

# NUEVA REVOLUCIÓN EN QUIMIOTERÁPICOS

Dr. Jorge Errecalde\*. 2004. Motivar, Bs. As., 3(25):10-11.

\*Facultad de Cs. Veterinarias, U.N.La Plata.

[www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)

Volver a: [Enf. infecciosas comunes a varias especies](#)

## INTRODUCCIÓN

Los campos en los cuales surgen datos de resistencia a avermectinas estuvieron bajo enorme presión quimioterápica, mientras que en aquellos donde las drogas se utilizaron racionalmente no existen signos de la misma.

Durante el transcurso del pasado siglo XX hemos presenciado una verdadera revolución en cuanto a los quimioterápicos en general, tanto antiparasitarios como antibióticos, antimicóticos y antineoplásicos. Desafortunadamente, llegado el año 2000 ya no contamos con nuevas drogas; y es en este punto en donde debemos preguntarnos qué es lo que haremos de aquí en adelante. ¿Cuáles serán las nuevas metodologías a implementar? En el caso de los antibióticos, desde el descubrimiento de Alexander Fleming en 1928 (que podemos llamar la primera revolución antibiótica), se sucedieron hallazgos de nuevas y muy eficaces drogas. Al mismo tiempo se fueron reportando resistencias de distinto grado. Los conocimientos han evolucionado de manera tal en los últimos quince o veinte años, que podemos decir que estamos viviendo la segunda revolución de los antimicrobianos. La misma está vinculada con la comprensión de la génesis y propagación de las resistencias bacterianas a los antibióticos, asimismo como al incremento del conocimiento de la relación farmacocinética-farmacodinámica. Es la implementación de terapéuticas racionales basadas en estos nuevos conocimientos, la que nos permitirá seguir siendo exitosos en la lucha contra las enfermedades infecciosas.



La conferencia del Dr. Errecalde tuvo lugar en el aniversario de MOTIVAR.

## NUEVAS TECNOLOGÍAS Y PROCEDIMIENTOS

La aplicación de las nuevas tecnologías está estrechamente vinculada a los nuevos desarrollos. La modificación genética realizada por Pfizer al *S. avermitilis* para obtener una nueva avermectina, es un claro ejemplo. También MSD ha diseñado y sintetizado sondas moleculares para facilitar la identificación y aislamiento de proteínas fijadoras de ivermectina. En este caso, se utilizaron anticuerpos monoclonales para purificar esos receptores. Así se lograron los 13-epi derivados.

Por otra parte surgen los nuevos endectocidas, en los cuales se centra actualmente la investigación de las principales empresas.

También debemos hablar de la liberación controlada y la liberación lenta. La primera es totalmente dependiente del artefacto que se utilice para su aplicación, la segunda por su parte, está más influenciada por las condiciones del animal y del medio.

En cuanto a los nuevos y viejos excipientes, en Argentina realizamos algunas experiencias en cuanto al diseño de pour ones en busca de una absorción más lenta de los principios activos, para que las concentraciones en leche, por ejemplo, se mantengan por debajo de los límites máximos de residuos y de esta manera no tener periodos de retirada en animales con un determinado pour on (en INCAM S.A. hemos desarrollado algunas formulaciones en base a plaguicidas, sin período de retirada en leche).

La búsqueda de semividas más prolongadas, de mayor persistencia, también entra en juego a la hora de hablar de los nuevos procedimientos, por más de que el tema es discutido en base a los parámetros de la resistencia.

Otros dos aspectos a tener en cuenta son tanto el targeting específico, como el no específico. Y aquí podemos dar dos ejemplos. Citrato de pirantel es muy soluble cuando va por boca y se diluye rápidamente; mientras que el pamoato es más insoluble. Lo que ocurre con los bencimidazoles poco solubles es que al persistir en forma insoluble, se solubilizan en la zona blanco. En el marco del targeting específico y al momento de introducir

liposomas en un rumiante, por ejemplo, la capa proteica se digiere en abomaso y libera un componente, por ejemplo contra *Ostertagia*; mientras que la porción lipídica se disuelve en el intestino, liberando otro principio activo para *Cooperia*, por ejemplo.

## EL FUTURO

¿Qué podemos hacer en los próximos años? Por más que se hable de que los productos con semividas prolongadas seleccionan más resistencia que los de semividas cortas, se debería tener una idea cuantitativa de la magnitud del proceso de selección.

Si aplicamos productos con semividas prolongadas todos los meses, no hay dudas que vamos a seleccionar resistencia. Pero si lo hacemos una o dos veces al año, eso no va a influir en la selección de resistencia.

Los campos en los cuales están apareciendo datos de resistencia a avermectinas han estado bajo enorme presión quimioterápica; mientras que en aquellos donde las drogas se utilizaron racionalmente (ni siquiera esperando síntomas) no hay signos de la misma.

Otro tema a tener en cuenta para el futuro son las combinaciones de antiparasitarios. Si las asociaciones están racionalmente diseñadas funcionan: si existen parásitos seleccionándose por resistencia a algún quimioterápico y lo combinamos con otro, se podrán escapar de uno pero no de los dos.

También la rotación de principios activos o combinaciones será una nueva tendencia. Por último, en un futuro deberemos tener en cuenta estrategias más cuidadosamente diseñadas y un manejo de medicamentos racional y sustentable. Estas que parecen sólo palabras, pueden ser acciones muy acertadas en el terreno de los antiparasitarios.

## SITUACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

¿Qué pasó con los antimicrobianos a partir del año 30 y hasta el 90? Una catarata de descubrimientos. Pero cerca del año 1950 se reportó la resistencia clínica a la penicilina. Esto se conocía de mucho antes, pero en este año se reporta su importancia clínica.

A partir de aquel momento se empezaron a monitorizar estas cuestiones y obviamente nuevos casos surgieron rápidamente. Los microorganismos han generado resistencia a prácticamente todos los antibióticos.

¿Dónde está la nueva revolución de los antimicrobianos entonces? La misma tiene dos componentes: El avance en la comprensión de las resistencias y el adelanto en la comprensión de la relación farmacocinética y farmacodinámica.

En el primero de los casos debemos realizamos algunas preguntas: ¿Es la resistencia inevitable? La resistencia es un tema de discusión pero definitivamente es inevitable. Lo que podemos hacer es trabajar racionalmente para demorarla. Pero la selección de resistencia se produce inexorablemente en el momento en que se aplica una droga.

¿Cuál es el rol del antimicrobiano en la creación de resistencia? El mismo representa una interferencia en el proceso de selección natural. Antes sobrevivían las bacterias más aptas. Era selección natural. Si a ese proceso le agregamos un quimioterápico, el mismo incide sobre la población y hace que aquellos microorganismos que tienen alguna característica de resistencia, logren ventajas sobre el resto de la población.

No es como muchos suponen. La bacteria no muta para defenderse del antibacteriano. El proceso de resistencia es una casualidad en donde se reúnen un tratamiento antibacteriano y una mutación o transferencia de resistencia. Lo que ocurre es que el proceso de reproducción y mutación es tan importante en el tubo digestivo que siempre aparecen mutantes resistentes a un determinado antibiótico. Cuando el tratamiento se extiende durante mucho tiempo se establece la selección.

Por lo general cuando una bacteria muta, puede hacerlo en alguna característica favorable para la supervivencia frente al antibacteriano, pero normalmente implica rasgos que la debilitan frente a la competencia en ausencia del antibacteriano. Si bien cualquier mutante es más débil que los otros, si le introducimos un antibiótico le aportamos un medio favorable para su selección. Esa mutante entonces se puede generalizar.

Los antibacterianos cambiaron la clínica.

Las hermosas descripciones del siglo pasado y del siglo XIX ya no son aplicables de la misma manera; y esto se debe a la presencia de los antibacterianos. Esto es culpa de cambios en las mismas bacterias y de la aplicación de quimioterápicos que alteran, obviamente, el curso de la enfermedad.

Las resistencias pueden ser intrínsecas o adquiridas. La primera es elemental: es la resistencia de los Gram negativos a las penicilinas. Las adquiridas son más complejas y comienzan con una mutación.

El proceso de las resistencias transferibles, es quizás lo último en entenderse, aunque no sea un fenómeno nuevo. Debemos tomar conciencia y actuar respecto de este tema.

La tasa de reproducción en el intestino de los animales es enorme, así como también lo es el crecimiento de los Gram negativos. Se establece un intercambio de material genético entre todas las bacterias que se están reproduciendo en el tubo digestivo y las resistentes pasan información codificando resistencia a las no resistentes. Antes se pensaba solamente en los patógenos: que un patógeno podía hacerse resistente en un animal, y

eventualmente infectar al humano. Esto es cierto. Puede ocurrir que un patógeno veterinario le pase información de resistencia a uno humano, así, en forma indirecta, la resistencia pasa de unos a otros ¿Y qué otra cosa puede ocurrir? Que un patógeno veterinario resistente le pase información a saprófitos para que estos sigan creciendo y manteniendo su codificación de resistencia para que cuando entren en contacto con bacterias de humanos les pasen la resistencia. Esta vía indirecta sirve para transferir monoresistencias o multiresistencias. Esto explica la complejidad del problema. No es solamente el tubo digestivo un reservorio de resistencia. Lo son las cloacas no tratadas y las tratadas, lo son los efluentes de los criaderos y el tubo digestivo de aves, cerdos y la vaca de tambor. En todos esos lugares donde hay presión antibiótica durante un tiempo prolongado hay selección; y a partir de allí se produce el intercambio genético, especialmente entre el Gram negativos.

Esto puede repercutir finalmente en la adquisición de resistencia por parte de patógenos para el hombre. Es lo peor que podría ocurrir y es por lo cual muchas veces se establecen distintos lobbies a nivel mundial.

La realidad es que éste es un fenómeno muy pocas veces demostrado en la práctica. Lo más cuestionable es la utilización de antibióticos como promotores de crecimiento, donde se aplican drogas durante un tiempo prolongado; allí sí puede haber algún tipo de selección. El uso racional de antibióticos en la clínica es lo mejor que podemos hacer para evitar las resistencias. Si los antibióticos son utilizados racionalmente es muy difícil que se generen resistencias.

## **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA**

Esta relación se establece desde la disolución del medicamento, hasta la acción medicamentosa. ¿Cómo medimos esta última? Para ello es conveniente analizar cómo se diseñaban en el pasado los planes de administración. Uno excelente era aquel en el cual durante todo el período interdosis estábamos por encima de la mínima inhibitoria; nadie discutía esta afirmación. Sin embargo, de acuerdo a los conocimientos actuales, esto no es exactamente así.

Y aquí se da el cambio de paradigma más importante de los quimioterápicos: no todo el tiempo hay que estar por encima de la mínima inhibitoria para que el plan de administración sea exitoso.

El caso de las quinolonas, que se administran en el agua de bebida a pollos parrilleros, es un buen ejemplo. Estas drogas (enrofloxacin, danofloxacin) se administran durante tres días consecutivos en el agua de bebida. La presentación es, en general, separada en dosis para determinada cantidad de litros de agua. Cuando estas drogas se comenzaron a usar, una de las dudas de los técnicos apuntaba a qué pasaría cuando los pollos tengan mucha sed y consumieran los tanques más rápidamente que de costumbre. En función del conocimiento disponible, lo que había que hacer era repartir la droga (dosis total de 1 día) en la cantidad de tanques de agua que fueran a ser administrados durante 24 horas. Se sabía cuál era la concentración inhibitoria mínima para *Pasteurella*, y, si el régimen de dosis era distribuido homogéneamente durante los tres días, la eficacia estaría asegurada.

¿Se están haciendo las cosas bien cuando se reparte la dosis en los tres días para tener una infusión continua perfecta como dice el libro? Pues no, ahora sabemos que las quinolonas son antimicrobianos "concentración dependientes". Son más eficaces cuanto mayor es la diferencia entre la máxima concentración que alcanzamos y la mínima inhibitoria.

No es necesario que las concentraciones estén todo el tiempo por encima de la mínima inhibitoria para la bacteria actuante.

Por lo tanto, si las aves beben toda el agua con la dosis de 24 horas incluida, en un tiempo corto, la  $C_{max}$  será más elevada y la droga será más eficiente.

Este es el cambio más importante en el conocimiento de los antimicrobianos. Otros antimicrobianos "concentración-dependientes" son los aminoglucósidos. Sabemos que ellos son más eficaces cuanto mayor el pico de concentración. Y cuando ese pico se produce, cuando la droga cae por debajo de la mínima, se continúa con el efecto post-antibiótico. La droga cae pero sigue actuando. Cosa que no ocurre con los "tiempo dependientes", que son aquellos en los cuales la droga no va a ser más eficaz cuanto más alto el pico, sino que tiene que estar entre una y cuatro veces por encima de la mínima y ahí mantenerse por lo menos la mitad del período interdosis.

En estos momentos se sostiene que el 70 % del período de interdosis debe estar por arriba y después pueden caer. No es como clásicamente se postuló. Esto es la explicación tal vez de por qué habiéndose utilizado tan mal los antibióticos los resultados siempre fueron aceptables.

## **¿CUÁLES SON LOS NUEVOS PARÁMETROS?**

Los mismos se establecen entre la máxima concentración en suero ( $C_{max}$ ) con la mínima inhibitoria del antibiótico a la bacteria ( $C_{max} : CIM$ ). Este es un parámetro central para los antibacterianos "concentración-dependientes". Otro tiene que ver con el área bajo la curva concentración inhibitoria en suero versus tiempo (AUC). AUC es el AUC dividido por la CIM. Y por último el tiempo durante el cual la concentración sérica supera a la CIM.

No debemos perder de vista que en el caso de los "concentración dependientes", la Cmax tiene que ser bien elevada, cuanto más alta es, existen efectos post antibióticos más prolongados. Esto no significa que se pueda dar una sola dosis, hay que repetirlas, pero siempre en consideración de que no es necesaria una cobertura de todo el tiempo sobre la CIM.

### **CONCLUSIÓN**

Estudios in vitro sobre quinolonas y aminoglucósidos indican que las bacterias bajo el efecto del antibiótico reinician el crecimiento dentro de las 24 horas si no ocurre lo siguiente: La relación Cmax/CIM es mayor de 8:1 También debemos recordar que para bacterias que están en período de recrecimiento, las CIMs son 4 a 8 veces mayores, y el efecto bactericida es bajo o nulo luego de la segunda dosis.

Como conclusión podemos sostener que el conocimiento sigue creciendo y que a nosotros nos toca rediseñar las pautas de utilización de quimioterápicos. Utilizando conocimientos nuevos, combinados con los clásicos y aplicando imaginación e innovación podemos crear quimioterapias eficaces, racionales y sustentables.

Volver a: [Enf. infecciosas comunes a varias especies](#)