

Estudio del efecto interactivo entre colistina, amoxicilina y el complejo lincomicina-espectinomicina para su uso en la terapia y prevención de enfermedades de porcinos y aves en medicina veterinaria

Estudo do efeito interativo entre colistina, amoxicilina e complexo lincomicina-espectinomicina para uso na terapia e prevenção de doenças de suínos e aves na medicina veterinária

DOI: 10.34188/bjaerv5n2-037

Recebimento dos originais: 20/01/2022

Aceitação para publicação: 31/03/2022

Víctor Octavio Fuentes Hernández

Ph. D. Profesor Investigador

Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara, México

Correspondence: vfuentes@cualtos.udg.mx, victoroctaviof@yahoo.com

RESUMEN

Se estudió la interacción farmacológica de la combinación entre Colistina, Amoxicilina y el Complejo Lincomicina-Espectinomicina. Con este propósito se utilizó un método de desafío in Vitro. Los resultados se utilizaron para calcular su interacción utilizando la representación gráfica conocida como ISOBLOGRAMA. Se utilizaron las sales puras de Colistina, Amoxicilina y el Complejo Lincomicina-Espectinomicina las cuales fueron obtenidas del fabricante del producto. Se utilizó el método de bioensayo en pozas de agar. Para cuantificar los resultados se tomaron los siguientes criterios: Un efecto de sinergia se definió cuando el efecto real/teórico (FME) era mayor que 1. El efecto aditivo se definió cuando el FME era igual que 1. Y el efecto de antagonismo se definió cuando el efecto observado era menor que 1. El mejor efecto de uno de los antibióticos cuando se utilizaba por si solo. El área entre el antagonismo y el efecto aditivo se definió como la zona de indiferencia. Al estudiar la interacción entre Colistina, Amoxicilina y el Complejo Lincomicina-Espectinomicina se observó que la mejor FME de esta combinación antibiótica fue de 1: 2.5: 2.5. Pero cuando la proporción de la concentración entre los antibióticos era de 1: 4 el efecto de sinergia se consideró asimismo adecuado. En consecuencia se puede postular que el uso de esta combinación de Colistina, Amoxicilina y el Complejo Lincomicina-Espectinomicina, establecen entre si un efecto sinérgico y puede ser recomendada en porcinos como preiniciador y en aves para el tratamiento de las infecciones por los gérmenes Gram + y Gram- y otros agentes infecciosos sensibles a la formula.

Palabras clave: isobologram, colistina amoxicilina, complejo lincomicina-espectinomicina.

RESUMO

Foi estudada a interação farmacológica da combinação de Colistina, Amoxicilina e o complexo Lincomycin-Espectinomycin. Um método de desafio in vitro foi utilizado para este fim. Os resultados foram utilizados para calcular sua interação utilizando a representação gráfica conhecida como ISOBLOGRAM. Os sais puros de Colistin, Amoxicilina e Lincomycin-Espectinomycin Complex foram utilizados e obtidos junto ao fabricante do produto. O método do bioensaio de ágar foi utilizado. Os seguintes critérios foram usados para quantificar os resultados: Um efeito sinérgico foi definido quando o efeito real/teórico (SMEF) foi maior que 1. O efeito aditivo foi definido quando o SMEF foi igual a 1. A área entre o antagonismo e o efeito aditivo foi definida como a zona de indiferença. Ao estudar a interação entre Colistina, Amoxicilina e Complexo Lincomicina-

Espectinomicina, foi observado que o melhor SMF desta combinação antibiótica era 1: 2,5: 2,5. Mas quando a razão de concentração entre os antibióticos era 1: 4, o efeito sinérgico também foi considerado adequado. Consequentemente, pode-se postular que o uso desta combinação de Colistina, Amoxicilina e Complexo Lincomicina-Espectinomicina, estabelece um efeito sinérgico entre eles e pode ser recomendado em suínos como pré-iniciador e em aves para o tratamento de infecções por Gram + e Gram- germes e outros agentes infecciosos sensíveis à fórmula.

Palavras-chave: isoblograma, colistina amoxicilina, complexo lincomicina-espectinomicina.

1 INTRODUCCIÓN

El desarrollo y la formulación de nuevos fármacos antimicrobianos no puede seguir el ritmo de la aparición de patógenos causantes de síndromes infecciosos conocidos o nuevos. Las enfermedades bacterianas infecciosas muestran una creciente resistencia a los antibióticos y son un grave problema sanitario mundial. En el pasado, la eficacia antibacteriana contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas se conseguía mediante el uso de antibióticos β -lactámicos como el imipenem y la cefepima, así como de agentes antibacterianos fluoroquinolónicos como el clorhidrato de levofloxacina (Feng Et all. 2014).

En estudios previos se ha demostrado que, cuando se coadministran dos o más antibióticos tradicionales para tratar una infección, los efectos terapéuticos mejoran significativamente (Safdar et all, 2004). Se han combinado con bacteriófagos para aumentar el potencial anti infeccioso de bacterias altamente resistentes a los antibacterianos tradicionales (Aghae et all. 2021, Mu et All. 2021).

La nanomedicina como opción adyuvante de los antibióticos, utilizando nanopartículas diferentes se han reportado como eficientes para complementar la acción anti infecciosa de los antibióticos como tetraciclinas, neomicina y penicilinas (McShan et all. 2015, FuentesHernández 2021).

En este estudio isoblográfico se incluyen la Colistina, Amoxicilina y el Complejo Lincomicina-Espectinomicina.

Se incluyen minirevisiones de los fármacos estudiados.

COLISTINA (Mini review)

La Polimixina B y la Colistina (llamada también Polimixina E o antibiótico antiguo) son las únicas dos Polimixina utilizadas clínicamente. El metanosulfonato de Colistina (CMS) para uso parenteral y en terapia en aerosol; y la Colistina Sulfato para uso oral y tópico. Sus características antibacterianas hacen de la Colistina especial. En medicina veterinaria se usa de preferencia el sulfato de colistina.

Una unidad de Colistina se refiere a la concentración de Colistina que inhibe el crecimiento de *E. coli* 95 I.S.M en un mL de caldo a pH 7.2. A la Colistina base pura se le ha asignado una potencia de 1000 ug de actividad por mg (miligramo), es decir 30.000 UI/mg. La potencia teórica del sulfato de Colistina es de 800 ug de actividad base por mg (24.000 UI/mg) (EMEA 2002). De acuerdo con Martindale, la potencia del Sulfato de Colistina no puede ser inferior a 19000 UI/mg calculada con respecto a la sustancia seca.

La colistina no se absorbe por vía oral y para infecciones sistémicas se necesita aplicar parenteral.

El mecanismo de acción de la colistina está relacionado con su capacidad de unión a los liposacáridos (LPS) lo que provoca desarreglos en la permeabilidad de la membrana y la muerte del microbio. En producción porcina se utiliza para problemas causados por *Escherichia coli* y debido a esto se utiliza como terapéutico, profiláctico.

La Colistina tiene un espectro reducido limitado a las bacterias Gram negativas; esto porque las bacterias Gram positivas no tienen polisacáridos (LPS) en su membrana lo que las hace resistentes a las Polimixina.

Inicialmente la Colistina se une a los LPS y en especial al lípido A, componente clave de los LPS, para esto por interacción electrostática entre los residuos de la Colistina y los grupos fosfato con carga negativa del lípido A que es el elemento clave que controla la permeabilidad de la bacteria. También la Colistina desplaza en forma competitiva los cationes de calcio (Ca^{2+}) y del magnesio (Mg^{2+}) que estabilizan los LPS, provocando su desequilibrio.

La Colistina provoca una expansión de la parte exterior de la membrana, insertándose en su terminal hidrofóbica de la cadena ácido graso del segmento D-Leu6-Leu7 en el exterior de la membrana celular.

Las acciones de la Colistina explican por qué hace sinergia con otros antibióticos, como son los antibióticos hidrofílicos como la rifampicina, vancomicina, meropenem, β -lactámicos, tigeiclina y gentamicina.

La Colistina destruye la integridad física de la bicapa fosfolípida del interior de la membrana adelgazándola y obstruyendo la inter fase de las cabezas hidrofílicas de las cadenas ácidos grasos.

Los efectos de la Colistina dan lugar a la lisis intramembrana y los contenidos intracelulares se escapan produciendo la muerte de la bacteria. Después de la administración oral se ha reportado que las concentraciones de Colistina son muy bajas en la circulación de los porcinos lo que permite respaldar el tiempo de retiro cuando se administra por vía oral. La EMEA ha establecido que los MRLs en porcinos es de 150, 150, 150 y 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en músculo, hígado, grasa y riñón respectivamente.

En cerdos la Colistina se recomienda para el tratamiento de infecciones digestivas causadas por Enterobacterias sobre todo *E. coli*. En el destete también es útil, y además en forma no recetada también se usa para enfermedades respiratorias.

Por lo general en unidades de producción intensiva para porcinos la forma de administración es oral.

En infecciones respiratorias caninas se ha utilizado en dosis únicas de 150 mg en perros cuyo peso fluctúa entre 18 a 25 kg.

En conejos con diarrea por *E. coli* la colistina es de elección, sin afectar las poblaciones de lactobacilos a nivel ileal y cecal. Dosificando a razón de 60 a 80 ppm durante 5 a 7 días y con cero días de retiro.

TERAPIA COMBINADA CON COLISTINA

Se ha combinado con eficiencia con β -lactámicos, ampicilina, novobiocina, ácido fusídico eritromicina, sulfas, trimetoprim y amoxicilina. A estas combinaciones se les ha adicionado sulfato de Zinc ($ZnSO_4$) añadido además de bacitracina y oxitetraciclina disminuyendo la cantidad de gérmenes en un test de muestras fecales en animales destetados. Muy útil también en casos de síntomas de artritis sola o con meningitis en el síndrome postdestete.

La Colistina con amoxicilina establecen una sinergia positiva contra *E. coli* de origen aviar sin antagonizarse.

Se utiliza la Colistina con tilosina en diarreas de lechones.

La Colistina con fosfomicina ha dado buenos resultados en humanos con tratamientos de 7 a 14 días.

La combinación de FM (8 g cada 8 h) más AMK (15 mg/kg una vez al día) y FM (8 g cada 8 h) más COL (75,000 UI/kg cada 12 h) fueron efectivos para maximizar la eliminación bacteriana y la supresión aparición de resistencia.

RESIDUOS

En cerdos, alimentados con alimento con Colistina equivalente a 100.000 UI/Kg (3.33 mg) de Colistina al día, por 7 días consecutivos, no se encontraron residuos, en los tejidos, al analizarlos estuvieron por debajo del límite de cuantificación. En otro estudio, con una dosis mayor, 114.000 UI/Kg, por 15 días consecutivos, mostraron resultados similares.

En pollos con dosis de 100.000 UI/Kg, por 5 días, en el alimento no se encontraron concentraciones detectables en los tejidos. Similares resultados se observaron con 114.000 UI/Kg por 15 días.

No se detectan residuos en huevo de aves ponedoras, suministrando el antibiótico en el agua de bebida. Se encuentran residuos en huevos, cuando el antibiótico es administrado por aplicación intramuscular. En aves, a las que les administro Colistina a razón de 114.000 UI/Kg por 15 días y cuyos huevos se recogieron y analizaron, hasta por 10 días después de finalizado el tratamiento, no mostraron concentraciones detectables de Colistina.

DOSIS

Las dosis varían entre los productos y las especies pero generalmente la dosis diaria recomendada de sulfato de Colistina es de 75.000 UI/Kg en aves y de 100.000 UI/Kg en cerdos, terneros y conejos. (Frielander l & Arnold d, 2006); estas dosis corresponden a un promedio de 3.75-5 mg/kg de peso vivo.

La Colistina puede ser administrada en la leche, en el agua, en el alimento o en inyección. Generalmente en el agua es administrada a razón de 25-50 mg/litro. En el alimento la dosis recomendada varía entre 100 a 200 ppm. A través del alimento la Colistina se usa en el control y tratamiento de afecciones entéricas a razón de 80-100ppm (80-100 gramos/tonelada) por periodos de 1 semana. En casos agudos, y a criterio del MVZ, se puede utilizar 200 ppm por 7 días.

USOS

La colistina es usada para el control y tratamiento de enfermedades, especialmente a nivel gastrointestinal, producidos por las bacterias Gram negativas, especialmente *E. Coli* y *Salmonella* (EMEA 2002).

En los seres humanos la Colistina se usa para el tratamiento de *Pseudomona aeruginosa*.

AMOXICILINA (Mini review)

Es una amino-penicilina que también se le conoce como p-hidroxiampicilina o BRL 2333, esta es mejor como opción que la ampicilina su actividad es menor contra *Shiguella*. Es más resistente al pH ácido del estómago que la penicilina y con una vida media biológica de 17 horas. En las bacterias susceptibles afecta la integridad de la pared celular bloqueando la formación continua de la pared celular en la cual inhibe las enzimas relacionadas con las proteínas conjugadoras de proteínas. Su acción bactericida en tiempo depende del momento en que excede la MIC para atacar a las bacterias susceptibles. En porcinos es muy utilizada para el tratamiento y control de infecciones sistémicas y septicémicas (Burgh & Sperling,2018)

Es útil en enfermedades de gatos, perros, pichones, caballos, gallinas, porcinos, cabras, ovejas, becerros, rumiantes y ganado en general. En perros y gatos la amoxicilina se utiliza contra infecciones respiratorias, urinarias y en heridas de tejidos blandos infectadas por bacterias Gram+ y Gram-. En aves se utiliza para el tratamiento de infecciones susceptibles del tracto gastrointestinal, urogenital y respiratorio. (APVMA, 2007).

En cerdos se utiliza sobre todo para atacar infecciones respiratorias con énfasis en aquellas en las que interviene *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* y *Pasteurella multocida*. Asimismo para atacar a *E. coli* y *Streptococcus* en el tracto urinario.

En ovejas es útil en enfermedades respiratorias neumónicas provocadas por *Pasteurella spp.*, y *Haemophilus spp.* En cabras útil contra infecciones del tracto respiratorio en las que intervienen bacterias tales como *Mannheimia haemolytica*, *P. multocida*, *H. somnus*, pero no recomendable contra *S. aureus*. En becerros pre-ruminales es útil en enteritis bacterianas por *E. coli*, y en vacas es útil en las infecciones respiratorias, fiebre de embarque y neumonías por *P. multocida*, *M. haemolytica ssp*, *estreptococos spp*, *Estafilococos spp*, asimismo útil en pododermatitis por *Fusarium necrophorum*. En vacas en lactación se administra por vía intramamaria de trihidrato amoxicilina con 62.5 mg de amoxicilina en cada jeringa en cada cuarto infectado.

Se recomienda para el tratamiento de la sobreproducción bacteriana intestinal en perro utilizando dosis totales de 20 mg/kg dos veces al día.

Administrándola en la presentación pediátrica para humanos se usa la amoxicilina en gatos lactantes para prevenirlos contra infecciones del neonato por *estreptococos*. Administrándola cada 12 horas por 5 días. Cuando los gatitos se enferman al nacer, es muy difícil que sobrevivan, y se debe tomar una acción preventiva con los que sobreviven. Combinada con gentamicina produce un efecto sinérgico de consideración.

ABSORCIÓN

En perros y gatos amoxicilina + clavulanato se mantienen estables en pH estomacal después de su aplicación oral.

En becerras de 2 semanas de edad con clavulanato en dosis de 10 a 20 mg/kg se absorbe en un 34 a 35%. En becerras de 6 semanas de edad la absorción oral es más difícil y es probable que no desarrollen concentraciones séricas apropiadas.

En caballos la administración oral de amoxicilina solo logra un 10% de absorción en animales adultos.

En perros la disponibilidad sistémica es de 60% 70%, su absorción es buena aún en presencia de alimento.

DOSIS

En especies de producción para el consumo humano, se utiliza el trihidrato amoxicilina por vía oral en suspensión para lechones menores de 4.5 kg dosis de 40 mg dos veces al día. En polvo soluble se recomiendan 400 mg/45.5 kg dos veces al día en ruminantes pre-ruminales, ya sea en toma directa o mezclada en la leche. Bolos de 400 mg de amoxicilina para becerros pre-ruminales de hasta 45.5 kg. En polvo estéril se usa en suspensión para dosificar a razón de 6.6 – 11 mg/kg una vez al día, para administración intramuscular o subcutánea en ganado bovino.

En ovejas se usa en suspensión estéril de 50 mg/mL en dosis de 7 mg/kg una vez al día. En fórmula LA con 160 mg/mL para aplicación intramuscular en dosis de 15 mg/kg cada tercer día; y en suspensión de 200 mg/mL en dosis de 1 mL/20 kg para bovinos, ovejas y porcinos.

BOVINOS: 10 mg/kg. Cada 24 horas por vía intramuscular profunda, en infecciones respiratorias aplicar cada 12 horas.

CABALLOS: En infecciones respiratorias 20 a 30 mg/kg. Por vía oral cada 6 horas, o intramuscular usando la sal trihidrato 20 mg/k cada 12 horas.

AVES: Para la mayoría de las aves 150 a 175 mg/kg. Por vía oral una o dos veces al día. En vacas lecheras el trihidrato amoxicilina en suspensión al 20% se absorbe mejor aplicada en la tabla del cuello y hombro más que cuando aplicada en subcutánea.

PERROS: 20 – 30 mg/kg/oral/8 – 12 horas.

PORCINOS: El uso de la amoxicilina mezclada en el alimento: Esta acción presenta dos ventajas: Se pueden tratar grandes cantidades de porcinos con un mínimo de mano de obra.

En tratamientos de varios días las posibilidades de que en algunos no se logre la medicación adecuada es poco probable. Pero en ocasiones el tiempo de reacción puede tardar varios días para ejercer efecto, debido a que la infección se detecta y la medicación tiene que programarse para vaciar de inmediato los alimentadores y rellenarlos con la alimentación medicada, lo cual lleva tiempo. Asimismo la ingestión de alimento medicado puede ser menor en animales enfermos y la dosis necesaria no llega a consumirse. Es importante que el medico clínico vigile la posibilidad de disbiosis intestinal en los animales tratados con amoxicilina por vía oral, sobre todo en lechones.

Se estableció que es aceptable 42µg para una persona de 60 kg.

LINCOMICINA (Minireview)

Lo produce el *Streptomyces lincolnensis*. Es hidrosoluble y estable en ácidos. La sal comercial es el monohidrato clorhidrato, tiene poco olor y un pH de 7.6. La solución inyectable tiene un pH de 3 a 5.5 presentando un color ligeramente amarillo.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Actúa in vitro en contra de *Diplococcus*, *Bacillus antracis*, *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* y *Staphylococcus*. Es efectivo contra *Mycoplasma*, *Erysepelotrix*, *Clostridium perfringes* y *tetani*. Puede atacar a *Fusobacterium*, *Peptoestreptococos*, *Actinomices* y *Peptococos*.

MECANISMO DE ACCIÓN

Parecido al de la clindamicina, se une a la unidad ribosómica 50S y suprime la formación de proteínas bacterianas. Quizás inhiba el alargamiento de la cadena peptídica. Es primariamente bacteriostático pero puede ser bactericida dependiendo de la concentración.

RESISTENCIA

Es fácil de producir y presenta resistencia cruzada con la eritromicina y sus congéneres.

ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION

En el intestino se absorbe en parte, pero la clindamicina se absorbe con más rapidez, la clindamicina es derivado sintético de la lindamicina. La aplicación intramuscular produce concentraciones máximas en 30 minutos y su actividad dura de seis a ocho horas. Se distribuye bien en todos los tejidos, incluso en la glándula mamaria y placenta. No atraviesa la barrera cerebral; en estados inflamatorios (meningitis) alcanza una concentración de 40% relacionada con la concentración plasmática, con duración de seis a ocho horas.

En el perro, las principales vías de excreción de una dosis oral de Lincomicina y lindamicina son bilis (77%) y orina (14%). Penetra el tejido óseo, lo que lo transforma en el de elección en casos de osteomielitis. Debido a su muy baja toxicidad, se tolera bien la administración continua de 300 mg/kg./día durante varios meses. La Lincomicina puede pasar sin sufrir cambio alguno al través de la bilis y de las heces.

En porcinos una dosis oral presenta una excreción de 11 a 21 % en la orina. En aves medicadas por 7 días con Lincomicina mostraron que las excretas contenían hasta 80% de Lincomicina.

PREPARADOS

El clorhidrato de Lincomicina, en pastillas, jarabe o solución inyectable se llama lincocin.

USOS

Se emplea como coadyuvante contra la micoplasmosis aviaria. En pollo de engorda se ha utilizado para mejorar ganancia de peso y para el tratamiento de la necrosis entérica. En aves de engorda, suspender su medicación 48 horas antes que se sacrifiquen; no se usa en gallinas ponedoras.

A pesar que no se observó actividad microbiológica en sangre cuando se medicaban gallinas por medio de agua de bebida, usando Lincomicina o Lincomicina/Espectinomicina, estos antibióticos fueron efectivos para aves experimentalmente infectados con colibacilosis. Efecto que puede ser causado por un metabolito o por un producto de degradación de la Espectinomicina, el cual llega hasta el sitio de la infección en el tracto respiratorio interfiriendo con la capacidad de adherencia de las bacterias. (Goren E, de Jong W A, & P. Doornenbal P. 1988)

La Lincomicina se ha utilizado combinada con Espectinomicina para actuar como uno solo en algunas premezclas anti-infecciosas.

COMPLEJO LINCOMICINA-ESPECTINOMICINA Minireview

Esta combinación se discute como un complejo y se ha utilizado en muchos Países como tal.

Para uso en porcinos y aves existen varias fórmulas farmacéuticas para administración oral vía agua de bebida o como premezcla en alimentos (EMEA/V/A/088).

En polvo para administrar en el agua de bebida para porcinos en diferentes fases de crecimiento, conteniendo 222 mg de Lincomicina/g y 444.7 mg de Espectinomicina/g, polvo para usar en el agua para cerdos y pollos, que contienen 222 mg de Lincomicina / g y 444.7 mg de Espectinomicina / Complejo que se aprueba por la EMEA en julio de 2014 C (2014)5053 was issued on 11 July 2014.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/LincoSpectin_100_and_associated_names/vet_referral_000097.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

PORCINOS: Usado para el tratamiento metafilaxico de la enteropatía (ileitis) proliferativa porcina causado por *Lawsonia intracellularis* y contra los patógenos que se asocian (*Escherichia coli*) susceptibles a Lincomicina.

Obvio es que se debe constatar la presencia de la enfermedad antes de utilizar este complejo Lincomicina-Espectinomicina.

GALLINAS: El complejo es útil para el tratamiento metafiláctico de la enfermedad crónica respiratoria (CRD) causadas por *Mycoplasma gallisepticum* asociada con *Escherichia coli* susceptibles al complejo Lincomicina-Espectinomicina y asimismo asociada con una baja mortalidad.

Antes de medicar con este complejo antibiótico se debe constatar la presencia de la enfermedad (.Goren, de Jong & Doornenbal 1988)

DOSIS

PORCINOS: 3.33 mg Lincomicina y 6.67 mg Espectinomicina/kg /día, por 7 días.

GALLINAS: 16.65 mg Lincomicina y 33.35 mg Espectinomicina/kg /día, por 7 días.

REACCIONES ADVERSAS

Se considera que las lincosamidas deben contraindicarse en conejos, hámster, cuyos, caballos y rumiantes porque desarrollan problemas gastrointestinales severos, y puede llegar a la muerte. En el perro y el gato se ha observado que después de la administración de lincosamidas se precipita una gastroenteritis, dando lugar a vómito, a veces diarrea sanguinolenta en perros. Cuando se administra intramuscular produce dolor en la inyección, y se ha reportado casos de hipotensión y paro respiratoria después de su administración intravenosa.

INTERACCIONES

El caolín disminuye la absorción de la Lincomicina hasta en un 90%. La Lincomicina posee capacidad de bloqueo neuromuscular propia y por tal motivo se debe utilizar con cuidado cuando el paciente esté o vaya a recibir un relajante muscular.

DOSIS LINCOMICINA

PERROS Y GATOS: En el perro y el gato, 20 mg/kg. Cada 12 horas por vía oral; por vía intramuscular y subcutánea, 20 mg/kg. Una vez al día.

PORCINOS: Se recomienda una dosis de 4 a 10 mg/kg. Por vía intramuscular cada 24 horas. En aves 2 g/Ton en el alimento.

ESPECTINOMICINA (Minireview)

Es un antibiótico aminociclitólico producido por una cepa de *Streptomyces spectabilis*, el *Streptomyces flavopersicus*. Su base y sus sales son muy solubles en agua lo que le permite buena estabilidad en solución, es insoluble en alcohol. Tiene un pH de 7 y de 8.7 Se ha utilizado en los lechones no mayores de 4 semanas por vía oral. En perros se ha aplicado por la vía oral e intramuscular y asimismo también se ha usado en las aves por vía subcutánea.

MECANISMO DE ACCION

Es un inhibidor de la síntesis proteica porque interactúa con la unidad sub-ribosómica 30S por mecanismos todavía no bien conocidos. Por lo general ejerce un efecto bacteriostático pero puede ser bactericida para algunas especies como la *Neisseria*. Posee la desventaja porque produce resistencia bacteriana con facilidad. La resistencia puede ser relativa o absoluta, sin embargo ambas se realizan por inactivaciones enzimáticas mediadas por plásmidos.

USOS

La Lincomicina se ha utilizado combinada con Espectinomicina para actuar como uno solo en algunas premezclas anti-infecciosas.

ABSORCION METABOLISMO Y EXCRECION

Al administrarlo por la vía oral su absorción es muy limitada (7%), pero cuando se administra por vía intramuscular o subcutánea su absorción es rápida logrando niveles máximos en una hora. Al llegar a la sangre su unión a las proteínas plásticas es baja. Pasa a los tejidos con dificultad y se obtienen bajas concentraciones en saliva y en moco faríngeo por lo que es poco útil para infecciones sensibles del tracto respiratorio superior. Se excreta en una gran parte por vía renal en forma activa por filtración glomerular.

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Se considera que es de amplio espectro, ataca a gérmenes Gram positivos y Gram negativos a *Vibrio* y *Mycoplasma*. En medicina humana se utiliza contra *Gonococos*. Es poco efectivo contra la mayoría de los anaerobios, *Pseudomona*, *Clamidia* y *Treponema*. Es menos nefrotóxico y ototóxico que los demás antibióticos aminociclitólicos, se desconoce su potencial embriotóxico.

EFECTOS ADVERSOS

Cuando se utiliza en forma correcta es difícil provocar efectos adversos, tal parece que este antibiótico produce menos efectos adversos que los demás aminociclitólicos, pero poco se sabe con relación a sus efectos tóxicos después de su aplicación crónica, puede producir bloqueo neuromuscular, este se puede contrarrestar con la aplicación de calcio por vía parenteral. En pacientes humanos se ha reportado que produce dolor en el sitio de la inyección, aumento del BUN, fosfatasa alcalina, y de la SGPT, disminuye la hemoglobina, el hematocrito y el aclaramiento de la creatinina con una disminución en la producción de orina. En pavipollos dosis de 90 mg produjeron ataxia transitoria.

INTERACCIONES

Existe información de que la Espectinomicina se antagoniza con el cloranfenicol y la tetraciclina.

DOSIS

PERROS Y GATOS: 5 a 10 mg/kg Intramuscular cada 12 horas.

BOVINOS: 33 mg/kg Subcutáneo cada 8 horas para el tratamiento de la bronconeumonía y de la neumonía fibrinosa. También se recomienda a razón de 22 a 40 mg/kg Intramuscular dos veces al día.

CABALLOS: 20 mg/kg Intramuscular dos veces al día. En neumonía cada 8 horas.

PORCINOS: En el caso de enteritis bacteriana como la diarrea blanca en lechoncitos, asociada con *E. coli* 50 mg/5 kg de alimento. 10 mg/kg cada 12 horas.

AVES: En la aerosaculitis de los pavipollos de 1 a 3 días de edad, asociada con *M. meleagridis* o en enfermedad respiratoria crónica asociada con *E. coli*, inyéctese 0.1 ml o 10 mg, en la base del cuello. Para controlar y disminuir la mortalidad en infecciones producidas por *M. synoviae*, *S. typhimurium*, *S. infantis* y *E. coli* en pollitos recién nacidos, dilúyase la inyección con solución salina hasta una concentración de 2.5 a 5 mg/0.2 ml para inyección subcutánea. Para prevenir y controlar la infección crónica respiratoria asociada con *Mycoplasma gallisepticum* en pollo de engorda adminístrese en el agua de bebida en una concentración de 2 g/4 litros de agua. Para la sinovitis infecciosa asociada con *Mycoplasma synoviae* en pollo de engorda adminístrese en el agua de bebida en una concentración de 1 gramo/4 litros. Para mejorar la conversión alimenticia en pollo de engorda en piso adminístrese en el agua de bebida en una concentración de 0.5 gramos/4 litros.

Para estudiar la interacción de dos o más agentes antimicrobianos en la actualidad existe la metodología tanto de laboratorio (Bennet y Cols 1966) y asimismo de gráficos (King, 1981; Hamilton, 1985; Rahal, 1978) que permiten establecer las tendencias antimicrobianas de los antibióticos, solos o en combinación

OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO ES: investigar la interacción antibiótica de la combinación de colistina, amoxicilina y el complejo Lincomicina-Espectinomicina http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/LincoSpectin_100_and_associated_names/vet_referral_000097.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

2 MATERIAL Y MÉTODOS

Medicamentos: La Colistina, Amoxicilina y el complejo Lincomicina-Espectinomicina (COMPLEJO LE) en sus sales puras fueron obtenidas de VIMIFOS S.A. DE C.V. Mexico

Las pruebas In Vitro se llevaron a cabo de acuerdo con el National Committee for Clinical Laboratory Standards de los Estados Unidos de Norteamérica. Y adaptado y modificado de acuerdo con la metodología sugerida por Bennet y Cols. (1966). Las suspensiones de *B. subtilis* se realizaron añadiendo el contenido de dos ampulas de suspensión de esporas de *Bacillus subtilis* (DIFCO) en 100 ml de solución salina normal estéril y 2.5 ml de una solución que contiene 0.3825 de fosfato potásico dibásico y 0.0833 g de fosfato potásico monobásico para que el pH de la solución de *B. subtilis* tenga un valor de 7.0.

Los estándares de los antibióticos probados fueron desecados al vacío por un mínimo de 48 horas para después pesarlos cuidadosamente y añadidos a una solución para lograr una concentración de 1000 µg/ml. Concentración que funciona como solución madre de la cual se hacen las diluciones correspondientes para las pruebas In Vitro.

El efecto de la combinación de fue analizado haciendo diluciones seriales de los tres agentes antimicrobianos, los cuales fueron mezclados de tal manera que cada hilera y columna estuvieran formadas por una cantidad fija de un agente y cantidades crecientes del otro antimicrobiano. En relación a la mezcla del Complejo Lincomicina-Espectinomicina será de aquí en adelante referidos como **COMPLEJO LE** y se mezclaran las dos sustancias en una sola para hacer la prueba de interacción correspondiente. Los rangos de concentración utilizados se basaron en las MIC obtenidas los agentes anti infecciosos utilizados y las bacterias usadas como prueba. Las diluciones cubrieron 4 x MIC (acción antagónica) y 0.25 x MIC (acción sinérgica): Alícuotas de 75 µL de bacterias (c. 1×10^6 cfu/mL) y de 75 µL de cada antibiótico fueron añadidos a cada

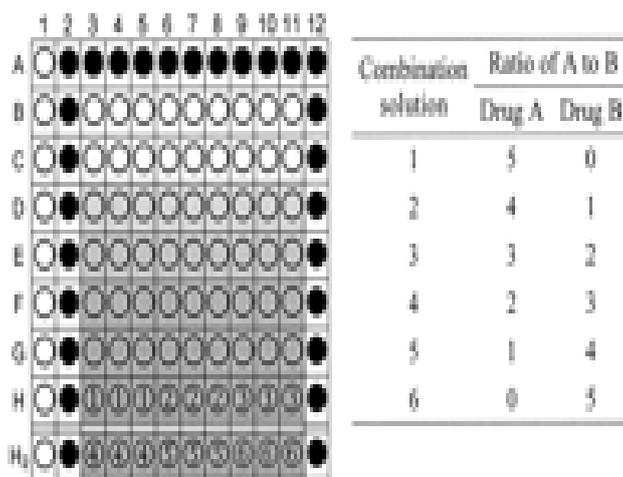
placa de microtitulación. Como controles, en cada placa se determinó el MIC de cada antibiótico solo y de sus combinaciones.

Las placas fueron incubadas durante la noche a 37°C y el crecimiento bacteriano se inspeccionó visualmente para luego confirmar su concentración con fotómetro (Bausch & Lomb) a una densidad óptima de 540 nm.

Los resultados fueron cotejados y los casos en los cuales se observaron tendencias de sinergia, se recurrió a la representación gráfica de los cambios en MIC y observar su tendencia con los isobologramas resultantes.

3 RESULTADOS Y DISCUSION

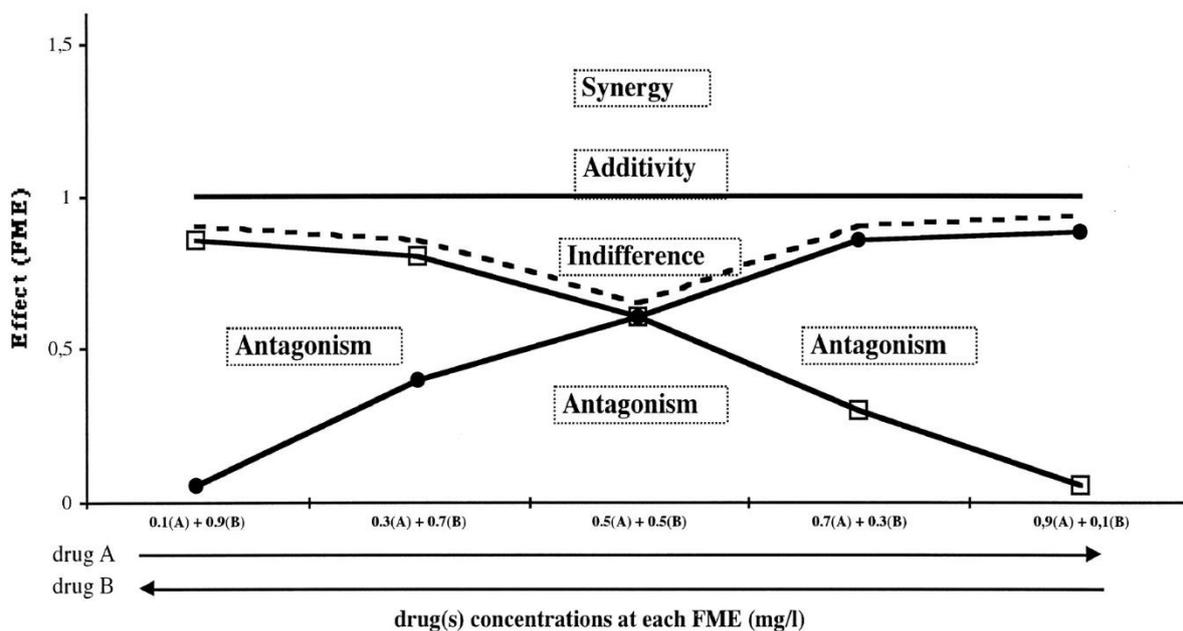
En la figura 1 siguiente, se puede observar el arreglo experimental para estudiar las propiedades antibióticas de Colistina + Amoxicilina con el Complejo LS; este representa una placa de agar con 96 pozas en las cuales se depositan los gérmenes de referencia y las diferentes concentraciones de Colistina, Amoxicilina y el Complejo LS de los cuales se prepararon seis soluciones. Las pozas sin color o claras son las que funcionaron como controles (sin antibiótico y sin bacterias), las pozas oscuras funcionaron como controles para las bacterias (sin antibiótico 0% inhibición del crecimiento) y las pozas etiquetadas del 1 al 6 funcionaron como pozas medicadas para seis combinaciones de las diluciones de Colistina, Amoxicilina en triplicado, mientras que las pozas de la hilera H recibieron la concentración mas alta de combinación de la combinación COMPLEJO LS. Se hicieron dos placas con 96 pozas en las cuales la hilera H2 representa las soluciones 4 a 6 de la segunda placa de agar con 96 pozas.



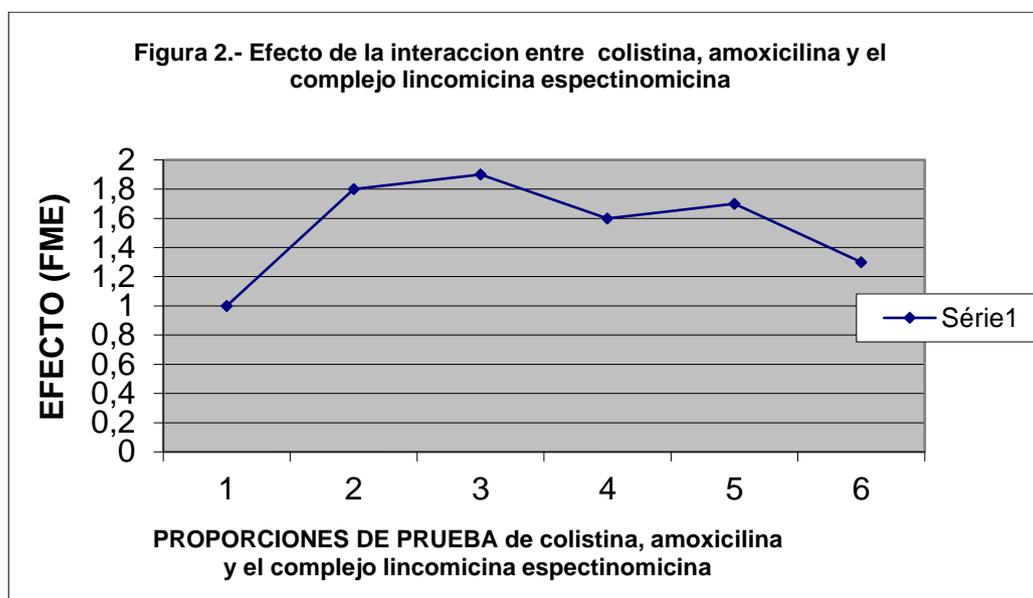
En las combinaciones de antibióticos las proporciones utilizadas en A corresponden a COLISTINA, AMOXICILINA mientras que B corresponde al COMPLEJO LS. Estos resultados se pueden observar en el siguiente cuadro: Cuadro 1 Los valores de la representación gráfica de los cambios en MIC y observar su tendencia con los isobologramas resultantes en una combinación en las soluciones con las proporciones mencionadas.

Solución	proporción de A con B		Valor de MIC
	Antibiótico A	Antibiótico B	
	COMPLEJO LS	COLISTINA AMOXICILINA	
1	5	0	1.0
2	4	1	1.9
3	3	2	1.8
4	2	3	1.8
5	1	4	1.7
6	0	5	1.0

La grafica de nuestros resultados se realizó de acuerdo al siguiente esquema (Desbiolles y Cols. 2000).



Cuando se aplican los resultados correspondientes observados en el cuadro 1 la gráfica resultante es como se puede observar en la figura 2, y en la cual se pueden observar las tendencias de las combinaciones en cuanto a las proporciones de los mismos utilizados en las pruebas de interacción.



Se puede argumentar que la vista de la gráfica no concuerda con lo expresado en la introducción, para esta interpretación se debe tomar en cuenta el efecto de las combinaciones antibióticas utilizadas de acuerdo al esquema que se presenta como referencia. (Desbiolles y Cols. 2000).

En este estudio se puede observar que existe una tendencia a la sinergia en todas las combinaciones, pero se hace aparente que la combinación 2 es la más representativa de una sinergia antibacteriana deseable. En esta combinación se utiliza la proporción de 4 a 1 para el COMPLEJO LS, COLISTINA y AMOXICILINA respectivamente. El resultado concuerdan con otros estudios parecidos con diferentes compuestos químicos y antibióticos (Ulvatne, 2001) en contra de *E. coli*.

En Función de los resultados obtenidos con este estudio se puede postular que cualquier combinación utilizada de COMPLEJO LS, COLISTINA y AMOXICILINA en las proporciones 4 y 1 son adecuadas para su uso en las enfermedades de los cerdos y aves producidas por gérmenes susceptibles a la combinación estudiada. Para finalmente concluir que la combinación de sulfas con trimetoprim en las proporciones de 1: 4, 2: 1 y 2.5: 1 de sulfas con trimetoprim son las que presentan el mejor efecto sinérgico. Aunque está bien establecido que el rango de combinaciones efectivas puede ser muy amplio en el caso de estas sustancias.

4 CONCLUSIONES

El estudio realizado con Colistina, Amoxicilina y el Complejo LS expresa una acción de sinergia entre los antibióticos estudiados, y debe hacerse notar que el Complejo Lincomicina-Espectinomicina se trabajó como uno solo por así considerarlo adecuado y recomendado por instituciones internacionales.

REFERENCIAS

Aghaee, B.L.; Khan Mirzaei, M.; Alikhani, M.Y.; Mojtahedi, A.; Maurice, C.F. 2021. Improving the Inhibitory Effect of Phages against *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from a Burn Patient Using a Combination of Phages and Antibiotics. *Viruses* 2021, 13, 334. <https://doi.org/10.3390/v13020334>

Bennet, J. V., Brodie J. L.; Benner, E. J., Kirby, W. M.M. 1966 Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. *App. Microbiol.* 14: 170 -177.

Burch DGS,D. Sperling S. 2018 Amoxicillin—current use in swine medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 41, 3 p. 356-368 <https://doi.org/10.1111/jvp.12482>

Desbiolles N, Piroth L., Lequeu C, Neuwirth C, Portier H, and Chavanet P. 2001. Fractional Maximal Effect Method for In Vitro Synergy between Amoxicillin and Ceftriaxone and between Vancomycin and Ceftriaxone against *Enterococcus faecalis* and Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45, 12. p. 3328-3333

Feng Q, Huang Y, Chen M, G. Li G, & Chen Y. 2015. Functional synergy of α -helical antimicrobial peptides and traditional antibiotics against Gram-negative and Gram-positive bacteria in vitro and in vivo. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* volume 34, pages197–204 DOI <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2219-3>

Fuentes, V. O. FARMACOLOGIA VETERINARIA ISBN 970-27-0165-1 Comisión Editorial de la Universidad de Guadalajara En actualización continúa 2020.

Fuentes-Hernández V. 2021. The treatment of metritis in dairy milk cows by using citric extracts adsorbed to a titanium nanoparticle (NANOCYT). *Braz J. Anim & Environm Research.* 4:4, 6517 - 625

Goren E, de Jong W A & P. Doornenbal P. 1988. Therapeutic efficacy of medicating drinking water with spectinomycin and lincomycin spectinomycin in experimental *Escherichia coli* infection in poultry, *Veterinary Quarterly*, 10:3, 191-197, DOI: 10.1080/01652176.1988.9694170

Hamilton-Miller, J. M. T. 1985. Rationalization of terminology and methodology in the study of antibiotic interaction. *J. Antimicrob. Chemother.* 15: 655-658.

King, T. C., D. Schlessinger, and D. J. Krogstad. 1981. The assesment of antimicrobial combinations. *Rev. Infect. Dis.* 3: 627-633.

Mu, A., McDonald, D., Jarmusch, A.K. et al. 2021 Assessment of the microbiome during bacteriophage therapy in combination with systemic antibiotics to treat a case of staphylococcal device infection. *Microbiome* 9, 92 <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01026-9>

McShan D, Zhang Y, Deng H, Ray P C & Yu H. 2015. Synergistic Antibacterial Effect of Silver Nanoparticles Combined with Ineffective Antibiotics on Drug Resistant *Salmonella typhimurium* DT104, *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 33:3, 369-384, DOI: 10.1080/10590501.2015.1055165

National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1994. Performance for antimicrobial susceptibility testing. Standard M100-S5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.

Rahal, J. J. 1978. Antibiotic combinations: the clinical relevance of synergy and antagonism. *Medicine* 57: 179-195.

Safdar N, Handelsman J, Maki DG (2004) Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 4:519–527

Ulvatne, H., Karoliussen, S., Stiberg, T., Rekdal, O., Svendsen, J. 2001. Short antibacterial peptides and erythromycin act synergically against *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2001) 48: 203-208