

ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO PLASMÁTICO Y BIODISPONIBILIDAD DE FOSFOMICINA DISÓDICA EN LECHONES DE DESTETE

Soraci, A.L.¹, Amanto, F.², Tapia O.², Dieguez, S.², Perez, D.², Martinez, G.², Harkes, R.², Romano, O.²
1-Area Toxicología Dpto. Fisiopatología. Facultad Cs Veterinarias. UNCPBA. Campus Universitario Paraje Arroyo seco s/n. Tandil. 2-Laboratorio Bedson S.A. Pilar. Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

Fosfomicina (FOS) es un antibiótico, no relacionado estructuralmente con otros agentes antimicrobianos. FOS exhibe una actividad bactericida, tiempo-dependiente (T>CIM) contra patógenos anaerobios y amplio espectro contra bacterias Gram (+) y Gram (-), incluidas aquellas Meticilino y otros β lactámicos resistentes. La molécula de FOS es disponible bajo diferentes sales, adaptadas a las vías enterales (FOS-cálcica y trometamol) y parenterales (FOS disódica y trometamol). El lugar de acción de este antibiótico es a nivel de la pared celular, inhibiendo el primer estadio de síntesis mureína-peptidoglicano.

El momento del destete es considerado un período crítico (estrés), en la vida del lechón. Una caída transitoria del alimento y diferentes cambios morfo-fisiológicos-metabólicos hacen a los animales susceptibles a diferentes infecciones. El uso no racional de moléculas antimicrobianas destinadas al tratamiento de enfermedades infecciosas durante el post-destete, ha llevado al desarrollo de fracasos terapéuticos y resistencia bacteriana. La FOS aparecería entonces como una alternativa clínica válida para la prevención y tratamiento de bacterias resistentes durante el post destete. Sin embargo, existen pocos estudios de disposición de FOS en esta especie y en particular en lechones durante el post destete. El objetivo del presente estudio fue definir la disposición plasmática y biodisponibilidad absoluta de FOS disódica luego de la administración intravenosa (IV) e intramuscular (IM) en lechones pos-destete

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se utilizaron doce (12) lechones destetados de 28-30 días de edad (12 ± 1.5 kg), divididos en 2 grupos de 6 animales cada uno (grupo A y B). Para minimizar el estrés provocado por el ensayo y facilitar el muestreo de sangre serial, un catéter permanente fue colocado en la vena yugular externa de acuerdo a un método desarrollado por nosotros. El grupo A recibió una dosis de 15 mg/kg de FOS en forma de bolo IV y el grupo B la misma

dosis, por la vía IM. Los tiempos de muestreo post administración IV e IM fueron: 0, 0.083, 0.16, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h. Tres (3) mililitros de sangre fueron colectados en tubos heparinizados. Las muestras así obtenidas fueron inmediatamente centrifugadas y el plasma almacenado a -80°C hasta ensayo por cromatografía líquida de alta presión acoplada a un espectrómetro de masa-masa (HPLC-MS/MS). El análisis farmacocinético fue realizado mediante el empleo de un modelo no compartimental pK Solutions 2.0®. La biodisponibilidad fue calculada como F%: $\text{AUC IM/AUC IV} \times 100$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Luego de la administración de FOS IV, el área bajo la curva tiempo-concentración (AUC) fue $\text{AUC}_{(0-12)}: 120.00 \pm 23.12 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y el volumen de distribución (Vd): $273.00 \pm 40.70 \text{ ml/kg}$. La vida media de eliminación y el clearance fueron, $T_{1/2}: 1.54 \pm 0.40\text{h}$ y $\text{CL}: 131.50 \pm 30.07 \text{ ml/kg/hr}$. El pico plasmático (C_{max}), (T_{max}), $\text{AUC}_{(0-12)}$ y biodisponibilidad para la administración IM fueron $43.00 \pm 4.10 \mu\text{g/ml}$, $0.75 \pm 0.00 \text{ h}$ y $85.5 \pm 9.90\%$ respectivamente. Diferentes autores han determinado para FOS una concentración inhibitoria mínima (MIC_{90}) entre 0.25 y 0.5 $\mu\text{g/ml}$ para la mayoría de los patógenos de importancia en producción porcina. En consecuencia los perfiles plasmáticos concentraciones vs tiempo observados en este estudio otorgan una cobertura antibiótica para las bacterias sensibles por más de 8 h luego de la administración IV e IM 15 mg/kg en lechones durante el post destete.

BIBLIOGRAFIA

-Gutierrez, y cols.,. Pharmacokinetics of disodium fosfomicin in mongrel dogs. *Research in Veterinary Science* **85**, (1) 156-161.2008.
Gallego, A., Rodriguez, A., Mata, J.M.,. Fosfomicin: pharmacological studies. *Drugs Today*, **10**, 161-168.1974.
Aramayona, J. y cols. Pharmacokinetics of fosfomicin in chickens after a single intravenous dose and tissue levels following chronic oral administration. *Vet Res* **28**, (6) 581-588. 1997