



PERFIL FARMACOLÓGICO DE LA TILMICOSINA (Farmacodinámica y Farmacocinética)

*Artículo escrito por Dra. M. Arboix
Facultad de Veterinaria. UAB*



Introducción

La Tilmicosina (TMS) es un antibiótico sintetizado a partir de la Tilosina, de uso básicamente en medicina veterinaria, en particular para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales productores de alimentos. La TMS, forma parte del grupo de antimicrobianos macrólidos.

Es muy activo frente a microorganismos Gram positivos, con también actividad significativa contra ciertas bacterias Gram negativas y micoplasmas. Su mecanismo de acción permite clasificarla como antibiótico bacteriostático, aunque puede ser bactericida cuando se administran dosis que permiten alcanzar en el organismo altas concentraciones.

El perfil farmacocinético de la TMS se caracteriza por presentar bajas concentraciones plasmáticas, y altas y persistentes concentraciones tisulares. Este comportamiento cinético de alto volumen de distribución, con elevadas concentraciones tisulares, es el que justifica su elevada eficacia.

Los macrólidos son una compleja y amplia familia de antibióticos. El primer macrólido que se obtuvo fue la Eritromicina, descubierto por McGuire et al. en 1952. Fue aislado a partir de la bacteria *Streptomyces erythraeus* y fue el primer macrólido introducido en clínica humana. Estos fármacos se clasifican según el tamaño del anillo de lactona macrocíclica que se encuentra en su molécula, este anillo puede ser de 12, 14, 15 o 16 miembros. También pueden diferir entre sí por la presencia en su molécula de un disacárido o un monosacárido unido al anillo de la lactona a través de un enlace glucosílico y estos azúcares pueden tener un radical amino.

Son fármacos altamente liposolubles, con gran distribución en el organismo, atraviesan la barrera placentaria y las concentraciones del fármaco en la leche materna pueden llegar a ser del 50% de las plasmáticas, su eliminación se realiza mediante metabolismo hepático. Tienen la capacidad de penetrar en el interior de las células, especialmente en los macrófagos y en los neutrófilos, donde alcanzan concentraciones hasta 100 veces superiores a las plasmáticas. La capacidad de un agente antimicrobiano para penetrar en las células fagocíticas es esencial para su actividad frente a microorganismos intracelulares.

Si bien se reconoce la amplia actividad antibacteriana de los macrólidos tanto bacteriostática como bactericida a altas dosis, también hay que destacar sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, y existen hoy muchas evidencias científicas que lo confirman. Los primeros datos científicos se obtuvieron en humanos, pacientes con asma bronquial, donde se observó una significativa reducción del requerimiento de la dosis de corticosteroides tras el tratamiento con macrólidos (Itkin y Menzel, 1970). Las propiedades inmunomoduladoras de los macrólidos fueron descritas por primera vez por Kudoh et al. (1987). Posteriormente, fueron confirmadas por diversos trabajos in vivo e in vitro. En el 2008, Girón y Ancochea, en una revisión, concluyeron que los macrólidos poseían propiedades inmunomoduladoras y que "potencialmente" su uso podría estar justificado en un gran número de enfermedades en cuya patogenia tiene un papel fundamental la inflamación. No obstante, un inconveniente potencial, consecuencia de su uso generalizado, podría ser el incremento de resistencias a patógenos habituales como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*, o incluso a las micobacterias.

Características químicas de la Tilmicosina

Es un macrólido, derivado semisintético de la Tilosina, con un anillo de lactona de 16 átomos
La fórmula molecular de la TMS: C₄₆H₈₀N₂O₁₃

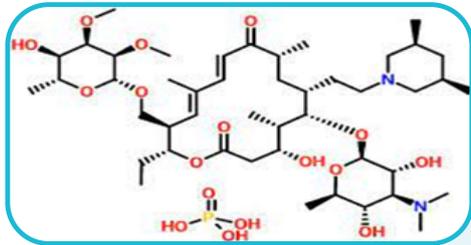


Fig. 1 Estructura química de la TMS

Tiene una estructura química constituida por un anillo lactónico macrocíclico de gran tamaño al cual se unen, mediante enlaces glucosídicos, uno o varios azúcares neutros o básicos.

Es soluble en solventes orgánicos como hexano, acetona, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, etilacetato, metanol y tetrahidrofurano; su solubilidad en agua es dependiente de la temperatura y del pH.

Es una base orgánica débil, tiende a concentrarse en sitios ácidos. Estas características explican por qué la TMS alcanza altas y persistentes concentraciones en los tejidos (que siempre tienen un pH algo inferior al del plasma), más aún en aquellos que se encuentran infectados, e inclusive en tejidos consolidados donde el pH es aún más bajo.

La TMS se incorpora a las células, pasando a través de la pared celular y llegando al lisosoma. Es transportada fundamentalmente por los macrófagos y neutrófilos activados. En una infección, una vez que los macrófagos toman contacto con las bacterias, comienzan a englobarlas y entrando en contacto con los lisosomas donde se encuentra la TMS. Entonces se producen dos acciones: por un lado, la TMS inhibe la síntesis proteica a nivel del ribosoma bacteriano, bloqueando la multiplicación bacteriana y paralelamente las enzimas lisosomales destruyen la bacteria.

Espectro de actividad de los Macrólidos

Tienen amplio espectro, con actividad muy significativa frente a bacterias Gram positivas, ciertas Gram negativas y micoplasmas, lo que los sitúa como antibióticos de amplio espectro.

Microorganismos

Gram negativos:

- *Pasteurella haemolytica*; *P multocida*
- *Haemophilus somnus*
- *Actinobacillus pleuropneumoniae*
- *Clostridium perfringens*
- *Moraxella bovis*
- *Fusobacterium necrophorum*
- *Campylobacter*
- *Lawsonia*
- Bacteroides

Gram positivos:

- *Staphylococcus aureus*;
- *Streptococcus agalactiae*
- *Enterococcus*
- *Actinomyces pyogenes*

También cubren:

- *Espiroquetas: Leptospira y Brachyspira*
- *Erysipelothrix rhusiopathiae*
- *Mycoplasma gallisepticum* , *M synoviae*, *M bovirhinis*

No obstante, hay que señalar que existen diferencias en la respuesta farmacológica de los diferentes macrólidos frente a los microorganismos infectantes.

Uso clínico de la Tilmicosina:

Porcino: Para el tratamiento y metafilaxis de enfermedades respiratorias en granjas de cerdos, asociadas con *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis* y *Streptococcus suis*.

La actividad comparativa in vitro de la TMS contra patógenos veterinarios seleccionados, con los MIC₅₀ y MIC₉₀ y los rangos se pueden ver de forma más amplia, en Blondeau (2022)

**** Se debe garantizar la presencia de la enfermedad en el grupo / rebaño antes de usar el medicamento veterinario.**

Mecanismo de acción de los macrólidos

I. Acción antibacteriana:

Los macrólidos inhiben la síntesis proteica. Esta acción se realiza principalmente uniéndose de forma reversible a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, inhibiendo el ensamblaje de los péptidos/la formación de proteínas y luego la traducción. Esto se logra a través de la unión del macrólido, de forma selectiva y reversible, a la subunidad 50S del ribosoma, específicamente al ARNr 23s (Schlunzen et al. 2001).

Los macrólidos previenen la formación de enlaces peptídicos al interactuar con el ARNr 23S, un componente principal de la subunidad 50S y una parte importante del centro de peptidiltransferasa. Además, se postula que los macrólidos provocan la disociación de peptidil-tRNA durante la translocación al bloquear el camino a través del cual las cadenas peptídicas nacientes salen del ribosoma, lo que interfiere con el alargamiento de la cadena polipeptídica. Esto se logra a través de la unión de los macrólidos al anillo de peptidil-transferasa del dominio V del ARNr 23S en la subunidad ribosómica 50S, ocupando un sitio dentro del túnel de salida del péptido naciente, adyacente al centro de la peptidil-transferasa (Tenson et al. 2003). Por tanto, bloquean la acción del enzima agregando aminoácidos y elongando las cadenas peptídicas en crecimiento en el ribosoma.

Macrólidos de 16 miembros en particular (Espiramicina, Tilosina y TMS) aumentan las tasas de lectura completa del codón, lo que resulta en una pérdida general de la precisión de la traducción. La unión y la acción de los macrólidos, así como la resistencia bacteriana a estos antibióticos, pueden verse afectadas por los rasgos específicos de la estructura del ribosoma en cada especie bacteriana (Kannan y Mankin 2011).

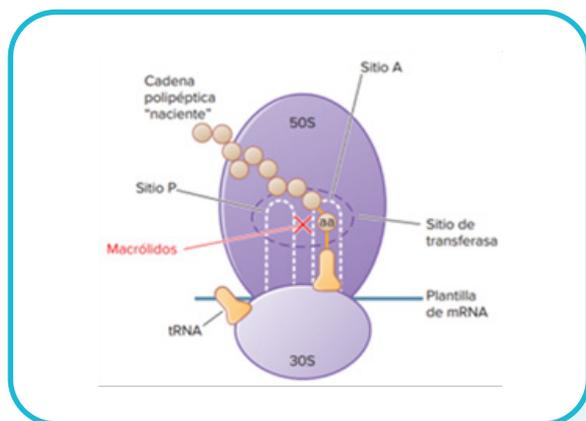


Fig. 1 Mecanismo de acción de los macrólidos

Estas interacciones generalmente son de naturaleza bacteriostática, ya que suponen una inhibición de la síntesis proteica que repercute en una inhibición de la multiplicación bacteriana.

Como la unión es transitoria, la inhibición es reversible, los macrólidos se consideran bacteriostáticos y, como tales, dependen en gran medida del tiempo en el que las concentraciones del fármaco se encuentren por encima de la CMI; sin embargo, en concentraciones más altas pueden mostrar propiedades bactericidas.

También se ha demostrado que algunos macrólidos tienen una amplia actividad bactericida, que posiblemente es debida a la expresión de un fragmento de péptido naciente, cuya acumulación se cree que podría inducir la muerte bacteriana (Tian et al. 2017).

2.Eficacia clínica antimicrobiana:Acción antiinflamatoria e inmunomoduladora

Las respuestas inmunitarias exageradas, como las implicadas en las reacciones inflamatorias graves, implican un coste significativo en los procesos metabólicos. La inflamación y los mediadores proinflamatorios afectan negativamente en la producción de animales destinados al consumo de alimentos, ya que reducen el crecimiento, el consumo de pienso, la reproducción, la producción de leche y la salud metabólica. Un número cada vez mayor de hallazgos ha establecido que algunos antibióticos, **los macrólidos en particular, pueden generar efectos antiinflamatorios, incluyendo la modulación de las citoquinas proinflamatorias y la alteración de la función de los neutrófilos.** Los efectos dependen del tiempo de tratamiento y de la dosis, y los mecanismos responsables de estos fenómenos siguen sin conocerse con precisión.

Estudios realizados con algunos macrólidos, principalmente con TMS, pueden haber arrojado nueva luz sobre el modo de acción de algunos macrólidos y sus propiedades antiinflamatorias. En efecto, los resultados de estudios en distintas especies animales y también *in vitro*, demuestran que la TMS, al igual que otros macrólidos, induce la apoptosis de los neutrófilos, lo que a su vez aporta beneficios antiinflamatorios (Buret, 2010). Varias evidencias científicas ponen de relieve la acción antiinflamatoria e inmunomoduladora cuando se utilizan en dosis bajas para tratar procesos infecciosos, sobre todo a nivel respiratorio (Liu et al, 2014).

Estudios *in vitro* e *in vivo*, han mostrado que los macrólidos pueden: aumentar la eliminación del moco; prevenir la formación del biofilm bacteriano; reducir la liberación de moléculas de adhesión en las células epiteliales bronquiales; inhibir la activación de neutrófilos (su actividad quimiotáctica y la apoptosis); disminuir la producción de algunas citoquinas, la fagocitosis de células apoptóticas por parte de los macrófagos alveolares, evitando de forma secundaria la inducción de más inflamación y se piensa que bloquean la activación de factores de transcripción a nivel nuclear (Moreno, 2019). Se ha observado que estos antibióticos disminuyen la respuesta inflamatoria al inhibir IL-1, IL-2 y TNF-alfa y también modifican la actividad de las células inmunitarias alterando las funciones del proceso fagocítico (Cao et al, 2006 y Shinkai et al., 2008).

La respuesta inflamatoria diferirá dependiendo de a qué esté expuesto el animal, ya sean virus, bacterias intracelulares o bacterias extracelulares. Una infección viral en general estimulará la síntesis de interferones α y β , mientras que la infección bacteriana inicia la cadena de citoquinas proinflamatorias IL1- β , TNF- α y IL-6. En ambos casos, las células NK se activarán para producir IFN- γ .

Respiratory disease		
Infectious agent	Cytokine response	Tissue
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Increase: IL-6, IL-1 α , TNF- α	Serum (pig)
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	Increase: IL-1 α and - β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-5, IL-13, and IFN- γ	Airway and lung tissue (pig)
	Increase: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, and TNF- α	Lymphatic tissue (pig)
	Increase: IL-2, IL-4, TNF- α , IL-1 α , and β and IL-6	Bronchoalveolar lavage fluid (natural infection) (pig)
<i>Influenza virus</i>	Increase: IL-8, IL-10, and IFN- γ	Lung (pig)
	Increase: IFN- γ , IL-1ra, and IL-4	Plasma (human)
<i>Porcine reproductive and respiratory syndrome virus</i>	Increase: IL-10, IFN- α , IFN- γ , IL-12p40, and TNF- α	Lung macrophages (pig)

Tabla 1. Se muestran las relaciones de: microorganismo, respuesta de las citoquinas, tejidos y especies para algunas enfermedades respiratorias comunes en cerdos (Nordgreen et al. 2020)

La tormenta de citoquinas se inicia cuando se activan un gran número de leucocitos (macrófagos, neutrófilos y mastocitos) que liberan abundantes citoquinas proinflamatorias. Este proceso puede ser modificado o bloqueado con el uso de antiinflamatorios, aunque no siempre se consigue. Las citoquinas desempeñan un papel clave en el proceso inflamatorio que es definido por el balance entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Las principales citoquinas que actúan en la respuesta inespecífica o inflamación son: IL-1, TNF- α , IL-8, IL-12, IL-16 e Interferones. Todas ellas son proinflamatorias. La IL-8, está implicada en la quimiotaxis y en la activación de los distintos tipos celulares que participan en la inflamación. Las IL-6 e IL-12, además, actúan en la inmunidad específica. La IL-10, IL-4 y el TGF- β , son reguladores de la respuesta antiinflamatoria y de la inmunidad específica (Filella et al. 2002).

El daño colateral debido a la inflamación exagerada impulsada principalmente por las citoquinas IL-1, IL-6 y TNF α , puede causar una disminución de la ingesta de alimentos, pérdida de nutrientes y reducción del aumento de peso y de la producción de leche (Burciaga-Robles, et al. 2006). En condiciones homeostáticas, la migración de neutrófilos al sitio inflamado sirve para proteger al huésped de los virus y bacterias que causan la infección. Sin embargo, el reclutamiento excesivo y sostenido de estas células desencadena daño inflamatorio extenso.

Los neutrófilos que se consideran la primera línea de defensa del sistema inmunitario innato capturan y destruyen microorganismos invasores, mediante fagocitosis y degradación intracelular, liberación de gránulos y formación de trampas extracelulares de neutrófilos, tras detectar patógenos. También participan como mediadores de la inflamación. Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN), pueden morir por dos procesos distintos: necrosis y apoptosis. Cuando mueren por necrosis, liberan compuestos proteolíticos en los tejidos circundantes y así amplifican la inflamación local. A diferencia de la necrosis, la apoptosis de los neutrófilos es un mecanismo clave para la eliminación de los neutrófilos extravasados y contribuye a la resolución de la inflamación y a disminuir las lesiones tisulares que se han producido previamente. Por otra parte, las células apoptóticas son rápidamente fagocitadas por los macrófagos (Seemungal, et al., 2008; Pollock et Chalmers, 2021). La fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos por los macrófagos inhibe activamente la producción de Interleuquinas IL-1 β , IL-8, IL-10. Por lo tanto, es probable que la resolución de la inflamación dependa no solo de la eliminación de las células apoptóticas, sino también de la supresión activa de la producción de mediadores inflamatorios. La captación de células apoptóticas desencadena, también, la producción de mediadores antiinflamatorios e inmunosupresores como TGF β , IL-10 por parte de los macrófagos (Fadok et al, 1998).

Se ha sugerido que los macrólidos primero activan los leucocitos y luego suprimen la producción de citoquinas en presencia del exudado inflamatorio (Culic et al 2002). La activación aguda de neutrófilos por los macrólidos facilita la muerte de bacterias y virus, mientras que la supresión de la inflamación crónica puede limitar el daño producido, por ejemplo, de las vías respiratorias (Parnham et al, 2005). Estos autores sugieren que los macrólidos aumentan inicialmente la producción de citoquinas proinflamatorias, pero que luego se normaliza rápidamente a través de la inmunomodulación.

Los macrólidos acortan la vida útil de los neutrófilos al inducir la apoptosis, lo que puede ser una posible explicación de la reducción del número de neutrófilos observada en los ensayos clínicos con macrólidos y los beneficios terapéuticos que se han observado (Simpson et al, 2008). Diferentes estudios en terneros, cerdos y ratones han evidenciado un aumento de la apoptosis de los neutrófilos sanguíneos aislados después del tratamiento con macrólidos.

Moges et al, (2018) en estudios utilizando el macrólido Tilvalosina, observaron en cerdos como el fármaco inducía la inactivación de los neutrófilos y estos eran eliminados del sitio de inflamación por apoptosis. Este fármaco también inhibió la IL-8 y la secreción de la proteína de la IL-1 en macrófagos estimulados por lipopolisacáridos bacterianos. Estos estudios resaltan que este macrólido tiene potentes efectos inmunomoduladores en los leucocitos porcinos, además de sus propiedades antimicrobianas.

Fischer et al, (2013) demostraron que la apoptosis de leucocitos y la eferocitosis de macrófagos inducidas por Tulatromicina favorecen la resolución de la inflamación en diversos contextos patológicos y puede tener propiedades inmunomoduladoras. Los resultados demostraron que el macrólido inhibía la secreción de IL-8 e inducía la apoptosis en macrófagos bovinos. Además, los neutrófilos apoptóticos inducidos por macrólidos eran fácilmente fagocitados por los macrófagos bovinos, lo que implicaba un proceso para resolver la inflamación. También con el mismo antibiótico, Desmonts de Lamachel (2019) en un estudio con monocitos sanguíneos de macrófagos infectados con PRRSV que incubaron con y sin Tulatromicina, observaron que esta presentaba propiedades inmunomoduladoras, efecto aditivo en la inducción de apoptosis de macrófagos e inhibición de la necrosis inducida por el virus. Esta atenuó significativamente la acción proinflamatoria de los macrófagos inducida por PRRSV. Estos datos demostraron que el fármaco inhibe las respuestas inflamatorias inducidas por PRRSV en macrófagos porcinos y bovinos y protege contra el deterioro fagocítico causado por el virus.

Oliver y Thinks, (2021), observaron en humanos que los macrólidos podían tener efectos antivirales adicionales que mejorarían la respuesta del huésped frente al virus, contribuyendo a la reducción de las exacerbaciones inflamatorias producidas por la infección viral. Redujeron los títulos virales pulmonares después de la infección y los niveles de citoquinas. Sugamata et al. (2014) en un ensayo en humanos con influenza, observaron que disminuyó la acumulación total de leucocitos en el tejido pulmonar, con la mayor reducción de los neutrófilos, y estas acciones se asociaron con una disminución de los mediadores inflamatorios.

En resumen, se puede concluir que los macrólidos modulan la función de las células inmunitarias del huésped y la inflamación de los tejidos. Los efectos inmunomoduladores que se han descrito incluyen la reducción de la acumulación de mediadores proinflamatorios y la modulación de la función y la apoptosis de los neutrófilos, y estos efectos pueden contribuir a su beneficio terapéutico en el contexto de enfermedades respiratorias inflamatorias junto con sus propiedades antimicrobianas bien establecidas y sus posibles efectos antivirales (Buret et al 2010 y Pollock and Chalmers, 2021).

Actividad antiinflamatoria e inmunomoduladores de la Tilmicosina

La TMS es un antibiótico con acción bacteriostática, pero puede ser bactericida en concentraciones altas. Esta actividad antibacteriana es predominantemente contra microorganismos grampositivos y tiene actividad contra algunos gramnegativos y micoplasmas de origen bovino, porcino, ovino y aviar. Potencia la destrucción fagocítica de estas bacterias. Y también se ha demostrado que inhibe in vitro la replicación del virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino en los macrófagos alveolares de forma dependiente de la dosis.

Los resultados de numerosos estudios demuestran que la TMS induce la apoptosis de los neutrófilos, lo que a su vez proporciona beneficios antiinflamatorios. Esta inducción de la apoptosis de los neutrófilos se ha establecido en estudios realizados en cultivos celulares de origen bovino y porcino. Es importante destacar que estos efectos ocurren sin alterar las propiedades antimicrobianas de los neutrófilos, incluida la quimiotaxis celular, y la quimiocinesis. También se ha observado en cerdos y bovinos, que este antibiótico puede modular el proceso inflamatorio en los tejidos respiratorios y ejerce un importante efecto antiinflamatorio en macrófagos (Cao et al 2006 y Buret 2010).

Este fármaco tiene la capacidad de concentrarse y ser retenido dentro de los fagocitos. Dada la capacidad de los neutrófilos y macrófagos para migrar preferentemente a los focos de infección, esto permite conseguir niveles más altos de antibiótico en los tejidos infectados donde se requiere la acción del fármaco. Scorneaux y Shryock, (1998 y 1999) han demostrado in vitro la liberación de TMS bioactiva tras la migración de neutrófilos. Además, que la TMS estimula la producción de enzimas lisosomales e inhibe el crecimiento bacteriano a niveles inferiores a la concentración inhibitoria mínima (Scorneaux y Shryock, 1998 y Diarra et al. 1999).

Chin et al. (2000) en estudios realizados en bovinos sanos e infectados por *Pasteurella haemolytica*, utilizaron macrófagos y neutrófilos polimorfonucleares (PMN) para los estudios in vitro de la actividad de la TMS. Demostraron cómo la TMS, al inducir la apoptosis de los neutrófilos, previene el daño tisular grave secundario debido a la necrosis de los leucocitos. La inducción de la apoptosis de los neutrófilos confiere propiedades antiinflamatorias al antibiótico sin interferir la migración y la infiltración pulmonar. Concluyeron que la inducción de la apoptosis de los PMN por la TMS ocurre independientemente de la presencia o ausencia de las bacterias infectantes, aumentando la translocación de fosfatidilserina y promoviendo la fagocitosis de PMN por los macrófagos. Estos autores sugieren que además de las propiedades antibacterianas, la inducción de la apoptosis de los neutrófilos debida a la TMS, puede proporcionar beneficios clínicos significativos en el tratamiento de infecciones bacterianas asociadas con inflamación severa. Este comportamiento farmacodinámico de la TMS está de acuerdo con sus características farmacocinéticas, la TMS se acumula, a nivel intracelular, en los macrófagos alveolares, y estos pueden transportar altas concentraciones del fármaco a los focos de infección o inflamación. Además, las bacterias fagocitadas por los macrófagos que han acumulado TMS, están potencialmente expuestas a altas concentraciones del fármaco.

Nerland et al (2005) en un estudio para determinar los efectos de la administración oral de TMS en lechones infectados experimentalmente con *Actinobacillus pleuropneumoniae*, concluyen que la administración oral TMS, activa la apoptosis de leucocitos bronco-alveolares en lechones. La infección por *A. pleuropneumoniae* causó un aumento significativo de las concentraciones proinflamatorias de leucotrieno B4 (LTB4) en los neutrófilos procedentes del fluido del lavado bronco-alveolar procedente de los lechones. Junto con sus efectos pro-apoptóticos, la administración oral de TMS inhibió la síntesis de LTB4 inducida por la infección. Estos efectos estaban asociados con la inhibición de la fiebre y la prevención de las lesiones hemorrágicas necróticas pulmonares causadas por la infección bacteriana. Asimismo, Paradis et al. (2004), en un estudio también en cerdos infectados por *A. pleuropneumoniae*, evaluaron el efecto en estos animales, del tratamiento con TMS añadida al pienso (200 g/T), a través de un estudio multicéntrico y multiensayo. La comparación del grupo tratado con el control no tratado dio como resultado que los cerdos infectados experimentalmente y tratados con TMS presentaron un mejor control de la pleuroneumonía con mejores parámetros clínicos, patológicos, microbiológicos

y de rendimiento del crecimiento. Y también Moore et al (1996) indicaron que el fosfato de TMS a razón de 200 a 400 mg/Kg de pienso, era efectivo para controlar y prevenir la neumonía inducida por *A. pleuropneumoniae* en porcino, cuando es administrado con el pienso por un periodo de 21 días.

Binder et al. (1993) demostró que la administración de TMS, en porcinos con neumonía enzoótica, a razón de 300 mg/kg de pienso, durante 9 días, eliminó la presencia de *Pasteurella spp* y *Haemophilus spp*.

Martínez-Cortés et al. (2019) demostraron que el tratamiento con TMS era capaz de inhibir la producción de especies reactivas a oxígeno (ROS), lo que disminuye la fosforilación de proteinquinas activadas por mitógenos (MAPK) y la producción de citoquinas proinflamatorias, dando como resultado un efecto protector que promueve la supervivencia celular y preserva las funciones fisiológicas de la glándula mamaria. En estas condiciones, se conserva la producción de caseína. Estos datos sugieren que la TMS podría usarse como un fármaco profiláctico contra la infección por *S. aureus* en la terapia de vacas lecheras secas, ya que puede reducir el daño parenquimatoso causado por la infección y preservar la función fisiológica de la glándula mamaria, disminuyendo así los costos económicos causados por mastitis.

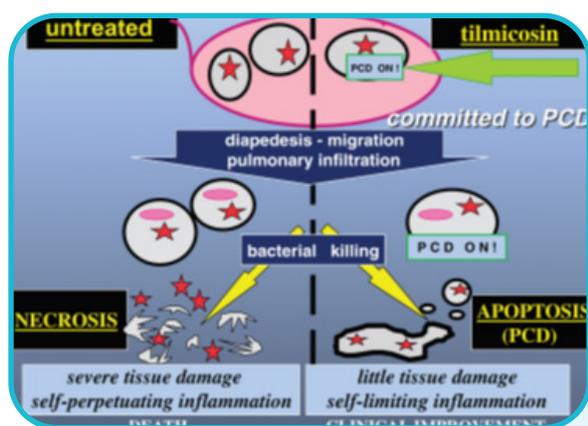


Fig 3. Esquema que recoge cómo la TMS, al promover la apoptosis de los neutrófilos, puede generar beneficios clínicos. Al inducir la apoptosis de los neutrófilos, la TMS previene el daño tisular grave secundario debido a la necrosis de los leucocitos. La inducción de la apoptosis de los neutrófilos confiere propiedades antiinflamatorias al antibiótico, sin interferir con la diapédesis celular, la migración y la infiltración pulmonar (Buret, 2010)

Actividad de los macrólidos, en particular la TMS, sobre el síndrome reproductivo y respiratorio porcino causado por el virus PRRS (PRRSV).

La infección por PRRSV tiene un impacto negativo significativo en la producción porcina tanto a nivel sanitario como macroeconómico. Es frecuente que la presencia de este virus en el organismo del animal infectado se produzca en concomitancia con otros patógenos primarios y/o secundarios (bacterias y otros virus). El virus PRRS actúa generalmente como infección primaria. Esta infección tiene particular interés clínico en lechones lactantes y en cebo y también en cerdas gestantes. La replicación viral se realiza principalmente en los macrófagos alveolares causando su apoptosis y probablemente en las células dendríticas. Alterará la respuesta inmunitaria innata, desencadenando una respuesta inflamatoria y modificando la producción de citoquinas y interleuquinas inflamatorias.

Los estudios realizados hasta ahora señalan que el virus es capaz de inhibir la capacidad de estas células para producir Interferón-alfa, que es crucial para un buen desarrollo de la inmunidad antivírica efectiva (Loving et al., 2015). Asimismo, Suradhat et al. (2003 a,b) y Flores-Mendoza et al. (2009) han señalado que el virus es capaz de inducir la secreción de interleuquina IL-10, la cual es responsable de la supresión o regulación de la respuesta inmune de tipo celular (ver Tabla 1). Como resultado de estas alteraciones, el desarrollo de la respuesta inmune específica es ineficiente para eliminar la infección en un plazo corto. Estos datos apoyan la idea que la inducción de la producción de IL-10 puede ser una de las estrategias usadas por el PRRSV para modular las inmunorrespuestas del huésped, contribuyendo al cuadro clínico único observado tras la infección por el PRRSV y provoca un mayor riesgo de infecciones secundarias.

Es bien conocido que el virus penetra en epitelios nasal y tonsilar, pulmón, endometrio uterino y testículos. Alcanza los tejidos linfoides regionales y posteriormente se distribuye a nivel sistémico por las vías sanguínea y linfoide, circulando libre o ligado a monocitos circulantes.

Las células infectadas por PRRSV, después de la infección aguda, presentan la sobre-expresión de IL8, que atrae y produce la infiltración de neutrófilos y otros leucocitos polimorfonucleares. Otras quimiocinas se detectan aumentadas significativamente, lo cual también podría ser crucial para la infiltración de macrófagos y linfocitos. El incremento en moléculas proinflamatorias seguido de un aumento de moléculas antiinflamatorias es un proceso normal en infecciones por PRRSV (López et al. 2015). La apoptosis que se observa en las células infectadas ocasiona una inmunosupresión por dos mecanismos: disminuye el número de células inmunes que comprometen la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, haciendo difícil erradicar la infección primaria; e induce efectos inmunosupresivos en las células sobrevivientes (Zimmerman 2008)

El PRRSV al afectar la apoptosis de los macrófagos que combaten otras enfermedades, facilita el aumento de la susceptibilidad a bacterias. Como se ha señalado anteriormente, la TMS es un antibiótico recomendado para el tratamiento y prevención de enfermedades respiratorias asociadas a infecciones bacterianas, en particular en porcino, bovino y ovino. También ha demostrado ser eficaz contra virus, incluido el PRRSV. **Este antibiótico se concentra en los macrófagos pulmonares, lo que ralentiza la eficacia del proceso de replicación del PRRSV en los macrófagos alveolares de forma dosis-dependiente y elimina las bacterias asociadas. Algunos estudios han demostrado que la TMS administrada en el pienso o en el agua de bebida puede reducir los daños causados por PRRSV en cerdos (Hoang et al, 2014). Además, la exposición de los neutrófilos a la TMS mejora su posterior captación fagocítica por los macrófagos derivados de monocitos que se unen a la fosfatidilserina translocada en los neutrófilos apoptóticos, lo que respalda aún más la opinión de que este efecto puede generar beneficios antiinflamatorios (Chin et al, 2000 y Lee et al, 2004).**

Du et al, (2011) demostró que la TMS presentaba fuertes efectos antivirales en ambos genotipos (T1 y T2) de replicación de PRRSV, en estudios in vitro en cultivos de macrófagos alveolares porcinos. La actividad antiviral fue más potente para el PRRSV tipo 1, reduciendo la producción de virus infecciosos casi 43 veces, mientras eran 14 veces frente al tipo 2. La PCR confirmó la reducción del título de virus infeccioso en presencia de TMS y una inhibición de manera eficiente de la replicación de PRRSV. Sugiriendo que el mecanismo antiviral de la TMS probablemente esté relacionado con la alteración del pH en el endosoma de las células. Este mecanismo produce un efecto sobre la alteración del pH endosomal y la actividad de los canales iónicos en la membrana viral.

Poonsuk et al. (2014), realizaron un estudio in vitro con macrófagos alveolares pulmonares infectados con PRRSV procedentes de cerdos libres del virus. Observaron en cultivos infectados, tratados con diferentes concentraciones de TMS, que se compararon con controles sin tratar, que todas las concentraciones de TMS utilizadas exhibieron una reducción significativa del título viral. La solución de 0,01 mg/ml de TMS mostró la mayor reducción del título de PRRSV (65 %). Los autores sugieren que la TMS podría ser una de las terapias más eficaces para reducir la infección por PRRSV en granjas positivas al virus.

Molitor et al. (2001), analizaron el papel potencial de la TMS en la modulación de la replicación del virus PRRS. Todos los cerdos infectados con PRRSV fueron tratados con TMS, administrada en el pienso a una concentración de 400 ppm. El tratamiento permitió reducciones en la gravedad de la hipertrofia de los ganglios linfáticos y de las lesiones pulmonares, en comparación con los controles infectados no tratados. También hubo una reducción de la viremia en los cerdos tratados frente a los controles infectados y no tratados con el fármaco. En los estudios in vitro, en cultivos de macrófagos alveolares porcinos, la TMS inhibió la replicación de PRRSV de una manera dependiente de la dosis.

En cerdos de destete infectados experimentalmente con PRRSV y tratados por vía oral con una premezcla de TMS, se estudiaron tres grupos de animales: a) Medicados/infectados a los que se trató con 400 ppm de TMS en el pienso, durante 21 días; b) No medicados/infectados y c) No medicados/No infectados que recibieron el pienso sin TMS. En los animales tratados con el antibiótico se observó una reducción: en la gravedad de la hipertrofia de los ganglios linfáticos, de las lesiones pulmonares y de la viremia, en comparación con los controles infectados sin tratamiento. Por tanto, la TMS produjo una reducción de los signos clínicos, mejorando el consumo de alimento y el aumento de peso, y presentando una tendencia hacia títulos virales más bajos en pulmón y suero, en comparación con los cerdos desafiados y no medicados (Benfield et al. 2002).

La administración de TMS en el agua de bebida a cerdos de destete infectados por PRRSV, resultó en una reducción del 50% en la mortalidad, temperaturas corporales más bajas, un aumento significativo en la ganancia diaria promedio y una reducción en las lesiones pulmonares en el grupo medicado en comparación con el grupo no tratado [Batista et al. 2009].

Lin et al. (2016) realizaron un estudio en lechones, para evaluar el impacto de la TMS en el control de la replicación del PRRSV in vivo. Se eligieron aleatoriamente lechones destetados de pjaras infectadas con PRRSV en Taiwán y China, respectivamente. A los grupos tratados se les administraron 400 mg/kg de una premezcla de TMS, después del destete durante 21 días. A las 6-8 semanas de edad, los lechones tratados con TMS tenían una carga de PRRSV significativamente menor que los lechones no tratados. Los animales tratados con TMS no solo mostraron una reducción de la carga del PRRSV, sino también una mejora de la ganancia media diaria de peso durante el periodo de estudio (**Tabla 2**)

	Taiwan		China	
	Untreated	Treated	Untreated	Treated
Number of tested samples	93	96	70	75
Number of positive pigs (%)	31 (33.3)	30 (31.3)	64 (91.4)	73 (97.3)
Mean ± SD ¹⁾	3.38 ± 1.01	2.58 ± 0.60**	3.01 ± 1.27	2.12 ± 0.67**
Median ¹⁾	3.17	2.50	2.66	2.11
Range ¹⁾	1.96 to 5.19	1.25 to 3.73	0.15 to 5.84	0.86 to 3.95

Note. ¹⁾ Log₁₀ copies number per microliter in serum; ** Highly significant difference between untreated and treated group.

Tabla 1. Carga viral de PRRS en el suero obtenido de los grupos de animales tratados y No tratados en estudios realizados en Taiwán y China, tras el tratamiento con 400 g/Tm de TMS

Cao et al. 2006, en estudios in vitro utilizando TMS y Tilosina, observaron en macrófagos murinos inducidos por lipopolisacárido y células mononucleares de sangre periférica, que estos antibióticos redujeron significativamente la producción de 6-ceto-PGF(1), PGE(2), TNF-, IL-1 y la IL-6, y aumentaron la producción de IL-10, citoquina con propiedades antiinflamatorias bien establecidas. Estos resultados apoyan la opinión de que estos macrólidos pueden ejercer un efecto antiinflamatorio al modular la síntesis de varios mediadores y citoquinas involucradas en el proceso inflamatorio.

La TMS también se ha utilizado para tratar cerdas reproductoras durante brotes de PRRSV. Fraile et al en 2004, administraron TMS a cerdas gestantes entre los 85 y 115 días de gestación de 3 granjas tras detectar los primeros signos clínicos reproductivos de la infección por virus del PRRS. Los autores describieron una reducción considerable en la duración de los signos clínicos y una menor duración del impacto de la enfermedad en las fases posdestete y cebo. También se evaluó la TMS en cerdas en condiciones de campo. Cuando se administró TMS a cerdas gestantes junto con la inoculación de suero virémico, se observó una reducción en la tasa de mortalidad y aborto en las cerdas tratadas en comparación con las cerdas inoculadas no tratadas (Misener et al 2006).

Se puede concluir, como sugieren también varios de los autores citados, que la TMS, además de ser un efectivo antibacteriano posee acción inmunomoduladora y antiinflamatoria, asegurando así una buena eficacia frente un rango amplio de infecciones bacterianas y víricas, generando claros beneficios clínicos. Los mecanismos precisos por los que consiguen estas acciones no se conocen con detalle, pero se puede afirmar que inducen la apoptosis de los macrófagos pulmonares en animales infectados y esto reduce la producción de sustancias pro-inflamatorias al no destruirse las células infectadas. Y son numerosos los efectos inmunomoduladores descritos y entre ellos destacan la reducción de la acumulación de mediadores pro-inflamatorios, reducción de la secreción mucosa y modulación de la función de los neutrófilos. La inducción de la apoptosis de los neutrófilos confiere propiedades antiinflamatorias al antibiótico, sin interferir la migración y la infiltración pulmonar. Todos estos efectos se sumarían al efecto antiviral, potenciando su acción.

La TMS puede ser un buen candidato para su aplicación en el control del PRRSV en granjas positivas al PRRSV. Tiene tanto efectos de inhibición de la biosíntesis de proteínas bacterianas como efectos antivirales bastante bien demostrados in vitro e in vivo.

Resistencias antimicrobianas

Wilson, (2014) y Fyfe et al. (2016) analizan los mecanismos de resistencia a los macrólidos más habituales en los patógenos bacterianos y concluyen que existen diferentes mecanismos:

1º la reducción de la afinidad de unión del fármaco a su diana ribosómica, debido a la modificación del ribosoma bacteriano en el lugar de anclaje del antibiótico o la inactivación de la molécula del antibiótico.

2º la salida del fármaco de la célula bacteriana, que se produce mediante la alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana y también debido a la expresión de la bomba de eflujo.

Los mecanismos de modificación de los ribosomas incluyen el ARNr 23S ribosomal, mientras que los mecanismos de inactivación enzimática del antibiótico incluyen la fosforilación del 2'-hidroxilo del amino azúcar mediante fosfotransferasas y la hidrólisis de la lactona macrocíclica mediante esterasas.

Las proteínas de eflujo pertenecen principalmente a las familias Mef y Msr. Las bombas mef funcionan como antiportadores, intercambiando el macrólido unido con un protón. Los genes mef se encuentran en bacterias Gram positivas, pero también se han descrito en algunas especies Gram negativas. Existen dos subclases principales, mef(A) y mef(E) que se encuentran en genes distintos. Las proteínas Msr desplazan a los macrólidos cuando estos se unen al ribosoma. Existen cuatro clases de proteínas Msr, los tipos A, C, D y E (Dinos et al. 2017).

Se ha observado resistencia adquirida a los macrólidos entre los patógenos de animales productores de alimentos, incluidas algunas bacterias zoonóticas, con el mayor aumento de resistencia en *Brachyspira*. Los medicamentos administrados en el pienso y los inyectables de acción prolongada que dan lugar a concentraciones bajas del principio activo durante períodos prolongados pueden contribuir especialmente al desarrollo de resistencia a los antimicrobianos

Farmacocinética de los macrólidos

Los macrólidos tienden a caracterizarse por una alta biodisponibilidad. Después de la administración oral, se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal si no se inactivan con el ácido gástrico, como por ejemplo la eritromicina. Se cree que la absorción de macrólidos en el intestino está limitada por los transportadores de eflujo de P-glicoproteína [Garver et al. 2008]. También se cree que la P-glicoproteína interviene en la excreción de macrólidos por la bilis.

Los macrólidos son bases débiles con alta liposolubilidad y están ampliamente distribuidos en la sangre y los tejidos y suelen tener un gran volumen de distribución. En la sangre, los macrólidos se unen preferentemente a la alfa-glicoproteína (AGP), hasta el 75% de la dosis se puede unir a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones en los tejidos pueden llegar a ser 50 veces superiores a las del plasma. En general las concentraciones tisulares no alcanzan su máximo hasta aproximadamente 48 horas después de la administración del macrólido y persisten durante varios días después (Zuckerman et al., 2004). Se distribuyen especialmente en el bazo, el hígado, los pulmones y los riñones. También se encuentran en los fluidos peritoneales y en la leche materna, pero no se distribuyen de forma significativa en el líquido cefalorraquídeo, donde sólo alcanzan concentraciones del 2-13% de las plasmáticas [Baietto et al., 2014]. Se concentran en los macrófagos, que transportan el fármaco hasta el lugar de la infección (Bryskier and Bergogne-Bérézin, 2003). Por ejemplo, se observó que las concentraciones de claritromicina y azitromicina en los macrófagos eran 400 y 800 veces superiores a las del suero, respectivamente. Por tanto, se puede afirmar que estos antibióticos suelen tener un gran volumen de distribución, buena penetración en los tejidos y su actividad depende del pH.

Los neutrófilos disfuncionales pueden convertirse en escondites o "caballos de Troya" para algunos gérmenes como *S. aureus*. Esta ubicación ofrece protección a las bacterias contra la mayoría de los antibióticos y permite el transporte de bacterias por todo el cuerpo dentro de los neutrófilos en movimiento. Cuando antibióticos, como los macrólidos, ingresan en los neutrófilos, pueden matar a las bacterias intracelulares, como el *S. aureus*, y por tanto afectarán la función de los neutrófilos y facilitarán la resolución clínica de la infección (Bongers et al, 2019)

Los macrólidos en general se someten a un metabolismo hepático por el citocromo CYP3A4, siendo metabolizados en forma de metabolitos desmetilados o hidroxilados, antes de ser excretados en torno a un 60% por vía biliar y un 40% por vía urinaria. La inactivación metabólica de los macrólidos suele ser extensa, pero la proporción relativa depende de la vía de administración y del antibiótico en particular. Después de la administración oral, el 80% de una dosis de eritromicina sufre inactivación metabólica, mientras que la tilosina parece eliminarse mayoritariamente en forma activa. El aclaramiento urinario puede ser lento y variable (a menudo <10%), pero puede representar la vía de eliminación más importante después de una administración parenteral (Baietto et al, 2014). Por tanto, la semivida de eliminación de los diferentes compuestos es variable y está relacionada con sus tasas más o menos altas de eliminación en la especie animal tratada. Por ejemplo, en cerdos y bovinos, la semivida para la tulatromicina está en unas 96 h, siendo más breve para la gamitromicina que es de 48 h, o para la tildipirosina que la semivida en cerdos es de 96 h y en torno de 210 h en bovinos (Blondeau, 2022).

Farmacocinética de la TMS.

Tras la administración oral de TMS a cerdos, más del 90% de la dosis fue excretada después de 6 días, y el 96% se excretó en 13 días (aproximadamente el 80% en heces y el 15% en orina).

Después de la administración por vía oral, la TMS se distribuye por todo el organismo del animal tratado y muy especialmente en el pulmón y macrófagos del tejido pulmonar, donde se encuentran niveles significativamente altos. También se distribuye en el hígado y riñones.

Este antibiótico tiene una fuerte interacción con fagocitos (monocitos, macrófagos y neutrófilos de sangre, pulmón y glándula mamaria) y con las células epiteliales de la glándula mamaria. Presenta una distribución subcelular que se manifiesta en un 70- 80% a nivel lisosomal. Esta integración representa un papel fundamental en la eficacia de la misma frente a microorganismos intracelulares. La TMS se acumula en pulmón y los procesos infecciosos e inflamatorios aumentan su penetración tisular (Scorneaux and Shryock, 1999c). Estos mismos autores determinaron en neutrófilos polimorfonucleares aviares, porcinos y bovinos, macrófagos derivados de monocitos, macrófagos y células epiteliales mamarias bovinas, que las relaciones de la concentración intracelular/ extracelular de TMS, después de 4 h de incubación de las células con 10 mg/mL de TMS, eran de 137, 169 y 193 en PMN aviares, PMN porcinos y macrófagos alveolares bovinos, respectivamente, lo que ponía en evidencia que la TMS estaba bien acumulada en estas células. Por tanto, se puede afirmar que este fármaco se concentra en las células más que en plasma y en el fago-lisosoma más que en el citoplasma. En un estudio en ratas infectadas por *Mycoplasma* observaron una relación de concentraciones de TMS (pulmón/suero) de 178:1, superior al determinado en las ratas no infectadas que era de 86:1 (Modric et al 1999).

Xiong et al (2019) al comparar los perfiles farmacocinéticos de TMS, administrada por vía oral, a cerdos sanos y a cerdos infectados experimentalmente con *Actinobacillus pleuropneumoniae* observaron que la Cmax de TMS era mayor en los cerdos no infectados, la semivida de eliminación más corta y el volumen de distribución fue menor en los cerdos no infectados que en los infectados. Por tanto, **en cerdos infectados, la TMS mostró una mayor persistencia del fármaco en el organismo y un mejor grado de absorción.** Modric et al (1999) encontraron en un estudio en ratas, que la concentración del fármaco en los pulmones siempre fue significativamente mayor que en el suero, y que las ratas infectadas tenían concentraciones pulmonares de TMS

significativamente más altas que las no infectadas. Concluyeron que el antibiótico se acumula en los pulmones y que la infección y la inflamación aumentaban su penetración en el tejido pulmonar. **Los estudios del comportamiento cinético de la TMS en ganado porcino, bovino y ovino (Ziv et al. 1995, Naccari et al. 2001 y Modric et al 1998), mostraron que, aunque sus niveles plasmáticos siempre fueron inferiores a la CIM, su concentración en los pulmones fue siempre muy superior a la CIM durante más de 72 horas, lo que sugiere que la TMS tendría un efecto duradero contra las infecciones respiratorias. Por tanto, aunque las concentraciones en sangre de TMS sean bajas, hay una acumulación de TMS dependiente del pH en los macrófagos en tejidos inflamados que garantiza la eficacia del antibiótico en los lugares donde se encuentra la infección.**

Cinética por especies: (parte de los datos forman parte de la ficha técnica de medicamentos con TMS)

Cerdos:

Después de la administración por vía oral de 200 mg de TMS/l de agua de bebida, las concentraciones medias de principio activo detectadas en tejido pulmonar, macrófagos alveolares y epitelio bronquial, 5 días después del inicio del tratamiento, fueron de 1,44 µg/ml, 3,8 µg/ml y 7,4 µg/g, respectivamente.

En los tejidos y excrementos de cerdos la mayor parte de los residuos totales son de TMS sin modificar. En el riñón, el hígado y las heces de los cerdos se encontró el metabolito desmetilado (T1) y en las heces también se identificó el metabolito reducido y sulfatado (T4). Tras la administración de una dosis oral única de TMS a cerdos, más del 90% de la dosis fue excretada en 6 días, y el 96% de la dosis se excretó en 13 días (aproximadamente el 80% en heces y el 15% en orina).

Xiong et al (2019) comparando los parámetros farmacocinéticos en cerdos infectados con *A. pleuropneumoniae*, con cerdos no infectados, tratados ambos grupos con TMS administrada por vía oral en una dosis única de 20 mg/kg de peso vivo, observaron que la concentración plasmática máxima de TMS fue mayor en cerdos no infectados (1,17 µg/ml) que en infectados (0,96 µg/ml), el tiempo para alcanzar la concentración máxima fue más corto (1,53 h frente 2,40 h.), y la semivida de eliminación fue más corta (12,93 h frente 16,53 h), respectivamente. El volumen aparente de distribución fue menor en los cerdos no infectados que en los infectados (1,91 l/kg frente a 2,16 l/kg). La biodisponibilidad relativa de la TMS en cerdos infectados con respecto a los no infectados fue de 108,6 %.

Zhang et al. (2016) realizaron un estudio en cerdos en los que analizaron los parámetros farmacocinéticos de la TMS, tanto en el líquido de revestimiento epitelial pulmonar (PELF) como en el plasma, a los que administraron una dosis única de 40 mg/kg de TMS por vía oral. Los resultados indicaron que las concentraciones de TMS en PELF se observaron diferencias significativas entre las concentraciones del fármaco en plasma y en PELF. Es de destacar que la concentración del fármaco en PELF a las 48 h alcanzó 4,72 µg/mL, que fue más de 40 veces mayor que la detectada en plasma (0,11 µg/mL). La concentración de TMS en plasma disminuyó rápidamente de 1,36 µg/ml a las 6 h a 0,11 µg/ml a las 72 h. En contraste, la concentración del fármaco en PELF se mantuvo más estable, ya que los valores fueron superiores a 4 µg/mL de 6 a 48 h y luego mostraron una rápida disminución de 4,72 µg/mL a las 48 h a 0,68 µg/mL a las 96 h.

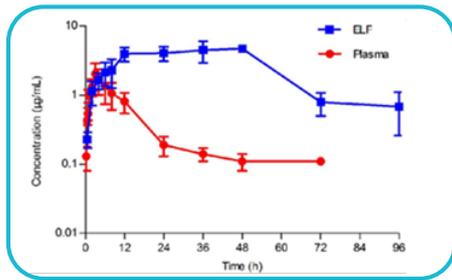


Fig 4. Curva de concentración-tiempo de TMS en plasma y en líquido de revestimiento epitelial después de la administración oral de una dosis única de 40 mg/kg a cerdos

Efecto post-antibiótico

La TMS ha demostrado tener un significativo efecto post-antibiótico (PAE), que es la capacidad de un determinado antibiótico de mantener actividad antibacteriana más allá del momento en que sus concentraciones caen por debajo de la concentración inhibitoria mínima. Este efecto se ha observado in vitro frente a algunos Gram negativos importantes en bovinos y porcinos (*Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Bordetella bronchiseptica* y *Actinobacillus pleuropneumoniae*). Se trata de un mecanismo dependiente de la concentración alcanzada durante el tratamiento y por tanto dependiente de la dosis administrada.

Asimismo, el efecto de la concentración sub-MIC sobre el crecimiento durante el período PAE, se ha definido como el efecto sub-inhibitorio post-antibiótico (PA SME). Los dos efectos son uno de los factores que tienen un impacto clínico en los regímenes de dosificación de los antibacterianos, lo que permite una dosificación menos frecuente que con agentes sin o con PAE cortos.

Lim y Yun (2001) observaron en un estudio con *Pasteurella multocida* que la duración de PAE y PA SME fue proporcional a las concentraciones de los diferentes antibióticos utilizados en los estudios de exposición bacteriana. Los PA SMEs fueron significativamente más largos que los PAEs frente a *P. multocida*. La TMS tuvo un PA SME más prolongado en comparación con la eritromicina, roxitromicina y tilosina. TMS inhibía completamente el crecimiento de *P. multocida* ($0.8 \times \text{MIC}$).

Diarra et al, (1999) evaluaron el PAE, mediante la exposición de bacterias a fármacos a 1/4, 1/2, 1, 4 y 8 veces el MIC. La duración de los PAE aumentó con el aumento de la concentración de todos los fármacos probados, pero a concentraciones por debajo de la MIC, la TMS mostró un PAE significativamente superior a la tilosina o la apramicina frente a *P. multocida* y *A. pleuropneumoniae*. La TMS y la tilosina mostraron un PAE en torno a 8 h cuando se usaron concentraciones 8 veces la MIC.

Wang y Zhang (2009), en estudios con *Streptococcus suis* y utilizando TMS y tiamulina observaron PAEs y PA SMEs significativamente más prolongados que los de la eritromicina contra las cepas sensibles y resistentes a la eritromicina. Las duraciones de PAE y PA-SME fueron proporcionales a las concentraciones de los antibióticos utilizados en la exposición de las cepas. Las PA-SME fueron sustancialmente más largas que los PAE en *S. suis*. Los resultados indicaron que PAE y PA SME podrían ayudar en el diseño de estrategias de control eficientes para la infección, especialmente causada por *S. suis* resistente a la eritromicina, y que pueden proporcionar información valiosa adicional para el uso racional de medicamentos en la práctica clínica. Los macrólidos de 16 miembros son más hidrófobos que los de 14 o 15 miembros. Además, la unión duradera y cohesiva de la TMS a los ribosomas hace que la salida de esta sea menos eficaz que la de la eritromicina,

por tanto, estos datos confirman que la PAE de la TMS en "*S. suis* resistente a la eritromicina" es incluso mayor que el de la eritromicina en cepas susceptibles. Los resultados presentados revelaron que la TMS se caracterizó por una potente actividad antibacteriana y prolongados de PAE y PASME contra *S. suis* multi-resistente.

Estos resultados indican que TMS podría administrarse en intervalos de tiempo más largos sin perder efectividad, lo cual puede suponer un buen efecto clínico. El conocimiento sobre el PAE y PASME de un antibiótico en particular puede evitar la administración innecesaria, lo que a su vez reduce el estrés a los animales.

Parámetros PK-PD predictivos de eficacia: Antibióticos con actividad dependiente del tiempo

Los macrólidos son generalmente bacteriostáticos. La actividad bactericida puede ocurrir bajo ciertas condiciones o contra microorganismos específicos. Los macrólidos son diferentes de las otras clases de agentes antibacterianos, ya que no pertenecen a una sola categoría. $T > MIC$ es, de hecho, el parámetro más importante para la mayoría de ellos. La eficacia óptima depende básicamente de la mayor duración de contacto entre fármaco y bacteria, en concentraciones superiores a la MIC. Sin embargo, estudios experimentales muestran que tanto $T > MIC$ como AUC/MIC influyen en la eficacia clínica, en algunos macrólidos como, por ejemplo, la claritromicina o la azitromicina (Nightingale, et al 2002)

El tiempo de las concentraciones locales del fármaco por encima de la concentración inhibitoria mínima ($T > MIC$) es importante para obtener una eficacia clínica satisfactoria para la TMS, por lo que se preparan formulaciones de liberación sostenida de este fármaco o bien utilizar periodos más largos de tratamiento por vía oral. Por tanto, el objetivo de la terapia es conseguir una larga exposición al antibiótico. El conocimiento de estas características permite evaluar mejor la pauta posológica, ya que la eficacia de la terapia está relacionada con el tiempo/duración del tratamiento y no con el incremento de la dosis.

