

The logo graphic consists of several overlapping circles of varying sizes and shades of teal, creating a molecular or network-like structure.

EXOPOL

LAS **CMI** COMO
SOLUCIÓN A LAS
RESISTENCIAS
ANTIMICROBIANAS

El uso de los antibióticos ha aumentado la esperanza y calidad de vida tanto de humanos como de animales. Su uso es indispensable, sin embargo es una herramienta limitada. El principal problema con el que nos enfrentamos es la aparición de **resistencias antimicrobianas**.

El factor principal de las resistencias antimicrobianas ha sido el indiscriminado y, en algunos casos, inapropiado uso que se les ha dado a los antibióticos en los últimos años. Debemos tomar medidas para preservar los antibióticos de los que disponemos hoy en día.

Siguiendo las directivas europeas, en España se ha creado el **Plan Estratégico y de Acción para Reducir el Riesgo de Selección y Diseminación de Resistencias a los Antibióticos** desarrollado por la Agencia Española del Medicamento.

En la práctica veterinaria este plan supone importantes restricciones en el uso de antibióticos:

1. La prescripción obligatoria por un veterinario que será el responsable final de la utilización correcta de ese tratamiento.
2. Obligatoriedad de receta electrónica para el control del consumo de antibiótico.
3. Prohibición del uso de antibióticos en tratamientos profilácticos. Este punto hace necesario un diagnóstico certero previo al tratamiento, tanto del agente etiológico del proceso, como de la sensibilidad antibiótica en caso de agentes bacterianos.
4. Antibióticos sensibles en la medicina humana: Se busca preservar estos antibióticos para su uso contra bacterias multirresistentes; lo que conlleva la restricción en su uso veterinario de antibióticos muy utilizados como la colistina.

PROPUESTA DE CMI PARA REALIZAR UN USO RESPONSABLE DE LOS ANTIBIÓTICOS:

Las siglas CMI significan Concentración Mínima Inhibitoria, y nos muestran la concentración o cantidad más pequeña de antibiótico que inhibe o impide la multiplicación de la bacteria. En el ensayo se enfrentan distintas concentraciones del antibiótico con una concentración estándar de la bacteria.

VENTAJAS:

- Conoces la cantidad de antibiótico exacta que se tiene que alcanzar en el órgano para que la bacteria deje de multiplicarse.
- Permite conocer cuál es el antibiótico más efectivo en la dosis adecuada.
- Evitas subdosificar (aplicar una dosis menor a la necesaria), facilitando que se desarrollen resistencias antimicrobianas.
- Evitas sobredosificar (aplicar una dosis mayor a la necesaria o combinación innecesaria de antibióticos), pudiendo alterar la flora bacteriana y dejar residuos de antibiótico (por ejemplo en caso de producción láctea).

En **Exopol** estamos a la vanguardia en este campo y hemos querido facilitar esta labor ofreciendo la posibilidad de realizar estudios de CMI.

1. Diferentes opciones en la realización de estudios de CMI

A. Paneles de CMI diseñados en función de la especie animal y la patología:

- Procesos respiratorios y nerviosos en especie porcina.
- Procesos respiratorios en rumiantes
- Colibacilosis en porcino.
- Mamitis en rumiantes
- Estafilococia y pasterolosis en conejos.
- Disentería en porcino (por *Brachyspira hyodysenteriae*).

Consúltenos para conocer los antibióticos incluidos en cada panel.

B. CMI mediante sistema de tira de celulosa. Disponemos de un catálogo de antibióticos que se pueden realizar de forma individual o en la combinación que necesite:

- Ampicilina
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulánico
- Colistina
- Cloxacilina
- Doxiciclina
- Enrofloxacina
- Gentamicina
- Penicilina
- Sulfametoxazol
- Trimethoprin
- Tetraciclina
- Tiamulina
- Tilmicosina

C. Estudios de farmacodinamia. Disponemos de una amplia colección de cepas de campo (<http://www.exopol.com/es/cepas/>). Realizamos estudios de CMI mediante el sistema de microdilución siguiendo normas del CLSI. El objetivo es conocer la eficacia de esos fármacos (CMI50 y CMI90) de cara al registro de antibióticos, o a estudiar la eficacia de antibióticos en el tratamiento de especies animales donde no existe registro.

2. Un informe detallado sobre el valor de CMI para cada antibiótico estudiado.

3. Recomendaciones de qué antibiótico aplicar en función del proceso patológico, relación farmacocinética/farmacodinamia y presentaciones disponibles en el mercado

Ejemplos prácticos:

A continuación vamos a exponer 3 ejemplos de casos reales donde se ha realizado el estudio de sensibilidad antibiótica mediante CMI.

CASO 1

DATOS DEL CASO:

Porcino. Animales de **transición (8 semanas) con sintomatología nerviosa, artritis, y muertes súbitas.** El uso de antibióticos (amoxicilina, florfenicol...) no permite controlar el problema. En algunas necropsias hechas en granja, se ven lesiones cardiacas, roturas hepáticas...

OBSERVACIONES MACROSCÓPICAS:

Se reciben dos animales de 8 semanas de vida:

Animal 1:

Pulmón congestivo con consolidación y presencia de fibrina cubriendo el pulmón.

Adherencias del pulmón a la pleura.

Encéfalo: congestivo.

Articulaciones: sin lesiones aparentes.

Resto de órganos: sin lesiones aparentes.

Animal 2:

Pulmón: presencia de congestión sin consolidación. Ausencia de fibrina.

Encéfalo: congestivo.

Articulaciones: con presencia de fibrina.

Resto de órganos: sin lesiones aparentes.

CULTIVO MICROBIOLÓGICO:

| | |
|---------------------|------------------------------|
| Pulmón 1 | Streptococcus suis* |
| Encéfalo 1 | Streptococcus suis** |
| Líquido articular 1 | Sin Crecimiento ⁰ |
| Pulmón 2 | Streptococcus suis*** |
| Encéfalo 2 | Streptococcus suis*** |
| Líquido articular 2 | Streptococcus suis*** |

REAL TIME PCR:

| Enfermedades | Muestras | Resultados | Valor Cq |
|----------------------|------------------|------------|----------|
| Haemophilus parasuis | P1+E1+P2+E2+Art. | Neg. | |
| Mycoplasma hyorhinis | P1+E1+P2+E2+Art. | Neg. | |
| Streptococcus suis | P1+E1+P2+E2+Art. | Positivo | 29,16 |

Leyenda: P: Pulmón; E: Encéfalo; Art: Articulación

SEROTIPADO STREPTOCOCCUS SUIS:

| Muestra | Resultados |
|-----------------|--------------------|
| Cepa Encéfalo 1 | S. suis serotipo 9 |
| Cepa Encéfalo 2 | S. suis serotipo 9 |

Streptococcus suis: detección de serotipo 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 y 9 del *Streptococcus suis* mediante PCR en Tiempo Real.

CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA:

Se realizó el estudio de la concentración mínima inhibitoria (CMI o MIC) de los antibióticos detallados. En negrita se marca los antibióticos sensibles.

Bacteria y crotal: *Streptococcus suis* (Encéfalo 2)

| Antibiótico | CMI (microg/ml) | Interpretación | |
|------------------|-----------------|----------------|------------|
| | | Sensible | Resistente |
| Ceftiofur | ≤ 0,125 | ≤2 | ≥8 |
| Gentamicina | ≤ 0,5 | ≤ 2 | ≥8 |
| Florfenicol | 0,5 | ≤ 2 | ≥8 |
| Tiamulina | 0,5 | ≤16 | ≥32 |
| Clortetraciclina | ≤ 0,25 | ≤ 0,5 | ≥2 |
| Oxitetraciclina | 2 | ≤ 0,5 | ≥2 |
| Penicilina | ≤0,6 | ≤ 0,25 | ≥1 |
| Ampicilina | ≤ 0,125 | ≤ 0,5 | ≥2 |
| Danofloxacin | 0,125 | ≤ 0,25 | |
| Neomicina | ≤ 2 | ≤ 32 | |
| Sulfatrimetropin | ≤ 1/19 | ≤ 2/38 | |
| Spectinomycin | 8 | ≤ 32 | ≥128 |
| Tylosin Tartrate | ≤ 0,25 | ≤16 | |
| Tulathromycin | 1 | ≤16 | ≥64 |
| Tilmicosin | 16 | ≤8 | ≥32 |
| Clindamicina | 0,5 | ≤0,5 | ≥4 |
| Sulfadimethoxine | ≤ 0,128 | ≤256 | |
| Enrofloxacin | 0,25 | ≤0,25 | ≥1 |
| Marbofloxacin | 0,125 | ≤1 | ≥4 |
| Amoxicilina | 50 | ≤ 0,25 | ≥1 |

COMENTARIO DEL CASO:

Los resultados confirman un caso de estreptococia por *Streptococcus suis* serotipo 9. El estudio in vitro indica que la bacteria es sensible a 16 de los 19 antibióticos testados.

El antibiótico de elección en caso de estreptococias es la amoxicilina, pero la anamnesis indica que el tratamiento con amoxicilina no ha conseguido controlar el proceso y el estudio de CMI demuestra que la cepa es resistente a la amoxicilina. Por ello, se recomendaría una fluoroquinolona (enrofloxacin, marbofloxacin o danofloxacin), que tienen una amplia distribución en todos los órganos y tejidos afectados, y han demostrado ser sensibles in vitro.

CASO 2

DATOS DEL CASO:

Porcino. Diarreas con moco y algo de sangre en **cerdas** de gestación.

CULTIVO MICROBIOLÓGICO:

Heces s/n Escherichia coli**/Brachyspira hyodysenteriae*

REAL TIME PCR:

| Enfermedades | Muestras | Resultados | Valor Cq |
|----------------------------|----------|------------|----------|
| Salmonella enterica | He | Neg. | |
| Lawsonia intracelullaris | He | Neg. | |
| Brachyspira hyodysenteriae | He | Positivo | 22,91 |
| Brachyspira pilosicoli | He | Neg. | |

Leyenda: He: Heces

CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA:

Bacteria y Crotal: Brachyspira hyodysenteriae Heces s/n

| Antibiótico | CMI (microg/ml) | Interpretación |
|--------------|-----------------|-----------------|
| Tiamulina: | 8 µg/ml | CEPA RESISTENTE |
| Valnemulina: | 4 µg/ml | CEPA RESISTENTE |
| Doxiciclina: | 2 µg/ml | CEPA RESISTENTE |
| Tilvalosina: | 16 µg/ml | CEPA RESISTENTE |
| Lincomicina: | 32 µg/ml | CEPA SENSIBLE |
| Tilosina: | >128 µg/ml | CEPA RESISTENTE |

Nota: en la bibliografía científica se indican los siguientes valores para interpretar si una cepa es sensible o resistente:

TIAMULINA: Cepa resistente si CMI >0.5 µg/ml

VALNEMULINA: Cepa resistente si CMI >0.125 µg/ml

DOXICICLINA: Cepa resistente si CMI >0.5 µg/ml

TYLVALOSINA: Cepa resistente si CMI >1 µg/ml

LINCOMICINA: Cepa resistente si CMI >50 µg/ml

TILOSINA: Cepa resistente si CMI >16 µg/ml

COMENTARIO DEL CASO:

En este caso se confirma la presencia de Brachyspira hyodysenteriae como causa de las diarreas.

En el estudio de sensibilidad antibiótica se comprueba que in vitro sólo es sensible a la lincomicina, por tanto se requerirían dosis altas ya que presenta una sensibilidad intermedia.

CASO 3

DATOS DEL CASO:

Conejos. Problema de **estafilococia en conejas** con abscesos en mamas y mal de patas. Nos envían 4 hisopos tomados de abscesos para su análisis.

| CROTAL | IDENTIFICACIÓN |
|----------|--------------------------|
| Hisopo 1 | Staphylococcus aureus*** |
| Hisopo 2 | Staphylococcus aureus*** |
| Hisopo 3 | Staphylococcus aureus*** |
| Hisopo 4 | Staphylococcus aureus*** |
| Hisopo 5 | Staphylococcus aureus*** |

CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA:

Se realizó un estudio de la concentración mínima inhibitoria (CMI o MIC) de los antibióticos detallados.

Bacteria y Crotal: S. aureus, hisopo 1

| Antibiótico | CMI (microg/ml) | Interpretación | |
|-------------------------|--------------------|----------------|-------------|
| | | Sensible | Resistente |
| Tetraciclina | 0,5 | $\leq 0,25$ | $> 0,25$ |
| Tiamulina | 1,5 | $\leq 0,5$ | $> 0,5$ |
| Sulfatrimetropin | 0,047/0,893 | $\leq 2/38$ | $\geq 4/76$ |
| Tilmicosin | > 32 | $\leq 0,5$ | $> 0,5$ |
| Amoxicilina | 0,03 | $\leq 0,25$ | ≥ 1 |
| Penicilina | 0,03 | $\leq 0,5$ | ≥ 2 |
| Gentamicina | 1 | ≤ 2 | ≥ 8 |

COMENTARIO DEL CASO:

La cepa de S. aureus aislada como agente etiológico del proceso es sensible a 4 de los 7 antibióticos testados: **sulfatrimetropina, amoxicilina, penicilina y gentamicina.**

La amoxicilina por vía oral (y también parenteral) provoca una disbiosis importante del ciego de los conejos, sobre todo si se usa a las dosis necesarias para que alcance unas concentraciones suficientes en piel. Lo mismo sucede con penicilina (solo parenteral).

En general por vía oral se recomiendan sulfamidas.

Por vía SC o IM se podría recomendar gentamicina, pero teniendo en cuenta que alcanza bajas concentraciones en piel, por lo que sería más recomendable su aplicación local o tópica.



EXOPOL

EXOPOL S.L.

Pol. Río Gállego D/8

50840, San Mateo

Zaragoza, España

 +34 976 69 45 25

 +34 650 16 03 08

 exopol@exopol.com