

Uso racional de Antibióticos (ATB) en granjas: factores a tener en cuenta

Autor: Prof. Alejandro L. Soraci MedVet.; Dr.CsVet.; Ph.D Investig. Independiente CONICET-CIVETAN FCV-UNCPBA. Tandil. Argentina
Alejandro@vet.unicen.edu.ar

Fuente: Memorias del XII Congreso Nacional de Producción Porcina | Mar del Plata | Argentina | 2014

El éxito clínico de una terapia anti-infecciosa depende de una compleja y adecuada interrelación entre el destino del antibiótico en el organismo (PK) y su relación con la bacteria en cuestión (PD). Ello es definido en la nomenclatura moderna como vínculo o relación PK/PD y constituye la base racional para el uso de antimicrobianos. El uso racional de un antimicrobiano sustentado sobre bases PK/PD, no es simple de lograr en la práctica clínica-productiva porcina, particularmente porque se maneja en forma conjunta un importante número de animales bajo diferentes situaciones fisiológico productivas. Estas situaciones impactan en el logro de una óptima exposición antibiótico-bacteria, en la eficacia terapéutica y son potencial de selección de bacterias resistentes. La antibioticoterapia en producción porcina intensiva se prescribe bajo las modalidades terapéutica o metafiláctica. Ello implica la administración individual, generalmente vía parenteral (como tratamiento terapéutico), y/o poblacional (como tratamiento curativo- metafiláctico), mediante la incorporación posológica oral de la formulación antibiótica en el alimento o en el agua de bebida. La administración antibiótica individual por vía inyectable (parenteral) asegura, en principio, una dosis en función de kg de peso vivo, mientras que su llegada al sitio de acción (biofase) y su efecto antibacteriano dependerá, entre otros, de las características PK/PD de la formulación antibiótica administrada. El alimento y el agua de bebida representan los principales medios biológicos para vehiculizar la administración de un antibiótico por la vía oral. Ello permite tratar un gran número de animales infectados y/o aquellos que potencialmente puedan contraer la infección, disminuyendo el manejo de los mismos, sin infringir estrés. Esta modalidad

posológica se sustenta sobre un principio o enunciado, por el cual todos los animales de un grupo a tratar consumirán, en función del momento productivo en que se encuentren, una misma cantidad de ración o agua y por ende del antibiótico incorporado en dichas matrices. Sin embargo, el éxito curativo-metafílactico de dicha estrategia depende de varios factores, que deben ser considerados al momento de prescribir un ATB:

- Microorganismo a tratar,
- Factores farmacotécnicos y farmacológico del antibiótico elegido (relación PK/PD)
- Situaciones fisiológicas asociadas al manejo productivo (destete)
- Enfermedad

El desconocimiento de los mismos puede modificar la ideal interrelación PK/PD del antimicrobiano.

Microorganismo a tratar:

Este factor impacta fuertemente en la elección del antibiótico, ya que una elección inadecuada va a propiciar al fracaso terapéutico o al desarrollo e resistencia bacteriana. Además, siempre representa una problemática clínica/metodológica para el veterinario, debido a que entre la necropsia, toma de muestra del material biológico, el envío al laboratorio, la realización de una prueba de sensibilidad antibiótica y eventualmente la determinación de un valor de CIM (concentración inhibitoria mínima), medía un tiempo de riesgo clínico donde el desarrollo de la enfermedad puede ir en aumento como así también la mortandad. Una prescripción antibiótica primaria, con argumentos racionales, sería elegir un antibiótico a la espera de los resultados, sustentada en: sintomatología y hallazgos de necropsia, situación fisiológica, estadística de patrones de enfermedad de la granja, entre otros. A título de ejemplo, en manifestaciones de enfermedades digestivas asociadas a animales de corta edad (nacimiento y primeras semana de vida), se podría involucrar como agente infeccioso a la E. coli, siendo la colistina,

clortetraciclina (CTC), doxiciclina, amoxicilina, cefalosporinas de primera generación, fosfomicina, enrofloxacin y aminoglucósidos, opciones válidas. En animales de mayor edad (de más de 8 semanas), *L. intracellularis*, *B. hyodysenteriae*, *B. pilosicoli*, podrían ser los agentes patógenos involucrados, apareciendo como alternativas terapéuticas: tilosina, lincomicina, tiamulina, espiramicina, valnemulina, doxiciclina.

En enfermedades respiratorias presentes en animales de menos de 4-5 semanas, podrían involucrarse a *P. Multócida* como agente causal, siendo CTC, penicilina V, amoxicilina, cefalosporinas, fosfomicina, florfenicol, tilmicosina, o tulatromicina, opciones de prima elección. En animales de mayor edad, *M. hyopneumoniae* o *A. Pleuroneumoniae*, podrían ser los involucrados, apareciendo como fármacos alternativos: CTC y OXT, enrofloxacin, marbofloxacin, amoxicilina, danofloxacin, ceftiofur, tilosina, tiamulina, florfenicol, valnemulina, tilmicosina, tilmicosina, tulatromicina.

Enfermedades septicémicas a *Streptococo suis* o *H. prasuis*: amoxicilina, penicilina V, ceftiofur, fosfomicina, florfenicol, tilmicosina, tulatromicina, podrían representar posibilidades de elección primaria.

Es importante recordar que las diferentes moléculas antibióticas pueden ejercer su efecto antimicrobiano óptimo en función de una concentración determinada en organismo (ATB concentración dependiente) o en función de un contacto continuo entre bacteria y antibiótico a cierta concentración durante un tiempo máximo entre los intervalos de dosificación (ATB tiempo de dependiente). Los ATB concentración dependiente exigen alcanzar valores máximos de los mismos en el sitio de acción (plasma, tejidos), por ello deberían administrarse toda la dosis calculada en el menor tiempo posible (dosis bolo) una vez al día. Las Bacterias que sobreviven se vuelven transitoriamente refractarias al ATB durante varias horas, por tanto sería poco racional o inútil la administración en horarios cortos de tiempo. Además estos ATB poseen un efecto antimicrobiano post antibiótico largo prolongando su efecto hasta su próxima administración. En contraste, con ATB tiempo dependiente se debe prevenir de administrar el tratamiento en forma

continua o repartida en varias horas al día, asegurando una concentración sostenida por el encima de la CIM.

□ **Factores farmacotécnicos y farmacológico del antibiótico elegido (relación PK/PD):**

Un paso fundamental para que el ATB sea absorbido e incorporado a circulación sanguínea es que este se encuentre solubilizado. Los ATB utilizados en producción porcina no se administran como drogas madres, sino formando parte de una formulación medicamentosa (droga más excipientes). Los líquidos biológicos y las características físico-químico de la forma farmacéutica comercial condicionan la liberación de la molécula antibiótica y en consecuencia gobiernan la velocidad, tiempo y la cantidad de fármaco libre que estará disponible para ser absorbido. Esta fase de disolución, conocida como fase farmacéutica, puede impactar fuertemente en éxito de la terapia, a pesar de haber seleccionado correctamente el ATB para el microorganismo a tratar.

Los antibióticos son entidades químicas que al ser vehiculizados en agua y alimentos pueden interaccionar con diferentes componentes del agua, tales como sales, pH, como así también, componentes presentes en las pre mezclas y/o estructuras del alimento, modificando la fracción libre absorbible. Desde un punto de vista farmacológico es dable resaltar los conceptos de absorción y biodisponibilidad, ya que un fármaco puede ser absorbido en su totalidad pero la fracción biodisponible (fracción de ATB administrado que llega a circulación sistémica), puede ser reducida debido a procesos de pérdida durante y posterior a su absorción. La biotransformación a la que los fármacos se ven sometidos durante su primer pasaje por el hígado antes de llegar a la circulación general es un claro ejemplo de ello. Por lo expuesto, la biodisponibilidad es un parámetro farmacocinético de crucial importancia cuando se administra un ATB en búsqueda de un efecto sistémico. Mientras que los ATB de pobre biodisponibilidad serán relegados al intestino donde ejercerán un efecto importante a nivel local. No obstante ello, existen ATB de las familias de los macrólidos y quinolonas que a pesar expresar una buena biodisponibilidad son impulsados por bombas de eflujo

desde el plasma sanguíneo a la luz intestinal aumentado la concentración de los mismos en dicho lugar. También ATB que realizan ciclo entero hepático (valneulina, tiamulina, tilosina, lincomicina), puede aumentar la exposición intestinal de los mismos.

La biodisponibilidad de ATB en cerdos puede ser influenciada por varios factores que impactan sobre la respuesta terapéutica esperada:

- Tránsito gastrointestinal
- pH gástrico
- Vehículo o vector de administración (Agua o alimento)
- Absorciones atípicas

El vaciamiento gástrico en el cerdo es fuertemente influenciado por naturaleza de la matriz biológica alojada en el estómago. La tasa de vaciado gástrico es inversamente proporcional al volumen, el contenido calórico, la temperatura y la viscosidad de la alimentación. El tiempo de vaciamiento gástrico es de 1-1.5 h para líquidos, 2.2 h para pellets y más de 5-6 hs para harinas. Por tanto, es razonable pensar que un ATB vehiculizado en estas matrices pueda exhibir diferente biodisponibilidad. Las modificaciones pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido y/o ambos efectos a la vez. En el primer caso cambiará el tiempo a que se alcanza una concentración máxima (C_{max} y T_{max}), lo cual es importante si se busca un efecto rápido del ATB o para antimicrobianos de con semivida muy corta o concentración dependiente. En el segundo caso, se modifica la concentración estable del ATB. Dichas modificaciones pueden incidir sobre el efecto de la respuesta esperada, según se trate de un ATB concentración o tiempo dependiente.

Por otro lado, morfológicamente el estómago del cerdo se presenta alojado en la cavidad abdominal adoptando una disposición que se asemeja a la letra "J". El alimento incorporado se distribuye en el estómago a lo largo de su curvatura mayor en forma estratificada según peso y tamaño. Mientras que los líquidos, si bien humidifican e embeben el alimento, ocupan el estrato superior, más en contacto con su curvatura menor. Dicha disposición le permite alcanzar fácilmente

el antro pilórico y pasar al intestino para estar más rápidamente disponible para su absorción. De aquí que los ATB administrados en el agua exhiban, en general, una mejor y rápida absorción.

Las diferentes componentes estructurales de los alimentos pueden interactuar con grupos químicos de las moléculas antibióticas, estableciendo uniones que retiene en su superficie (adsorción) al ATB, impidiendo su disponibilidad sistémica. Así, los β lactámicos pueden interactuar con material lignocelulósico conformado por tres polímeros: celulosa, hemicelulosa y lignina presentes en los granos, disminuyendo se fracción disponible. La complejación o formación de precipitados insolubles del ATB (tetraciclinas, ciprofloxacina norfloxacina), con algún componente del alimento o de la pre mezcla (hierro, magnesio, calcio, aluminosilicatos) es una posibilidad frecuente de producirse cuando se administran ATB en estas matrices. Los precipitados insolubles formados noson absorbibles, pudiendo sufrir una reducción de hasta 50-60% de la concentración sérica del ATB esperada (particularmente clortetraciclina y oxitetraciclina) y comprometer la actividad terapéutica del mismo.

El pH gástrico en el cerdo varía entre 2 y 4. Dicha variación se encuentra relacionada con la edad del animal y la presencia de alimento, el cual ejerce un fuerte efecto buffer. La llegada del alimento al estómago aumenta progresivamente el pH gástrico, alterando de ese modo la ionización y /o solubilización de los principios activos incorporados al mismo. De esta manera se reduce la absorción de ácidos débiles (sulfonamidas, penicilina) y se favorece a las bases débiles (macrólidos, eritomicina , tilosina). La amoxicilina pierde su actividad rápidamente a pH 2. La Penicilina V y fosfomicina disódica comienza a destruirse a pH 2-3.

Los antibióticos amoxicilina y fosfomicina poseen mecanismos de absorción particulares o atípicos que impactan en sus planes posológico y formas de administración.

La amoxicilina es principalmente absorbida por mecanismo de transporte activo. Ella es incorporada a transportadores de tripéptido, dipéptidos y aminoácidos localizados en las membranas lumbinales de los enterocitos del yeyuno íleon para ser transportada hacia la cara contraluminal e incorporada a sangre. Este mecanismo de absorción de amoxicilina es competitivo en presencia de alta concentración de péptidos y proteínas y saturable más allá de los 20 mg/kg de peso corporal. Por dicha razón, una dosificación mayor e búsqueda de un efecto sistémico, sería poco racional y sólo permitiría aumentar la carga colónica intestinal predisponiendo eventualmente al desarrollo de disbacteriosis.

La Fosfomicina es una molécula antibiótica de bajo peso molecular y muy hidrosoluble. Su absorción intestinal se realiza por 3 mecanismos: difusión pasiva, pasaje paracelular y transporte activo asociado a transportadores de fosfato sodio dependiente, siendo este último de gran importancia. Dichos transportadores se encuentran distribuidos en las membranas lumbinales de los enterocitos a lo largo del duodeno yeyuno y primera porción del íleon. Dichos transportadores son competitivos entre fosfatos y fosfomicina y saturables, en consecuencia, grandes dosis (dosis bolo), de fosfomicina no llegarían a absorberse y serían eliminadas por materia fecal. La administración en forma continua a lo largo del día facilita la mejor optimización de los carrier de fosfato facilitando la incorporación de fosfomicina al organismo.

□ **Las Situaciones fisiológicas asociadas al manejo productivo destete**

El destete implica una situación de estrés que repercute fuertemente sobre el plano anatómico fisiológico, afectando el consumo voluntario de agua y alimento y la biodisponibilidad potencial de ATB administrados por vía oral. El intestino del lechón sufre verdaderos cambios estructurales que impactan principalmente sobre la mucosa intestinal. Los días 1 al 5 del pos-destete es donde se producen los principales cambios morfosfisiológicos sobre la mucosa que alteran la superficie de absorción para nutrientes como así también para cualquier principio activo antibiótico incorporado por vía oral.

Por otro lado, el establecimiento de los rangos sociales acontecidos durante los primeros 3 días del armado de los grupos de los lechones destetados, genera al interior de los mismos diferentes categorías jerárquicas de animales: animales dominantes, intermedios y sumisos, que tendrán diferente comportamiento en el acceso al agua y comida disponible en un corral, y en consecuencia, a los antibióticos vehiculizados en los mismos. Ello hace que algunos animales (particularmente los sumisos), queden subdosificados, manteniendo la presión de infección en el corral o predisponiendo a la resistencia bacteriana.

Enfermedad

Existen varios parámetros fisiológicos que son alterados en los animales enfermos: la temperatura corporal, número de visitas al comedero, tamaño de comida, velocidad de consumo etc., unión a proteínas plasmáticas, frecuencia cardíacas entre otros. Dichas modificaciones ejercen efectos que pueden influir en el destino de la droga en el organismo.

La administración de un ATB no es un mero acto de manejo. Por lo contrario, exige formación profesional, criterio clínico, conocimientos integrados e interrelacionados y una gran responsabilidad. Su uso irracional no solo asegura el fracaso terapéutico y resistencia bacteriana sino representa un severo riesgo para la salud pública.