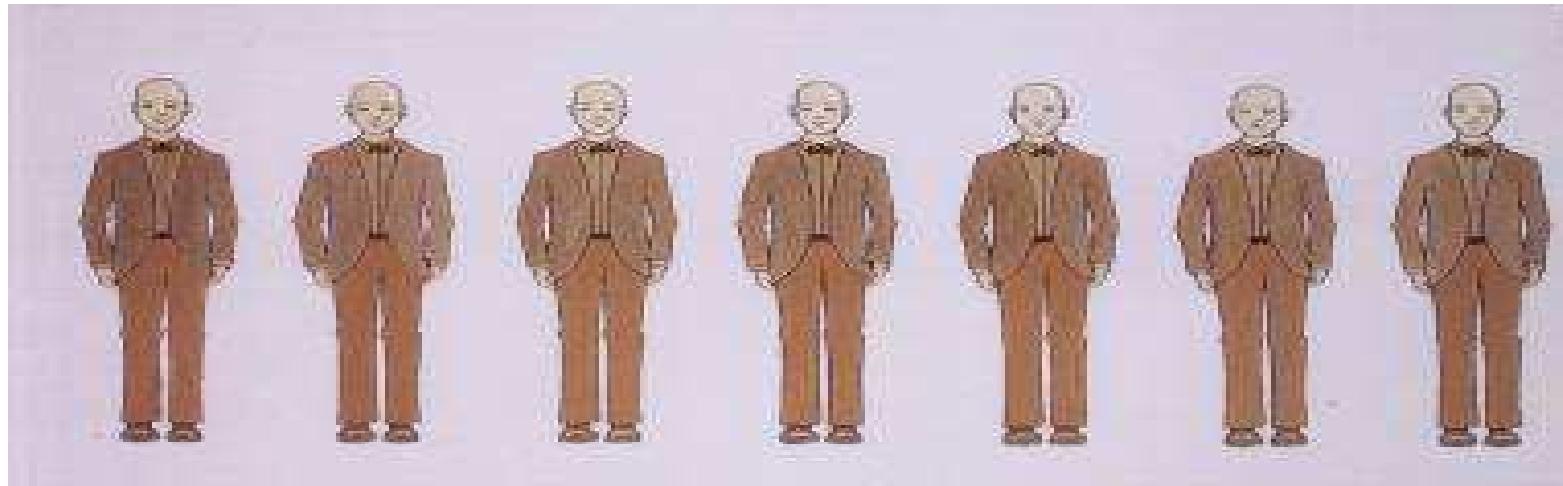
- El sistema de administración se basa en administrar una cantidad “constante” de fármaco por Kg de pienso, asumiendo:
 - Un consumo de pienso/cerdo/día determinado pero existe una variación individual en cuanto al consumo de pienso.
- Los fármacos tienen una estabilidad determinada y se ven afectados 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...

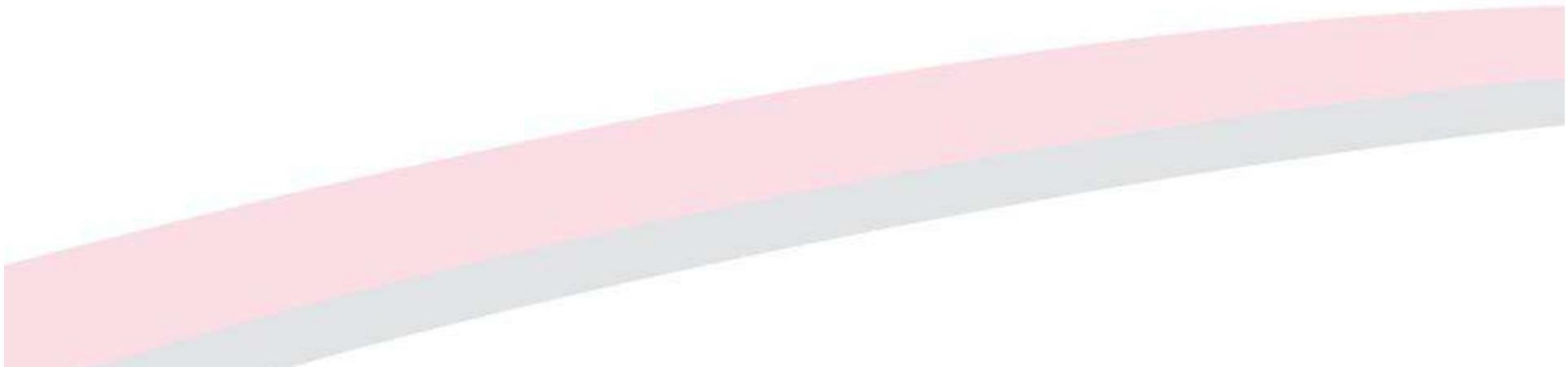


Variabilidad de las concentraciones plasmáticas de amoxicilina en un grupo de cerdos alimentados con una dieta que contenía 500 ppm

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	≤ 0.05 –12.5	0.2	0.39	4.4
ASPC	≤ 0.05 –12.5	≤ 0.05	≤ 0.05	4.4
PCG	≤ 0.05 –50	0.39	0.78	4.4
CTF	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0
GM	0.39–3.13	1.56	1.56	0
SPC	≤ 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	≤ 0.05 –0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	0
ERFX	≤ 0.05 –0.2	≤ 0.05	≤ 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

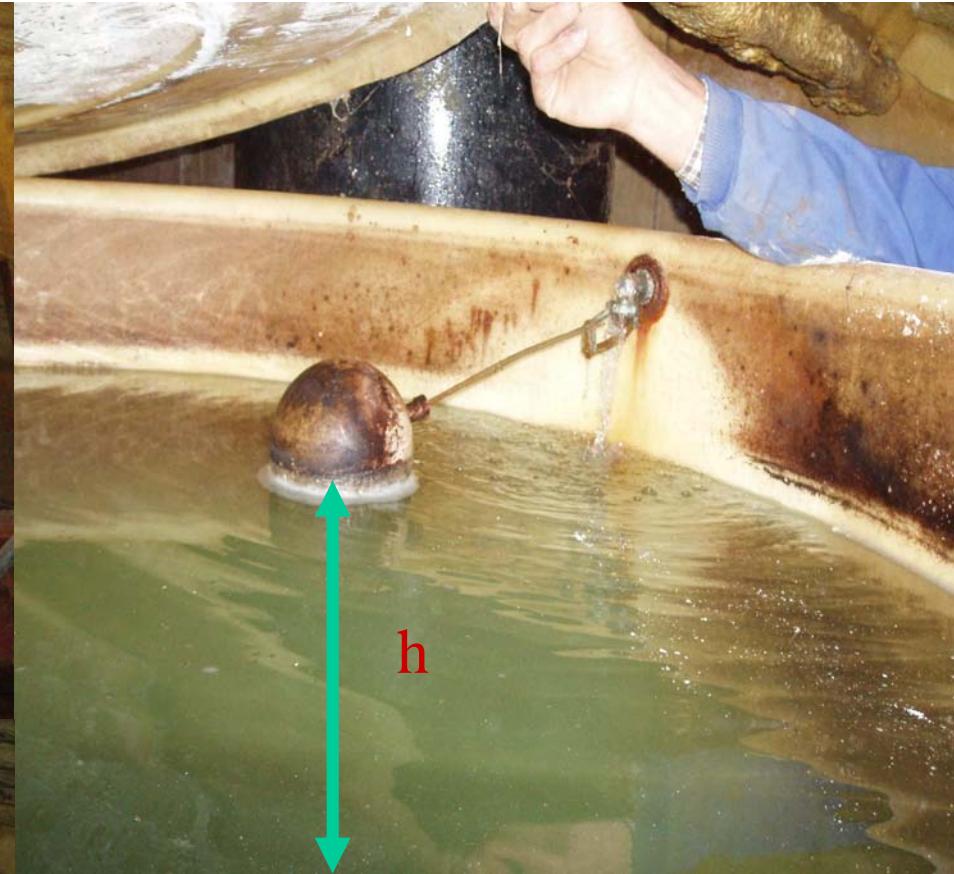
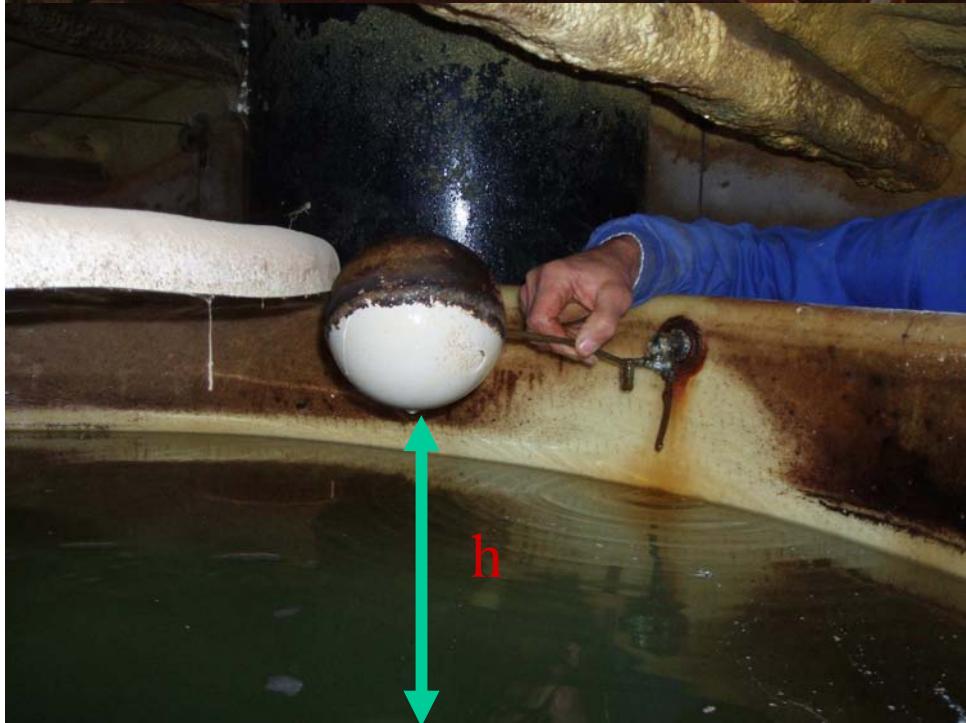
- Utilizar el tamaño de aguja adecuado (¿administración intramuscular?)
- Escoger tratamientos inyectables que “encajen bien” con el manejo que hago en los animales (pincho por la mañana sólo, por ejemplo).
- Seguir el prospecto:
 - No hacer “alquimismos”. ¿Puedo administrar doble dosis cada 24 horas 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



CRESA

Centre de Recerca en Sanitat Animal