



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y USO CLÍNICO DE LA LINCOMICINA EN ANIMALES.

Dra. M. Arboix, Facultad de Veterinaria. UAB. Ex subdirectora general de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo. Ex Rectora de la Univ Autónoma de Barcelona

La lincomicina es un antibiótico semisintético del grupo de las lincosamidas que son inhibidores de la síntesis proteica bacteriana. Tienen una actividad microbiológica muy parecida a la de los macrólidos.

La lincomicina y clindamicina son los dos antibióticos característicos del grupo. La primera fue descubierta por Mason y colaboradores en 1968, de un caldo de fermentación de la cepa *Streptomyces lincolnensis*, encontrada en los campos de Lincoln, Nebraska. En 1971, Magerlein y colaboradores, modificaron sintéticamente la estructura química de la lincomicina obteniendo clindamicina la cual se introdujo como agente estafilocócico, pero más tarde se observó que también era un potente anaerobocida.

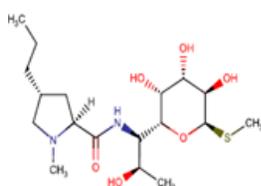
La lincomicina posee varios derivados semisintéticos, entre los cuales destacan el hidrocloreuro, palmitato y fosfato de clindamicina. Todos estos compuestos poseen un espectro limitado muy semejante al del macrólido eritromicina.

Este grupo de fármacos son útiles para tratar infecciones por bacterias Grampositivas, contra anaerobios y micoplasmas, incluso infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Comparten el mismo mecanismo de acción que los macrólidos.

Estructura química

La lincomicina es el medicamento prototipo del grupo. Está formada por moléculas de aminoácidos y azúcares. Comparte el mismo sitio de unión a nivel del ribosoma que los macrólidos y los anfenicoles; sin embargo, difieren en su estructura química.

Durante muchos años se ha tratado de emparentar a las lincosamidas con los macrólidos, sin embargo, su estructura química es diferente, y la razón para estudiarlos juntos es que comparten características farmacológicas similares. Las lincosamidas no contienen el núcleo macrolactónico de los macrólidos, ya que están constituidas por un ácido aminado y un azúcar unidos por una amida. La clindamicina es un derivado semisintético de la lincomicina, la diferencia estriba en que por vía sintética se suprime un grupo OH y se sustituye por una molécula de cloro en la posición 7 (Spížek and Řezanka, 2017).

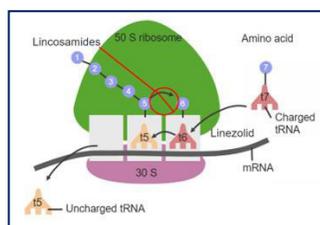


Fórmula molecular $C_{18}H_{34}N_2O_6S$

Mecanismo de acción

En el ribosoma bacteriano, una vez que el ARNt que porta un aminoácido se ha fijado en su correspondiente locus, el centro peptidil-transferasa, situado en la subunidad 50S, cataliza la unión entre el aminoácido incorporado y el último aminoácido del péptido en formación, proceso denominado transpeptidación. Este proceso puede ser bloqueado por la lincomicina y también por fármacos como el florfenicol o la eritromicina.

Por lo tanto, **la lincomicina inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano**. Esta inhibición se produce al bloquear la enzima peptidil-transferasa, que actúa en la translocación de la cadena proteica, interfiriendo el acoplamiento adecuado del ARNt. Así inhiben de forma temprana la elongación de la cadena aminoacídica, **impidiendo la unión de la cadena de aminoácidos, en definitiva, evitando la transpeptidación**.





Se producen proteínas anómalas que no permitirán que las bacterias puedan realizar sus funciones, en particular la mitosis, lo que impedirá su duplicación. De esta forma:

- Limitan el crecimiento bacteriano, por tanto, tienen un efecto ➔ bacteriostático.
- Puede ser bactericida cuando logra altas concentraciones o cuando los microorganismos son muy susceptibles.
- Tienen capacidad de suprimir el crecimiento bacteriano cuando la concentración del fármaco ha disminuido por debajo la CMI. Efecto postantibiótico (EPA).
- Pueden ejercer un efecto destructivo dependiente del tiempo para algunas bacterias.
- Efectos adicionales: inhiben la producción de toxinas estafilocócicas y estreptocócicas.

Espectro de acción

La lincomicina es activa frente a bacterias Gram-positivas, algunas bacterias Gram-negativas anaerobias y *Mycoplasma spp.* Tiene poca o ninguna acción frente a bacterias Gram-negativas tales como *Escherichia coli*.

Cobertura antimicrobiana (Giguère et al, 2013)

- o Microorganismos Gram-positivo aerobios:
 - *Streptococcus spp.* En general el *S. faecalis* es resistente frente a Lincosamina.
 - *Staphylococcus aureus*, incluyendo el resistente a la meticilina (MRSA) y *S. epidermidis*
 - *Clostridium difficile* y *C. perfringens*
- o *Mycoplasma spp*
- o Microorganismos Gram-negativo, básicamente anaerobios
 - *Brachyspira hyodysenteriae*
 - *Actinobacillus pleuropneumoniae*
 - *Pasteurella*
- o *Leptospira spp*: Gram-negativa aerobia
- o Otros anaerobios:
 - Bacteroides
 - *Clostridium perfringens* y *C. difficile*
 - *Fusobacterium*

Tipo de infecciones más frecuentes en especies animales:

- o Infecciones respiratorias:
 - Infecciones orales
 - Neumonía
 - Absceso pulmonar
- Infecciones óseas y articulares:
 - Osteomielitis
 - Artritis séptica
- Infecciones gastrointestinales: enteritis, diarrea, vómitos

*Son resistentes todos los bacilos Gram-negativo, Nocardia spp., y Mycobacterium spp. Enterococcus faecalis y E. faecium. ** De modo general, todas las bacterias Gram-negativas aerobias son resistentes.*



Indicaciones de uso

Todas las infecciones provocadas por bacterias sensibles a la lincomicina son indicaciones posibles. Las infecciones por estafilococos o estreptococos son indicaciones de 1ª elección, así como las infecciones anaerobias, mono o polimicrobianas, que implican básicamente anaerobios Gram-negativo y algún Coco. **Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el rebaño antes del tratamiento preventivo y la sensibilidad de la bacteria al antibiótico.**

Indicaciones especificando las especies de destino:

Porcino: La lincomicina se usa mucho en cerdos para controlar la disentería y las infecciones por micoplasma. Se usa en piensos o en agua de bebida para tratar o prevenir la disentería porcina y también se puede administrar por vía IM ya que, se excreta activa y en forma de metabolitos activos por vía biliar. Utilizada sobre todo en el tratamiento y prevención de la disentería causada por *Brachyspira hyodysenteriae* (Alvarez-Ordóñez, 2013)

Es eficaz para el tratamiento y prevención de la neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma pneumoniae*, pleuroneumonía por *Actinobacillus pleuropneumoniae* y Neumonía por *M. suis*.

Es muy eficaz para reducir las pérdidas por *Mycoplasma hyosynoviae* y *M. hyorhinis* que invaden las articulaciones y vainas en tendones de animales en los que producen inflamaciones y cojeras.

También se ha demostrado que administrada en el agua de bebida es eficaz en el tratamiento de la enteropatía proliferativa provocada por *Lawsonia intracellularis*, tanto en estudios de campo como tras la infección experimental (Bradford et al., 2004; Alexopoulos et al., 2006).

Bovino, ovino y caprino: El más importante uso de lincosamidas en bovino es la infusión intramamaria en casos de mastitis en infecciones por *Stafilococos* y *Streptococos*. También se puede usar en neumonía causada por *Pasteurella multocida* y *Mycoplasma bovis*. También se observó efectividad con lincomicina parenteral en la artritis y la pododermatitis infecciosa, asociadas con *A. pyogenes* (Plenderleith 1988).

Pollos: La lincomicina se ha utilizado frente a enteritis necrótica causada por patógenos susceptibles como *C. perfringens*. Con espectinomicina es eficaz para controlar la Saculitis aérea y la enfermedad respiratoria crónica causada por *M. gallisepticum* y *E. coli* (Giguere, 2013).

Resistencias

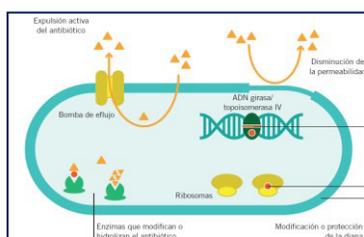
Las resistencias dependen principalmente de dos mecanismos: una modificación de la diana ribosómica y la bomba de flujo activo.

La resistencia en relación con la modificación de la diana está relacionada con los cambios post- transcripcionales, en particular la metilación de la diana, en la posición A2058, sin alterar la secuencia de la proteína. Se encuentra mediada por la presencia de metilasas, las cuales metilan residuos de adenina a nivel de la fracción 23S del ácido ribonucleico ribosomal, en la subunidad ribosomal 50S, impidiendo la unión de la lincomicina con su diana (Vignoli y Pardo, 2016).

El gen *erm* con sus diferentes variantes es el responsable de esta resistencia al codificar la metilasa que altera el sitio diana de unión del antibiótico al ribosoma bacteriano. Dado que las lincomicidas comparten mecanismo de acción (unión al ribosoma bacteriano y la posterior inhibición de la síntesis proteica) con macrólidos y estreptograminas tipo b; el producto del gen *erm* determina resistencia cruzada entre estos grupos (Daurel C, et al. 2008).

Se ha descrito también en *S. lincolnensis*, el mecanismo de resistencia mediado por una bomba de flujo, codificada por el gen *ImrA*. Está mediado por la participación de las bombas de flujo que se encuentran en la membrana celular y que expulsan el antibiótico fuera de la bacteria, y está controlado por los genes *mef*. La expulsión del antibiótico de la bacteria en los Cocos Gram- positivos puede estar relacionada a los siguientes genes: *mefA*, *mefE* (Leclercq, 2002).

También se ha observado la inactivación enzimática de la lincomicina debido a nucleotidiltransferasas. Han sido identificadas: *linA* en *Staphylococcus haemolyticus*, *linA'* en *Staphylococcus aureus* y *linB* en *Enterococcus faecium* (Cercenado, 2011).





Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

La lincomicina puede provocar, de forma poco frecuente, reacciones adversas a nivel gastrointestinal: vómito, dolor abdominal, diarrea, heces blandas, inflamación de la región perianal y/o de la vulva en particular en cerdos, al inicio del tratamiento. Estos síntomas suelen ser transitorios, desaparecen pasados 5-8 días sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

En raras ocasiones se han observado alteraciones de las pruebas de funcionalidad hepática. Con la administración rápida puede aparecer una hipotensión severa con reversión bastante rápida. Por administración intravenosa puede presentarse bloqueo neuromuscular periférico y depresión cardíaca.

Las reacciones de hipersensibilidad se dan con una baja frecuencia y se manifiestan con irritabilidad/excitación leve y erupciones de piel. Remiten en pocos días sin necesidad de suspender el tratamiento. En alguna ocasión se requiere la suspensión del tratamiento.

La lincomicina presenta fenómenos colaterales tales como flebitis en casos de administración intravenosa. Por último, puede ocasionalmente producir colitis pseudomembranosa, ya que puede favorecer el sobrecrecimiento del *Clostridium difficile*, el cual produce la exotoxina responsable de la diarrea, con diferentes grados clínicos y lesiones histopatológicas de colitis.

La susceptibilidad a desarrollar alguna reacción adversa con la administración de lincomicina varía con la especie. En conejos y equinos, se pueden presentar diarreas incluso letales. En rumiantes se puede producir anorexia, cetosis, diarrea grave. En bovino, la administración oral, en concentraciones bajas, ha provocado inapetencia, diarrea, cetosis y disminución de la producción de leche. En perros y gatos, se han observado pocas reacciones adversas. Tras la administración oral se han descrito casos de anorexia, vómitos y/o diarrea, también algunas reacciones de hipersensibilidad y algún caso de shock anafiláctico después de la inyección IM.

Interacciones medicamentosas

Estos antibióticos, en general, no se deben utilizar con bactericidas debido a que su acción bacteriostática genera antagonismo. Por tanto, no se administrarán con aminoglucósidos, penicilinas o cefalosporinas.

No usar simultáneamente con macrólidos o fenicoles y otros antibacterianos que actúan uniéndose a la subunidad 50S de los ribosomas de la célula bacteriana, pues se ha descrito antagonismo competitivo entre ellos por el lugar de anclaje al ribosoma. Este antagonismo podría dar como resultado el desarrollo de resistencias cruzadas.

La lincomicina y clindamicina poseen propiedades de bloqueo neuromuscular periférico y pueden potenciar la acción de otros agentes con estas propiedades, como por ejemplo los fármacos miorrrelajantes o anestésicos. Se han descrito también reacciones de hipersensibilidad, toxicidad hepática moderada y neutropenia.

La asociación de lincomicina y espectinomicina es sinérgica frente a bacterias Gram-negativas tales como *P. multocida* y *A. pleuropneumoniae* y Gram-positivas tales como *S. aureus* y *Streptococcus B-hemolíticos*, así como *M. hyopneumoniae*, *M. bovis* y *M. suis*. También enteropatía por *Lawsonia intracellularis* o *E. coli* (EMA, 2016). **No obstante, es siempre recomendable trabajar con monoterapia, ya que, disminuye el riesgo de aparición de resistencias, el riesgo de sobre-infecciones y la selección de agentes multi-resistentes. Con la monoterapia, hay menos posibilidades de que se observen reacciones adversas que con la utilización de terapias combinadas. Solo en algunos casos de bacterias multi-resistentes; cuando se trata una multi-infección con distintas especies bacterianas implicadas o en infecciones graves, podría justificarse la terapia combinada.**

Propiedades farmacológicas

Las lincosamidas son compuestos básicos con valores de pKa de alrededor de 7.6. Tienen alta solubilidad en lípidos y, en consecuencia, buena absorción y distribución tisular, lo que supone un gran volumen de distribución. Se absorben bien en el intestino de los no herbívoros y se eliminan principalmente por metabolismo hepático, aunque alrededor del 20% se elimina en forma activa en la orina. Las concentraciones tisulares en general son muy superiores a las plasmáticas, debido al paso a través de las membranas celulares. Debido a su carácter básico, también pueden ser atrapadas en los tejidos donde el pH sea más bajo que el de la sangre.

Tras una administración por vía intravenosa, la lincomicina alcanza su Cmax rápidamente. La administración intravenosa debe ser extremadamente lenta, por el riesgo de hipotensión, que en ocasiones puede ser severa. Cuando es administrada por vía IM su biodisponibilidad es muy elevada, alcanzando valores, por ejemplo, en cerdos superiores al 90%. Después de la administración oral a animales monogástricos, la lincomicina generalmente se absorbe muy bien. Los alimentos reducen significativamente la absorción.



Lincomicina:

Tras una administración por vía intravenosa, la lincomicina alcanza su C_{max} rápidamente. La administración intravenosa debe ser extremadamente lenta, por el riesgo de hipotensión, que en ocasiones puede ser severa. **Cuando es administrada por vía IM su biodisponibilidad es muy elevada, alcanzando valores, por ejemplo, en cerdos superiores al 90%.** Después de la administración oral a animales monogástricos, la lincomicina generalmente se absorbe muy bien. Los alimentos reducen significativamente la absorción.

Como es una molécula muy liposoluble, se distribuye ampliamente en casi todos los líquidos y tejidos del organismo, especialmente a los pulmones y a las cavidades articulares, con excepción de la barrera cefalorraquídea, por lo que la difusión al líquido cefalorraquídeo (LCR) es insuficiente para una eficacia terapéutica, no obstante, si las meninges se encuentran inflamadas, el fármaco puede llegar a alcanzar niveles eficaces en el cerebro. También se alcanzan concentraciones elevadas en huesos, bilis y orina. Cruza la barrera placentaria con mucha facilidad, logrando porcentajes de paso a través de esta superiores al 45-50% de la concentración plasmática de la madre. En ovejas, después del tratamiento con una dosis de lincomicina de 20 mg/kg vía IM, las concentraciones en la leche alcanzaron los 25 µg/ml después de 2 horas (EMA, 2000). El volumen de distribución es de aproximadamente de 1 a 2 litros, según la especie animal tratada.

Es metabolizada a nivel hepático dando diversos metabolitos, en particular hidrolizándose en clindamicina, con excreción sobre todo biliar (85%). Un 10-15 % de la dosis administrada se excreta por la orina sin alteración metabólica. La semivida de eliminación de la lincomicina es superior a las 2 horas, según la especie animal tratada. Sufre circulación enterohepática. Se excreta inalterada o en forma de diversos metabolitos en bilis y en orina, por lo que se pueden observar altas concentraciones de la forma activa en el intestino (Giguère, 2013).

La concentración de lincomicina en el citoplasma de leucocitos y macrófagos es muy superior a la sérica (se alcanza por transporte activo). Esta distribución intracelular permite la obtención de concentraciones eficaces en la célula infectada, facilitando su eficacia antimicrobiana.

En cerdos:

La lincomicina se absorbe rápidamente tras la administración oral. Una única administración oral de lincomicina hidrocloreto, a dosis de aproximadamente 22, 55 y 100 mg/kg de peso, proporcionó niveles séricos de lincomicina proporcionales a la dosis, detectándose en el plasma durante 24-36 horas después de la administración. Se observaron niveles séricos máximos a las 4 horas después de la administración. Se distribuye ampliamente a todos los tejidos, especialmente a los pulmones y a las cavidades articulares, atravesando la barrera placentaria.

La concentración que alcanza en tejidos es varias veces más elevada que la sérica, al atravesar las paredes celulares (Bradford et al., 2004; Alexopoulos et al., 2006).

Después de la administración IM de 11 mg/kg se observó una absorción rápida, presentando una C_{max} entre las 2-4 horas siguientes a la administración, persistiendo concentraciones terapéuticas durante aproximadamente 6-8 horas. Tras su metabolismo hepático se observaron altas concentraciones en la bilis, aproximadamente el 30% de la dosis se excretó con la orina durante las 4 primeras horas y sobre un 14% con las heces. En cerdas lactantes se observó lincomicina en la leche. Todas las muestras de tejido analizadas contenían concentraciones de lincomicina inferiores a 100 µg/kg el 1er día después del tratamiento (EMA, 2000).

En cerdos, un bolo oral o una inyección IV de 10 mg de lincomicina/kg dieron como resultado valores de semivida plasmática de 3,4 y 2,0 horas, respectivamente. También en cerdos, después de la administración oral de lincomicina, se observó que la semivida en tejidos como el hígado y los riñones, fue de 24 y 29 horas, respectivamente (EMA, 2000).



Comportamiento terapéutico/actividad antibacteriana de la lincomicina

Para realizar una interpretación clínica del antibiograma es preciso tener en cuenta los datos obtenidos en los diferentes estudios farmacodinámicos. La farmacodinámica estudia la interacción del fármaco con su diana, en este caso la bacteria. Es importante tener en cuenta que esta interacción se establece, entre el antimicrobiano y el microorganismo responsable del cuadro infeccioso, pero, inexorablemente, esta interacción está estrechamente ligada a los parámetros farmacocinéticos del fármaco antimicrobiano en la especie animal tratada. Esta relación entre parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) será la responsable de la eficacia del tratamiento incidiendo en su la evolución clínica (Canut et al. 2013).

La aparición de microorganismos multirresistentes obliga a un uso racional de los antimicrobianos de uso habitual, y para la optimización de los regímenes terapéuticos se deben tener en cuenta las propiedades PK/PD de los antibióticos. Desde el punto de vista de la actividad, los antibióticos se clasifican en función del tipo de actividad antibacteriana y de la presencia de efecto postantibiótico (EPA). Y los parámetros cinéticos relacionados con la eficacia son: C_{max}/CMI o el AUC_{24h}/CMI (Martínez-Campos y Porras, 2021 y McKellar et al., 2004)

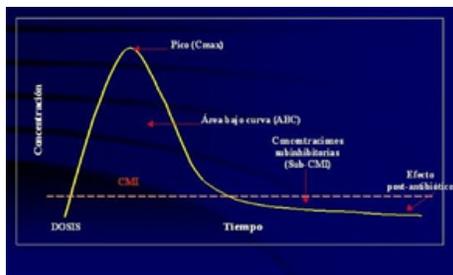
Con el objetivo de facilitar el uso prudente y más adecuado para fijar las pautas posológicas se han establecidos los siguientes parámetros y criterios.

- **Efecto Bacteriostático.**

Por su mecanismo de acción, la lincomicina tiene acción primaria bacteriostática cuando inhibe el crecimiento bacteriano. A altas concentraciones puede presentar acción bactericida

- **Efecto postantibiótico (EPA)**

El EPA es la capacidad del antibacteriano de suprimir el crecimiento bacteriano cuando la concentración del fármaco ha disminuido por debajo la CMI. El EPA inducido por un tratamiento antibiótico se refiere al **tiempo adicional** requerido para que una población se recupere en comparación con el control no tratado.



A. Konane (2014). Fundamentos del tratamiento antimicrobiano.
<https://www.slideserve.com/konane/fundamentos-del-tratamiento-antimicrobiano>

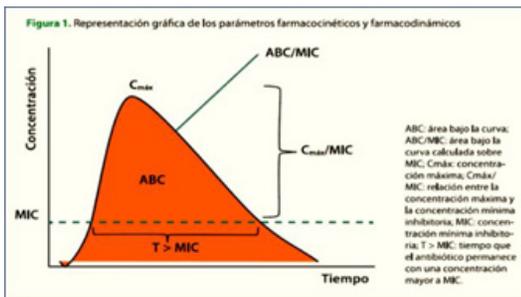
Owens and Ambrose (2007) definieron un EPA "in vivo" como la diferencia en el tiempo necesario para que el n° de bacterias en un tejido de los animales tratados, frente a los animales control, aumente diez veces, cuando las concentraciones del fármaco en el suero o en el sitio de infección hayan disminuido por debajo de la CIM. En consecuencia, el EPA incluye cualquier efecto asociado con concentraciones de fármaco inferiores a la CIM (*efectos sub-MIC*).

El PAE se presenta en diversos tratamientos antibacterianos y es mayor en aquellos fármacos que actúan, como la lincomicina, sobre la síntesis proteica de la bacteria, que en los que actúan sobre la pared y membrana. **La Lincomicina presenta un PAE moderadamente largo. Por tanto, puede observarse un retraso antes de que los microorganismos se recuperen y vuelvan a entrar en un período de crecimiento logarítmico.**



• Índice PK/PD que mejor prediga la eficacia del antibiótico:

El efecto de los antibióticos en las bacterias, es decir, la eliminación de los microorganismos o la inhibición de su crecimiento se puede describir de manera fundamental mediante tres índices, que relacionan los parámetros farmacocinéticos con los parámetros microbiológicos:



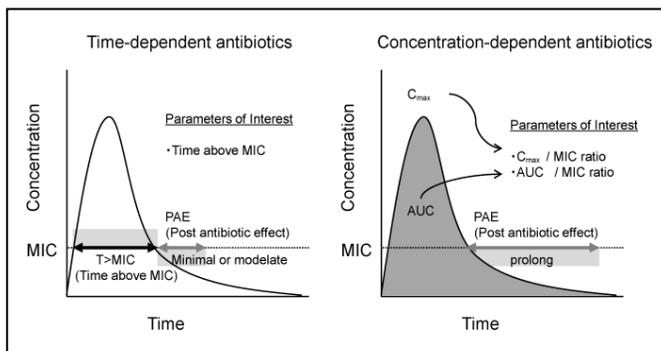
R. Carrillo-Esper et al. (2013) Rev Fac Med UNAM. 256 (3): 5-11

I. Antibióticos con actividad concentración-dependiente y prolongado EPA. Estos antibióticos se utilizan a altas dosis, y el prolongado EPA permite utilizar intervalos de dosificación amplios con seguridad. Para estos antibióticos, los parámetros relacionados con la eficacia son C_{max}/C_{MI} o el AUC_{24h}/C_{MI} .

II. Antibióticos con actividad tiempo-dependiente y EPA mínimo o moderado. El objetivo de la terapia es conseguir una larga exposición al antibiótico. Es el porcentaje de Tiempo durante el cual las concentraciones permanecen por encima de la CMI ($\%T > C_{MI}$).

III. Antibióticos con actividad concentración-independiente y prolongado EPA. Al aumentar la concentración de estos antibióticos, la erradicación bacteriana aumenta solo ligeramente, pero se consigue una prolongación en la inhibición del crecimiento. El objetivo en estos casos es optimizar la dosis, por tanto, su eficacia estará subrogada a la concentración y al tiempo que duren esas concentraciones por encima de la CIM. El AUC_{24h}/C_{MI} es el parámetro que se relacionará con la eficacia.

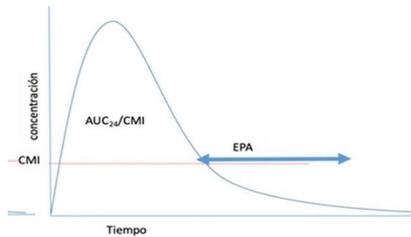
La actividad antibacteriana de las lincosamidas se la puede considerar tiempo dependiente, pero como presenta un EPA moderadamente largo, es mejor clasificarla dentro del grupo III, como concentración-independiente y prolongado EPA. Por tanto, se puede conseguir un aumento de la eficacia si se aumenta ligeramente la concentración para así alargar el tiempo en el que se mantiene inhibido el crecimiento bacteriano.



M. Zhao et al. (2016) Bioorganic & Medicinal Chemistry 24: 6390–6400



Independent concentration and prolonged EPA



Martínez Campos I. y Porras A. (2021). Form. Act. Pediat. Aten. Prim., 14 (2): 83-89

Consideraciones básicas generales que se deben tener en cuenta

1. Es una buena práctica clínica, fijar el tratamiento a partir de los ensayos de sensibilidad de las bacterias infectantes aisladas de los animales enfermos. Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en la información epidemiológica sobre la sensibilidad de las bacterias implicadas (a nivel de explotación, local o regional). En la base de datos de EUCAST (https://www.eucast.org/clinical_breakpoints), se pueden encontrar los valores de los puntos de corte para muchos antibióticos y cepas bacterianas y son actualizados anualmente.
2. El uso del medicamento en condiciones distintas a las recomendadas en la Ficha Técnica puede incrementar el riesgo de desarrollo/selección de bacterias resistentes y disminuir la eficacia del tratamiento con otros antibióticos, debido a la posibilidad de resistencias cruzadas. Es conveniente tener en cuenta los criterios normativos sobre antimicrobianos que se han establecido en el Reglamento UE, 2019/6.
3. En los animales productores de alimentos, siempre se tendrá en cuenta el tiempo de espera de cada medicamento, para evitar que el fármaco este presente en los tejidos “comestibles” en niveles que puedan significar un riesgo para el consumidor (LMR).

Bibliografía

- Alexopoulos C, et al. (2006). First experience on the effect of in-feed lincomycin for the control of proliferative enteropathy in growing pigs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 53:157-162.
- Alvarez-Ordóñez A. et al. (2013). Swine Dysentery: Aetiology, Pathogenicity, Determinants of Transmission, and the Fight against the Disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 10: 1927-1947.
- Ambrose PG, et al. (2007). Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 44:79-86.
- Bradford JR, et al. (2004). Evaluation of lincomycin in drinking water for treatment of induced porcine proliferative enteropathy using a Swine challenge model. *Vet Ther* 5 (4): 239-250.
- Canut A. et al (2013). Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis in microbiology: A tool for the evaluation of the antimicrobial treatment. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 33 (1): 48-57.
- Carrillo ER, Zavaleta BM, Álvarez AH, et al (2013). La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Rev Fac Med UNAM*. 256 (3): 5-11.
- Cercenado E. (2011). Enterococcus: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 29 (Supl 5): 59-65.
- Daurel C, et al. (2008). Differences in potential for selection of clindamycin-resistant mutants between inducible erm(A) and erm(C) *Staphylococcus aureus* genes. *J Clin Microbiol*, 46: 546-550.
- EMEA/MRL/749/2000-FINAL-corr 1 July. Summary report of lincomycin MRL. CVMP
- EMA/462762/2016. Preguntas y respuestas sobre medicamentos para uso veterinario que contienen una combinación de lincomicina y espectinomicina para administrar por vía oral a cerdos o aves de corral. Resultado de un procedimiento de arbitraje.
- Giguère S. (2013). Lincosamides, Pleuromutilins, and Streptogramins. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 5th Edition. Edit.: Giguère S.; Prescott J.F. and Dowling P.M. Wiley Blackwell, Iowa USA.
- Harvey RG, et al. (1993). A comparison of lincomycin hydrochloride and clindamycin hydrochloride in the treatment of superficial pyoderma in dogs. *Vet Rec* 132: 351- 353.
- Konane A. (2014). Fundamentos del tratamiento antimicrobiano. <https://www.slideserve.com/konane/fundamentos-del-tratamiento-antimicrobiano>
- Leclercq R. (2002). Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. *Clinical Infectious Diseases*, 34: 482-492.
- McKellar, Q. A. et al. (2004). Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 27, 503-514.
- Magerlein BJ. (1971). Modification of Lincomycin. *Advances in Applied Microbiology*, 14: 185-229.
- Martínez Campos L, Porras González A. (2021). Mejorando las habilidades en la lectura interpretada del antibiograma. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 14(2): 83-89.
- Plenderleith RW. (1988). Treatment of cattle, sheep, and horses with lincomycin: case studies. *Vet Rec*. 122 (5): 112-113.
- Owens R.C. and Ambrose P.G. (2007). Antimicrobial stewardship and the role of pharmacokinetics-pharmacodynamics in the modern antibiotic era. *Diagn Microbiol Infect Dis* 57(3 Suppl):77S-83S.
- Spižek J. and Rezanka T. (2017). Review: Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Biochemical Pharmacology*, 133: 20-28.
- Vignoli R. y Pardo L. (2016). Manual de Mecanismos de Resistencia a Antibióticos Macrólidos y Lincosamidas. Curso online. <https://cdn1.redemc.net/campus/wpcontent/uploads/2016/08/M9-Macr%C3%B3lidos-y-Lincosamidas-ES.pdf>.
- Zhao M et al. (2016). Animal models in the pharmacokinetic/

Limpio

Con Linalten inyectable,
retirada en tan solo 6 días.



Linalten®

Única Lincomicina inyectable para el tratamiento
de la artritis y neumonía enzoótica en porcino.



CALIER
SOSTENIBILIDAD
EN SALUD ANIMAL