

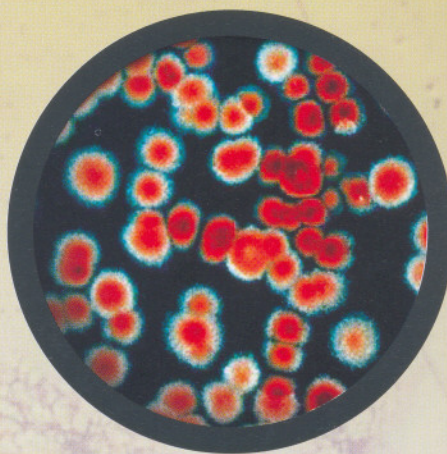
LA FOSFOMICINA Y SUS SALES APLICACIÓN EN AVÍCULTURA

Autor: MV Freddy Farfán Farfán
Médico Veterinario y Gerente Técnico de
Grupo Drogavet. Perú.

ORIGEN Y ESTRUCTURA QUÍMICA

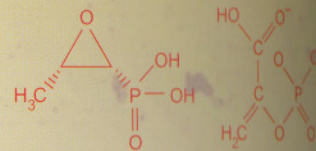
La Fosfomicina fue descubierta en España en 1966 por la investigación adelantada entre la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos y Merck Sharp & Dohme de Estados Unidos. Se obtuvo por la fermentación de *Streptomyces fradiae* inicialmente para luego obtenerse a partir de *Streptomyces virichromogenes* y *Streptomyces wedmorensis*. El antibiótico actualmente se produce por la epoxidación estereoselectiva de microorganismos como *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Flavobacterium*, *Aeromonas* y *Corynebacterium*.

Presenta una estructura química diferente a la de otros antibióticos de uso común en la práctica clínica, la Fosfomicina es el L - (cis) - 1,2 ácido epoxypropilfosfónico, este es un ácido bivalente de bajo peso molecular el cual forma con facilidad sales orgánicas e inorgánicas empleándose la sal sódica o disódica y cálcica en terapéutica,



Streptomyces fradiae.
Foto: Sociedad Americana de Microbiología

actualmente se encuentra un vehículo hecho con base en trometamina.



Fosfomicina base **Fosfoenolpiruvato**

La molécula presenta un grupo epóxido que no es común a otros antibióticos, el que determina su actividad antibacterial, sumado a lo anterior el átomo de fósforo presente en la molécula se une directamente al átomo de carbono no empleando un puente de oxígeno como es común en compuestos de fósforo inorgánico. Posee homología estructural con el fosfoenolpiruvato (precursor para la síntesis de péptidoglicanos de la Pared Bacteriana).

La fosfomicina fácilmente forma sales orgánicas e inorgánicas, utilizándose en la terapéutica:

- La sal sódica o disódica de Fosfomicina
- La sal cálcica de Fosfomicina
- La sal trometamol de fosfomicina

La sal Cálcica y Trometamol de Fosfomicina

La sal trometamol (trometamina [trihidroximetil-aminometano]) y la sal cálcica se utilizan para la administración oral solamente.

La Fosfomicina trometamol es una molécula derivada del principio activo de la fosfomicina.

En Medicina Humana la Fosfomicina Trometamol es el fármaco más utilizado y de mayor eficacia en el tratamiento de Infecciones de las vías urinarias.

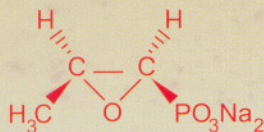
-Las concentraciones urinarias alcanzadas después de una dosis son altas y prolongadas, lo que proporciona dosis terapéuticas durante un mínimo de 36 horas.

-Tiene el nivel más bajo de resistencia a E.coli (0-15%).

Sal Trometamol: mejora la absorción de la fosfomicina, evitando que sea inactivada por la acidez estomacal y aumenta la biodisponibilidad 3 veces más que la Fosfomicina cálcica.

La sal sódica o disódica de Fosfomicina

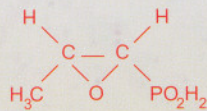
Es la molécula utilizada para la administración por vía parenteral, pero estudios experimentales de laboratorio y campo demuestran que se puede utilizar por vía oral con igual performance que sales primariamente descubiertas y utilizadas por esta vía.



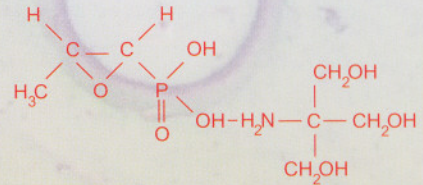
Fosfomicina disódica

FARMACODINAMIA

La Fosfomicina inhibe uno de los primeros pasos de la síntesis de precursores de los peptidoglicanos, donde su analogía estructural con el fosfoenolpiruvato (PEP) le permite una unión covalente irreversible a la enzima bacteriana fosfoenolpiruvato-transferasa, inactivándola. De esta manera no puede tener lugar la reacción de la uridindifosfato-N-acetilglucosamina con el fosfoenolpiruvato, reacción que constituye el primer paso de la síntesis de la pared celular bacteriana. Aunque la Fosfomicina



Estructura química de Fosfomicina



Estructura química de Fosfomicina trometamol

Resistencia a los antibióticos con actividad en infección urinaria de los gérmenes aislados (n= 54)

	n	AMPI	CEF	SXT	NIT	NOR	FOSF
E. coli	41	27	3	8	0	0	0
Klebsiella sp	2	2	0	1	1	0	1
Proteus sp	4	1	0	0		0	0
St. saprophyticus	4	0	0	0	0		3
Enterobacter sp	1	1	0	0	0	0	0
Enterococcus sp	1	0			0		0
S. agalactiae	1	0			0		0

AMPI: ampicilina SXT: trimetoprima / sulfametoxazol NOR: norfloxacina
 CEF: cefalotina NIT: nitrofurantoína FOSF: fosfomicina / trometamol

Intervalo de CIM a FOSF en los gérmenes aislados (mg/l)

E. coli	St. saprophyticus	Proteus sp	Enterobacter sp	Klebsiella sp	Enterococcus sp	S. agalactiae
0,2 - 8	2 ≥128	0,2 - 8	8	2 ≥128	4	2

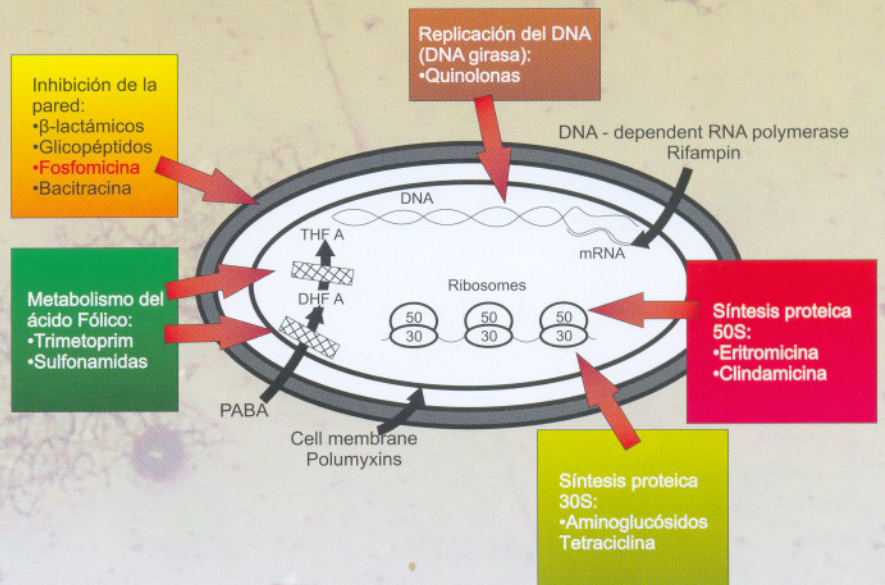
CIM: Concentración inhibitoria mínima. FOSF: fosfomicina-trometamol

se une a otras enzimas dependientes del fosfoenolpiruvato, no lo hace de forma irreversible. La inhibición de la síntesis de peptidoglicanos origina una acumulación de los nucleótidos precursores con la correspondiente inactivación de la bacteria.

La Fosfomicina se incorpora dentro de las bacterias susceptibles por medio de los sistemas de transporte de la L-(glicerolfosfato (-GP)) y el sistema activo

de captación de las hexosas lo cual permite aumentar el espectro de acción cuando a la molécula se le adicionan azúcares como D-Glucosa-6-Fosfato, que capacitan y mejoran estos sistemas de transporte.

La Fosfomicina no interfiere con las reacciones que requieren PEP en animales, esto se debe a que en los animales el ataque enzimático ocurre en un lugar diferente del PEP y la enzima no reconoce a la Fosfomicina como sustrato.



Más detallado: La Fosfomicina inhibe la unión del piruvato con la N - acetilglucosamina. Para la síntesis de la pared, se separa el grupo -O-PO₃H₂ del fosfoenolpiruvato, uniéndose el C2 del piruvato a un oxígeno de la N - acetilglucosamina. En las células eucariotas, en cambio, el oxígeno queda unido al C2, separándose solamente el fosfato PO₃H₂. La Fosfomicina tiene en su molécula la secuencia -O-C-P-, que es diferente de la secuencia -C-O-P- del fosfoenolpiruvato. Este hecho explica la alta selectividad de la Fosfomicina, que inhibe la utilización del fosfoenolpiruvato en la síntesis de la pared (donde la enzima rompe la unión O-C) y no en el metabolismo de las células eucariotas (donde las enzimas rompen la unión O-P).

FARMACOCINÉTICA

Se administra por vía intramuscular, intravenosa y oral.

-Por vía intramuscular la absorción es rápida y completa.

-Por vía oral se administra en dos formas distintas:

-La sal cálcica, cuya absorción es incompleta con una biodisponibilidad del 20%-30% y la sal trometamol mucho mejor absorbida que presenta una biodisponibilidad superior al 40%.

La administración oral al igual

que en otros antibióticos se caracteriza por gran variabilidad entre las diferentes especies encontrándose que en ratones, ratas y perros se presenta un rango de absorción de la dosis administrada del 50 a 80%, mientras que para el hombre en ayunas su biodisponibilidad absoluta es del 37% -40% reduciéndose al 30% cuando el fármaco se administra con una comida razón por la cual actualmente se le adiciona trometamina lo cual permite incrementar este valor. Por lo tanto la sal trometamol debe administrarse con el estómago vacío, ya que la presencia de alimentos reduce su tasa de absorción y por tanto su biodisponibilidad.

La absorción oral de la Fosfomicina en perros y ratas se lleva a cabo a lo largo del tracto gastrointestinal siendo mayor en el duodeno que en el yeyuno, íleon y colon. No se presenta inactivación por el jugo gástrico y su absorción no es influenciada por la presencia de alimento.

Una dosis oral de 500 mg produce al cabo de dos horas un nivel máximo en sangre de aproximadamente 4 mcg/ml, cuando se comparó este valor con el obtenido con la administración de una dosis de 1 g se observó que aumentaba moderadamente la concentración obtenida en sangre evidenciando que el incremento de la concentración en sangre no era proporcional al incremento de la dosis significando que no hay una relación directa entre la cantidad suministrada y la absorción, posteriormente se encontró que no hubo diferencias significativas en las concentraciones séricas obtenidas en ayuno o en los diferentes estados de la digestión.

La administración parenteral intramuscular o intravenosa permite una buena correlación entre las concentraciones sanguíneas alcanzadas y la dosis administrada. La concentración alcanzada en sangre para la aplicación intramuscular depende en forma directa de la cantidad administrada encontrándose que con dosis de 0.25, 0.5, 1 y 2 g se alcanzaron concentraciones de 8, 17, 28 y 45 mcg/ml respectivamente transcurrida una hora de administración, posteriormente los valores obtenidos en sangre disminuyeron a 1.6, 3.4, 7.8 y 11.0 mcg/ml medido a las seis horas de haberse administrado.

La administración intravenosa directa de 0.25, 0.5, 1 y 2 g en dosis únicas produjo picos máximos de



concentración de Fosfomicina a los 15 minutos pos administración siendo de 12, 28, 46 y 88 mcg/ml. estas concentraciones obtenidas son aproximadamente el doble de las obtenidas luego de una administración intramuscular.

Debido al pequeño tamaño de su molécula difunde muy bien a tejidos, pasando la barrera placentaria (el nivel en el líquido amniótico es equivalente al de la sangre materna) y moderadamente la barrera hematoencefálica. También se encuentran niveles terapéuticos en orina, linfa, líquido pleural, articular, pulmón, humor acuoso, tejido linfático, hueso, próstata, vesículas seminales, bolsa de Fabricio, secreciones bronquiales y fluidos purulentos.

La Fosfomicina circula en plasma prácticamente de forma libre, presentando una unión a proteínas plasmáticas inferior al 5%.

Su biodisponibilidad después de administración parenteral corresponde a un modelo abierto bicompartimental. El

tiempo de vida de este antibiótico en sangre es de 2 horas de vida, siendo mayor que el de otros antibióticos como son la ampicilina y carbenicilina. El volumen de distribución aparente de la Fosfomicina es mayor de 20 lts, valor más alto que el total del fluido extracelular lo que indica que difunde al interior de las células. La Fosfomicina no se fija a las proteínas plasmáticas y por lo tanto se hace disponible totalmente en forma activa.

En la tabla 1 se expresa la concentración plasmática máxima alcanzada por vía oral e intravenosa.

Es excretada del organismo principalmente por filtración glomerular sin presentarse secreción tubular o reabsorción por lo que la depuración renal es similar a la de la creatinina.

La Fosfomicina no representa transformación metabólica y es excretada en la orina en forma activa, la cantidad excretada depende principalmente de la forma de administración, cuando se emplea una administración parenteral un 85 al 95% de la dosis es excretada en orina alcanzando concentraciones urinarias del orden de 1000 a 3000 mcg/ml. Cuando se administra en forma oral una tercera parte de la cantidad absorbida es eliminada por orina mientras la otra lo hace por heces.

Cuando la sal trometamol se administra por vía parenteral o por vía oral, presenta cierta eliminación biliar de forma activa sin metabolizar para volver a reabsorberse en el intestino. Esta circulación enterohepática explica la aparición de un pico sérico secundario.

En caso de insuficiencia renal, cuando la tasa de filtración glomerular se sitúa entre 20-40 ml/min se aconseja administrar un 75% de la dosis normal, y cuando ésta es inferior a 10 ml/min se aconseja reducir la posología hasta un 25% de la dosis normalmente administrada.

Tabla:
Concentración plásmica de Fosfomicina

Fármacos	Vía intravenosa		Vía oral	
	Dosis (g)	Cmax	Dosis (g)	Cmax
Fosfomicina	1	5	2	90
Fosfomicina trometanol	3	20	-	-

El tipo de excreción en aves aun no se reporta; pero es posible que casi en su

Tabla:
Principales parámetros farmacocinéticos de la Fosfomicina

F (%)	Tmax (h)	Vd (l/Kg)	Cl (ml/m/Kg)	T 1/2(h)	U (%)	M (%)	FP (%)
40	1-2	2,4	2,6	3-5	95	0	<5

totalidad sea por filtración glomerular, una parte por vía biliar, la que es nuevamente absorbida por el intestino, lo que explica un pico sérico secundario en muchas especies.

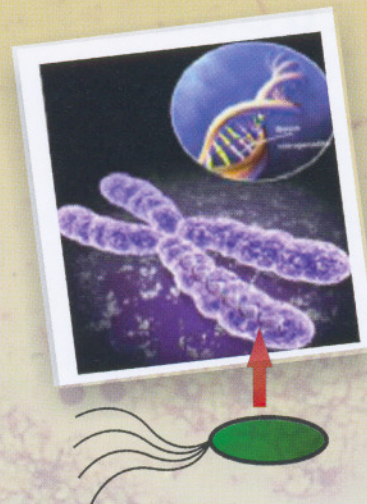
No se acumula en órganos; por ello, se puede utilizar en animales de consumo con un tiempo de retiro antes del sacrificio de entre 48 y 60 horas, de las que no hay vestigios en carne y huevos.

RESISTENCIAS BACTERIANAS

"Fosfomicina no posee resistencia cruzada con ningún otro antibiótico".

El tipo de resistencia bacteriana más frecuente es la natural o cromosómica. Es debida a la incapacidad de penetración del antibiótico en el interior de la bacteria al carecer ésta de los sistemas de transporte del L-a-glicerofosfato y la hexosa-fosfato. En casi todas las poblaciones bacterianas existen mutantes espontáneas resistentes en un solo escalón.

Otro tipo de resistencia de localización cromosómica es la adquirida, en función de la cual cepas originariamente fosfomicinsensibles pasan a ser resistentes



en uno o varios escalones.

La resistencia mediada por plásmidos es de localización extracromosómica y actúa induciendo la conjugación de Fosfomicina con ácido glucorónico dando lugar a

un compuesto inactivo. Fosfomicina no posee resistencia cruzada con ningún otro antibiótico.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Es un antibiótico de amplio espectro. Posee una actividad intrínseca in vitro moderada que en general es algo mayor frente a bacterias grampositivas.

Produce efecto bactericida frente a las bacterias que se encuentran en fase de crecimiento, pero es inactiva frente a las bacterias en fase de reposo.

-Entre los cocos grampositivos es activo frente a *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*, incluyendo cepas productoras de betalactamasas y a menudo cepas meticilín-resistentes, aunque no es infrecuente encontrar cepas resistentes entre los estafilococos coagulasa negativos. Es menos activo frente a *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos. Entre estos últimos, el grupo de los enterococos muestra un elevado porcentaje de cepas resistentes.

-Entre los bacilos gramnegativos aerobios es activo frente a *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Vibrio* y *Aeromonas*, presentando una CMI frente al 90% de cepas inferior a 8 mg/ml. Por el contrario, su actividad es inconstante por la aparición de resistencias frente a *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia*. La CMI frente a *Neisseria* y *Haemophilus* es de 32 mg/ml. Es inactivo frente a otras especies de *Pseudomonas*, así como frente a *Acinetobacter calcoaceticus*, *Alcaligenes* y *Moraxella*.

-En lo que respecta a los anaerobios, la Fosfomicina es activo frente a la mayoría de cepas de *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* y *Actinomyces*, e inactivo frente a *Bacteroides*.

La sal trometamol de Fosfomicina tiene el mismo espectro que la forma de administración intravenosa, aunque la actividad in vitro es aproximadamente la mitad de la presentada por la sal cálcica.

Tabla:
Espectro de actividad de Fosfomicina

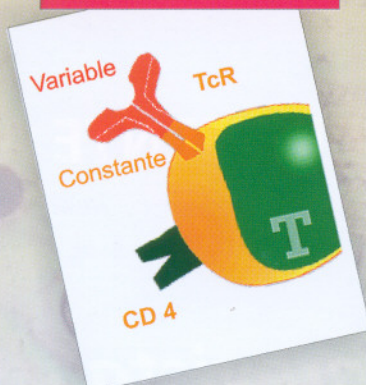
	Grampositivos/ Estafilococos	Gamnegativos/ Pseudomonas	Anaerobios	Resistencia frecuente
Fosfomicina	+++/>+++SAMR	+++/>+++	+++/- bacteroides	Enterococos

Inmunodulación

Algunos autores mencionan reportes de algunos antibacterianos modifican las respuestas inflamatorias e inmunes del huésped, tanto in-vivo, como in-vitro. De estos, la fosfomicina ha sido descrita como capaz de generar un efecto inmunomodulador importante y clínicamente tangible. Se sabe que aumenta la síntesis de citosinas en monocitos estimulados por polisacáridos de origen bacteriano; suprime la síntesis del factor α de necrosis tumoral (TNF α), de Interleucina 1 β (IL-1 β) y causa supresión específica en la producción de IL-2 y por ende de la activación de linfocitos T. En contraste, aumenta la producción de Interleucina 1 α y del factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) de manera concentración - dependiente (en un rango de 1.6 - 40 ug /ml); con estas acciones se modera la respuesta inflamatoria. Además, la fosfomicina inhibe la liberación de histamina de basófilos y aumenta la capacidad biocida de neutrófilos, aumentando el ingreso de calcio intracelular y la producción de especies reactivas de oxígeno extracelular por los neutrófilos. Aun no se ha establecido el impacto clínico de estos efectos inmunomoduladores de la fosfomicina.

Del mismo modo se menciona que la

**Suprime la
activación
de Linfocitos T**



Fosfomicina posee la capacidad para minimizar las lesiones lisosomales en células pancreáticas cuando se ha inducido pancreatitis aguda en ratones, alteración de los niveles de citocinas en pacientes que presentan infección por virus linfotrópico humano tipo 1 el cual está asociado al cuadro clínico de mielopatía y paresis espástica tropical con lo cual se demuestra que la Fosfomicina tiene un efecto inmunomodulador.

TOXICIDAD

La Fosfomicina no presenta toxicidad aguda, y en general es un fármaco bien tolerado, aunque ocasionalmente puede producir algunos efectos adversos de escasa entidad, donde los más frecuentes son los gastrointestinales, sobre todo cuando se administra por vía oral, en forma de heces blandas, diarrea, náuseas y vómitos.

También se ha descrito hipersensibilidad en forma de anafilaxia, otros autores mencionan que no la hay. Las alteraciones hematológicas: eosinofilia y trombocitosis, alteraciones de la función hepática de carácter leve, sobre todo de la transaminasa glutámico oxalacética (SGOT) y transaminasa glutámico piruvica (SGPT) y sobre infecciones causadas por bacterias resistentes o levaduras.

La dosis letal de la sal sódica oral en el ratón fue de 4000 mg/kg luego de ser suministrada intraperitonealmente, mientras que para la sal cálcica suministrada vía oral fue de 20000 mg/kg. La toxicidad crónica evaluada en ratones, ratas y perros no evidenció efectos a largo plazo.

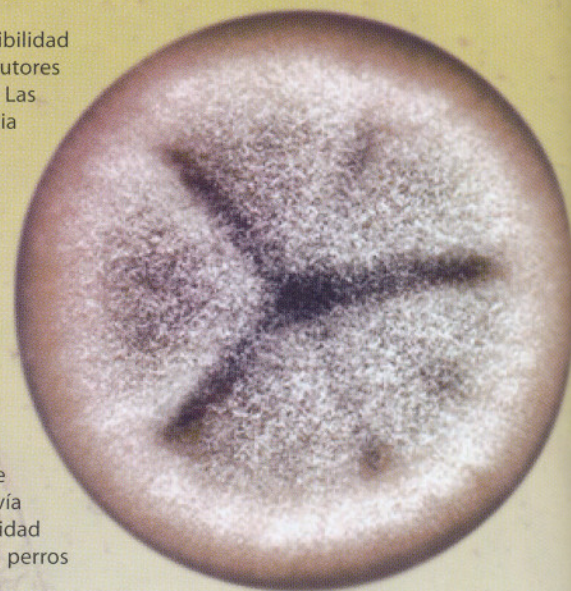
Su alto grado de seguridad le permite ser empleado en infecciones pediátricas evidenciando su efecto terapéutico en septicemias e infecciones periféricas. Fosfomicina es un antibiótico que en principio no está contraindicado en la gestación. La FDA tiene incluida a la Fosfomicina en la categoría B, respecto a efectos en la gestación; en la que por un lado se mencionan los fármacos que han sido probados en animales y no han

producido malformaciones, aunque no se dispone de datos en humanos; y por otro lado se incluyen en este apartado fármacos que producen teratogenicidad en animales pero no ha sido confirmada la misma en humanos.

Aunque en recientes estudios, en el que se evaluó el efecto teratogénico para las dos sales suministrándolas en forma intra-venosa y oral en períodos críticos de gestación en dos especies animales (conejos y ratones) con dosis de 240 mg/kg/día no demostró efecto, así mismo un estudio hecho con 949 conejos y en 1415 ratones evaluando lesiones microscópicas macroscópicas en tejido visceral y esquelético de las crías concluyeron que no hubo efecto teratogénico y podía ser usado sin riesgo durante la preñez.

INTERACCIONES

La Fosfomicina asociado con penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, Colistina, tetraciclina, eritromicina, fluorquinolonas presenta una acción sinérgica. Así también se ha demostrado su capacidad cito protectora ante el efecto de drogas antineoplásicas



y antibióticos neurotóxicos, por lo ello la asociación con Cisplatino, aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B provee de una menor ototoxicidad y nefrotoxicidad de estos fármacos.

La administración simultánea de Fosfomicina con cimetidina incrementa la tasa de absorción del antibiótico debido a la elevación de pH gástrico que produce

cimetidina. Por el contrario, cuando se administra junto con metoclopramida disminuye la fracción absorbida de Fosfomicina, probablemente por competición en el lugar donde se realiza la absorción.

Asociado a glucopéptidos no siempre presenta acción sinérgica.

No presenta resistencia cruzada con otros antibióticos. Y se ha observado bajísimos e invariables índices de resistencia en las últimas décadas, en medicina humana.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN MEDICINA HUMANA

En medicina humana, un estudio en el que se evaluó la respuesta al tratamiento por vía oral con Fosfomicina sódica en pacientes con infección nosocomial del tracto urinario portadores de sonda vesical, donde la dosis utilizada fue 2 g cada seis horas por 10 días por vía oral, mostró como resultado un mayor decremento de la sintomatología del grupo que recibió Fosfomicina por la vía parenteral comparando con el grupo que recibió Fosfomicina por vía oral como tratamiento ($p < 0.005$). Los gérmenes aislados fueron *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Cándida albicans*, *Proteus spp.* y *Enterobacter*. El número de cultivos positivos disminuyó 30/30 en ambos grupos de tratamiento al inicio del estudio, 5 para el grupo de administración vía oral y 11 para el grupo tratado por vía parenteral ($p < 0.005$). Aunque la erradicación bacteriológica resultó superior a favor de la vía parenteral, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.10$).

Se concluyó que la tolerancia de la Fosfomicina, cuando es utilizada por vía oral, fue en general, buena aunque como ocurre con los demás antibióticos de amplio espectro, produce a veces emisión de heces blandas; y que presenta un perfil de eficacia clínica, bacteriológica de seguridad adecuada.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN MEDICINA VETERINARIA

Estudios realizados en campo desde el 2003 en aves demuestran que la Fosfomicina sódica tiene una rápida y buena absorción intestinal y una muy buena solubilidad a diferencia de las demás sales de Fosfomicina tiene ventajas gravitantes económicamente con igual acción que las demás sales de Fosfomicina.

En un estudio cuyo objetivo fue comparar

las eficacias del tratamiento empírico de infecciones respiratorias de becerros con Fosfomicina y Ceftriazona. Se obtuvieron 90 casos por observación en la modificación de la conducta y T° corporal; y se evaluó el progreso y peso individual. Las bacterias aisladas de fluidos y necrepcias fueron *Pasteurella sp.*, *Haemophilus*, *E. coli*, *Corynebacterium sp.*, *Streptococcus sp.* Las dosis usadas fueron Fosfomicina IM 20 mg/kg y Ceftriazona IM 5mg/kg. El resultado fue que la fosfomicina mostró una notable eficacia clínica, comparable a la ceftriazona; concordando los resultados con lo observado en cerdos. Además no se detectaron efectos colaterales en ninguno de los grupos de estudio: Aparente baja toxicidad.

En aves se experimentó administrando una dosis de 150 ppm de Fosfomicina durante 5 días, en el agua de bebida a un lote de pollos infectados por vía intracecal, con el serotipo patógeno para aves *E. coli* 078:K80, el cual mejoró significativamente los índices productivos de los pollos como son la ganancia media diaria y el peso vivo. Concluyendo que la eficacia terapéutica para infecciones por *E. coli* es alta.

Estudios realizados demuestran que en los pollos broiler alcanza una alta concentración plasmática y un rápido aclaramiento del organismo, por lo que una vez retirado el medicamento, no presenta ningún residuo en las partes comestibles de los animales que pudieran suponer un foco de

contaminación y que induzca la aparición de alergias a medicamentos.

En otro estudio cuyo objetivo fue evaluar la sensibilidad de 28 cepas de *S. gallinarum* biovariedad *gallinarum*, aisladas de casos de tifosis aviar en aves comerciales de postura, frente a diferentes antimicrobianos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad (*Ampicilina*, *Norfloxacina*, *Fosfomicina*, *Gentamicina*, *Tetraciclina*, *Sulfadiazina-Trimetoprim* y *Kanamicina*); dio como resultado que en sólo dos casos la sensibilidad de los aislamientos a los antimicrobianos evaluados fue superior o igual al 90 %, Fosfomicina y Sulfadiazina-Trimetoprim. La Gentamicina, la Norfloxacina y la Tetraciclina presentaron una resistencia mayor al 30 %. La Fosfomicina y la combinación Sulfadiazina + Trimetoprim parecerían ser los antimicrobianos de elección para el tratamiento de tifosis aviar, ya que solo una de las cepas estudiadas presentó resistencia a la Fosfomicina y dos cepas a la combinación antimicrobiana.

Un estudio *in vitro* realizado en el Laboratorio de Control de Calidad en laboratorios Drogavet S.A.C. en el cual se comparó la actividad antibiótica de la Fosfomicina sódica, asociada a otros antibióticos, utilizando la Prueba de Difusión en agar gel (Técnica Kirby-Bauer). Donde los discos antimicrobianos fueron cargados con diferentes concentraciones y combinaciones de antibióticos; y la interacción de estas sustancias fue observada en cepas de



Staphylococcus aureus ATCC 25923 y Escherichia coli ATCC 25922. Los halos de inhibición obtenidos fueron evaluados según los estándares de la NCCLS/CLSI. Los resultados fueron los siguientes:



VENTAJAS: FOSFOMICINA SODICA

1. Rápida absorción y biodisponibilidad. Su tamaño molecular permite una alta difusión a través de líquidos y tejidos corporales.
2. Su absorción no es influenciada por la presencia de alimento.
3. Estable a diferentes pH.
4. Menor concentración de principio activo en la dosificación → ↓ costo

Antibiótico	CEPA	
	S. aureus ATCC 25923 (mm)	E. coli ATCC 25922 (mm)
Fosfomicina Sódica	32	28
Fosfomicina Sódica + Tilosina tartrato		
Fosfomicina + Trimetoprim	24	28
Ciprofloxacina	24	30
Doxiciclina + Ciprofloxacina	24	36
Amoxicilina + Ciprofloxacina	29	34
Fosfomicina Sódica + Ciprofloxacina	34	37

Tabla:
Estándares NCCLS/CLSI

Antibiótico	Potencia	Resistente	Susceptible	ATCC 25922	ATCC 25923
Fosfomicina Sódica	200 ug	≤ 12 mm	≥ 16 mm	22 - 30	25 - 33
Ciprofloxacina	5 ug	≤ 15 mm	≥ 21 mm	30 - 40	22 - 30
Amoxicilina	25 ug	≤ 11 mm	≥ 14 mm		
Trimetoprim	5 ug	≤ 10 mm	≥ 16 mm	21 - 28	19 - 26
Tilosina	150 ug	≤ 11 mm	≥ 14 mm		
Doxiciclina	30 ug	≤ 12 mm	≥ 16 mm	18 - 24	23 - 29

(Dosis sódica: 10 mg/kpv, cálcica: 40 mg/kpv).

5. Rango de seguridad muy amplio: no es peligroso a mayor dosis (Al igual que las demás sales).
6. No presenta transformación metabólica y es eliminada por la orina y heces como tal en 48 horas. (Al igual de las demás sales).
7. Es un antibiótico de acción sinérgica con otros antibióticos. (Al igual que las demás sales).

8. Mayor solubilidad en el agua de bebida, comparada con otras sales de Fosfomicina. El efecto antibacteriano de la Fosfomicina no presenta ventaja alguna respecto a otras drogas, pero no presenta resistencia ni hipersensibilidad cruzada con otros antibacterianos. Por estos motivos, la Fosfomicina es considerada una droga de segundo orden, pero que puede ser de gran utilidad en veterinaria, por resistencia bacteriana o efectos adversos, las drogas de primera línea no son aplicables o han fracasado ■

Referencias Bibliográficas:

- 1 Abate, S. Maubecín, E. Carabella, M Molina, E. Martiarena, B.Gentilini, E. Sensibilidad antibiótica de enterococos aislados en urocultivos caninos. IV Jornadas Internacionales de Veterinaria Práctica, Mar del Plata - agosto 2005. Allerberger, F. Klare, I.; In vitro activity of fosfomycin against vancomycin-resistant enterococci. Argentina Int J Antimicrob Agents. Jan25(1):51-6 (2005). // 2 Barboza D, Suarez Valencia J. Sensibilidad a la Fosfomicina ante los diferentes agentes patógenos aislados en animales domésticos en Venezuela. Memorias de la XVI Reunión Científica Técnica de la Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico (AAVLD) 2006 diciembre 5-7 Mar del Plata (Buenos Aires) Argentina. Buenos Aires (CF): AAVLD, Versión Digital. Comité de lantibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie. Communique 2005 (edition de janvier 2005). // 3 Corso, A. Faccione, D. Gagetti, P. Togneri, A. Lopardo, H. Melano, R. Rodriguez, V. Rodriguez, M Chacana PA, Terzolo HR. Revisión sobre Pullorosis y Tifosis aviar: Nuevos enfoques para viejos conceptos. Rev Med Vet 2003 84:14-20. // 4 Chacana PA, Terzolo HR. Sensibilidad de salmonellas de origen aviar a diferentes antimicrobianos. Memorias del XX Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias 2006 noviembre 13-16 Santiago, Chile. Santiago: UC, Versión Digital. // 5 Colusi AD, Gentilini E. Resultados sobre el uso de Fosfomicina en terapéutica aviar "in vitro" e "in vivo". Memorias del X Congreso Latinoamericano de Avicultura 1987 octubre Buenos Aires, Argentina. Buenos Aires: CAPIA. // 6 Denamiel, G. Gentilini, E. Rumi, M Perez Monti, H.: Mastitis Bovina: tipificación de cocos catalasa negativo. Veterinaria Argentina XIV :374-379 (1997). // 7 Journal of Antimicrobial Chemotherapy 43:211-217 (1999). // 8 Boerlin, P. Eugster, S. Gaschen, F. Strau, R. Schawalder, P. Transmission of opportunistic pathogens in a veterinary teaching hospital. Veterinary Microbiology vol 82 issue 4:347-359 (2001) Gylstorff GE, Tettenborn D. On the panmyelopathy of the chicken caused by drug therapy. DTM 1966 73:420. // 9 Jodal U. The role of fosfomycin trometamol in the management of urinary tract infections in pediatrics. Infection 1992 20 Suppl 4: S317-20. // 10 Galas, M. First report of VanA Enterococcus gallinarum dissemination within an intensive care unit in Facklam y Sahm (DF) Enterococcus In PR Murray, EJ baron, MA Pfaller, FC Tenover y RH Jolken: manual Clinical Microbiology 6th es. American Society for Microbiology Washington DC, pp 308-314 (1995). // 11 Gobernado, M: Fosfomicina. Rev Esp Quimioterap, vol 16:15-40 (2003). // 12 NCCLS Documento M 100-S 13 Vol. 23 Nro 2. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility. // 13 Kanashiro A, Zanatta G, Castro A, Cardoso A, Tessari E. Susceptibilidad de muestras de Salmonella enteritidis de origen aviar a antimicrobianos. Archivos del Instituto Biológico 2003 70:228-231. // 14 Lee YJ, Kim KS, Kwon YK, Tak RB. Biochemical characteristics and antimicrobials susceptibility of Salmonella gallinarum isolated in Korea. J Vet Sci 2003 4:161-166. // 15 Ontiveros Corpus ML, Mancera Martínez A, Vazquez Navarrete J, Tenorio Gutierrez VR. Determinación de la existencia de plásmidos en aislamientos de Salmonella enteritidis y su análisis en la resistencia antimicrobiana. Téc Pecú Méx 2004 42:325-332. // 16 Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomicin trometamol. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. Drugs 1997 Apr 53:4 637-56. // 17 Pedreira W, Anzalone L, Alvez M. Fosfomicina trometamol. Una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas. Rev Med Uruguay 2003; 19:107-116. // 18 Ocampo CL, Sumano LH. Estudio clínico del campo para comparar las eficacias del tratamiento empírico de infecciones respiratorias de becerros con la fosfomicina y la ceftriaxona. Universidad Nacional Autónoma de México. // 19 Pomeroy BS, Nagaraja KV. Fowl Typhoid. In: Calnek BW, editor. Diseases of poultry. New York: Wolfe Publishing Ltd, USA, 1991. // 20 Reeves DS. Fosfomicin trometamol. J Antimicrob Chemother 1994 Dec 34:6 853-8. // 21 Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomicin trometamol: a review. Infection 1992 20 Suppl 4: S313-6. // 22 Testing Thirteenth Informational Supplement. MIC testing (2003). // 23 Toledo, C. Perez, M. Rocchi M. Gribaudo, G. Mangiaterra, S. Monterisi, A.: Isolation of enterococci species causative of infections and sensitivity to antimicrobial drugs Rev Argent Microbiol. Jan-Mar36(1):31 In Vet. 2005, 7(1): 168-169. // 24 Sandoval T, Infante D, Noguera C, León AJ, Herrera A, Valdillo P. Acción in vitro de agentes antimicrobianos en cepa de Salmonella gallinarum aisladas en Venezuela. Veterinaria Trop 1995 20:27-35. // 25 Shivaprasad HL. Fowl typhoid and pullorosis disease. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. 2000, 19: 405-424. // 26 Sumano H, Gutierrez L. Farmacología clínica de aves. 2ª ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2007. // 27 Yepes FM. Resultados de los análisis in Vitro de la Fosfomicina en Colombia. Memorias del XII Congreso Avícola Centroamericano y del Caribe 1992 octubre 21-23 Managua, Nicaragua 1992. ALA: 40-52.