



papeles colombófilos

nº 4

Titulo: ¿Porque fallan los
antibióticos?.

Autor: Dr. Lacides Serrano Vega.

AUTOR: Dr. Lacides Serrano Vega D.M.V.Z.; Ph. D. Director Científico PHARVET LTDA.
Colombia

Es muy frecuente en las visitas que hacen los técnicos o los representantes de ventas de un laboratorio a un cliente, oír reclamos sobre la ineffectividad de un medicamento, especialmente de los antibióticos en el tratamiento de las afecciones bacteriales o aún virales.

En realidad este tipo de experiencia no es muy agradable, y para entender el porqué de ciertas fallas que no siempre son de resistencia bacteriana es necesario analizar las siguientes causas; en términos generales, los antibióticos fallan por varias razones que se enumeran a continuación:

- 1.El organismo causante de la enfermedad es resistente a los medicamentos.
- 2.La infección no es tratable con antibióticos.
- 3.Mal diagnóstico.
- 4.La dosificación es errada o subterapéutica.
- 5.La duración de la terapia no es adecuada, generalmente muy corta.
- 6.Las combinaciones usadas no tienen efecto sinérgico y son antagónicas.
- 7.Existe incompatibilidad terapéutica con otras terapias usadas concomitantemente.
8. Infecciones mixtas tratadas con medicamentos efectivos contra uno de los gérmenes causantes.
- 9.Escasa o nula absorción de los medicamentos a través del tubo digestivo (en agua de bebida).
- 10.Bloqueo o disminución de la absorción por interacción con otros compuestos en el agua (aguas duras) o en el alimento.
- 11.Destrucción del antibiótico por exceso de cloración en el agua.
12. Infecciones crónicas tratadas con medicamentos bacteriostáticos.
- 13.Bajas defensas del huésped.
- 14.Baja difusión de la droga a los tejidos.
- 15.Inactividad gastrointestinal o por la flora microbiana.
- 16.Condiciones patológicas en el tracto digestivo; ejemplo, enteritis, diarrea.
- 17.Carencias de tratamientos de soporte.
- 18.Falta de control de calidad en el producto aplicado.

Otra causa, (en avicultura principalmente) puede ser el bajo consumo de agua, por efecto de baja palatabilidad que conlleva a deshidratación y a dosificación subterapéutica y errores aritméticos en dosificación por unidad de agua.

Analícemos brevemente estos puntos:

La resistencia de los microorganismos a los antibióticos es frecuente y en especial, cuando se trata de bacterias gram-negativas, en las cuales la transferencia de resistencia entre ellas es ya un problema conocido (Factor R). El veterinario muchas veces no puede esperar a un antibiograma y prescribe un antibiótico sin conocer la susceptibilidad del mismo a la droga.

El antibiograma es una ayuda muy valiosa para un buen tratamiento ya que contribuye a economizar droga, pues el tratamiento se hace con más seguridad y evita también el riesgo de resistencia.

Es de advertir, que el antibiograma es una ayuda y no un método infalible. La difusión de los antibióticos en el medio de cultivo, juega un papel importante. Y es diferente a la difusión In Vivo. El antibiograma informa sobre susceptibilidad, pero algunos antibióticos utilizados en el mismo, no tienen biodisponibilidad vía oral, como es el caso de los aminoglicosidos.

Las infecciones virales no son todas contrarrestadas con antibióticos, como tampoco lo son las infecciones fúngicas que pueden ser secundarias.

El no conocer exactamente el agente etiológico de ciertas enfermedades, es causa de un mal diagnóstico. Los conocimientos de microbiología juegan un papel importante en el tratamiento correcto de una enfermedad, pues la mayoría de los microorganismos tienen un tratamiento específico con determinado antimicrobiano. Recuérdese que hay antibióticos específicos contra gérmenes Gram-negativos, así como otros son activos únicamente contra gérmenes Gram-positivos y otros muy activos contra micoplasmas. A la luz de los modernos conocimientos, una infección debe tratarse inicialmente con drogas bactericidas específicas.

Un diagnóstico errado que es frecuente, pues los técnicos son humanos, lleva a prescribir antibióticos que son los adecuados.

La dosificación a nivel terapéutico es esencial para un buen resultado. En avicultura se ha acostumbrado el uso de dosis subterapéuticas, bien sea a nivel curativo o como preventivo (Antistress), lo cual ha llevado al problema de la resistencia. Es además, una falsa economía utilizar dosis inferiores a las terapéuticas, pues posteriormente se necesita cambiar de antibióticos y casi siempre es hacia uno más costoso.

Los antibióticos necesitan para bloquear el desarrollo de un germen patógeno alcanzar en la circulación o en el sitio de la infección, una concentración adecuada (por encima de la concentración mínima inhibitoria) que da garantía de efectividad. Con dosis más bajas de las terapéuticas, es imposible conseguir tal nivel sanguíneo y el desarrollo del microorganismo no es bloqueado.

Dentro de esa falsa economía, los tratamientos también se hacen por un tiempo inferior al recomendado. Ejemplo, un día dando lugar a la creación de cepas resistentes a futuros tratamientos.

Todo antibiótico tiene una farmacocinética diferente y los volúmenes de distribución, así como las curvas de los niveles sanguíneos, varían de acuerdo a la rata de excreción. Así tenemos que hay antibióticos de rápida excreción y otros de retardada eliminación.

En términos muy simples es necesario entonces señalar que cada antibiótico debe administrarse a un periodo determinado y que lo buscado es mantener siempre un nivel sanguíneo adecuado que ejerza un efecto bactericida o bacteriostático de acuerdo al compuesto que se usa; de ahí que la terapia a destiempo y por periodos muy cortos tenga efectos negativos.

El estudio y la aplicación del perfil farmacocinético (PK/PD) hace que los antibióticos se utilicen más racionalmente y se evite los riesgos de una resistencia.

En avicultura, algunos técnicos y más los granjeros, son amigos de hacer “bombas” para salir del problema. Es necesario decir que en algunas ocasiones esas “bombas” dan resultados, pero la pregunta formulada es:

¿Cuál de esos 3 ó 4 antibióticos fue el verdaderamente efectivo?

¿Cuánto costó la “bomba”?

¿Qué efectos tendrá la “bomba” en tratamientos posteriores en la misma granja?

Algunas mezclas de antibióticos son antagónicas y muy pocos ejemplos de sinergismos existen: el más conocido es el de la penicilina-estreptomicina o mejor entre betalactámicos y aminoglicosidos.

En términos generales, no deben asociarse antibióticos bactericidas – ejemplo: penicilina – kanamicina – con compuestos bacteriostáticos – tetraciclinas – sulfas, fenicoles – porque existe antagonismo en su modo de acción sobre la bacteria.

Cuando se asocian 2 o más antibióticos en una inyección, es perfectamente posible que el cambio de pH de uno afecte al otro, llegándolos a inactivar. A manera de ejemplo, la penicilina se inactiva cuando se mezcla con sustancias muy alcalinas como las sulfonamidas. Lo mismo puede llegar a suceder en el agua de bebida, a pesar de la dilución que sufren los antibióticos en el tanque bebedero.

En este tipo de mezclas, todo el esfuerzo de un laboratorio por entregar un producto en perfecto estado se derrumba al mezclarse inconsultamente dos compuestos que tienen características químicas y físicas diferentes. En este caso, la tecnología farmacéutica es vencida por la ignorancia.

Hoy en el mundo, se habla constantemente de las incompatibilidades entre medicamentos cuando se administran conjuntamente. Algunas veces, ciertos compuestos se inactivan y otras, se bloquea su absorción.

Como ejemplo tenemos: las tetraciclinas forman quelatos con los iones de calcio, magnesio, hierro y por lo tanto, su absorción disminuye tremendamente, algo similar sucede con las quinolonas. La riboflavina o vitamina B2, inactiva las tetraciclinas, la Eritromicina y la estreptomicina. La ampicilina es incompatible con soluciones vitamínicas del complejo B.

La interacción entre medicamentos que es diferente a la incompatibilidad puede disminuir o aumentar la eficiencia terapéutica de los medicamentos.

Este campo de la farmacología tiene hoy día una gran importancia, ya que el veterinario se encuentra en medio de cientos de medicamentos, muchos de los cuales al administrarse al mismo paciente por una misma vía o vías diferentes modifican su actividad. Un caso conocido es la tiamulina en presencia de ciertos ionoforos. La tiamulina bloquea el sistema enzimático hepático y en esa forma el metabolismo de compuestos como la Monensina y la salinomina no se verifica y estos productos se hacen tóxicos. Hay que aclarar, que la sustancia tóxica en sí, no es la tiamulina; el bloqueo metabólico que genera hace que otras sustancias con menores dosis letales, expresen su toxicidad.

La toxicidad de los ionoforos es bien conocida, siendo las aves las más resistentes.

Algo similar sucede con la Monensina y la administración conjunta del cloranfenicol (hoy no utilizado) en pavos, a nivel experimental. El cloranfenicol es un conocido inhibidor enzimático hepático, y la monensina, al no metabolizarse, llega a ser tóxica.

Las infecciones mixtas son difíciles de tratar y en este caso, el ideal es un antibiótico de amplio espectro. Sin embargo, en muchos casos el profesional obtiene éxito parcial y no puede hablar en este caso de falla del antibiótico. En realidad, el problema resultó más complejo de lo esperado. En medicina humana donde no se miden costos en el tratamiento, esta falla parcial es más fácil de subsanar, pues el paciente desea en todo momento una curación total.

La falta de conocimiento de las vías de absorción por parte del técnico y del granjero – pues en Colombia ellos recetan – es causa muy frecuente del fracaso del tratamiento. No todos los antibióticos se absorben por la vía oral. En general, el grupo de aminoglicósidos, como son: estreptomina, kanamicina, gentamicina, neomicina, amikacina, la espectinomicina y las polimixinas (colistina) no se absorben por la vía oral.

Algunas sulfonamidas – succinil – sulfatizol – sulfaguanidina – se absorben muy poco. No todas las sales de Eritromicina tienen el mismo grado de absorción. El fosfato de tilosina no tiene mayor absorción oral en aves. Por eso se utilizó como promotor de crecimiento.

Este factor, (la biodisponibilidad oral) puede ser el más limitante para una droga en avicultura, pues la administración en el agua de bebida es la forma más fácil de suministrar un medicamento con el mínimo de stress.

Dentro de este punto es necesario hacer hincapié en el hecho de que algunos compuestos modifican la absorción de otros.

Compuestos de calcio, magnesio, hierro, aluminio, bloquean la acción de tetraciclinas, y una excepción es la Doxiciclina, frente a los niveles de calcio. Algo similar sucede con las quinolonas, y además son fotosensibles.

Algunas sustancias como el caolín y las sales de bismuto pueden adsorber los antibióticos y causar pobre absorción. La bentonita bloquea la tilmicosina y el caolín la lincomicina. Que decir entonces de los aluminosilicatos hoy utilizados para bloquear micotoxinas; seguramente algunos ejercen efecto negativo sobre ciertos antibióticos.

Las infecciones crónicas se deben en parte a un debilitamiento del sistema inmunológico del animal. Las drogas bacteriostáticas necesitan de buenas defensas por parte del huésped, pues estos fármacos bloquean la reproducción de los microorganismos patógenos, permitiendo así que las defensas del huésped acaben con el microorganismo. Por lo tanto, es mejor actuar en estos casos con drogas bactericidas.

Las enfermedades que bloquean el sistema inmunitario del animal como es la enfermedad de Gumboro que afecta la bolsa de Fabricio, responsable de la producción de anticuerpos en aves, pueden ejercer un efecto negativo en el tratamiento con antibióticos que necesitan de la ayuda de las defensas del huésped como es el caso de los antibióticos bacteriostáticos: tetraciclinas, fenicoles, sulfonamidas y macrólidos.

Algunos antibióticos tienen mayor prelación por determinados tejidos que otros y algunos de ellos difunden mejor que otros a ciertos tejidos como el pulmón.

Los macrólidos (tilmicosina, tilosina, etc.) concentran en el pulmón e hígado. Las quinolonas difunden bien al pulmón y se eliminan activamente por el riñón.

La Doxiciclina por su elevada liposolubilidad, difunde muy bien al pulmón, como lo demuestran los estudios de farmacocinética aviar.

Por lo tanto, es posible que el técnico utilice un antibiótico que sea eficaz microbiológicamente, pero que tiene baja difusión a ciertos tejidos donde se encuentra la infección.

La inactivación gastrointestinal que se presenta por los cambios del pH gástrico o intestinal afecta ciertos antibióticos. Por tal razón la penicilina G sódica y procaínica no se utilizan por vía oral. La ampicilina en aves tiene bajísima biodisponibilidad vía oral.

Un caso de inactivación enzimática puede ser el de la penicilinasas de los estafilococos que destruye la penicilina utilizada para combatir este germen sensible a la misma, o el de las betalactamasas generadas por bacterias Gram negativas que inactivan algunas veces la amoxicilina.

Entre las condiciones patológicas poco vistas en aves, estaría la diarrea y/o el tránsito rápido, que impediría una correcta absorción del medicamento, debido a la hipermotilidad y excreción de líquidos, eso daría por resultado la eliminación del agente antibacteriano.

El bajo consumo de agua en las aves debido a la palatabilidad negativa del medicamento, conduciría como se dijo anteriormente, a obtener niveles subterapéuticos, con el consecuente descenso de los niveles sanguíneos y a una deshidratación del animal, afectando la recuperación.

El control de calidad es un ingrediente básico que debe tener todo antibiótico. Fácilmente se puede entender que los antibacterianos en su transporte y almacenamiento pueden sufrir procesos de deterioración que es necesario conocer a través de un rígido control. Igualmente después del proceso de fabricación, es necesario controlar la calidad que se irá a vender.

La estabilidad de las preparaciones exige en algunos casos una sofisticada tecnología farmacéutica que no está siempre al alcance de todos los fabricantes. Si los antibacterianos guardan toda su potencia en base a una buena estabilidad, a un correcto llenado y otros procesos de fabricación, es fácil de entender que el veterinario tiene un medicamento que obrará adecuadamente y contribuirá a aumentar su prestigio. El caso contrario es tremendamente negativo para el profesional, pues de qué le servirá haber hecho un buen diagnóstico y una buena elección en base a una escogencia microbiológica y farmacológica adecuada, si el antimicrobiano a administrar falla por no tener toda su potencia, perdida por la carencia de una pureza total, por falta de estabilidad, por un deficiente llenado, etc... el prestigio del profesional en este caso, puede irse a pique pues el propietario de los animales en un momento dado, puede creer que la falla ha sido por error del técnico.

Los diferentes estudios de bioequivalencia en productos avícolas, muestran tremendas variaciones en los parámetros cinéticos, que nos muestran que no todos los productos con el mismo ingrediente activo y a la misma concentración son iguales o se comportan de igual manera. Esta circunstancia ha sido reportada en varias publicaciones por el profesor Sumano de México, y una de las posibles causas de resistencia en avicultura estaría relacionada con la pobre bioequivalencia de algunos productos frente al producto estándar, según este autor.

Los errores en dosificación son negativos cuando conllevan a más bajos niveles terapéuticos por las razones explicadas anteriormente, si son por exceso no son perjudiciales, si el margen de seguridad del producto es amplio, aunque sí afecta económicamente el costo del tratamiento.

Finalmente, es necesario manifestar que los antibióticos o sustancias antibacteriales no "curan" el mal manejo en los animales, condición que es causante de la presentación de algunas enfermedades.

Como corolario valga la pena resaltar, que cuando falle la terapia antibacteriana, por vía oral, debe hacerse un análisis de la dosis, si la misma fue correcta, si no hubo incompatibilidades o interferencias en su absorción, si el antibiótico no fue inactivado por un exceso de cloro, o por

aguas duras o si el animal estaba inmunodeprimido.

Después de este análisis, pudiera hablarse de resistencia.