

PIROFLOX® PLUS

N° de Registro: Q-7833-186

Antibiótico

DESCRIPCIÓN:

PIROFLOX® PLUS es un producto que combina la acción de un antimicrobiano sintético de amplio espectro, así como, el efecto mucolítico y expectorante de la bromhexina, la cual produce un incremento sustancial de la enrofloxacin en vías respiratorias ayudando a controlar y tratar las enfermedades respiratorias cuyo microorganismos son susceptibles a la formula presentes en bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, caninos, equinos y aves.

FÓRMULA:

Cada 100 mL contiene:

Enrofloxacin	10 g
Bromhexina	0.5 g
Vehículo cbp	100 mL

La enrofloxacin se caracteriza por tener una buena actividad antimicrobiana, incluso contra microorganismos poco susceptibles o resistentes a otros antimicrobianos de uso común en los animales.

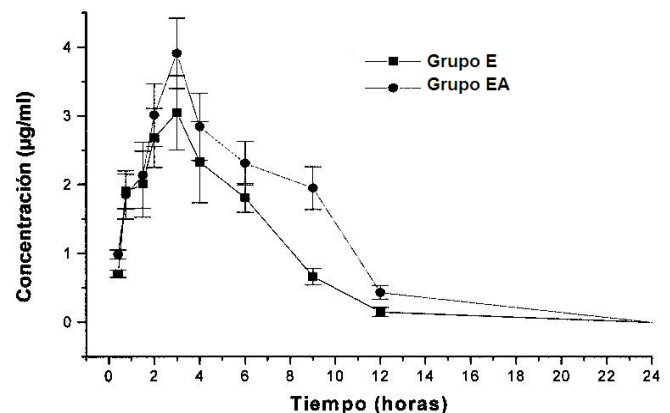
Tiene un excelente comportamiento farmacocinético, con fácil administración, absorción casi completa y una distribución tisular que garantiza concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) frente a los microorganismos causantes de la mayoría de las enfermedades en los animales. Su índice terapéutico es alto, y puede administrarse sin mayores problemas en terapias combinadas con otros medicamentos. Representa, sin lugar a dudas, una excelente herramienta para el manejo clínico en medicina veterinaria.

Por otro lado, la bromhexina es un derivado sintético de la vasicina¹ y su principal metabolito es el Ambrosoli que ha sido utilizado terapéuticamente en el

tratamiento de enfermedades pulmonares debido a sus propiedades mucolíticas, además que estimulan la liberación de sustancias surfactantes, normalizan la producción de moco y facilitan la expectoración desencadenando en la recuperación de la tos.

En estudios recientes, se han demostrado que la bromhexina posee una acción antioxidante y antiinflamatoria, que ha sido atribuida a su propiedad de inactivar radicales libres; así mismo, en estudios *in vitro* estimulan la liberación de citocinas, favoreciendo la quimiotaxis de neutrófilos e inhiben la absorción de sodio por parte del epitelio pulmonar. Además, se sabe que la adición de bromhexina al tratamiento con enrofloxacin permite una mayor difusión por parte del antibiótico al espacio pulmonar y a las secreciones traqueobronquiales mejorando la respuesta antibacteriana (Figura 1).

Figura 1. Relación de concentraciones sericas contra tiempo de enrofloxacin – Ambroxol (Grupo EA, 10 mg/kg) y enrofloxacin sola (Grupo E, 10 mg/kg) en pollos.



Fuente: Zamora y col. 2001

¹ planta asiática *Adhatoda vasica*



FICHA TÉCNICA

Antimicrobianos

Corroborando lo anterior, se ha evaluado la respuesta de diversos antibióticos combinados con un mucolítico (bromhexina o ambroxol) observando una respuesta más agresiva para el tratamiento de enfermedades respiratorias que las observadas con la aplicación del antibiótico únicamente. En este caso en particular, el cuadro 1 muestra las variables farmacéuticas encontradas en la combinación de un mucolítico (Ambroxol) junto a un antibiótico (Enrofloxacin) en comparación con la enrofloxacin sola.

Cuadro 1. Medias y desviaciones estándar de las variables farmacocinéticas para la combinación de enrofloxacin más Ambroxol en comparación al simple antibiótico a una dosis de 10 mg/kg en aves.

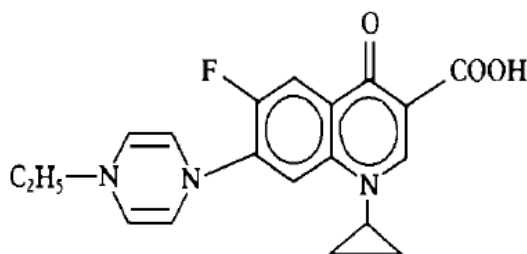
Variable	Enrofloxacin		Enrofloxacin + Bromhexina	
	Promedio	DE	Promedio	DE
K1/2 _{el} *	1.80	0.64	2.15	0.96
T _{max}	2.59	0.72	3.10	1.02
Cp _{max}	2.72	0.71	3.54	0.84
AUC *	19.23	2.35	28.29	2.21
AUCM *	99.95	5.63	165.31	8.9
RT *	5.19	1.02	6.21	0.89

* Variables farmacocinéticas con diferencia estadística significativa (P<0.05) por medio de ANOVA y Bonferroni t-test

K1/2_{el}=Constante de eliminación; T_{max}=Tiempo que se logra la concentración plasmática máxima; Cp_{max}=Concentración plasmática máxima; AUC=Área bajo la curva; AUCM=Área bajo la curva en un momento dado; RT=Tiempo de retención.

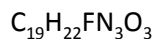
CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LA ENROFLOXACINA:

Es una fluorquinolona derivada del ácido nalidíxico, tiene un núcleo químico básico denominado "dihidroquinolina" o anillo 4-quinolónico.



Tiene un bajo peso molecular, lo cual favorece su penetración tisular. En su punto isoeléctrico tiene la menor solubilidad y la mayor lipofiliidad.

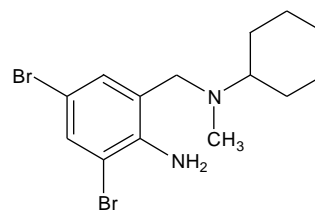
FÓRMULA QUÍMICA:



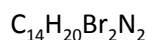
FÓRMULA MOLECULAR:

1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

Estructura química de la Bromhexina:



FÓRMULA QUÍMICA:



FÓRMULA MOLECULAR:

2 - Amino - 3, 5 - dibromo - N - cyclohexyl - N - methylbenzenemethanamine.

MECANISMO DE ACCIÓN:

PIROFLOX® PLUS inhibe la DNA girasa, enzima bacteriana involucrada en la mayoría de los procesos biológicos que comprometen al DNA, tales como la



transcripción, recombinación, replicación y reparación del mismo. La DNAgirasa es una Topoisomerasa tipo II, y es la única de su tipo capaz de introducir un súper-enrollamiento helicoidal negativo dentro de la molécula del DNA, desempeñando un rol crítico en el mantenimiento de la densidad genómica superhelicoidal. Además inhiben a la topoisomerasa IV, esencial en la segregación cromosómica de las células procariotas.

En algunas especies de bacterias, tales como la *E. coli*, el principal sitio de acción es la DNAgirasa mientras que en otras, como *S. aureus*, lo es la Topoisomerasa IV. Considerando que estas enzimas tienen funciones algo distintas, es probable que las bacterias difieran en sus respuestas de acuerdo a cuál sea el punto de acción.

El efecto expectorante se lleva acabo al incrementarse la proporción de la secreción serosa bronquial, mejorando el transporte mucoso, reduciendo la viscosidad del moco y activando el epitelio ciliado. En estudios clínicos han mostrado un efecto secretolítico y secretomotor en el área del tracto bronquial, que facilita la expectoración y alivia la tos. Esta acción se da principalmente por:

- Presentar una disminución de la tensión superficial;
- La alteración de las fuerzas de asociación intermolecular; y
- Por presentar una ruptura de las fuerzas de cohesión intramolecular.

FARMACOCINÉTICA:

PIROFLOX® PLUS tienen una buena absorción parenteral; tiempo de eliminación relativamente largo; volumen de distribución de 2 a 4 litros por kg y una excelente penetración tisular (incluyendo fagocitos); eliminándose fundamentalmente por excreción renal y metabolismo hepático. **PIROFLOX® PLUS** es fácil y rápidamente absorbido luego de la administración parenteral en terneros, cerdos, pollos y pavos, alcanzando concentraciones máximas dentro de los

0.5 a 2 horas; en cerdos la biodisponibilidad es mayor al 90%.

En bovinos, **PIROFLOX® PLUS** se absorbe luego de su administración subcutánea, con una biodisponibilidad mayor al 90 %. En vacas lecheras alcanzan concentraciones plasmáticas máximas (similares tanto para la vía SC como IM) dentro de las primeras 4 horas. En un ensayo la biodisponibilidad fue del 82 % luego de la administración IM, y del 100 % luego de la SC.

En ovinos la biodisponibilidad es rápida después de la inyección IM (biodisponibilidad mayor al 85 %). La concentración plasmática máxima es rápidamente alcanzada y permanece alta varias horas, superando las CMI para la mayoría de los patógenos.

Por su parte en pollos la biodisponibilidad es cercana al 60 % cuando se administra por vía oral. En conejos la biodisponibilidad es del 77 % para la administración SC.

En la mayoría de las especies animales el volumen de distribución **PIROFLOX® PLUS** es alto, siendo mucho mayor que el alcanzado por los betalactámicos y aminoglucósidos. Se concentra principalmente en saliva, secreción nasal; en mucosa, epitelio y secreción bronquial, así como en el hígado y en el tracto urinario. Penetran bien en el tejido pulmonar, fluido de revestimiento y macrófagos alveolares, resultando en concentraciones mayores a las séricas, llegando con mayor rapidez a la glándula mamaria.

En terneros, por ejemplo, se demostró la presencia del principio activo en todos los tejidos y fluidos muestreados, hallándose concentraciones mayores a las del suero (a la hora y después de 4 horas) en pulmones, riñones, hígado, corazón, nódulos linfáticos y pared intestinal. Luego de 12 horas de la aplicación las concentraciones permanecían más altas en los tejidos que en el suero, con los mayores valores en bilis y orina, y luego en orden decreciente, en hígado, riñones, corazón, pulmones y bazo. Las menores concentraciones se encontraron en cerebro.



Por otro lado, en cerdos es completamente disponible luego de la inyección IM, con una eliminación bastante lenta. Por la combinación con la bromhexina se encuentran niveles altos de enrofloxacin en mucosa nasal, septo nasal, pulmones, tejido linfático y músculo, así como en hígado y pared intestinal. Este comportamiento se observa en perros, gatos, conejos, pollos y pavos.

PIROFLOX® PLUS es eliminado del organismo principalmente por metabolismo hepático y excreción renal. Por lo general es parcialmente metabolizado en el hígado, y excretado en bilis y orina a altas concentraciones de droga activa (droga inalterada o metabolito activo). Las rutas metabólicas comunes de estos agentes son la dealquilación, glucuronización, oxidación, sulfoxidación, acetilación y ruptura del anillo piperazínico. En animales la excreción renal es variable, aunque ocurre filtración glomerular para la fracción no ligada, y también secreción tubular activa. La filtración glomerular y la secreción tubular permiten alcanzar altas concentraciones urinarias.

El porcentaje de eliminación a través de la bilis varía entre las especies. La eliminación transepitelial a través de la pared gastrointestinal genera altas concentraciones en sitios de colonización de bacterias patógenas, e indudablemente contribuye a la alta eficacia de este antimicrobiano a las enteritis bacterianas. Existen indicios de que puede ocurrir circulación enterohepática.

La enrofloxacin se metaboliza parcialmente a ciprofloxacina, la cual es responsable de una considerable parte de la actividad antimicrobiana. El efecto de primer paso hepático es bajo, aproximadamente del 7%. Las concentraciones plasmáticas del metabolito con respecto a la droga madre son del 35 al 55 % en ovejas, 29 % en vacas y 25% en terneros.

La bromhexina contenida en **PIROFLOX® PLUS** se absorbe alcanzando una concentración máxima en

plasma al cabo de una hora (T_{máx}), con una vida media de absorción de 25 minutos. Experimenta una cinética de primer paso de un 75 a 80% y la biodisponibilidad absoluta es de 20 a 25%. En plasma se han detectado por lo menos 10 diferentes metabolitos entre los que se incluye el ambroxol, que es farmacológicamente activo.

La bromhexina se une a las proteínas plasmáticas (95 a 99%) y presenta un alto volumen de distribución. Su acumulación es a nivel pulmonar más que plasmático. La vida media es de 1 hora, mientras que la vida media terminal entre 13 a 40 horas. La mayor parte de la dosis administrada se elimina por vía renal en forma de metabolitos, en tanto que escasas cantidades (0 al 10%) lo hacen en forma inalterada. Después de 24 horas y 5 días, el 70 y 88%, respectivamente, de la dosis oral es recuperada en la orina y el 4% es eliminada a través de las heces. Los niveles constantes son alcanzados a más tardar en tres días.

INDICACIONES:

Porcinos:

PIROFLOX® PLUS está indicado para el tratamiento de las enfermedades asociadas al Complejo Respiratorio Porcino causado por *Mycoplasma* spp., *Actinobacillus* spp., *Pasteurella* spp., así como todos aquellos padecimientos que las bacterias sean susceptibles.

Bovinos, Ovinos y Caprinos:

Está indicado principalmente para el tratamiento de enfermedades respiratorias causadas por *Pasteurella haemolytica* (fiebre de embarque), *Pasteurella multocida* (pasteurelosis neumónica), *Mycoplasma bovis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., así como, en procesos septicémicos causados por *Haemophilus somnus* y *Actinobacillus* spp., o infecciones mixtas con *Salmonella* spp., y *E. coli*.

Aves:

El **PIROFLOX® PLUS** es eficaz en tratamientos preventivos y terapéuticos de pollos con infecciones causadas por *E. coli*, *H. paragallinarum*, *P. multocida*,



FICHA TÉCNICA

Antimicrobianos

Mycoplasma gallisepticum y en asociaciones entre *E. coli* y *Mycoplasma* spp.

En pavos es eficaz *in vitro* frente a *E. coli*, *Chlamydia psittaci*. En estas aves es eficaz para prevenir la transmisión vertical de *Mycoplasma iowae* y *Mycoplasma gallisepticum*, de modo que el tratamiento en períodos estratégicos podría ser útil para el control de micoplasmosis, limitando tanto la transmisión vertical como horizontal.

CONTRAINDICACIONES:

- No debe ser administrado en ganado lechero cuya producción sea destinada para consumo humano.
- No administrar en gallinas ligeras en producción y cuyo producto se para consumo humano.
- No usar en equinos cuya carne es para consumo humano.
- No usar en animales con edema pulmonar.
- No se administre en animales con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes activos.
- No usar en animales con trastornos del crecimiento cartilaginoso.
- No usar en animales con historial clínico de epilepsia o con alteraciones nerviosas relacionadas con el GABA, ya que enrofloxacin puede causar estimulación del SNC.
- El uso de este producto en cachorros menores a los 8 meses de edad queda a criterio del Médico Veterinario.

DOSIS:

Bovinos, porcinos, ovinos y caprinos se recomienda aplicar a razón de 2.5 a 5 mg por kg cada 24 horas, lo que equivale a 1 mL por cada 20 a 40 kg por un lapso de 3 a 5 días. En aves se recomienda a razón de 1mL/10 a 20 kg (5 a 10 mg/kg) por el mismo lapso de tiempo.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intramuscular.

INTERACCIONES:

- Es sinérgica con aminoglucosidos, cefalosporinas de 3ª generación y penicilinas de amplio espectro.
- La administración conjunta de enrofloxacin con cloranfenicol, macrólidos o tetraciclinas pueden producir efectos antagónicos.
- Pueden aparecer interacciones a nivel hepático con otros fármacos de eliminación hepática, por lo que no se aconseja su uso conjunto en perros con teofilina.
- La administración simultánea de sustancias que contengan magnesio, calcio y aluminio pueden reducir la absorción de enrofloxacin.
- Tener precaución al administrar en conjunto con AINEs, ya que el descenso de los aclaramientos como resultado de la administración al mismo tiempo de ambas sustancias, indica que existe una interacción durante la fase de eliminación.

EFFECTOS ADVERSOS:

Ocasionalmente pueden presentarse trastornos gastrointestinales leves y pasajeros, tales como hipersalivación, vómitos, diarrea y anorexia.

En muy raras ocasiones pueden presentarse alteraciones del SNC.

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Pueden aparecer trastornos gastrointestinales (vómitos, diarrea o hipersalivación) o signología nerviosa (midriasis, ataxia).

Cuando se excede la dosis recomendada en gatos, pueden aparecer efectos retinotóxicos, incluida ceguera. A dosis iguales o superiores de 20mg/kg/día, los efectos tóxicos en la retina podrían conducir a una ceguera irreversible.

PRECAUCIONES ESPECIALES:

El uso de fluoroquinolonas debe ser reservado para el tratamiento de aquellos casos clínicos que hayan



FICHA TÉCNICA

Antimicrobianos

respondido pobremente o se espere lo mismo a otra clase de antimicrobianos.

El uso del medicamento en condiciones distintas a las recomendadas puede incrementar la prevalencia de bacterias y disminuir la eficacia del tratamiento.

Enrofloxacin se excreta parcialmente por vía renal, por lo que la excreción puede retardarse en animales que presentan alteraciones renales.

El medicamento debe usarse con precaución en animales con la función renal o hepática alterada.

TIEMPO DE RETIRO:

- 5 días después del último tratamiento en carne y leche.
- 6 días después del último tratamiento en huevo proveniente de animales tratados.
- Para el mercado de exportación el periodo de retiro es de 7 días en carne de cerdo.

PRESENTACIÓN:

Frasco de 25 mL, 100 mL y 250 mL.

ADVERTENCIAS:

- Producto veterinario no apto para consumo humano.
- Consérvese en lugar fresco y seco no expuesto a la luz solar directa.
- No deje al alcance de los niños.

Consulte al Médico Veterinario Zootecnista

Información exclusiva para Médicos Veterinarios Zootecnista.

Su venta requiere receta médica.

La presentación de cualquier reacción adversa deberá de reportarse a la Unidad de Farmacovigilancia Veterinaria de PiSA Agropecuaria.

Responsable del contenido:

Departamento Técnico, PiSA Agropecuaria S.A. de C.V.

