

17
Dij



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**FARMACOCINETICA ORAL DE LA FOSFOMICINA
EN POLLOS DE ENGORDA.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A :

BEATRIZ CAMPECHE ARELLANO



**ASESORES: Ph. D. MVZ. HECTOR SUMANO LOPEZ
MVZ. LUIS OCAMPO CAMBEROS.**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A DIOS:

**A TI SEÑOR POR AYUDARME A LOGRAR ESTA META Y A QUIEN
DEBO TODO LO QUE SOY.**

**A MIS PADRES: LUCRECIA ARELLANO Y ARTURO CAMPECHE
POR DARME LA OPORTUNIDAD DE ADQUIRIR UNA FORMACION
ACADEMICA ,PERO SOBRE TODO POR DEJARME VIVIR.**

**A MIS HERMANOS: ARTURO, PATY, GERARDO, AKENATON Y
XOCHITL.**

A FABIAN:

POR TU AYUDA Y CARIÑO

GRACIAS

AGRADECIMIENTOS

A MIS ASESORES:

**MVZ HECTOR SUMANO LOPEZ Y MVZ LUIS OCAMPO CAMBEROS
A CORINA HEVIA DEL PUENTE : POR SU AYUDA Y COMPRESION**

**A MIS ABUELOS:
JUANITA BENITEZ Y SABINO ARELLANO.**

**A MIS TIOS:
MARTHA, MAGDALENA, SANTA, PERFECTA, LAZARO Y JUAN POR
SU CONFIANZA Y APOYO.**

A MIS AMIGAS: LARISSA Y ADRIANA.

**A MI JURADO: MVZ EZEQUIEL SANCHEZ RAMIREZ
MVZ HERE ADRIANA RODRIGUEZ R.
MVZ ELIZABETH POSADAS HERNANDEZ.
MVZ NESTOR LEDEZMA MARTINEZ.
MVZ HECTOR SUMANO LOPEZ.**

**Y A TODOS AQUELLOS QUE CONTRIBUYERON A LA ELABORACION
DE ESTE TRABAJO**

GRACIAS

CONTENIDO

	Página
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
OBJETIVO.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	12
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	22
LITERATURA CITADA.....	24
CUADROS.....	27
FIGURAS.....	34

RESUMEN

CAMPECHE ARELLANO BEATRIZ. FARMACOCINETICA ORAL DE LA FOSFOMICINA EN POLLOS DE ENGORDA (Bajo la asesoria del MVZ Héctor Sumano López y del MVZ Luis Ocampo Camberos).

Se realizó un estudio a fin de obtener la cinética de la fosfomicina en pollos de engorda por vía oral. Para lo cual se procesaron 42 muestras de sangre extraídas de pollos de engorda de 600 g de peso a los cuales se les administró 10 mg/kg de fosfomicina en solución por vía oral post-aplicación se tomaron 4 ó 5 pollos a los siguientes tiempos. 5, 15, 25, 30, y 60 minutos y a las 2, 4, 8 y 12 horas. Se determinaron las concentraciones plasmáticas por el método de difusión en placa estandarizado a una cepa de *E. coli* sensible a la fosfomicina, determinando las variables cinéticas mediante un modelo computacional (R-Strip) La fosfomicina muestra una distribución moderada extraplasma y su vida media permaneció constante. Es posible que la eficacia clínica no esté relacionada estrechamente con la farmacocinética del medicamento debido a la presentación de halos de inhibición de gran tamaño aparentemente al azar. Las variables farmacocinéticas obtenidas revelan una biodisponibilidad baja si consideramos al AUC y AUMC (área bajo la curva y primer momento del área bajo la curva) Por lo que se sugiere una evaluación de campo.

INTRODUCCIÓN:

La fosfomicina es un nuevo antibiótico producto de la fermentación del *Streptomyces fradiae*, (6), actinomiceto aislado de una muestra de tierra que fue descubierta por Hendlin *et al* (7) en 1969 en España y fue lanzada al mercado en 1970 bajo el nombre comercial de fosfocina (15). En la actualidad se produce por síntesis química (5). Es un medicamento con amplio espectro y con características farmacológicas favorables. Las investigaciones clínicas en España y Japón han indicado un potencial importante para tratamientos de infecciones en humanos.

Desde el punto de vista químico, la fosfomicina no pertenece a ningún grupo ó familia y posee una estructura rara poco usual distinta a los demás antibióticos. Es una molécula pequeña muy sencilla y original que muestra una estructura homóloga con el fosfoenolpiruvato (PEP) que tiene un peso molecular de 138 Daltons lo cual en teoría le debería proporcionar una alta penetración tisular. Tiene sólo tres carbonos y esta desprovisto de nitrógeno, posee un enlace directo entre el carbono y el fósforo que lo acredita como el primer antibiótico fosfónico.

No ha sido visto dicho enlace con anterioridad en antibióticos obtenidos de cultivos bacterianos. Se ha postulado que este le proporciona estabilidad farmacocinética y química, aunque no se ha brindado explicación que apoye esta sugerencia. También contiene un anillo epóxido, al cual se le asocia su actividad química inespecífica (véase figura 1). A pesar de ello su actividad es altamente estable *in vitro*. (3, 8, 9). Es hidrosoluble, muy polar y con propiedades ácidas, capaz de formar sales estables a pH fisiológico con bases orgánicas e inorgánicas, se emplea como sal sódica que se muestra soluble para administrarse parenteralmente y como sal cálcica para administrarse de forma oral.

En el hombre tiene de 90-100 % de biodisponibilidad por vía parenteral y de un 30-40 % por vía oral.

Químicamente se denomina como L-cis-1,2 epoxipropilfosfónico, que actúa muy similarmente a las penicilinas a diferencia de que ello ocurre en las primeras etapas de síntesis de la pared.

La entrada del medicamento a la bacteria se realiza por transporte activo por medio del L- α glicerolfosfato que está presente en las bacterias sensibles y a veces por medio de las hexosas que solo

están disponibles en ciertas especies bacterianas y requiere la presencia de glucosa-6-fosfato (8, 10, 11). Una vez dentro de la bacteria impide la formación de una nueva pared celular, inhibiendo la primera etapa de la síntesis del mucopéptido peptidoglicano, formando enlaces covalentes con la enzima piruviltransferasa que une al N-acetilglucosamina con el ácido láctico, impidiendo con ello la formación del ácido uridinadifosfato-N-acetilmurámico parte estructural del nucleótido de Park, dando como resultado la lisis de la bacteria. *In vitro* y en medio de alta osmolaridad se forman esferoplastos, signo que demuestra la inhibición de la síntesis de la pared celular (1, 8, 10, 11).

Este medicamento presenta actividad bactericida de amplio espectro y ausencia de resistencia cruzada o transferible con otros antibióticos además de su potente actividad en el plasma presenta acción bactericida dentro de las células polifomonucleares (14).

La fosfomicina tiene una actividad importante contra *Salmonella typhi*, *Shigella spp*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella spp*, *Streptococcus pyogenes*, *S. faecalis*, *S. pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus anthracis*, *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Serratia*

marcescen, y *Vibrio cholerae*. Se ha probado *in vitro* contra la *Pasteurella piscicida* con la cual se definieron las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) mostrando un alto grado de actividad entre 116 tipos de bacterias anaerobias puestas a prueba (11), y contra la dermatofiosis bovina, el *Actinobacillus pleuroneumoniae* y la *Nocardia asteroides* dando buenos resultados, además muestra actividad *in vitro* contra *Staphylococcus aureus* incluyendo las cepas resistentes a la penicilina. Su acción es bacteriostática a pequeñas concentraciones, pero sobre todo, es bactericida a concentraciones un poco mayores (6, 15).

En veterinaria solo se ha reportado su uso en lepóridos reportando buenos resultados (9, 8).

Este fármaco no provoca toxicidad aguda ni crónica, no produce mutagenicidad, teratogenicidad ni reacciones anafilácticas y solo es capaz de provocar algunos trastornos digestivos tales como náuseas, rara vez vómito, diarrea y urticaria que generalmente ceden al disminuir la dosis o suprimir el tratamiento. Se ha postulado que la fosfomicina reduce la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos cuando se asocian.

Farmacológicamente la fosfomicina tiene características muy similares a la gentamicina y kanamicina con la diferencia de ser menos tóxica (9).

La fosfomicina administrada oralmente es parcialmente absorbida por el tracto intestinal. y solo se absorbe un tercio de la cantidad administrada. En forma intramuscular, se absorbe en un 50 % en el ratón, rata y perro. En el hombre la absorción oral es un poco más baja siendo de un 30 a 40%, las concentraciones sanguíneas máximas a las dos horas son de 3 a 7 mg /ml cuando se administra por esta vía, persistiendo en sangre por más de 8 horas (3, 9, 15). Por vía intramuscular, la absorción es rápida y el pico hemático se produce a la hora, siendo de 10 a 45 mg/ml según la dosis, mientras que por vía intravenosa puede dar lugar a 100mg/ml. Tiene una vida media de 1.5 a 2.04 horas en el hombre, misma que se eleva cuando existe insuficiencia renal, pudiendo llegar a 24 horas en la insuficiencia renal grave (9). El volumen de distribución simple es de 20 litros lo que indica una distribución a la sangre, a la linfa y a todos los tejidos y líquidos corporales. No se combina ni se fija a proteínas séricas por lo que siempre se encuentra en forma libre totalmente activo; pero como

ya se mencionó, su biodisponibilidad es baja, aproximadamente del 35 % por vía oral. Este antibiótico no se metaboliza en el organismo y su excreción es enteramente por filtración glomerular, su depuración es similar a la de la creatinina (120-125 ml/min) pudiendo llegar a 1000 mg/ml. Con éstos rasgos cinéticos la fosfomicina puede ejercer una acción bactericida sobre los germenés urinarios, ya que del 90 al 100 % de la dosis inyectada se encuentra en orina a las 24 hrs después de su aplicación (13). Se puede utilizar en pacientes con meningitis y ventriculitis, llega al feto en concentraciones altas y se le puede encontrar en líquido amniótico en concentraciones comparables a los niveles séricos de la madre; además, se ha encontrado en linfa, humor acuoso, secreciones bronquiales, fluidos purulentos y también tiene buena penetración al tejido prostático (15).

En el hombre la farmacocinética de la fosfomicina se ajusta mejor a un modelo abierto de dos compartimentos (3, 8, 9).

Los fosfatos, la glucosa y las sales deprimen notablemente su acción; mientras que el caldo y agar nutritivo resultan adecuados para demostrar su actividad. Tiene sinergismo con los siguientes

antibióticos: cloranfenicol, tetraciclinas, eritromicina, trimetoprim, penicilina, ampicilina, carbencilina, gentamicina y kanamicina.

La fosfomicina es de muy reciente comercialización en la línea veterinaria, pero se ha utilizado en humanos contra diversos padecimientos por más de una década. En medicina veterinaria se tienen pocos o nulos informes de su uso para el tratamiento de enfermedades en aves; no obstante, se utiliza en nuestro país en el pollo de engorda, administrada en solución en el agua de bebida (Fx plus)¹.

De manera empírica se ha establecido la dosis para aves a razón de 10 mg/kg en función de lo recomendado en humanos (12); pero este conocimiento empírico no ha sido sustentado con estudios farmacológicos que definan la cinética del medicamento en dichos individuos.

En este trabajo se pretendió obtener la farmacocinética de este antibiótico y con ello conocer su absorción, distribución, biodisponibilidad y eliminación. Esto se llevó a cabo a partir de la obtención de las siguientes variables farmacocinéticas:

¹ Laboratorios Avimex S.A. de C.V.

Concentración máxima lograda (C_{po}), es la cantidad máxima del fármaco alcanzada en el plasma.

Area bajo la curva (AUC), es una herramienta de biodisponibilidad es la concentración plásmatica-tiempo y es útil para medir la ocupancia, es decir el tiempo durante el cuál es ocupado determinado volumen del plasma por el fármaco.

Primer momento del área bajo la curva (AUMC), es el primer valor detectado en la curva de concentración plasmática-tiempo en el que el fármaco ocupa un determinado volumen de plasma.

Vida media plasmática ($T_{1/2\beta}$), que es el tiempo necesario para que se reduzca en un 50 % la concentración del fármaco en el plasma.

Volumen de distribución central (V_{dc}), es la cantidad de fluido extraplasmático necesario para diluir el medicamento a la misma concentración que la existente en el plasma.

Volumen de distribución por área ($V_d \text{ área}$), se define como el volumen de líquido necesario para contener la cantidad de fármaco en el cuerpo, si fuera distribuido uniformemente a una concentración igual a la que existe en el plasma.

Determinación del tipo de cinética al intervalo de dosificación (de orden 0 ó de 1er orden), da a conocer el desplazamiento del fármaco.

Pudiendo ser por una cinética de primer orden en donde el medicamento pasará de un lado a otro de la membrana en función de la cantidad del fármaco en un compartimiento o por una cinética de orden cero en la que hay una participación de un sistema enzimático o de transporte saturable y la eliminación no se incrementa al aumentar la concentración una vez que el sistema enzimático o de transporte se ha saturado.

Tangente de distribución-eliminación (β), es la constante aparente de distribución total y de velocidad de eliminación total del fármaco.

Depuración total o corporal del organismo (Cl_{β}), es la cantidad de sangre que queda libre del fármaco por varias vías en una unidad de tiempo (16).

Dado que la fosfomicina se utiliza como tratamiento de enfermedades respiratorias en las aves, y en virtud de que después de realizar un estudio retrospectivo por computadora en los bancos de información veterinaria no se encontró información sobre estudios farmacocinéticos de la fosfomicina para esta especie en otras partes del mundo, se consideró de utilidad llevar a cabo un ensayo que permita definir dicha cinética en pollos de engorda.

OBJETIVO:

Definir las variables farmacocinéticas del antimicrobiano fosfomicina en el pollo de engorda por vía oral.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Material biológico y obtención de muestras:

Se utilizaron 42 pollos de 400 g de peso, sin haber sido medicados 2 semanas antes del ensayo. A cada pollo se le administraron 10 mg/kg. (4 mg/pollo) de fosfomicina en solución por vía oral mediante administración directa. Posteriormente a la aplicación, se tomaron 4 ó 5 pollos por tiempo para la obtención de muestras sanguíneas por punción cardíaca previa tranquilización (con pentobarbital sódico) a los siguientes tiempos: 5, 15, 25, 30 y 60 minutos y a las 2, 4, 8 y 12 horas.

Las muestras sanguíneas se centrifugaron a 5000 rpm/10 min para la obtención de suero mismo que se congeló a -4°C hasta su utilización.

La concentración de fosfomicina se determinó en plasma mediante el método ideado por Bennet *et al* (1966) que consiste en la determinación de las concentraciones sanguíneas de la fracción activa del medicamento por difusión en placa y que ha sido considerada tan sensible como el HPLC (Liquid Chromatography) para moléculas similares, estandarizado en el plasma de pollo a una cepa ultrasensible

de *Escherichia coli* como el organismo problema . El límite inferior de sensibilidad de detección de este método fue establecido en el laboratorio de farmacología del Departamento de Fisiología y Farmacología de la FMVZ de la UNAM a 0.01mg de fosfomicina/ml de plasma . Las variables farmacocinéticas se determinaron utilizando un modelo de informática compartamental.² En el cuadro 1 se presentan las variables a determinar

Obtención de la cepa para la prueba:

Para estandarizar la prueba se utilizó una cepa de *Escherichia coli* (antes se probaron cinco cepas de campo las cuales resultaron resistentes, incluyendo a la K77) susceptible al quimioterapéutico, estas fueron proporcionadas por el área de diagnóstico del Departamento de producción animal de Cerdos de la FMVZ, UNAM; con un hisopo estéril se tomó una muestra y se sembró en una caja de petri con medio selectivo de ágar verde brillante (V. B.), mediante la técnica de aislamiento en cultivo puro y se incubó 24 hrs a 37° C, el cultivo

² MicroMath Scientific Software. Salt Lake City. Utah (1993).

obtenido se resembró con la técnica de estría continua en otra caja de petri con agar Müller Hinton (M. H.) y se incubó 24 hrs a 37° C. De esta manera se utilizaron cultivos jóvenes de 24 hrs de *Escherichia coli* para toda la prueba.

Preparación del material:

Se utilizaron refractarios tipo Pyrex resistentes al calor de 0.22 cm x 0.22 cm y de 5 cm de altura cuyo borde superior es esmerilado, estos fueron sometidos a un lavado con agua y jabón; una vez secos se desengrasaron con alcohol al 70 %. Después de ser sellados con dos capas de plástico de silicón (Ega-pack) se envolvieron con papel periódico para su esterilización en autoclave a una temperatura de 121° C y a una presión de 15 libras durante 15 minutos.

Los medios utilizados fueron agar Müller-Hinton y caldo infusión cerebro corazón (CICC), preparados según especificaciones del producto y esterilizados en autoclave

(121° C/15 LBS/15 min).

Estandarización de la prueba:

Esta se llevó a cabo para determinar la concentración de bacterias, la concentración del fármaco y el volumen de agar a utilizar a lo largo de toda la investigación y poder así cotejar los resultados obtenidos a partir de las muestras.

a) Concentración de bacterias: se utilizó un inóculo obtenido del cultivo joven de *E. coli* en agar V.B. que se resembró en un tubo con con 4 ml de CICC, se homogenizó y se estandarizó en el Espectrofotómetro de Baush & Lomb hasta alcanzar una lectura de 0.4 de absorbancia al utilizar un filtro para medir una longitud de onda con luz visible de 530 nm lo cual correspondió a 5×10^7 UFC/ml³. De aquí se tomaron 1.6 ml (inóculo estándar) y se agregaron a 200 ml de agar M-H estéril, cuando este se encuentra tibio, lo que determinó una concentración final bacteriana de 1.41×10^{11} UFC/ml.

³ Nefelometro de Mc Farland a 0.5% equivale a 5 10 UFC/ ml. y corresponde a 0.02 de absorbancia, por lo tanto 0.45 es 112.5 10 UFC/ ml.

b) Concentración del quimioterapéutico: el fármaco utilizado fue fosfomicina. En un matraz aforado con 1000 ml. de agua bidestilada estéril se agregaron 100 mg de fosfomicina en polvo, obteniendo una concentración inicial de 1 mg/ml, a partir de esta concentración se realizaron 4 diluciones dobles seriadas obteniéndose una concentración final de 0.12 ml/ml. Las diluciones se realizaron con pipetas de 1/10 ml estériles.

Preparación de las placas de agar:

Una vez esterilizados los refractarios se les quitó el papel y se colocaron junto a dos mecheros de Bunsen lo más cercano posible con el cuarto cerrado y sin entradas de corrientes de aire. Se destaparon y se les vació el agar M-H (200 ml /refractario) inmediatamente después de haberseles agregado el inóculo estándar y homogenizado. En este momento con un mechero se quitaron las posibles burbujas de aire que habían quedado y se tapó herméticamente con el plástico. Se dejó solidificar en una superficie plana durante una hora aproximadamente. Una vez solidificado se realizaron 30 perforaciones equidistantes una de otra a 3 cm en el agar con un sacabocados de 0.5 cm de diámetro

para lo cual se utilizó un diagrama con las posiciones de las perforaciones debajo del refractario.

Una vez realizado esto, con la micropipeta se tomaron 100 ml de cada una de las diluciones y se fueron colocando en los pozos, utilizando una puntilla diferente en cada ocasión. Se identificaron los pozos en el refractario y se incubaron a 37° C, por 24 horas.

Lectura de los halos de Inhibición:

Al siguiente día se midieron los diámetros de los halos de inhibición de crecimiento bacteriano con un vernier.

Se repitió todo el procedimiento desde el principio 5 veces y con el promedio de los resultados obtenidos en las mediciones, se realizó una gráfica en papel semi-logarítmico concentración quimioterapéutica contra halo de inhibición, obteniéndose así una línea estándar para ser utilizada en el análisis de muestras.

Análisis de las muestras:

Para el análisis de las muestras se realizaron los mismos pasos que para la estandarización de la prueba anteriormente descrita, con la diferencia de que en lugar de utilizar diluciones del fármaco se aplicaron directamente 100mg de los sueros obtenidos de las muestras. Los resultados (halos de inhibición) se cotejaron contra la línea estándar para determinar la concentración plasmática del fármaco en cada muestra.

Determinación de la cinética del quimioterapéutico:

Una vez conocida la concentración plasmática del antibiótico (método de Bennet *et al*) se realizaron las gráficas en papel semi-logarítmico de cada uno de los animales para establecer curvas de distribución y distribución-eliminación de las cuales se derivaron las siguientes fórmulas:

Volumen de distribución aparente del compartimiento central:

$$V_{dc} = \frac{\text{Dosis oral}}{CP_0}$$

CP_0

Volumen de distribución aparente área:

$$Vd \text{ \u00e1rea} = \frac{\text{Dosis oral}}{AUC \cdot \beta}$$

$$AUC \cdot \beta$$

Volumen de distribución aparente en el estado estable:

$$Vd_{ss} = \frac{\text{Dosis oral} \cdot AUMC}{AUC}$$

$$AUC$$

Depuración sist\u00e9mica:

$$Cl_s = \frac{\text{Dosis oral}}{AUC}$$

$$AUC$$

Concentraci\u00f3n de fosfomicina al tiempo 0 $C_{po} = A + B$

donde A = concentraci\u00f3n de fosfomicina al tiempo cero extrapolado por linealizaci\u00f3n de residuales y B = concentraci\u00f3n de la fase terminal.

$$K_{21} = \frac{A \beta + B \alpha}{A + B}$$

$$K_{10} = \frac{\alpha \cdot \beta}{K_{21} - K_{10}}$$

RESULTADOS:

Se procesaron 42 muestras por el método de Bennet *et al* (2) y las concentraciones plásmaticas individuales se presentan en el cuadro 2. Las concentraciones plasmáticas fueron determinadas a partir de la regresión lineal de la concentración de fosfomicina (obtenida a partir de diluciones dobles seriadas) contra el halo de inhibición expresado en cm del cual obtuvimos una zona de inhibición (halo) de 3.1 cm que corresponde en la gráfica a una concentración de 20 μg /ml de fosfomicina en plasma como valor máximo y a 0.0y mg / ml correspondiente a una zona de inhibición de 1.45 cm como valor mínimo (ver fig. 1), concluyendo los límites de detección confiables fluctuan entre 0.01 y 20 mg /ml utilizando fosfomicina en plasma de pollo.

En la figura 2 se presenta la relación de concentración plasmática tiempo de los valores promedio y su desviación estandar respectiva.

Con las concentraciones plasmáticas promedio de la fosfomicina, se determinaron las variables cinéticas utilizando el programa de computo R-Strip cuyos valores se listan en el cuadro 3.

En la figura 3 se expresan las concentraciones plasmáticas obtenidas de la fosfomicina en plasma de pollo expresados de forma semilogarítmica.

La biodisponibilidad fue del 25 % con base a la siguiente ecuación:

$Bio_{sis} = AUC \text{ oral} / AUC \text{ IV} \times 100$. Despejando será de $15.98 / 63.67 \times$

$100 = 25.09 \%$.

DISCUSION

De acuerdo con los resultados obtenidos, es evidente que la técnica de difusión en placa de Bennet *et al* (2) ayudó a la determinación de la fracción activa del medicamento a prueba. Con la fosfomicina, este método resultó muy útil, pues se sabe que la fosfomicina es más activa *in vivo* (1) por lo que se refleja de mejor forma su potencial y actividad biológica. Así mismo, es importante señalar que aunque se ha descrito el mecanismo de acción de la fosfomicina (4, 7), aún se desconocen muchas de las facetas de su actividad dentro del organismo, lo que explica que se obtuvieran halos de inhibición de manera aparentemente desordenada que pudieran sugerir su actividad. Esta observación concuerda con la descripción de que su actividad es mayor *in vivo* y de que algunos metabolitos que funcionan como intermediarios como la glucosa-6-fosfato podrían activar su ingreso a la bacteria, mientras que concentraciones muy elevadas de este metabolito pueden inhibir su acción.

Las variables farmacocinéticas obtenidas indican una biodisponibilidad baja si se consideran los valores de AUC Y AUMC (véase cuadro 2), la cual sólo es de un 25 por vía oral a una dosis de 10 mg/kg..

La fosfomicina muestra una distribución extraplasmática baja y su vida media permanece constante. Su cinética mejora con relación a lo establecido en el hombre, pues en este su absorción es baja e incompleta claramente mostrada en los valores de su vida media que es, de 120-150 min con una concentración de 2 µg /ml. En los pollos, los resultados indican una vida media de 2.42 hrs. con una concentración de 4.5 µg/ml, obteniéndose una mayor concentración casi en el mismo periodo.

En función de lo anterior, se podrá concluir lo siguiente:

La fosfomicina tiene una biodisponibilidad baja, esto implica que hay una fracción activa del medicamento muy pobre a nivel intracelular, está aunado a su volumen de distribución bajo nos indican una distribución mala a nivel celular, pero que, sin embargo no afecta su actividad a nivel sistémico está se apoya con algunos reportes de tipo empírico a nivel de campo en los que se han mencionado buenos resultados y por tales razones se sugiere una evaluación de campo.

LITERATURA CITADA:

- 1.- Baquero, F., López-Brea, M., Vall, A. And Cañedo, T. : Fosfomicin and plasmidic resistance. *Chemothera.*, 23 (supp.1), 133. (1977).
- 2.- Bennet, J., B., J. L., Benner, E. J. And Kirby, W.M.: Simplifield accurate method for antibiotic assay. *Clinical specimens. Am. Sc. of Microbiol.* 14: 170. (1966).
- 3.- Cadórniga, R., Díaz F. M. And Olay, T. : Pharmacokinetic studie of fosfomicin and its bioavailability. *Chemothera.*, 23 (suppl. 1). L59 - 174 (1977).
- 4.- Fujii. R. : Fosfomicin in the treatment of bacterial infections; summary of clinical trials in Japan : *Chemothera.* 23 : (suppl. 1). 234 (1977).
- 5.- Garrod, L.P. Lambert, H. P. And O Grady, F. : Antibiotic and chemotherapy, 5th Ed.. churchill Livingstone, London 1981.
- 6.- Goto, S.: Fosfomicin antimicrobial actividad *in vitro* and *in vivo* : *Chemothera*: 23 : (suppl. 1). 63 (1977).

7.- Hendlin, D., E.O. Stapley, M Jackson, H. Wallick, A., K. Miller, F. J. Wolf, T.W. Miller, L. Chalet, F. M. Kahan, E. L. Foltz, H.B. Woodruff, J. M. Mata S. Hernandez, and Mochales :

Phosphomycin, a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces* :
Sci. 166 : 122 (1969).

8.- Kahan, F. M. Kahan, J. S. Cassidy, P.J. and Kroppi, H. : The
mechanism of action of fosfomicin (phosphomycin). Ann. N.Y. Acad.
Ac., 235 : 364 - 384 (1974).

9.- Kirby, W. M. M. : Pharmacokinetics of fosfomicin, *Chemothera.*, 23
(suppl. 1) 141. (1977)

10.- Litter, M. : Farmacología experimental y clínica. 7de. De. El Ateneo
. Argentina. (1988).

11.- Park, J.T. Uridine-5- Pyrophosphate and derivatives. *J. Biol.*
Chem., 194, 877 (1952).

12.- Rodriguez, A., Gallego, s. Olay. T. And Mata, J.M. Bacteriological
evaluation of fosfomicin in clinical studies: *Chemothera.*, 23 (suppl.
1). 247. (1977).

13.- Rotellar, E. : Modificación de las dosis terapéuticas en la
insuficiencia renal. Edit científico-médica, Barcelona. (1976).

- 14.- Rowland, M. Tozer, T. N. : Variability IN clinical Pharmacokinetics :
Concepts and applications 2nd. De. Lea and Febiger Philadelphia. Pp.
197- 211 (1989).
- 16.- Sumano, L .H: O campo, L. C. ; Farmacología Veterinaria. *Mc
Graw Hill.* México , 1992.
- 15.- Woodroff, H.B. Mata, J. M. J. M. Hernandez, S. Mochales, S.,
Rodriguez, A., Stapley, O., Wallick, Miller, A. K. And Hendlin, D.:
Fosfomycin: Laboratory studies. *Chemothera.* 23 : (sopl. 1). 1 (1977).

Cuadro 1. Variables farmacocinéticas y relación de fórmulas de acuerdo a Rolwand y Tozer (7).

Variables farmacocinéticas
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{ml}$).
AUMC ($\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{ml}$).
Vd _{AREA} (ml / kg)
Vd _{ss} (L / kg)
α (hr - 1)
β (hr - 1)
B (mg / ml)
T $\frac{1}{2}$ β (hr)
Cl _s (ml/min/kg)
Cp ₀ (mg / ml)
K ₁₀ (hr - 1)

AUC= área bajo la curva por la integral trapezoidal.

AUMC= momento-área bajo la curva.

Vd_{Area}= volumen de distribución aparente de la fase de posdistribución.

Vd_{ss}= volumen de distribución aparente en el estado estable.

α y β = constantes de distribución y posdistribución.

A= extrapolación al tiempo cero de la fase de distribución.

B= extrapolación al tiempo cero de la fase de eliminación o de posdistribución.

T $\frac{1}{2}$ β = vida media de la fase de posdistribución.

Cl= depuración en el estado estable.

Cp₀= concentración teórica máxima en el estado cero.

K₁₀ = constante de eliminación.

Cuadro 2. Concentraciones plasmáticas de fosfomicina en pollos medicados por vía oral con una sola dosis de 10 mg/kg. del preparado de fosfomicina de Lab. Avimex.

No. DE POLLO	HORA	Concentración $\mu\text{g/ml}$	Promedio en $\mu\text{g/ml}$
1	0.00	0	
2	0.00	0	
3	0.00	0	0
4	0.00	0	
5	0.00	0	
6	0.10	0.4	
7	0.10	0.1	0.25±0.01
8	0.10	0.3	
9	0.10	0.00	
10	0.10	0.00	
11	0.20	0	
12	0.20	0.10	
13	0.20	0.3	0.7±0.05
14	0.20	0.00	
15	0.20	0.00	
16	0.5	0.0	
17	0.5	0.00	
18	0.5	0.01	0.01±0.03
19	0.5	1.0	
20	1	1.01	

21	1	1.39	
22	1	1.48	1.4±0.2
23	1	1.72	
24	1	1.72	
25	2	2.46	
26	2	3.67	3.2±0.8
27	2	3.85	
28	2	4.12	
29	3	5.6	
30	4	2.36	
31	4	1.85	2.0±0.3
32	4	1.36	
33	4	0.98	
34	5	2.22	
35	5	0.86	0.8±0.1
36	5	0.81	
37	5	0.78	
38	12	0.7	
39	12	0.9	
40	12	0.8	0.8±0.1
41	12	0.1	
42	12	0	

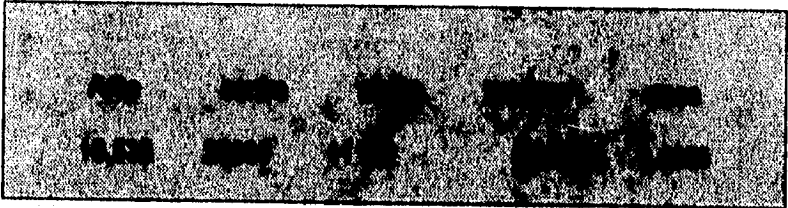
Cuadro 3. Valores medios y desviación estandar de las principales variables farmacocinéticas de la fosfomicina en pollos de engorda, por vía oral.

VARIABLE	VIA ORAL
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	15.80 \pm 1.2
AUMC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	75.61 \pm 7.9
Vd _{AREA} (ml/ kg)	420 \pm 120
Vd _{ss} (L/ kg)	2.9 \pm 0.544
β (hr ⁻¹)	1.49 \pm 0.32
B ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5.0 \pm 0.8
T1/2 β (hr)	2.42 \pm 0.6
Cl _s (ml/ min/kg)	0.628 \pm 0.048
CP0 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	4.5 \pm 1.2
K ₁₀ (hr ⁻¹)	0.016 \pm 0.006

AUC = área bajo la curva, integral-trapezoidal. AUMC = área bajo el momento-curva. Vdc = volumen de distribución aparente del compartimiento central. Vd_{Area} = volumen de distribución área de la fase de posdistribución. Vd_{ss} = volumen de distribución aparente en el estado estable. y β = constantes para la fase de distribución y posdistribución, respectivamente. B = extrapolación a cero de la fase de posdistribución. T 1/2 β = vida media de la posdistribución. Cl_s =

depuración sanguínea. C_{p0} = concentración máxima extrapolada al momento cero. K_{10} = constante de eliminación.

Cuadro 4. Resultados de la regresión Loretziana a que fueron sometidas las concentraciones de fosfomicina en pollo después de ser medicados



Cuadro 5. Resultados de la regresión lineal a que fue sometida la curva de mm de halo de inhibición contra concentración de fosfomicina.

Parámetro	Valor	Significación estadística
a	0,0000	0,0000
b	0,0000	0,0000
r^2	0,0000	0,0000

Figura 1
ESTRUCTURA DE LA FOSFOMICINA.

FIGURA 1

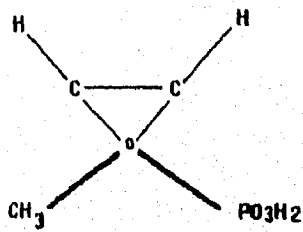


Figura 1 Estructura de la fosfomicina.

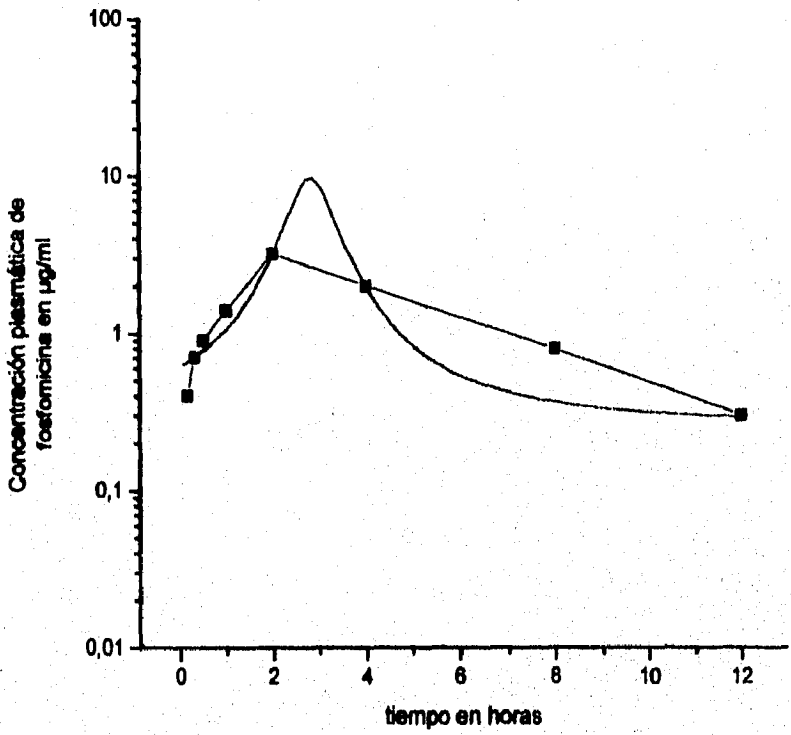


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de fosfomicina en pollo después de una dosis bolo del fármaco a 10 mg/kg

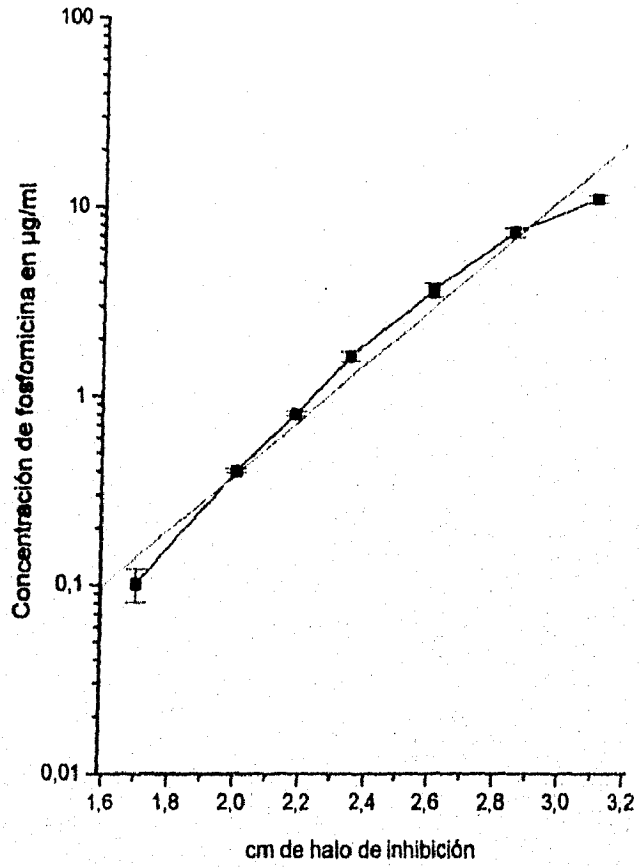


Figura 3. Curva en cm de halo de inibição vs concentración de fosfomicina utilizando el método de difusión en placa de Bennet et al (2).