

## REPORTE FINAL DE ESTUDIO (RF)

### 1. Título

Evaluación de la efectividad y tolerancia de una solución antibiótica inyectable sobre la base de florfenicol, doxiciclina hclato, ketoprofeno, bromhexina clorhidrato y clorfenamina maleato (Respibiotic 48 horas<sup>®</sup>) en el tratamiento de infecciones respiratorias de bovinos de engorde.

### 2. Número de Ensayo

SN-07

### 3. Tipo de Estudio

Ensayo clínico de campo

### 4. Objetivo General

Evaluar la efectividad de una solución antibiótica inyectable sobre la base de florfenicol, doxiciclina hclato, ketoprofeno, bromhexina clorhidrato y clorfenamina maleato (Respibiotic 48 horas<sup>®</sup>) en la recuperación de bovinos con infecciones respiratorias agudas.

### 5. Investigador Principal

José Tang Ploog – Sub gerente de Sanidad Animal.

### 6. Sponsor

**Agroveter Market S.A.**

Dirección: Av. Canadá 3792-3798 San Luis, Lima 30, Perú.

Teléfono: (51) (1) 435 2323

#### 6.1. Equipo de trabajo

**M.V. Fabián Ruiz Herrera** – Jefe de Investigación en Sanidad animal

**M.V. Luis Alberto Rodríguez Izaguirre** – Supervisor en Sanidad animal

### 7. Lugar de Estudio

El presente estudio se realizó en la localidad de Pachacamac, Provincia de Lima, Departamento de Lima, a una altitud de 20 m.s.n.m. y con una temperatura ambiental promedio de 25°C.

### 8. Antecedentes y Justificación

En los bovinos, las enfermedades respiratorias de origen bacteriano están entre las causas de mayor repercusión económica. Entre las enfermedades respiratorias bovinas que tienen entre sus agentes etiológicos a una bacteria se encuentran la neumonía enzoótica en terneros, la neumonía por fiebre del transporte, la pasteurelisis neumónica, la neumonía por micoplasmas y la neumonía por clamidias (Aiello y Mays, 2000). Estas enfermedades producen daños en diferentes tejidos del animal, principalmente en el tracto respiratorio. La inflamación, por otro lado, es un proceso básico que ocurre en el cuerpo en respuesta a una lesión tisular debido a un trauma físico, químico o biológico (Aiello y Mays, 2000; Wanamaker y Pettes, 2000). Sus principales signos son el



calor, el enrojecimiento, el dolor, la tumefacción y la pérdida de función (Aiello y Mays, 2000). Aunque este proceso tiene una función protectora, puede convertirse en una fuente de lesión o daño (Wanamaker y Pettes, 2000). Una buena medida frente a un proceso inflamatorio es el uso de fármacos antiinflamatorios. En general, más que eliminar las reacciones inflamatorias, las bloquean, proporcionando así alivio sintomático (Aiello y Mays, 2000). Aunque los antiinflamatorios se usan mucho, ninguno de ellos es curativo (no tienen actividad antimicrobiana). Es ahí donde entran a tallar el uso de los antibióticos, los cuales atacan al agente biológico causal de la enfermedad. Cabe resaltar que, además de un antibiótico apropiado, las medidas de apoyo y el tratamiento coadyuvante, como el uso de antiinflamatorios, pueden ser cruciales para el éxito del tratamiento (Aiello y Mays, 2000).

La Doxiciclina y el Florfenicol, componentes de Respibiotic 48 horas<sup>®</sup>, son antibióticos de amplio espectro que actúan tanto sobre bacterias Gram positivas como Gram negativas, así como en algunas especies de rickettsias y clamidias (Prescott, 2002). Ambos tienen acción bacteriostática, ya que actúan sobre receptores ribosomales bacterianos 50s para Florfenicol y 30s para Doxiciclina, bloqueando la comunicación entre ARNr y ARNt, inhibiendo así la síntesis proteica bacteriana (Plumb, 2002) y por lo tanto el crecimiento y la multiplicación de los microorganismos (Adams, 2003).

El florfenicol pertenece a la familia de los fenicoles, reconocidos por su amplio espectro de acción. Dentro del espectro de acción del Florfenicol destaca su efecto sobre *Proteus*, *Shigella*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Enterococos* y *Haemophilus* (Sumano, 1997). A su vez, se han realizado numerosos estudios en bovinos donde se ha demostrado la efectividad del Florfenicol en el tratamiento del Síndrome Respiratorio Bovino (*Pasteurella hemolítica*, *Mannheimia multocida* o *Haemophilus somnus*) (Adams, 2003).

Por su parte, la Doxiciclina es un derivado sintético de las tetraciclinas, que actúa sobre bacterias, mycoplasmas, clamidias y algunos protozoarios (Prescott, 2002). Es la más liposoluble de las tetraciclinas por lo que logra una amplia distribución en el organismo, contando con un mayor índice de biodisponibilidad (Sumano, 1997). Las bacterias más sensibles a la Doxiciclina son los estreptococos, neumococos, gonococos, clostridios (Sumano., 1997), *Bacillus spp*, *Corynebacterium spp.*, *Erysipelothryx rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Actinobacillus spp.*, *Brucella spp.* *Francisella tularensis*, *Haemophilus spp.*, *Pasteurella multocida*, *Borrelia spp.*, *Leptospira spp.*, *Actinomyces spp.*, *Mycoplasma spp.* (Adams., 2003).

La actividad de la Doxiciclina frente a las bacterias gram negativas es similar a la del Florfenicol. A su vez, se destaca que la Doxiciclina es efectiva contra patógenos respiratorios (Sumano, 1997).

En procesos respiratorios del ganado vacuno se observa, que tanto la doxiciclina como el florfenicol resultan efectivos contra los principales agentes etiológicos (*Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* y *mycoides*, *Mannheimia haemolytica*, *Arcanobacterium pyogenes*), aunque cabe recalcar que se ha

reportado mayor resistencia a las tetraciclinas (Constable *et al.*, 2008). Debido al surgimiento de cepas resistentes de los patógenos respiratorios en mención, es necesario buscar combinaciones antibióticas que evidencien un efecto sinérgico o de amplitud de espectro sin necesidad de aumentar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cada uno. Así mismo, la incorporación de componentes antiinflamatorios contribuiría a reducir el tiempo de recuperación sintomatológica y constituiría un componente crucial para el éxito del tratamiento. Es así que, el presente estudio busca evaluar la efectividad del tratamiento de una combinación antibiótica y antiinflamatoria en la tasa de recuperación de bovinos padeciendo enfermedad respiratoria aguda.

## 9. Fecha de Estudio y duración

El estudio se inició el 10 de abril del 2007 y finalizó el 13 de Abril del 2007, y tuvo una duración total de 4 días.

## 10. Materiales y Métodos

### 10.1. Diseño experimental

El presente estudio utilizó un diseño aleatorio simple no controlado, donde un bovino representó una unidad experimental. Los 10 animales seleccionados aleatoriamente recibieron el tratamiento con la nueva formulación a base florfenicol, doxiciclina hclato, ketoprofeno, bromhexina clorhidrato y clorfenamina maleato, siendo el día 0 el primer día del tratamiento. Los animales fueron observados a los 3 días posteriores al tratamiento, considerándose las constantes fisiológicas (temperatura, frecuencia respiratoria y pulso) y la valoración clínica en general. Asimismo, los animales fueron evaluados dentro de los 15 y 30 minutos posteriores al tratamiento para determinar la posible presencia de efectos adversos y diariamente por tres días para determinar reacciones de tipo local en el sitio de inyección.

Se evaluó la efectividad en base al número de animales recuperados según la observación clínica y disminución de la frecuencia de signos clínicos. Para el cálculo de la efectividad se empleó la siguiente fórmula (adaptada de Gordis, 2004):

$$\text{Efectividad (\%)} = \frac{(x_{d=0}) - (x_{d=3})}{x_{d=0}} \times 100$$

Donde:

x= número animales con signos clínicos respiratorios

d= día

### 10.2. Tamaño de muestra

Se calculó el tamaño muestral mediante la fórmula de estimación de una proporción. Considerando una efectividad esperada del 90% a los tres días de estudio en una población de 10 animales, bajo un 95% de nivel de

confianza y 5% de error permisible, se obtuvo 9 unidades experimentales como mínimo.

#### 10.3. Selección de animales e identificación

Se seleccionaron aleatoriamente 10 bovinos criollos entre 2 y 3 años de sexo macho. Como criterios de inclusión se consideraron a todos los bovinos con diagnóstico clínico de enfermedad respiratoria aguda y que evidenciaron signos clínicos tales como fiebre, anorexia, disnea, secreción nasal y/o pobre condición corporal. Como criterios de exclusión, no se consideraron animales con otros procesos morbosos concomitantes, ni aquellos que estuvieran recibiendo tratamiento de cualquier tipo.

Los datos fueron registrados en un cuaderno de campo, considerándose el número de arete del animal como fuente de identificación. Se registró el número de arete del animal, edad, sexo, temperatura, frecuencia respiratoria y pulso.

#### 10.4. Manejo de los animales experimentales

Todos los animales pertenecientes al estudio fueron mantenidos en estabulación.

Los animales recibieron una dieta especialmente formulada para sus necesidades productivas, y se les brindó agua *ad libitum*.

#### 10.5. Disposición final de animales

Posterior al periodo de estudio los animales continuaron con su ciclo productivo normal.

#### 10.6. Tratamiento

El producto veterinario en investigación (PVI) fue una solución antibiótica conteniendo 200mg de Florfenicol/ml, 100mg de hclato de Doxiciclina /ml 20mg de Ketoprofeno, 5mg de clorhidrato de Bromhexina y 5mg de maleato de Clorfenamina (anexo 1).

El tratamiento consistió en la dosificación vía intramuscular profunda con el PVI (anexo 2), a una dosis de Florfenicol 20 mg/kg de peso vivo (p.v.), Doxiciclina 10mg/kg p.v., Ketoprofeno 2 mg/kg p.v. Bromhexina 0.5 mg/kg p.v., y Clorfenamina 0.5 mg/kg p.v., equivalente a una dosis de 1ml del PVI por cada 10kg de p.v. Se realizaron dos aplicaciones, la primera al día 0 y la segunda a las 48 horas posterior a la primera aplicación.

Los animales fueron observados durante 3 días post-tratamiento.

Los PVI que no fueron utilizados fueron llevados al laboratorio para su adecuada eliminación.

#### 10.7. Procedimientos de estudio

No se incluyeron procedimientos de laboratorio.

### 10.8. Métodos estadísticos

Se calculó la tasa de recuperación de los animales y la frecuencia relativa de los signos clínicos antes y después del tratamiento.

## 11. Resultados

Se evaluaron un total de 10 bovinos machos, de un rango de edad entre 2 -3 años. Los animales iniciaron el estudio con un diagnóstico clínico de enfermedad respiratoria crónica, evidenciando signos clínicos indicativos de proceso respiratorio (tabla 1). Se observó una reducción del 100% en la frecuencia de presentación de los signos clínicos evaluados al tercer día post-tratamiento (tabla 1). La fiebre es el signo clínico de mayor frecuencia (tabla 1), el cual presenta una tasa de recuperación del 100% (tabla 2).

**Tabla 1. Frecuencia de signos clínicos respiratorios en bovinos de engorde, Pachacamac, 2007.**

Signo clínico	Día 0		Día 3	
	Frecuencia	FR%*	Frecuencia	FR%*
Fiebre	10	100	0	0
Anorexia	8	80	0	0
Disnea	7	70	0	0
Secreción muco-purulenta	2	20	0	0
Pobre condición corporal	2	20	0	0
Caquexia	1	10	0	0
Diarrea	4	40	0	0

\*frecuencia relativa

En cuanto a las otras variables evaluadas, se puede evidenciar una normalización de la frecuencia respiratoria en el 100% de animales que presentaron la condición (6/6), sin embargo el pulso tuvo una tasa de recuperación de 33.3% (1/3) aunque debido a la baja frecuencia de presentación de este signo clínico hace que dicha observación no sea relevante (tabla 2).

Para la estimación de la eficacia se consideraron los signos clínicos que tuvieron una frecuencia relativa de al menos 50%, obteniéndose un 100% de efectividad.

$$Efectividad (\%) = \frac{(10) - (0)}{10} \times 100 = 100\%$$

Por su parte, no se evidenciaron efectos adversos sistémicos ni en el sitio de inyección en los animales evaluados durante el período de evaluación.

**Tabla 2. Constantes fisiológicas en bovinos pre y post tratamiento con Respibiotic 48 horas®, Pachacamac, 2007**

ID animal	Temperatura °C			Frecuencia Respiratoria (respiraciones/min)			Pulso (pulsos/min)		
	Día 0	Día 2	VR* (+0.5)	Día 0	Día 2	VR*	Día 0	Día 2	VR*
001	39.9	37.8	38.3 ± 0.05	<b>54</b>	36	26-50	72	66	48-84
002	39.7	37.6	38.3 ± 0.05	34	26	26-50	62	72	48-84
003	40.0	38.0	38.3 ± 0.05	<b>54</b>	36	26-50	72	62	48-84
004	40.1	37.8	38.3 ± 0.05	<b>24</b>	26	26-50	<b>42</b>	<b>42</b>	48-84
005	39.9	37.0	38.3 ± 0.05	44	36	26-50	62	52	48-84
006	39.6	38.1	38.3 ± 0.05	34	32	26-50	<b>42</b>	50	48-84
007	39.9	37.8	38.3 ± 0.05	<b>54</b>	36	26-50	72	66	48-84
008	40.2	37.6	38.3 ± 0.05	34	26	26-50	62	72	48-84
009	41.0	37.9	38.3 ± 0.05	<b>54</b>	36	26-50	72	62	48-84
010	39.9	37.8	38.3 ± 0.05	<b>24</b>	26	26-50	<b>42</b>	<b>42</b>	48-84

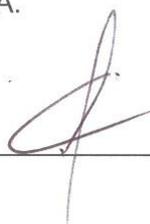
\* Aiello et al., 2000.

## 12. Conclusiones

- El tratamiento con Respibiotic 48 horas® otorga una efectividad del 100% para la recuperación de enfermedad respiratoria aguda en bovinos.
- El 100% de animales no presentó algún tipo de reacción adversa sistémica no local.

## 13. Autores del RF

**MV. José Tang Ploog**, Sub gerente de Investigación en Sanidad Animal de Agrovet Market S.A.




M. V. JOSE FERNANDO TANG PLOOG  
GERENTE TECNICO

## 14. Referencias Bibliográficas

**Adams**, R. 2003. Farmacología y terapéutica veterinaria. 2da edición. España: Acribia. 1277p.

**Aiello SE**, Mays A, Amstutz H. E., Merck & Co. 2000. El manual Merck de Veterinaria. 5a ed. Barcelona: Océano Grupo Editorial. 2558p

**Burch**, D; Duran, O; Aarestrup, F. 2008. Guidelines for antimicrobial use in swine. En: Guardabassi, L; Jensen, L; Kruse, H. Guide to antimicrobial use in animals. Dinamarca: Blackwell Publishing. p102-125.

- Constable, P;** Pyorala, S; Smith, G. 2008. Guidelines for antimicrobial use in cattle. En: Guardabassi, L; Jensen, L; Kruse, H. Guide to antimicrobial use in animals. Dinamarca: Blackwell Publishing. p143-157.
- Gordis L.** 2004. Epidemiology. 3rd ed. USA: Elsevier Saunders. p: 130-146.
- Puch, D.** 2002. Sheep and goat medicine. 1ra ed. USA: Sunders. 468p.
- Prescott, JF;** Baggott, JD; Walker, RD. 2002. Terapeutica microbiana en medicina veterinaria. 3ra edición. Argentina: Intermedica. 687p.
- Plumb, D.** 2002. Veterinary drug handbook. 4ta edición. USA: Pharmavet publishing. 993p.
- Sumano, H;** Ocampo, L. 1997. Farmacología veterinaria. 2° edición. Mexico: McGraw-Hill interamericana. 680p.
- Wanamaker BP,** Pettes CL. 2000. Applied Pharmacology for the Veterinary technician. 2a ed. St. Louis: W.B. Saunders Company. 405p.

## 15. Anexos

### Anexo 1. Producto Veterinario en Investigación: Respibiotic 48 horas ®, Pachacamac, 2007





**agrovetermarket**  
animalhealth

**AGROVETMARKET S.A.**

*Animal health*  
*Área de Investigación y Desarrollo*

**Investigación en Salud Animal**

*Av. Canadá 3792 San Luis. Telf. 4352323 anexos 401/408 Fax. 4351833*

**Anexo 2. Aplicación de Respibiotic 48 horas ® en los bovinos seleccionados, Pachacamac, 2007**

