Farmacodinámica y farmacocinética del Denagard® en la ileítis

Las características farmacocinéticas (FC) y farmacodinámicas (FD) de los agentes antimicrobianos son esenciales para entender su modo de acción y su eficacia. En el siguiente documento analizaremos la farmacocinética del hidrogenofumarato de tiamulina (HFT, Denagard®) en el tracto intestinal y la relación con su farmacodinámica y el efecto clínico contra *Lawsonia intracellularis*.

Ulrich Klein[1] y Javier Piqué[2]

[1] Global Technical Services Manager. Novartis Animal Health Inc.; Basilea, Suiza.
[2] Profesional Services FAB. Novartis Sanidad Animal, S.L., España.

Denagard® es marca registrada de Novartis AG, Basilea, Suiza.

Estudio

En un desafío experimental se evaluó[1] el efecto de **Denagard® premix** en pienso como tratamiento (150 ppm, empezando 7 días después de la infección experimental y durante un periodo de 14 días) o como prevención (50 ppm, empezando 2 días antes de la infección experimental y durante 21 días). Todos los cerdos que recibieron Denagard®, fuera en modo de tratamiento (150 ppm) o de prevención (50 ppm) permanecieron clínicamente normales y libres de diarrea durante la prueba, y no mostraron lesiones intestinales en el estudio *post-mortem* (*tabla 1*).

En otro ensayo se evaluó la concentración de HFT en el contenido intestinal después de su adición en el pienso a 110 y a 220 ppm durante 14 días[2] y así poder estimar la relación entre la dosificación en pienso de HFT y el contenido de HFT en el colon y en el íleon[3] (*Gráfico 1*).

Resultados

Concentraciones efectivas de hidrogenofumarato de tiamulina (Denagard®) son alcanzadas en el contenido del íleon a través de medicación en pienso.

En el *gráfico 2 observamos la relación de* la farmacocinética y la farmacodinámica de HFT con su actividad clínica contra la ileítis. Así el efecto terapéutico esencial de Denagard

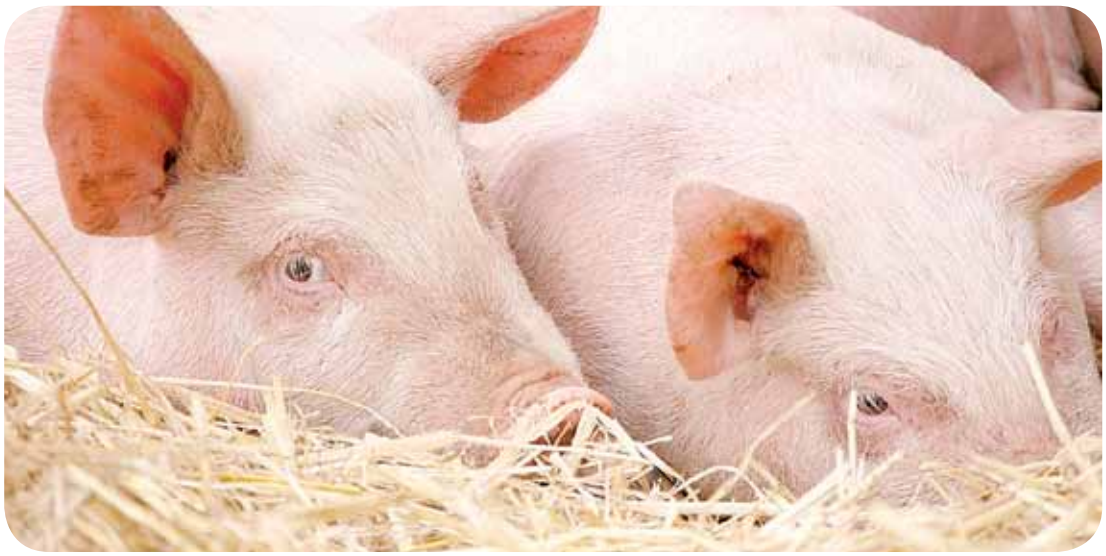


Tabla 1: Resultados de necropsia[1] (íleon) en grupo control infectado, grupo con dosis de tratamiento (150 ppm), y grupo con dosis de prevención (50 ppm)[1].

	Lesiones macroscópicas	Lesiones microscópicas
Grupo control infectado	6/7	7/7
Denagard 50 ppm (P)	0/6	0/6
Denagard 150 ppm (T)	0/7	0/7

Ambas concentraciones de Denagard® fueron suficientes para inhibir el desarrollo de la ileítis.

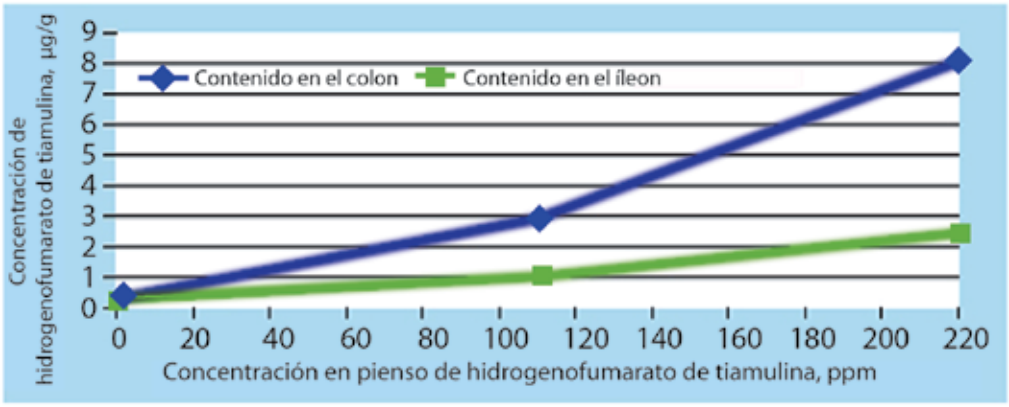


Gráfico 1: Concentración estimada de tiamulina en colon e ileón[2,3].

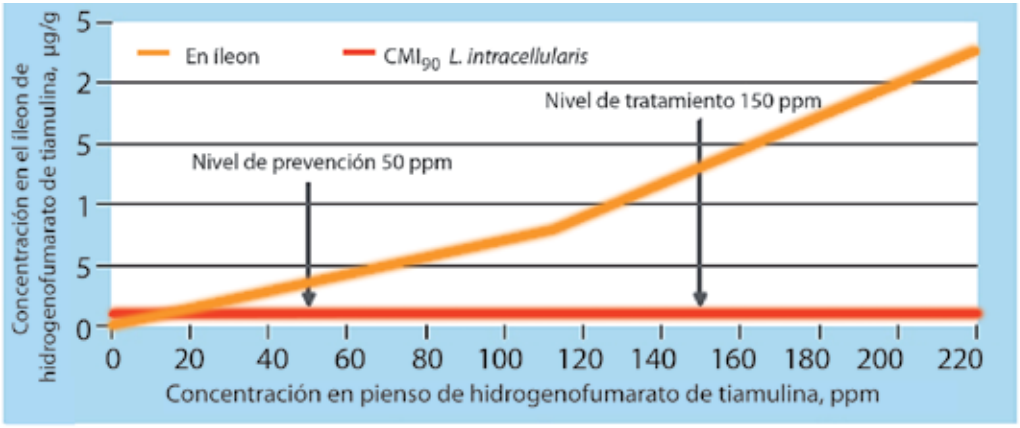


Gráfico 2: Relación FC/FD de hidrogenofumarato de tiamulina en el contenido del íleon con la concentración mínima inhibitoria (CMI_{90}) de *Lawsonia intracellularis* (0,125 µ/ml[3]).

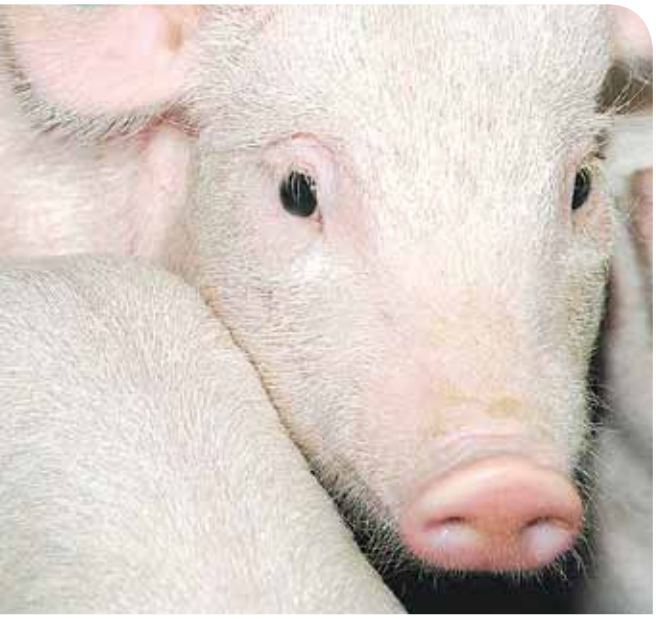
contra la ileítis se puede explicar por la farmacocinética de su componente activo en el intestino y la alta sensibilidad que muestran las cepas de *L.intracellularis* a este antibiótico.

Estos resultados de actividad se alinean con recientes datos de CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) donde se determinó que el hidrogenofumarato de tiamulina es también el antimicrobiano más activo en la inhibición de la actividad de la *L.intracellularis*[4] tanto extracelularmente como intracelularmente en los enterocitos del íleon. Así se hallaron[4] CMI_{50} y CMI_{90} de HFT muy reducidos (0,125µ/ml) contra cepas de *L.intracellularis* aisladas en Europa y en Estados Unidos.

Conclusiones

- Denagard® es eficaz para la prevención y tratamiento de la ileítis.

- Denagard® añadido en el pienso consigue altas concentraciones de HFT en el íleon y el colon.
- La farmacodinámica y farmacocinética de HFT se correlaciona con su actividad clínica contra la ileítis. Factor esencial para entender la capacidad de este antibiótico para inhibir la infección de la *L.intracellularis*.
- Valores CMI bajos y poco variables de *L.intracellularis* contra la HFT prueban la alta sensibilidad de las cepas *L.intracellularis* a este antimicrobiano y la consistente eficacia de Denagard® contra la ileítis.



Articulo patrocinado por Novartis Sanidad Animal S.L.

Referencias

1. **S. McOrist, S.H.Smith, M.F.H. Sheam, M.M. Carr, D.J.S. Miller (1996)**. Treatment and prevention of porcine proliferative enteropathy with oral tiamulin. Veterinary record, 139: 615-618.
2. **M.D. Anderson, S.L. Stroh, S. Rogers (1994)**. Tiamulin (Denagard) activity in certain swine tissues following oral and intramuscular administration. Proc. AASP Congress, Chicago, 115-117.
3. **DGS Burch and U. Klein (2008)**. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of Tiamulin (Denagard®) for proliferative enteropathy ileitis. Proc. 4th International Conference on Antimicrobial Agents in Veterinary Medicine. Prague.
4. **S. Wattanaphansak, R.S. Singer, C.J. Gebhart (2009)**. In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European L. Intracellularis isolates. Veterinary Microbiology, 134: 305-310.