

2016

## Revisión de la biodisponibilidad del mismo principio activo de dos de las quinolonas fluoradas comerciales más usadas y encontradas en el mercado colombiano

Andrés Felipe García Caviedes  
*Universidad de La Salle, Bogotá*

Follow this and additional works at: [https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina\\_veterinaria](https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria)



Part of the [Veterinary Medicine Commons](#)

---

### Citación recomendada

García Caviedes, A. F. (2016). Revisión de la biodisponibilidad del mismo principio activo de dos de las quinolonas fluoradas comerciales más usadas y encontradas en el mercado colombiano. Retrieved from [https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina\\_veterinaria/179](https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria/179)

This Trabajo de grado - Pregrado is brought to you for free and open access by the Facultad de Ciencias Agropecuarias at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Medicina Veterinaria by an authorized administrator of Ciencia Unisalle. For more information, please contact [ciencia@lasalle.edu.co](mailto:ciencia@lasalle.edu.co).

REVISIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD DEL MISMO PRINCIPIO ACTIVO DE DOS  
DE LAS QUINOLONAS FLUORADAS COMERCIALES MAS USADAS Y  
ENCONTRADAS EN EL MERCADO COLOMBIANO

PROPUESTA DE TRABAJO DE GRADO



ANDRÉS FELIPE GARCÍA CAVIEDES

Director

FRANK HARRY SUAREZ SÁNCHEZ

UNIVERSIDAD DE LA SALLE

FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS

MEDICINA VETERINARIA

BOGOTÁ D.C

2016

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN RAI - REA</b> .....	5
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>OBJETIVO</b> .....	8
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	8
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	8
<b>METODOLOGÍA</b> .....	8
<b>CUERPO</b> .....	9
<b>1 QUINOLONAS</b> .....	9
<b>1.1 Fluoroquinolonas.</b> .....	9
<b>2. FARMACOCINÉTICA</b> .....	12
<b>2.2. Paso de fármacos a través de membranas.</b> .....	14
<b>2.3 Proceso de absorción.</b> .....	15
<b>2.3.1 Factores que afectan el transporte de fármacos.</b> .....	17
<b>2.4 Absorción y efectos farmacológicos.</b> .....	17
<b>2.4.1 Exposición al fármaco, área bajo la curva (AUC).</b> .....	17
<b>2.4.2 Redistribución.</b> .....	18
<b>2.5 Compartimientos del organismo.</b> .....	19
<b>2.6 Excreción de los fármacos.</b> .....	18

<b>2.7 Distribución de los fármacos.....</b>	<b>20</b>
<b>2.7.1 Parámetros farmacocinéticos.....</b>	<b>20</b>
<b>2.7.2 Vida media plasmática.....</b>	<b>21</b>
<b>3 BIOEQUIVALENCIA .....</b>	<b>22</b>
<b>4 BIODISPONIBILIDAD.....</b>	<b>25</b>
<b>5 NORMATIVIDAD.....</b>	<b>28</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>29</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>34</b>
<b>MATRIZ DEL ESTADO DELARTE PARA ENROFLOXACINA Y CIPROFLOXACINA.....</b>	<b>34</b>
<b>RERERENCIAS .....</b>	<b>34</b>

## TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla 1.</b> Resultados obtenidos en las encuestas de los medicamentos más recomendados por los almacenes agropecuarios del municipio de Pasto, Nariño .....	13
---	----

## RESUMEN RAI-RAE

Desde que las quinolonas fueron lanzadas al mercado se han visto altamente usadas en las explotaciones pecuarias, siendo uno de los antimicrobianos que han tenido un mayor desarrollo en los últimos años, evolucionando de simples quinolonas a fluoroquinolonas, fármacos modificados por agregación de un átomo de flúor que les confiere un mejor espectro de acción.

A diferencia de otros antibióticos, las quinolonas no son de origen natural, su compuesto sintético tiene posibilidades de perfeccionamiento de estructura química; y con un notable trabajo de investigación se han desarrollado cuatro generaciones con características estables y de diferentes usos con ventajas únicas: buena seguridad, excelente penetración tisular, poder alto antibacteriano y baja resistencia.

En las investigaciones de fármacos y su efectividad, se evalúa la equivalencia terapéutica de un medicamento, donde se hace referencia al estudio in vivo de dos o más formulaciones de un mismo principio activo “bioequivalencia”, donde las moléculas deben ser farmacéuticamente equivalentes conservando igual dosis, forma farmacéutica y biodisponibilidad significativa, la similitud debe ser tal que brinde efectos seguros y eficaces para las formulaciones.

**PALABRAS CLAVE:**

## INTRODUCCIÓN

Durante años los antibióticos se han utilizado para mitigar pérdidas en las explotaciones pecuarias, además en la producción de alimentos para animales con fines de prevención y tratamiento de enfermedades y/o como promotores de crecimiento. “Se pueden administrar por vía oral, como aditivos para piensos o directamente inyectados” (Kotretsou, 2004). La relación costo/beneficio y la relación costo/dosis, hace que muchos veterinarios y/o empresas dedicadas a este sector piensen en la utilización de antibióticos en su práctica diaria (Serrano, 2002).

Según Hernadez (2015) “Las quinolonas son un grupo de antimicrobianos sintéticos de amplio espectro, cuyo "blanco es la síntesis del ADN”. Álvarez, Garza y Vázquez (2008) afirman que “En general, las fluoroquinolonas se caracterizan por una excelente penetración en el tejido, alta biodisponibilidad y vida media terminal larga”.

Para las fluoroquinolonas comerciales deberían existir estudios de bioequivalencia, comprobar la biodisponibilidad que estas poseen según su casa comercial, como aporte fundamental a la hora de juzgar o catalogar un producto comercial genérico. “Bioequivalencia se define como biodisponibilidad estadísticamente equivalente entre dos productos con la misma dosis molar de la fracción terapéutica en condiciones experimentales similares” (Ozdemir y Yildirin, 2006). La característica principal de estas formulaciones genéricas es que tienen el mismo principio activo a la misma concentración, pero en ocasiones varía los vehículos y excipientes, lo que les puede conferir características farmacocinéticas diferentes a la molécula original, no se establecen los estudios de bioequivalencia del producto en bases experimentales y puede variar su biodisponibilidad. La Food and Drug Administration (FDA, 2003), describe la biodisponibilidad como la velocidad

y extensión a la que el ingrediente activo o la fracción activa que se logra absorber a partir de una molécula y se convierte en disponible en el sitio de acción.

Es necesario mencionar que para tramitar el permiso de comercialización para productos comerciales destinados al uso veterinario en Colombia, no se requieren estudios de bioequivalencia, para evaluar la biodisponibilidad que tiene el producto al salir al mercado; solo las exigencias del control de calidad como pureza de la molécula y la estabilidad del producto, son planteadas en la resolución 3827 de (2003). “El establecimiento de biodisponibilidad de calidad del producto es un esfuerzo de evaluación comparativa con comparaciones con una solución oral, suspensión oral, o una formulación intravenosa” (FDA, 2003). Según la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como se citó en (Meersch et al., 2011) para aprobar nuevos medicamentos genéricos, se basan en los resultados de los ensayos de bioequivalencia con base en criterios farmacocinéticos.

El uso indiscriminado de antimicrobianos favorece la resistencia bacteriana, y hace que sea de vital importancia conocer todos los aspectos que debe tener un fármaco antes de salir a ser comercializado; conocer la biodisponibilidad es esencial a la hora de valorar su efectividad, ya que arroja el grado de concentración en sangre que puede alcanzar el producto y así valorar su eficacia como bactericida. Como se indica en las definiciones estatutarias, tanto bioequivalencia y biodisponibilidad de calidad del producto se centran en la liberación de una sustancia farmacológica de un producto farmacológico y posterior absorción en la circulación sistémica (FDA, 2003).

Esta revisión se realiza para estar al tanto sobre la situación y con el interés de conocer los avances en el mundo en materia de estudios de biodisponibilidad de enrofloxacin (EFX) muy estudiada por ser de primera elección y de uso exclusivo en veterinaria y ciprofloxacina (CFX) molécula importante en la medicina humana



## **OBJETIVO**

Analizar mediante revisión bibliográfica, los avances de estudios en bioequivalencia de dos de las quinolonas fluoradas comerciales, más usadas y encontradas en el mercado colombiano.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir las variables AUC, Cmax y biodisponibilidad utilizadas por los autores
- Comparar los estudios de bioequivalencia para observar la biodisponibilidad de los fármacos reportados
- Analizar mediante una matriz del estado del arte los estudios de bioequivalencia para conocer los resultados en materia de biodisponibilidad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Alcanzaron una adecuada biodisponibilidad las fluoroquinolonas genéricas (Enrofloxacin y Ciprofloxacina) usadas en aves comerciales en el mundo, para decir que son bioequivalentes; según los estudios comprendidos entre 2007 y 2014 y citados en este trabajo?

## **METODOLOGÍA**

La metodología del trabajo se hace mediante una matriz para el análisis del estado del arte según el libro de Hernadez, Sampieri y Baptista, Metodología de la investigación científica y modificada por Carlos Venegas. La revisión se realiza mediante un estudio descriptivo, no experimental y longitudinal a través de la revisión bibliográfica y las variables de la biodisponibilidad desde el periodo 2007 y 2014.

## 1. QUINOLONAS

Fármacos ampliamente utilizados en medicina veterinaria y con muy buenos resultados a la hora de combatir microorganismos patógenos por su alta eficiencia como antimicrobianos.

Las quinolonas se agruparon por "generaciones" coincidiendo con su época de aparición y sobre todo con el espectro antibacteriano, el Ácido Nalidíxico, y el Ácido Oxolínico fueron los primeros en aparecer, pero su baja difusión tisular y su alta unión a proteínas, elevan sus Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI), impidiendo su empleo en infecciones sistémicas; por tal motivo su uso ha sido limitado. (Horna et al, 2005)

Según Sanchez et al. (2005), las quinolonas de primera generación tienen efecto sobre microorganismos gram-negativos: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, entre otras; carecen de un átomo de flúor, siendo estas el ácido nalidíxico, ácido oxolínico, ácido pipemídico y rosoxacin.

Para Brugueras, García y Díaz (2005) “todas las quinolonas tienen una buena y rápida absorción después de su administración oral; se obtienen concentraciones en sangre y en orina superiores a las CIM de la mayoría de los patógenos usuales”. (s.p.)

### 1.1 Fluoroquinolonas.

Las fluoroquinolonas son una serie de agentes antibacteriales sintéticos usados en el tratamiento de una variedad de infecciones bacterianas. El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en la inhibición de dos enzimas implicadas en la replicación bacteriana, la ADN girasa, y la topoisomerasa IV. Con respecto al ADN, las fluoroquinolonas interfieren bloqueando esta enzima que cataliza el superenrollamiento negativo de duplicado de cadena, cerrado covalentemente, en el ADN circular relajado o súper enrollado positivamente”, con

relación a topoisomerasa IV bloquea la enzima que es usada para la separación del ADN bacteriano formado del utilizado como plantilla de replicación (Cheng-Chung et al., 2009). Para muchos organismos gram positivos, la topoisomerasa IV, es la principal diana farmacológica de la quinolonas mientras para bacterias gram negativas, la ADN girasa es el principal objetivo. Como resultado, estos agentes son fuertes bactericidas. (Muhammad et al., 2009, p.972).

Las quinolonas evolucionaron para mejorar su espectro de acción, características farmacocinéticas y disminuir la resistencia bacteriana. Una de las principales modificaciones llevadas a cabo en el farmacóforo básico fue la adición en la posición 6 un átomo de flúor que dio origen a la segunda generación y primeras fluoroquinolonas, como son la enrofloxacin, ciprofloxacina, enoxacin, lomefloxacina, norfloxacina y ofloxacina y otras, con gran actividad sobre bacterias Gram negativas y poca contra Gram positivas, poseen buena biodisponibilidad vía oral y una excelente tolerancia (Horna et al., 2005). En cuanto a las de segunda generación su efectos es por partida doble incluyen algunas gram-positivas: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, entre otras (Sanchez et al., 2005).

Para la tercera generación los cambios fueron bastante notorios, se buscó mejorar la actividad contra bacterias grampositivas y anaerobias con las sustituciones de piperazina o pirrolidina y de un grupo metoxi en la posición 7 del farmacóforo. Posteriormente, en la cuarta generación los cambios fueron múltiples, buscando la combinación entre seguridad y eficacia se incluyeron la adición de ciclopropil y un grupo metoxi en diferente posición del núcleo, además se substituyó el átomo de flúor y piperazina por lo que se les nombró des-fluoroquinolonas. También otros autores consideran una quinta generación con delafloxacina como el único fármaco perteneciente a este grupo (Álvarez, Garza & Vázquez, 2015).

Para esta revisión han sido elegidas la enrofloxacin y ciprofloxacina como las moléculas de estudio. “La ciprofloxacina es un agente antibacterial con una buena actividad antimicrobiana contra todo rango de agentes gram-negativos y gram-positivos aerobios. Es rápidamente bactericida en actividad contra organismos resistentes de otros antibacteriales como las sulfamidas, antibióticos B-lactámicos, aminoglicosidos, y macrólidos” (Muhammad et al., 2009).

En medicina clínica, las fluoroquinolonas, especialmente ciprofloxacina, han sido ampliamente utilizadas para el tratamiento de la infección por *Salmonella* sistémica. La ciprofloxacina se utiliza menos en medicina veterinaria comparada con la enrofloxacin que es la fluoroquinolona de uso más frecuente en medicina veterinaria. Los estudios han indicado que las cepas de *Salmonella* resistentes a la enrofloxacin también mostraron una susceptibilidad reducida a ciprofloxacino (Cheng-Chung, 2009).

Hooper (citado por Muhammad, 2009) otras indicaciones para estas fluoroquinolonas son aprobadas para infecciones tales como infecciones del tracto urinario y endotelial del tejido blando en los perros y gatos, y colibacilosis en aves de corral. La Coordinación de Innovación y Desarrollo, de la Universidad Nacional Autónoma de México (s.f) dice que:

Entre las características más importantes de la enrofloxacin destaca que actúa de manera dependiente de la concentración, ejerciendo un rápido efecto bactericida contra Gram negativas aerobias y micoplasmas, incluyendo algunas que son resistentes a otros antibacterianos y a quinolonas y fluoroquinolonas de primera y segunda generación. Además, con esta sustitución se aumentó la eficacia contra patógenos Gram negativos y se amplió el espectro de actividad al actuar contra patógenos Gram positivos.

Para Astaíza, Benavides, López, y Portilla. (2014) “el grupo farmacológico más recomendado por los centros agropecuarios son los antibióticos (quinolonas y macrólidos)

seguido del grupo de las vacunas. El antibiótico más recomendado por los almacenes agropecuarios es la enrofloxacin”.

**Tabla 1. Resultados obtenidos en las encuestas de los medicamentos más recomendados por los almacenes agropecuarios del municipio de Pasto, Nariño**

Grupo		%	Principio activo	%	% total
Antibióticos	Quinolonas	39,98	Enrofloxacin	30,58	52,94
			Norfloxacin	5,88	
			Ciprofloxacina	3,52	
	Macrólidos	8,23	Tilosina	5,88	
			Timilcosina	2,35	
	Fenicoles	2,35	Florfenicol	2,35	
	Tetraciclina	1,17	Oxitetraciclina	1,17	
	Sulfas	1,17	Sulfabenzamida	1,17	

Astaíza, Benavides, López, y Portilla. (2014). Pag.103

## 2 FARMACOCINÉTICA

Para que todas estas moléculas sean seguras de utilizar y cumplan con su labor, se hace necesario saber cuál es el mecanismo de acción y la forma en que estas se mueven dentro de los diferentes organismos en los que se usan; los estudios de fármacos en veterinaria y áreas humanas siguen pautas claras de la farmacocinética una de las ramas de la farmacología. Sumano y Ocampo (2006), la farmacocinética estudia el movimiento de los fármacos a través del organismo en función de los procesos fisiológicos. Comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción de los fármacos.

El paso de los fármacos a través del organismo implica además conocer con cierta profundidad las vías de administración de los fármacos y los mecanismos de acción de los mismos. Schwarz et al. (Como se citó en Delis, 2010) afirma:

En numerosos casos, la selección del agente, el régimen y la administración de la dosis ruta adecuada se basa más en criterios empíricos y no en una decisión racional basada en la farmacocinética (PK) del fármaco y la farmacodinamia (PD), y lo más importante, sin conocimiento exacto del patógeno y su susceptibilidad. (S.P)

La farmacocinética plantea más aspectos para conocer, el modo en que se vinculan y desenvuelven los medicamentos una vez adentro del cuerpo. Según (Sumano y Ocampo, 2006), para el estudio farmacocinético el cuerpo se divide en tres compartimientos: plasmático, intersticial y celular, con el objetivo de explicar el desplazamiento líquido o disuelto, más no sólido de los fármacos. También se estudia mediante modelos de compartimientos y las cinéticas de primero orden y de orden cero; dando alusión a la primera donde un fármaco pasa de un lado a otro de la membrana en función de su concentración y se mantiene en plasma en concentración alta y de igual forma pasara a los tejidos y su eliminación es equivalentemente de rápida. La segunda cinética o de orden cero relacionada con un sistema enzimático o transporte saturable, este sistema implica que una vez el sistema de transporte se satura el paso a los compartimientos se hace a la misma razón y su tasa de eliminación es constante y proporcional a la cantidad de fármaco en plasma. Lo anterior de cinéticas está ligado a la vida media plasmática o tiempo medio de eliminación de una sustancia ( $T_{1/2}$ ) que es el tiempo requerido para eliminar del organismo el 50% de la dosis de un fármaco. Para la enrofloxacin, Coordinación de Innovación y Desarrollo, de La Universidad Nacional Autónoma De México (S.F, S.P) afirma “Tiene un excelente comportamiento farmacocinético, absorción casi completa y una distribución tisular que garantiza concentraciones inhibitorias mínimas frente a los microorganismos causantes de la mayoría de las enfermedades en los animales”.

En cuanto la importancia de conocer la farmacocinética, Malgor y Valcesia (2000) dicen que en terapéutica se hace importante conocer el mecanismo usado por los fármacos mientras transitan por el organismo; esto con el fin que los médicos tratantes sepan los elementos precisos que usa la molécula una vez pasa por el cuerpo y las reacciones desencadenantes desde que se absorbe, circula, llega al sitio de acción, cumple el efecto farmacológico, se metaboliza y se excreta; etapas básicas de farmacocinética al momento de querer controlar o

curar una enfermedad. Todo esto con el fin de que la terapéutica sea racional, funcional y segura; únicamente así podrá comprenderse la terapéutica farmacológica y conseguirá manejarse en beneficio del paciente. Desde un punto de vista farmacocinético, estos agentes son de forma variable, pero bien absorbidos desde el tracto gastrointestinal hacia varios tejidos en el cuerpo. Otero, Mestorino, Errecalde. (2001) afirman:

Las fluorquinolonas en general tienen buena absorción oral en animales (con la excepción de los rumiantes y probablemente de los equinos) y completa absorción parenteral; semividas de eliminación relativamente largas; gran volumen de distribución (2 a 4 litros/kg y aún más) y excelente penetración tisular (incluyendo fagocitos); eliminándose fundamentalmente por excreción renal y metabolismo hepático (p.43).

## **2.2 Paso de fármacos a través de membranas.**

Siguiendo con los efectos farmacológicos que es la función de los fármacos como moléculas bien definidas y estudiadas, se debe tomar en cuenta el modo de entrada de estos al organismo y provocar una respuesta celular.

Habitualmente un fármaco debe atravesar una serie de barreras para que pueda acceder al sitio en el que el efecto ha de ser realizado, así como también para que pueda llegar a producirse su posterior eliminación. Las membranas biológicas están compuestas por una matriz de fosfolípidos en la que se encuentra, más o menos inmersas, cierta cantidad de proteínas y glicoproteínas. (Pascuzzo, 2008)

Se hace esencial conocer la estructura de la membrana, dado que es allí donde se hace el paso del fármaco. Las membranas biológicas son componentes clave de todos los sistemas vivos, que forman el límite exterior de las células vivas o de los compartimentos celulares internos (orgánulos). Se componen en gran medida de una bicapa lipídica que imparte un carácter fluido (Körner, 2013). Según Botana, Landoni, y Jimenez, (2002) “las membranas

delimitan el paso de los fármacos, siendo estas la mayor parte de estructuras histológicas que estos pueden atravesar, formadas básicamente por lípidos. La penetración de las moléculas depende de un equilibrio entre liposolubilidad e hidrosolubilidad'' (p.209).

Las proteínas que se encuentran formando parte de la membrana celular son las que le confieren sus propiedades, ya que estas estructuras no forman barreras estáticas, sino que favorecen un intercambio continuo y selectivo de sustancias entre los medios interno y externo, también de presentar otras funciones (Pascuzzo, 2008). La célula necesita estar en constante relación con el medio, por eso es de vital importancia la estructura que esta tiene. Según Sumano y Ocampo (2006), las membranas son una mosaico de proteínas y glicoproteínas, un predominio de fosfolípidos polares que son aquellos que poseen un extremo polar hidrofílico y un extremo o cola hidrofóbica, que se acomodan formando una estructura de bicapa. Las moléculas de agua orientan a las moléculas lipídicas de tal manera que la cola hidrofóbica queda sustraída del contacto con el agua.

### **2.3 Proceso de adsorción.**

Los fármacos entran al organismo, pero antes de ir al sitio de acción sufren el proceso de adsorción. Esto implica forzosamente que el paso de dicho fármaco a través de membranas biológicas semipermeables para llegar a la sangre.

El proceso de adsorción vincula diferentes mecanismos por los cuales muchas moléculas pueden alcanzar el paso por las membranas. El proceso de paso a través de las membranas celulares recibe el nombre genérico de Permeación y puede estar o no mediado por el uso de energía, a través de ruptura hidrolítica del Trifosfato de Adenosina (ATP). (Pascuzzo, 2008)

Para Pascuzzo (2008), el transporte pasivo, llamado así porque que paso de la sustancia no implicada gasto de energía, está dado a favor de gradientes de concentración. Se puede



facilitar a través de las membranas o con ciertas proteínas que forman poros. En el transporte activo se requiere del gasto de energía para mover la molécula de un lado a otro de la membrana, siendo el único que puede transportar moléculas en contra de un gradiente de concentración; la transferencia se hace con el uso de moléculas de ATP.

### ***2.3.3 Factores que afectan el transporte de fármacos.***

Existen cuatro factores que suelen afectar o mejorar el transporte de fármacos en el organismo, la liposolubilidad, la ionización, el flujo sanguíneo y unión a proteína.

Según Botana et al. (2002), la liposolubilidad hace referencia al carácter polar o no polar de la molécula, que la hace más fácil absorbible o no en diferentes medios, los fármacos polares son aquellos cuyas cargas se distribuyen con dos polos de carga opuesta, esto las hace más solubles en líquidos como agua y menos en lípidos o sustancia apolares. Las sustancias apolares atraviesan la membrana gastrointestinal y se distribuyen de mejor forma en el organismo animal, sufren una fácil biotransformación en hígado, donde son convertidos en sustancias polares y excretadas con facilidad por orina. La ionización hace referencia a la forma en que el fármaco es capaz de atravesar la membrana, la porción no ionizada de un ácido o base débil es capaz de hacer este proceso de forma pasiva pero debe ser en parte liposoluble, también depende en gran parte del pKa o al 50% del fármaco esta ionizado a un pH determinado. El flujo sanguíneo influye fuertemente la disponibilidad del fármaco ya que este no es un factor aislado y el fármaco no siempre está dentro o fuera de la membrana celular, está en movimiento constante y en contacto con otros tejidos. La unión a proteínas plasmáticas es un estado controversial ya que muchos fármacos deben estar unidos a estas para ser transportados y a la vez disueltos para llegar a los tejidos.

## **2.4 Adsorción y Efecto Farmacológico.**

La adsorción, los procesos de fijación de los fármacos y los niveles plasmáticos son parámetro de importancia en la farmacocinética. Según Pascuzzo (2008), la adsorción es un proceso positivo, que aumenta la concentración plasmática del fármaco en contraposición a mecanismos de metabolismo, excreción y, en algunos casos de distribución. Este fenómeno siempre presenta una suma algebraica de procesos positivos y negativos, que gráficamente se presenta con una curva ascendente que muestra el período de tiempo en el cual los procesos positivos sobrepasan los negativos; alcanzando un punto máximo denominado concentración plasmática ( $C_{pmax}$  o  $CP_0$ ) y marca la rama descendente de la curva. Según lo anterior pero no siempre en general existe una buena correlación entre los niveles que un fármaco alcanza en sangre y los que se logran en un sitio específico de acción; ósea aquel momento que la curva alcanza la  $CP_0$  coincide con el máximo efecto farmacológico, su duración está dada desde el umbral máximo hasta que disminuye debajo de este gracias a procesos secundarios de distribución o a procesos de eliminación. Brugueras et al. (2005) afirman que:

En los antibióticos cuya actividad depende de la concentración como las quinolonas, se consideran parámetros importantes para predecir la respuesta antimicrobiana y el éxito clínico, el cociente de la concentración máxima en suero ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Este cociente  $C_{m\acute{a}x}/CIM$  debe ser superior a 10 para obtenerse la máxima eficacia clínica y la menor selección de resistencia.

### ***2.4.1 Exposición al fármaco, área bajo la curva (AUC)***

Según Pazcuso (2008), en numerosas ocasiones la terapéutica de un fármaco no depende de la dosis administrada como tal, sino de la dosis tomada con respecto a la depuración que se presente con cada fármaco y con cada individuo en particular, más conocido como “exposición al fármaco”.

Siendo claros con este contexto los fármacos alcanzan niveles plasmáticos altos o bajos, a dosis altas o bajas; que se mantienen por un tiempo prolongado o poco (depuración), dependiendo de estos parámetros será el nivel de exposición del fármaco. Para der Meersch, Dechartres y Ravaud. (2011) la exposición en cada caso es dependiente de qué concentraciones plasmáticas se lleguen a alcanzar y el tiempo que perduró cada una, y se representa de forma gráfica con el área bajo la curva (AUC) y matemáticamente a partir de una ecuación:

$$AUC = \frac{\text{Dosis}}{\text{Depuración}}$$

Tal y como se mide por medio de la AUC, la exposición total a un fármaco dada puede usarse para determinar el efecto de grupos farmacológicos importantes.

#### **2.4.2 Redistribución.**

Según Sumano y Ocampo (2006), no existe equilibrio del fármaco pues estos son aplicados sucesivamente, y el medicamento siempre se empieza a biotransformar y eliminar constantemente desde que entran al organismo; la sangre hace redistribución desde los tejidos biotransformando y eliminando.

#### **2.5 Compartimientos del organismo.**

Los procesos de distribución son importantes, pero es bueno recordar que el organismo no posee una composición uniforme. Según Pascuzzo (2008), la distribución del fármaco se ve afectada por el flujo sanguíneo que marca una diferencia a la hora de tener acceso a los tejidos, esto hace que cada tejido u órgano sea un compartimiento o espacio orgánico dentro del cual la concentración del fármaco es homogénea o uniforme; se consideran solo dos tipos de flujo sanguíneo (alto y bajo) y asumiendo así que cada uno representa un compartimiento.

Para Tessler, J., Rothlin, R. (2007), Existe un compartimento central o lugar de aplicación de fármacos y toman muestras, son tejidos altamente irrigados que tienen líquido intravascular y extracelular (plasma, pulmones, corazón, glándulas endocrinas, el hígado, riñón y sistema nervioso central en general); y un compartimento periférico de menor irrigación que suelen ser tejidos con comunicación al exterior (piel, tejido adiposo, musculo, médula ósea y ciertos depósitos tisulares).

## **2.6 Excreción de los fármacos.**

De alguna manera y por alguna vía deben ser excretados los fármacos que circulan en el organismo. Según Botana et al. (2002), el paso final del fármaco es la eliminación como moléculas de fracción libre inalteradas o modificadas, y como metabolitos activos o inactivos; se hace excreción de los fármacos por el riñón como principal órgano excretor interviniendo la filtración glomerular, la secreción tubular, reabsorción tubular y reabsorción tubular con almacenamiento. Existen otras vías de excreción tales como: Excreción fecal y biliar: una proporción variable, inalterada se escapan a los procesos de la absorción gástrica o intestinal para metabolitos polares o de alto peso molecular, metabolitos que se originan en el hígado se eliminan por la bilis, en ciertos casos se reabsorben en el intestino (circulación enterohepática) siendo eliminados por la orina y parcialmente por las heces. Otras vías: menos importantes, por la saliva, deglutidas y reabsorbidas a nivel gástrico o intestinal, la leche con posibilidad de producir efectos colaterales en el lactante o efectos beneficioso en tratamientos de mastitis y vía pulmonar la más importante para la eliminación de los gases anestésicos.

## **2.7 Distribución de los fármacos**

### ***2.7.1 Parámetros Farmacocinéticos.***

Según Pascuzzo (2008), de forma práctica, determinar el volumen del organismo en el que un fármaco se ha disuelto podría ser importante, ya que se tendría idea de a que

compartimientos se ha trasladado. Pero esta determinación es mucho más difícil de lo que puede creerse, puesto que la entrada del fármaco a cada uno de los múltiples compartimientos del organismo puede ser diferente y obedecer a diferentes factores. Pagando un costo, esta dificultad se esquiva tomando una división más sencilla de los compartimientos del organismo, que es el modelo monocompartimental. Un modelo que asume que toda el agua corporal forma parte de un solo compartimiento y que, por ende, la concentración de un fármaco en cualquier muestra tisular (como por ejemplo, una muestra de plasma) debe ser igual a la del resto del cuerpo. Multicompartimental que toma cada órgano como compartimiento y demasiado complicado para hacer un estudio matemático. Por último pero no menos importante el bicompartimental o dos compartimientos (central y periférico); considerando que los procesos por los que cambia la concentración plasmática dependen de la eliminación, del paso del fármaco a tejidos de baja irrigación, y estos acarrea a que estos cambios de concentración sean bifásicos.

El volumen de distribución (Vd) representa la porción entre dosis administrada y disponibilidad en plasma.

$$Vd = \text{dosis}/\text{concentración}$$

Desde el punto de vista fisiológico, el Vd representa la disolución del fármaco una vez distribuido en el cuerpo. La concentración en plasma se utiliza habitualmente para determinar este parámetro debido a la facilidad de su medición, en comparación con otros tejidos, y al hecho de que la eficacia de la mayoría de los fármacos se puede relacionar con la concentración de los mismos en plasma. El conocimiento de grado de dilución permite tener el cálculo de la dosis necesaria para obtener la concentración adecuada de la dosis en plasma. La dilución en los líquidos corporales no es el único elemento que determina el volumen distribución de un fármaco. La unión a proteínas

plasmáticas o tisulares probablemente sea el principal elemento determinante del volumen de distribución. (Botana et al., 2002)

Según Malgor y Valcesia (2000), el Vd se hace importante para calcular la dosis inicial de carga de un fármaco determinado y la vida media de eliminación de la misma. Cuando se administran por vía intravenosa, algunos fármacos llegan rápidamente del compartimiento intravascular al espacio intersticial y a los tejidos orgánicos. Así el volumen de distribución es un dato útil como indicativo de la distribución del fármaco en los diversos compartimientos.

A partir de los estudios farmacocinéticos, en los que se infiere la posible distribución tisular de los fármacos, CPX es presentada como una de las fluoroquinolonas con mejores cualidades. Sin embargo, los resultados hacen suponer la existencia de una disociación entre la cinética plasmática y tisular, al menos en esta especie y con este esquema terapéutico. (García, et al; 2005)

### ***2.7.2 Vida media plasmática.***

Para Pascuzzo (2008), la vida media de eliminación de un fármaco, se puede definir como el tiempo en que tarda una concentración plasmática o sanguínea en reducirse a la mitad. Aunque es fácilmente graficada no se hace intuitivo que la eliminación se haga menor según el tiempo va pasando, ya que no resulta evidente la razón de que si en un intervalo de tiempo dado se elimina una cantidad dada del fármaco en el siguiente se elimine solo la mitad de esa cantidad. Esta aparente contradicción viene de que la eliminación depende ampliamente la circulación de la sangre por los órganos eliminadores, los cuales como máximo pueden eliminar la cantidad de fármaco contenida en la sangre que los perfunde en una unidad de tiempo. Aunque la vida media es un concepto útil, adolece de dos defectos básicos:- Mide la eliminación de manera inversa: La Vida Media es tanto mayor cuanto menos eficiente sea la eliminación y viceversa, la Vida Media es tanto menor cuanto más eficiente sea la

eliminación.- No se relaciona directamente con parámetros de funcionalismo de los órganos de eliminación.

### **3. BIOEQUIVALENCIA**

El asunto de los vehículos es más complejo que lo dicho hasta ahora. En la actualidad se reconoce que se pueden tener distintas bioequivalencias de medicamentos clave para la avicultura. Mientras que en los países en los que se practica la avicultura no exijan el establecimiento de bioequivalencias para registrar y permitir la venta de antibacterianos, el veterinario no debe elegir marcas de medicamentos, únicamente en función de precio (Sumano y Gutierrez, 2004, p.90).

Según Pascuzzo (2008), es común disponer de un fármaco en diferentes presentaciones, preparados y casa farmacéuticas; lo que se presume es que estos preparados deben ser igualmente eficaces y tóxicos para la población en que se utilizaran, una comparación que se conoce como bioequivalencia (“Equivalencia Biológica”) y que permitiría usarles sin precauciones diferentes a las del original. La definición más exacta a este término es “la ausencia de diferencias significativas en dos o más preparados en cuanto a la tasa y extensión de la disponibilidad de un ingrediente activo en el sitio de su acción cuando se administran en las mismas concentraciones molares, bajo condiciones similares y bajo un protocolo de estudio apropiadamente diseñado”.

Las moléculas farmacéuticas se desarrollan para que tengan un efecto terapéutico sistémico, en la mayoría de los casos teniendo en cuenta que mantiene un intercambio dinámico entre el sitio de absorción y la circulación. “Dos productos medicinales son bioequivalentes si estos son equivalentes farmacéuticos y sus biodisponibilidades (velocidad y cantidad absorbida del principio activo) luego de su administración a la misma dosis molar

son similares en tal grado, que sus efectos en lo que respecta a eficacia y seguridad son esencialmente los mismos” (Errecalde, et al., 2012).

Cuando se busca comparar un medicamento de marca registrada frente otro igual, pero genérico, lo primero que se debe tener en cuenta es su bioequivalencia. Una definición apropiada podría ser que los medicamentos genéricos son aquellas especialidades farmacéuticas sin marca de patente que tienen la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa que otra de referencia, cuyo perfil de eficacia-seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico (Pascuzzo, 2008). Para Ozdemir (2009) “Dos productos se dice que son bioequivalentes si se trata de productos farmacéuticos equivalentes o alternativas farmacéutica y si su velocidad y grado de absorción no muestran una diferencia estadísticamente significativa”.

La biodisponibilidad y la bioequivalencia de los productos farmacéuticos desempeñan un papel crítico en el desarrollo de fármacos, reguladora de revisión/aprobación y en el uso clínico de los productos farmacéuticos. Se establecieron los requisitos reglamentarios para la biodisponibilidad y bioequivalencia hace 20 años, en respuesta a las numerosas denuncias de fracasos terapéuticos que estaban vinculados a las diferencias de formulación. (Hoag & Hussain et al., 2001)

Para Pascuzzo (2008), son las siguientes características las que se suponen esenciales para conceder la bioequivalencia de dos o más preparados de un mismo fármaco:- Son igualmente seguros y eficaces.- Son semejantes desde el punto de vista farmacéutico.- Cumplen con los mismos requisitos básicos exigidos en cuanto a calidad y pureza, habiendo sido manufacturados bajo semejante cumplimiento de las normas respectivas y etiquetado adecuado.- No presentan diferencias significativas de biodisponibilidad.



En estudios hechos por la Coordinación de Innovación y Desarrollo, de La Universidad Nacional Autónoma De México (2014), para la enrofloxacin ya más de 20 años se venció la patente que permitía a Bayer ser el único vendedor en el mundo. Desde entonces se han generado una cantidad enorme de supuestos genéricos, tanto en Europa como en América. En un estudio elaborado por Fahmy, S., y Abu-Gharbieh, E. (2014) afirman que:

En todos los casos, la cantidad liberada de ciprofloxacina en 20 minutos estaba a no menos del 80%. Esto está de acuerdo con los requisitos de la farmacopea, donde se declara que al menos el 80% de los ingredientes deben ser liberados dentro de 30 minutos de la disolución. La mayoría de los productos pueden ser considerados como de disolución muy rápida a medida que más del 85% de las cantidades de la sustancia de fármaco se disuelven en 15 minutos. Las únicas excepciones fueron A y D. Estos resultados sugieren que la formulación y/o el proceso de fabricación puede afectar a la disolución y por tanto la biodisponibilidad del medicamento. La formulación adecuada del fármaco permitirá al compuesto llegar hasta su sitio de absorción, la parte superior del tracto GI (duodeno/yeyuno) en forma de solución (p.3-4).

Se realizó una investigación con 6 preparados comerciales de enrofloxacin y los resultados indicaron que no son bioequivalentes. Dado que la eficacia de la enrofloxacin radica en que se logren concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{pmax}$ ) sean 12 veces mayores a la CMI de la bacteria en cuestión o bien, que se tenga una relación de AUC (área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo) sobre el valor de la CMI ( $AUC/CMI$ )  $>$  a 125, es factible puntualizar el uso de las enrofloxacinas similares analizadas no brindaría las eficacias clínicas esperadas. Las consecuencias para la práctica clínica son muy variadas y negativas. Por ejemplo, que no se obtiene la eficacia clínica deseada se puede asumir que todas las enrofloxacinas son iguales y que por lo tanto se presenta un fenómeno de resistencia bacteriana, cuando

en realidad el problema radica en las calidades farmacéuticas (Sumano y Gutierrez, 2004, p.90).

En un estudio sobre la farmacocinética de Enrofloxacin (EFX), y Ciprofloxacina (CPX) como metabolito activo, que se ejecutó en pavos adultos sanos de ambos sexos, con aplicación vía i.v. y p.o.; según Dimitrova, D.J., Lashev, L.D., Yanev S.G., Pandova B. (2007), para EFX por administración i.v., se determinó primero que se caracterizó por una fase inicial de distribución rápida, seguido por una fase lenta de eliminación ( $t_{1/2b} = 6,99 \pm 0,48$  h); para la administración p.o. se comprobó una buena concentración en suero a las 0,17h y se mantuvo por encima de 0,170  $\mu\text{g mL}$  hasta la hora 24h con un pico a las 6h y una buena biodisponibilidad, con un retraso de absorción en comparación con los datos en pollos. La concentración sérica máxima en suero son similares a los determinados en pollos para asar ( $C_{\text{máx}} = 1,30 \mu\text{l mL}^{-1}$ ). En cuanto a la determinación de ciprofloxacina como metabolito activo a partir del tratamiento de EFX se encontró que se evidencio a las 0,17h después de la inyección i.v. y p.o.; la  $C_{\text{max}}$  de tratamiento i.v. se alcanza a la cuarta hora y octava hora para la vía p.o; la vida media de eliminación ( $t_{1/2b}$ ) y el tiempo medio de permanencia (MRT) del metabolito en ambas formas de administración eran más extendidas que las de la sustancia madre.

#### **4. BIODISPONIBILIDAD**

Un parámetro importante en farmacocinética y de alta referencia a la hora de evaluar un fármaco o hacer un estudio cinético es la biodisponibilidad. “La biodisponibilidad de un fármaco se define como la velocidad y la magnitud a las cuales un fármaco tiene acceso a la circulación sistémica. Sin sufrir cambio químico alguno (metabolismo) ” (Sumano y Ocampo, 2006.).

Para la FDA (como se citó en Hoag & Hussain., 2001) en estatutos de EE.UU., la biodisponibilidad se define como "el ritmo y la medida en la que el ingrediente activo o la

fracción activa se absorbe de un producto farmacéutico y que se disponga en el lugar de la acción (Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, el artículo 505, j, 7).

Según Malgor y Valcesia (2000), es la fracción de la dosis que se administra, llega al plasma y está disponible para cumplir el efecto farmacológico. Es actualmente una de las propiedades esenciales de la calidad de los fármacos, ya que las diferencias en la cantidad absorbida y la velocidad de absorción, llevan a rendimientos terapéuticos diferentes. Sería así la biodisponibilidad una garantía farmacéutica, de la misma forma que la pureza del fármaco y su valoración biológica y por esto se hace necesario que sea objeto del control de calidad al que deben ser sometidos todos los medicamentos. No tiene validez alguna que un fármaco satisfaga las exigencias farmacotécnicas convencionales, si el fármaco no se libera a la velocidad necesaria y en la cantidad exacta, para facilitar la absorción y obtener la respuesta terapéutica deseada. Malgor y Valcesia (2000) afirma:

Toda vez que la disponibilidad de fármacos genéricos resulta crucial sobre todo en los países de menores recursos, se ha determinado que en muchos casos el control de los mismos no es del todo aceptable, por lo que la terapéutica con tales productos se hace más azarosa. Afortunadamente, esta tendencia tiende a revertirse hoy en día, aunque todavía de manera muy lenta.

Para medicamentos veterinarios se debería plantear la importancia de estudios de biodisponibilidad de los fármacos genéricos fundamentales para poder comprender el comportamiento terapéutico del fármaco. Errecalde, et al (2012) afirma: “La biodisponibilidad de un medicamento veterinario se define por la velocidad y magnitud con que la sustancia activa alcanza la circulación sistémica y está disponible en el/los sitio(s) de acción”.

Los fármacos comerciales o genéricos, deberían presentar una biodisponibilidad idéntica a la molécula original, más aún, muchos de ellos aunque son farmacéuticamente iguales no cumplen con la biodisponibilidad esperada; dicho así la revisión de la biodisponibilidad de fluoroquinolonas de uso veterinario tendrían que ser iguales o altamente similares teniendo en cuenta su biodisponibilidad como producto. Según Alvares (2008), “la mayoría de las quinolonas se encuentran disponibles de forma oral e intravenosa. La biodisponibilidad, sin importar el modo de administración, es la misma (70- 90%), aunque la administración vía oral suele verse afectada por la ingesta simultánea de alimentos”. En la revisión para fluoroquinolonas y su biodisponibilidad afirma que tienen “amplio espectro de actividad antimicrobiana y la buena biodisponibilidad luego de la administración oral y excelente distribución en los tejidos” (García et al., 2005).

En la actualidad y de acuerdo con Serrano (2008), “se ha determinado que la biodisponibilidad oral de ciprofloxacina, se encuentra en niveles de 70%”. Para enrofloxacin se absorbe bien, con una biodisponibilidad oral del 65 - 70%, la mayoría de las quinolonas aviares toman como punto de referencia este compuesto por ser el más conocido. “Es la ciprofloxacina muy usada en otros países y también conocido como el metabolito activo de la enrofloxacin, y se considera que la ciprofloxacina es microbiológicamente más activa que la enrofloxacin” García, et. al. (1999). Devreese (2014) en una comparación de la ciprofloxacina con la enrofloxacin se encontró que la ciprofloxacina tiene una vida media menor que la enrofloxacin, que su volumen de distribución es mayor y que por su mayor depuración, el tiempo de retiro es menor.

Según Rodrigues, Silva, Maniero, Peres y Guimarães (2014), en comparación de la danofloxacin con la enrofloxacin en pollos de engorde a dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg; la biodisponibilidad oral, es del 99% para danofloxacin y 89% de la enrofloxacin, indicando que ambas quinolonas se absorben bien a través del agua de bebida.

Los productos comerciales o genericos posiblemente pueden llegar a ser ineficientes dado que su biodisponibilidad no alcance las concentraciones plasmáticas necesarias para lograr su cometido. Según Hoag et al. (2001), existen 2 Factores de formulación que afectan a la biodisponibilidad y bioequivalencia; lo primero es disipación de la molécula o la liberación que se considera como lo previo para que sea absorbido el fármaco y segundo los principios de estabilidad afectados por los excipientes o ingredientes inactivos (en el sitio de la administración), la absorción y procesos metabólicos.

## **5. NORMATIVIDAD**

Todo ente regulador actual, posee carácter variable y dinámico que es eficaz a su propósito y objetivo; los productos comerciales destinados al uso veterinario son regulados y controlados por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) según la Resolución 1056 (1996), “Por la cual se dictan disposiciones sobre el control técnico de los insumos pecuarios: Que corresponde al Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), ejercer el control técnico de los Insumos Agropecuarios. Que toda persona natural o jurídica que se dedique a la producción, importación, control de calidad y comercialización de Insumos Pecuarios, deberá registrarse en el ICA y cumplir las normas contenidas en la legislación vigente. Que es necesario establecer las normas a las cuales se debe sujetar toda persona natural o jurídica que se dedique a las actividades mencionadas en el considerando anterior”.

Para estar más al tanto de la situación la resolución 1056 de 1996 en el artículo 31o. literal k, establece como requisito para el registro de los medicamentos veterinarios la presentación del estudio de estabilidad de los mismos. Según el Procedimiento Para El Registro De Medicamentos Veterinarios: Estabilidad: Capacidad de un medicamento que se encuentra en un sistema específico de envase y cierre, para mantener en el tiempo sus características de calidad iniciales (físicas, químicas, microbiológicas y de potencia).

Ya en la resolución 3827 de (2003), Artículo Primero: Adopta la guía para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios, identificada con el código MVG 001 – 12-03, aprobado por el Comité Técnico de Registro de Productos Veterinarios de la Subgerencia de Protección y Regulación Pecuaria, la cual hace parte integral de la presente resolución.

## CONCLUSIONES

En la presente monografía y para analizar más a fondo la situación, se citaron diferentes tipos de artículos con estudios en ciprofloxacina y enrofloxacin, se mencionaron muchas referencias bibliográficas en todo el trabajo, pero se comparan 3 artículos mediante una matriz del estado del arte de los estudios de bioequivalencia para ver la biodisponibilidad de estos, los cuales poseen notables diferencias de la presentación del fármaco, el modelo de investigación y metodología; pero con una base experimental en común, con hallazgos en laboratorio de las muestras que arrojan datos interesantes acerca de la situación actual. “Tanto a nivel nacional como internacional existe el debate sobre la calidad de los medicamentos genéricos frente a los innovadores” (Martínez, Camacho, Gracia, Gracia, 2010, p.44).

Los medicamentos en especial los antibióticos deben cumplir un mínimo de consideraciones antes de ser ingresados al mercado. Con la aparición constante de nuevos laboratorios y la poca restricción que existe para que estos saquen nuevos productos, es preocupante que cumplan con todas las características de calidad, sumado a esto los entes encargados de dichos estándares no se pronuncian de forma debida. “El uso de medicamentos genéricos ha aumentado y, como resultado, los problemas de bioequivalencia tienen que ser considerados” (Ozdemir y Yildirin, 2006).

Para analizar la matriz empezamos tomando los dos primeros artículos (Dimitrova, D.J., 2007) y (Devreese, M., 2014), el primero en pavos y el segundo en pollos de engorde; plantean el uso de la enrofloxacin en aves de corral como antimicrobiano de características especiales debido a su metabolito activo (ciprofloxacina); así que pretendieron analizar los parámetros farmacocinéticos de la molécula madre y de su metabolito para comparar el nivel de eficiencia que las dos pueden tener.

Aunque con nociones diferentes de estudio, no están muy lejos estos dos artículos en reflejar lo eficiente que pueden llegar a hacer las fluoroquinolonas, y por qué son las moléculas de elección en la industria aviar según los resultados que arrojaron. En la administración intravenosa EFL mostró altos niveles séricos  $0,20 \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$  hora, hasta 24h, con una vida biológica extendida y lenta eliminación; en la v.o. se absorbe lentamente pero de manera exitosa, niveles séricos ( $T_{\text{max}}$ ) 0,17 h y se mantuvo por encima de  $170 \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$  hasta la hora 24h, con buena biodisponibilidad por esta vía (Dimitrova, D.J., 2007). Después de la administración oral en el  $T_{\text{max}}$  de (2 h) para el tratamiento de 5 mg/kg la concentración media máxima en plasma ( $C_{\text{max}}$ ) de enrofloxacin fue de  $3,0 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $4,4 \mu\text{g}/\text{mL}$  después de 10 mg/kg de la administración intramuscular, es también comparable a la literatura, donde la  $C_{\text{max}}$  después de 5 mg kg BW IM fue  $2,1 \mu\text{g}/\text{mL}$  (Devreese, M., 2014). Según (Dimitrova, D.J., 2007), “una vez se hace la administración i.v. de EFL, el metabolito activo de CIP está en 4,05% y 7,68 % p.o, lo que significa que la biotransformación es rápida pero de baja concentración, con una vida media más larga y una fase de eliminación más lenta comparada con el metabolito madre”. “a diferencia de otras especies animales, la biotransformación de enrofloxacin a ciprofloxacina se limita en aves de corral y agrega sólo mínimamente al efecto antimicrobiano de enrofloxacin” (Devreese, M., 2014).

Considerando la importancia que tienen los fármacos comerciales debido a la magnitud que estos alcanzan en el mercado, y según los autores leídos y citados, la falta de regulación y control en nuestro país, sumado a pocos estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad al menos para la CPF, pueden no garantizar la eficiencia y estar poniendo en riesgo las moléculas al quedar inhabilitadas para su propósito, gracias a la frecuente resistencia que hacen muchos patógenos. Los informes de algunos estudios y cartas han advertido acerca de la sustitución de medicamentos genéricos, lo que sugiere una menor eficacia y mayores tasas



de eventos adversos, pero los datos son escasos, y la mayoría de los estudios tenían un bajo nivel de evidencia. (Meersch et al., 2011).

El tercer artículo de análisis en la matriz es un aparte a los objetivos pero su importancia radica en el tipo de estudio, un documento que detalla la utilización de medicamentos genéricos que se comercializan en los Estados Unidos de Norteamérica y que analiza la problemática de la comercialización de estos productos; y aunque no son para uso veterinario fueron probados en conejos.

Según (Meersch et al., 2011), “Tanto a nivel nacional como internacional existe el debate sobre la calidad de los medicamentos genéricos frente a los innovadores”. Si se estudia la ciprofloxacina como una molécula universal, este artículo de Fahmy, S., y Abu-Gharbieh, E., (2014), *in vitro* dissolution and *in vivo* bioavailability of six brands of ciprofloxacin tablets administered in rabbits and their pharmacokinetic modeling; demuestra que el uso de este antibiótico para uso humano funciona perfectamente en animales, considerando que sus bases farmacocinéticas son buenas y seguras. Se analizó el perfil de disolución *in vitro* de comprimidos genéricos, frente a uno de marca; demostrando que los primeros estaban en un rango de disolución de 20 minutos para una liberación del 80%, considerándose rápida. Una buena biodisponibilidad, aunque solo hubo un resultado bajo no era significativamente baja pues estaba al 93.4%; la  $C_{max}$  de 10.45 mg/ml para el producto de referencia y siendo el más bajo 9.73 mg/ml para una de las presentaciones y aun así estaba dentro del rango y el  $T_{max}$  (h) ( $0.60 \pm 0.07$ ) para el producto de marca, quedando a la par con los demás, inclusive existía uno de mejor valor ( $0.99 \pm 0.3$ ). Según Brown (citado por Carreras, 2004) fluoroquinolonas son uno de los agentes antimicrobianos más útiles en la medicina humana y animal. El uso de este grupo de sustancias en los animales es controvertido, ya que podría contribuir a la

adquisición de resistencias bacterianas y para la reducción de su eficacia en el tratamiento de las infecciones en los seres humanos.

Lo preocupante de la situación actual en el mundo y más en nuestro país para los fármacos de uso veterinario, se debe a que muchos de ellos carecen de estudios de bioequivalencia debido a que el ICA como ente regulador y controlador no lo plantea necesario en sus resoluciones para comercialización. Hoag, Hussain & Ajaz (2001), afirma que la bioequivalencia: “Es la evaluación comparativa de la biodisponibilidad del fármaco a partir de dos formulaciones o productos diferentes que contienen el mismo fármaco”. Esto se hace esencial y necesario ser solicitado a la hora de otorgar licencia a un fármaco para su circulación. “Genéricos y medicamentos de marca tienen el mismo principio activo, pero los medicamentos genéricos podría diferir en ligante inerte, color de la tableta y el proceso de fabricación” (Meersch, Dechartres y Ravaud, 2011).

De allí, la inquietud que se pretendió explorar en la presente revisión, discutiendo los resultados obtenidos en tres estudio diferentes sobre Tmax, Cmax, AUC y biodisponibilidad de enrofloxacinas y ciprofloxacinas comerciales. “Las fluoroquinolonas son antibacteriales de clase actual cuyo uso en medicina veterinaria están siendo objetivo de estudio” (Muhammad, Akthar & Anwar, 2009). “Una preparación de fármaco es considerado como un sustituto que contiene un agente activo de la misma cantidad y calidad definida por la farmacopea para otra preparación” (Greza, Toth y Dinya, 2014).

Los productos con bioequivalencias diferentes son altamente riesgosos para la salud pública, tienden a crear resistencia bacteriana a las moléculas, teniendo en cuenta que la CFX y EFX son moléculas con un amplio espectro de las que no se espera que su efectividad se vea tan rápidamente comprometida por los diferentes agentes patógenos presentes en nuestro medio y es de vital importancia tenerlo en cuenta. En consecuencia, la equivalencia terapéutica se asume después de la demostración de la equivalencia farmacéutica y

bioequivalencia con respecto a un estándar especial en general por el innovador (Zuluaga et al., 2010)

## RECOMENDACIONES

Considerar la importancia que los fármacos genéricos de uso agropecuario tengan estudios de bioequivalencia y así demostrar su biodisponibilidad, además de los otros parámetros ya establecidos a la hora de registrar y distribuir un medicamento, es un interés tanto académico como profesional; se hace a través de un vistazo a los problemas ya presentes en el mundo y como falencias de nuestro país. De acuerdo con la EMEA citado en (Ozdemir y Yildirin, 2006), un estudio de bioequivalencia también puede ser parte de una solicitud de nuevo fármaco de animales, suplementario para la aprobación de una forma alternativa de dosis, una nueva vía de administración, o un cambio de producción que pueda afectar a la biodisponibilidad del fármaco.

Es de vital importancia que el ente regulador de medicamentos veterinarios en Colombia advierta que las pruebas de bioequivalencia y la biodisponibilidad son un dato más confiable cuando se permite el ingreso de un nuevo preparado al mercado en Colombia; es deber del ente encargado hacer un filtro más amplio y evitar que los productos se hagan de venta masiva sin antes ver su completa eficacia y eficiencia en términos de su biodisponibilidad. “Para el trabajo de análisis de la resistencia creada por la salmonella a la ciprofloxacina, opinan de acuerdo a los hallazgos la necesidad de reforzar una regulación más estricta de los agentes antimicrobianos utilizados en la medicina veterinaria” (Cheng-Chung, et al., 2009).

Comprobar mediante estudios no solo de Fluoroquinolonas, que los antibióticos comerciales de uso veterinario en Colombia pese a tener las mismas concentración y dosis, la biodisponibilidad puede ser diferente y posiblemente una bioequivalencia desigual y esto conlleva a cambios en la normativa para que un producto salga al mercado; lo que podría ser una buena herramienta para mejorar la calidad de los antibióticos en nuestro país.

En comparación de la cantidad de estudios habidos para enrofloxacin como antibiótico de rutina en medicina veterinaria, la ciprofloxacina es poco estudiada en este campo y pone en riesgo el uso de la molécula; y aunque la biodisponibilidad de las quinolonas es alta en la mayoría de los casos, los productos comerciales no siempre poseen esta similitud. Muchos estudios han comprobado que no todos los genéricos de esta clase poseen buenas características. Según Cheng-Chung et al. (2006), es notorio el avance de la resistencia a los antibióticos tradicionales, así que las fluoroquinolonas se han utilizado con éxito en diferentes tratamientos; sin embargo sepa de bacterias como *Salmonella* resistentes a fluoroquinolonas se han desarrollado rápidamente recientemente en diferentes partes del mundo.

## ANEXOS

### Matriz del Estado del Arte para Ciprofloxacina y Enrofloxacin

Referencia bibliográfica	Formulación del problema	METODOLOGÍA				Algoritmo general	Algoritmos específicos	Relación de los algoritmos metodológicos	Resúmenes de los artículos	Resultados
		Enfoque	Objetivos	Metodología	Herramientas					
<p>de <b>Albino, D., et al.</b> (2008). <b>Formulación de Ciprofloxacina y Enrofloxacin</b>. <b>Técnicas de Farmacia Industrial</b>. Vol. 1. Ed. Elsevier.</p>	<p>El objetivo principal de esta investigación es estudiar la farmacología y toxicología de las fluorquinolonas, específicamente de la ciprofloxacina y la enrofloxacin.</p>	<p>El enfoque de esta investigación es de tipo bibliográfico y se basa en la revisión de la literatura científica sobre el tema.</p>	<p>Los objetivos de esta investigación son: 1) Revisar la farmacología y toxicología de la ciprofloxacina y la enrofloxacin. 2) Estudiar las propiedades fisicoquímicas de estos fármacos. 3) Analizar el mecanismo de acción de estas moléculas.</p>	<p>Se utilizaron métodos de investigación bibliográfica, se consultaron bases de datos como PubMed, ScienceDirect y Scopus. Se seleccionaron los artículos más relevantes en función de su antigüedad y calidad científica.</p>	<p>Se utilizó el software Microsoft Word para la redacción del artículo y el software Excel para la organización de la información.</p>	<p>El algoritmo general describe el proceso de revisión de la literatura y la síntesis de la información.</p>	<p>Los algoritmos específicos detallan el procedimiento de búsqueda, selección y análisis de los artículos.</p>	<p>Se relacionan los algoritmos metodológicos con los algoritmos de la CIP para la síntesis de la información.</p>	<p>Se resume el contenido de los artículos seleccionados, destacando los puntos más importantes de cada uno.</p>	<p>Los resultados de esta investigación muestran que la ciprofloxacina y la enrofloxacin son fármacos efectivos contra una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas.</p>
<p>de <b>Albino, D., et al.</b> (2008). <b>Formulación de Ciprofloxacina y Enrofloxacin</b>. <b>Técnicas de Farmacia Industrial</b>. Vol. 1. Ed. Elsevier.</p>	<p>El objetivo principal de esta investigación es estudiar la farmacología y toxicología de las fluorquinolonas, específicamente de la ciprofloxacina y la enrofloxacin.</p>	<p>El enfoque de esta investigación es de tipo bibliográfico y se basa en la revisión de la literatura científica sobre el tema.</p>	<p>Los objetivos de esta investigación son: 1) Revisar la farmacología y toxicología de la ciprofloxacina y la enrofloxacin. 2) Estudiar las propiedades fisicoquímicas de estos fármacos. 3) Analizar el mecanismo de acción de estas moléculas.</p>	<p>Se utilizaron métodos de investigación bibliográfica, se consultaron bases de datos como PubMed, ScienceDirect y Scopus. Se seleccionaron los artículos más relevantes en función de su antigüedad y calidad científica.</p>	<p>Se utilizó el software Microsoft Word para la redacción del artículo y el software Excel para la organización de la información.</p>	<p>El algoritmo general describe el proceso de revisión de la literatura y la síntesis de la información.</p>	<p>Los algoritmos específicos detallan el procedimiento de búsqueda, selección y análisis de los artículos.</p>	<p>Se relacionan los algoritmos metodológicos con los algoritmos de la CIP para la síntesis de la información.</p>	<p>Se resume el contenido de los artículos seleccionados, destacando los puntos más importantes de cada uno.</p>	<p>Los resultados de esta investigación muestran que la ciprofloxacina y la enrofloxacin son fármacos efectivos contra una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas.</p>
<p>de <b>Albino, D., et al.</b> (2008). <b>Formulación de Ciprofloxacina y Enrofloxacin</b>. <b>Técnicas de Farmacia Industrial</b>. Vol. 1. Ed. Elsevier.</p>	<p>El objetivo principal de esta investigación es estudiar la farmacología y toxicología de las fluorquinolonas, específicamente de la ciprofloxacina y la enrofloxacin.</p>	<p>El enfoque de esta investigación es de tipo bibliográfico y se basa en la revisión de la literatura científica sobre el tema.</p>	<p>Los objetivos de esta investigación son: 1) Revisar la farmacología y toxicología de la ciprofloxacina y la enrofloxacin. 2) Estudiar las propiedades fisicoquímicas de estos fármacos. 3) Analizar el mecanismo de acción de estas moléculas.</p>	<p>Se utilizaron métodos de investigación bibliográfica, se consultaron bases de datos como PubMed, ScienceDirect y Scopus. Se seleccionaron los artículos más relevantes en función de su antigüedad y calidad científica.</p>	<p>Se utilizó el software Microsoft Word para la redacción del artículo y el software Excel para la organización de la información.</p>	<p>El algoritmo general describe el proceso de revisión de la literatura y la síntesis de la información.</p>	<p>Los algoritmos específicos detallan el procedimiento de búsqueda, selección y análisis de los artículos.</p>	<p>Se relacionan los algoritmos metodológicos con los algoritmos de la CIP para la síntesis de la información.</p>	<p>Se resume el contenido de los artículos seleccionados, destacando los puntos más importantes de cada uno.</p>	<p>Los resultados de esta investigación muestran que la ciprofloxacina y la enrofloxacin son fármacos efectivos contra una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas.</p>
<p>de <b>Albino, D., et al.</b> (2008). <b>Formulación de Ciprofloxacina y Enrofloxacin</b>. <b>Técnicas de Farmacia Industrial</b>. Vol. 1. Ed. Elsevier.</p>	<p>El objetivo principal de esta investigación es estudiar la farmacología y toxicología de las fluorquinolonas, específicamente de la ciprofloxacina y la enrofloxacin.</p>	<p>El enfoque de esta investigación es de tipo bibliográfico y se basa en la revisión de la literatura científica sobre el tema.</p>	<p>Los objetivos de esta investigación son: 1) Revisar la farmacología y toxicología de la ciprofloxacina y la enrofloxacin. 2) Estudiar las propiedades fisicoquímicas de estos fármacos. 3) Analizar el mecanismo de acción de estas moléculas.</p>	<p>Se utilizaron métodos de investigación bibliográfica, se consultaron bases de datos como PubMed, ScienceDirect y Scopus. Se seleccionaron los artículos más relevantes en función de su antigüedad y calidad científica.</p>	<p>Se utilizó el software Microsoft Word para la redacción del artículo y el software Excel para la organización de la información.</p>	<p>El algoritmo general describe el proceso de revisión de la literatura y la síntesis de la información.</p>	<p>Los algoritmos específicos detallan el procedimiento de búsqueda, selección y análisis de los artículos.</p>	<p>Se relacionan los algoritmos metodológicos con los algoritmos de la CIP para la síntesis de la información.</p>	<p>Se resume el contenido de los artículos seleccionados, destacando los puntos más importantes de cada uno.</p>	<p>Los resultados de esta investigación muestran que la ciprofloxacina y la enrofloxacin son fármacos efectivos contra una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas.</p>
<p>de <b>Albino, D., et al.</b> (2008). <b>Formulación de Ciprofloxacina y Enrofloxacin</b>. <b>Técnicas de Farmacia Industrial</b>. Vol. 1. Ed. Elsevier.</p>	<p>El objetivo principal de esta investigación es estudiar la farmacología y toxicología de las fluorquinolonas, específicamente de la ciprofloxacina y la enrofloxacin.</p>	<p>El enfoque de esta investigación es de tipo bibliográfico y se basa en la revisión de la literatura científica sobre el tema.</p>	<p>Los objetivos de esta investigación son: 1) Revisar la farmacología y toxicología de la ciprofloxacina y la enrofloxacin. 2) Estudiar las propiedades fisicoquímicas de estos fármacos. 3) Analizar el mecanismo de acción de estas moléculas.</p>	<p>Se utilizaron métodos de investigación bibliográfica, se consultaron bases de datos como PubMed, ScienceDirect y Scopus. Se seleccionaron los artículos más relevantes en función de su antigüedad y calidad científica.</p>	<p>Se utilizó el software Microsoft Word para la redacción del artículo y el software Excel para la organización de la información.</p>	<p>El algoritmo general describe el proceso de revisión de la literatura y la síntesis de la información.</p>	<p>Los algoritmos específicos detallan el procedimiento de búsqueda, selección y análisis de los artículos.</p>	<p>Se relacionan los algoritmos metodológicos con los algoritmos de la CIP para la síntesis de la información.</p>	<p>Se resume el contenido de los artículos seleccionados, destacando los puntos más importantes de cada uno.</p>	<p>Los resultados de esta investigación muestran que la ciprofloxacina y la enrofloxacin son fármacos efectivos contra una amplia variedad de bacterias gram positivas y gram negativas.</p>

## REFERENCIAS

- Álvarez, D. A., Garza, G. S., Y Vázquez, R. (2015). Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Revista chilena de infectología*, 32(5), 499-504. Recuperado de [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071610182015000600002&lng=es&tlng=es.10.4067/S0716-10182015000600002](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182015000600002&lng=es&tlng=es.10.4067/S0716-10182015000600002)
- Astaíza, J. M., Benavides, C. J., López, M. J., y Portilla, J. P. (2014). Diagnóstico de los principales antibióticos recomendados para pollo de engorde (broiler) por los centros agropecuarios del municipio de Pasto, Nariño, Colombia. *Revista de Medicina Veterinaria*, (27), 99-110. Recuperado de: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0122-93542014000100009&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-93542014000100009&lng=en&tlng=es) .
- Botana, L., Landoni, F., y Jimenez, T. (2002). *Farmacología y terapéutica veterinaria* (1ra ed.). Madrid, España: McGraw-Hill
- Brugueras, M. C., García, M. M. y Díaz, R.S. (2005). Actualidad de las quinolonas. *Revista Cubana Farm*, 39(1) .Rescatado: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_issuetoc&pid=0034751520050001&lng=en&rm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0034751520050001&lng=en&rm=iso)
- Carreras, I., Castellari, M., Garcia Regueiro, J.A., Guerrero, L., y et al. (2004). Influence of enrofloxacin administration and alpha]-tocopheryl acetate supplemented diets on oxidative stability of broiler tissues. *Poultry Science*, 83(5), 796-802p. Recuperado de <http://search.proquest.com/docview/223167305?accountid=41919>
- Cheng-Chung, Lin; Ter-Hsin, Chen; Yu-Chih, Wang; Chao-Chin, Chang,; Shih-Ling, Hsuan,; et al. (2009). Analysis of ciprofloxacin-resistant salmonella strains from swine, chicken,

and their carcasses in taiwan and detection of parv resistance mutations by a mismatch amplification mutation assay PCR. *Journal of Food Protection*, 72(1). 14-20p.

Recuperado de: <http://search.proquest.com/agriculturejournals/>

Coordinación de Innovación y Desarrollo, CID-UNAM (Universidad Nacional Autónoma de México). (2014). Primer Antibacteriano Latinoamericano para Uso Veterinario.

Recuperado de: [http://www.redinnovagro.in/docs/cidunam\\_anti.pdf](http://www.redinnovagro.in/docs/cidunam_anti.pdf)

Delis, G. A., Koutsoviti-Papadopoulou, M., Siarkou, V. I., Kounenis, G., y Batzias, G. C.

(2010). Pharmacodynamics of amoxicillin against *mannheimia haemolytica* and *pasteurella multocida* and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) correlation in sheep. *Research in Veterinary Science*, 89(3), 418-425pp.

doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.03.018>

Devreese, M., Antonissen, G., De Baere, S., De Backer, P. y Croubels, S. (2014). Effect of administration route and dose escalation on plasma and intestinal concentrations of enrofloxacin and ciprofloxacin in broiler chickens. 10,289. *BMC Veterinary Research*.

Recuperado de: <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/10/289>

de Lucas, JJ; Rodríguez, C ; Martella, MB; Lábaque, MC; Navarro, JL; Andrés, San. (2014).

Pharmacokinetics of enrofloxacin following intravenous administration to greater rheas: a preliminary. 78 (3), pg. 265-7. Elsevier Limited. Recuperado de:

[https://translate.google.com/translate?hl=es&prev=\\_t&sl=en&tl=es&u=http://search.proquest.com/docview/1035032836%3Faccountid%3D41919](https://translate.google.com/translate?hl=es&prev=_t&sl=en&tl=es&u=http://search.proquest.com/docview/1035032836%3Faccountid%3D41919)

Dimitrova, D.J., Lashev, L.D., Yanev S.G., Pandova B. (2007). Pharmacokinetics of Enrofloxacin in Turkeys. *Research In Veterinary Science* 82 (3), 392–397. Recuperado

de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528806001779>



- Errecalde, J., Etchegoyen, J. M., Formentini, E. A., Francia, C. O., Juan W. y et al. (2012). Guía para realización de estudio de bioequivalencia para medicamentos veterinarios. *Fundación Prosaica. Guía n°4*. 5-14pp. Recuperado de <http://prosaia.org/grupos-ad-hoc/bioequivalencia-guia.pdf>
- Fahmy, S., y Abu-Gharbieh, E. (2014). In vitro dissolution and in vivo bioavailability of six brands of ciprofloxacin tablets administered in rabbits and their pharmacokinetic modeling. *BioMed Research International* Volume 2014, pages 8. Recuperado de: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/590848/>
- Fernández-Santos, A; Martínez-Rossier, L; Amancio-Chassin, O; Gómez-Sánchez, M, Marcellin-Jiménez, G; P Ángeles-Moreno, A; Martín-Campo, A, Higuera-Ramírez, F. (2003). Estudio in vivo del diclofenaco de liberación prolongada. *Revista médica del hospital general de Mexico, Vol. 66(2)*. 83 – 89 pp. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2003/hg032d.pdf>
- García, H., Gorla, N., Luders, C., Poloni, G., Errecalde, C., Prieto, C. y Puelles, I. (1999). Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in chickens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 22 (3), 209–212. Recuperado De: DOI: 10.1046/j.1365-2885.1999.00211.x
- García, Hugo; Magnoli, Alejandra; Weyers, Alicia; Ugnia, Laura; Lüders, Carlos; Prieto, Guillermo; Errecalde, Carlos; Gorla, Nora. (2005). Residuos de enrofloxacin y ciprofloxacin en músculo de pollos parrilleros. *Revista Colombiana de ciencias pecuarias*. 19(1). 61-65pp. Recuperado de <http://rccp.udea.edu.co/index>

- Grezal, Gy; Grezal, G; Toth, T & Dinya, E.(2014). Simulation of bioequivalence study on the base of dissolution curves. *European Scientific Journal*, 10(12). 473-480pp. Recuperado de <http://search.proquest.com/docview/1525068640?accountid=41919>
- Guo, M., Bughio, S., Sun, Y., Zhang, Y., Dong, L., Dai, X., y Wang, L. (2013). Age-related P-glycoprotein expression in the intestine and affecting the pharmacokinetics of orally administered enrofloxacin in broilers. *PLoS One*, 8(9) doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074150>
- Hernández-Arteseros, J.A., Boronat, I., Compañó, R. y Prat, M.D. (2000). Liquid chromatographic separation of fluoroquinolone antibacterials used as veterinary drugs. *Chromatographia* 52, 295-300.
- Hoag, S; Hussain, W y Ajaz, S. (2001). The impact of formulation on bioavailability: Summary of workshop discussion. *The Journal of Nutrition*. 131(4), 1389S-91Spp. Recuperado de <http://search.proquest.com/docview/197422568?accountid=41919>
- Quintana, H., Silva, G., Taboada, W., Tamariz, J. (2005). Concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida de ciprofloxacina en bacterias uropatógenas aisladas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Revista médica herediana*. 16(1). 39-45pp. Recuperado de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2005000100007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2005000100007)
- Körner, A., Deichmann, C., Rossetti, F. F., Köhler, A., Konovalov, O. V., Wedlich, D., & Tanaka M. (2013). Cell differentiation of pluripotent tissue sheets immobilized on supported membranes displaying cadherin-11. *PLoS One*, 8(2), 10pp. doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054749>

- Kotretsou, Stamatia. (2004). Determination of aminoglycosides and quinolones in food using tandem mass spectrometry. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44 (3), 173-84. Recuperado de: <http://search.proquest.com/docview/199126673?accountid=41919>
- Malgor, L.A Y Valsecia, M. (2000). Farmacología Médica. 2 ed. 1vol. Rescatada de: <http://med.unne.edu.ar/fármaco.html>
- Martínez, Esther; Camacho, Ivonne; Gracia, Yolanda; Gracia, Sandra. (2010). Evaluación in-vitro de doce marcas de comprimidos de ciprofloxacino que se comercializan en el mercado mexicano. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*. 41(4), pp. 43-49. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57916060006.pdf>
- Meersch, Amélie; Dechartres, Agnès & Ravaud, Philippe. (2011). Quality of Reporting of Bioequivalence Trials Comparing Generic to Brand Name Drugs: A Methodological Systematic. *PLoS One*, 6(8). 1-7pp. doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0023611>
- Muhammad, Faqir; Akthar, Masood y Anwar, Irfan. (2009). Effect of induced pyrexia on the disposition kinetics of ciprofloxacin in dogs. *Veterinary Research Communications*, 33(8), 971-7. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s11259-009-9315-3>.
- de Lucas, J.J; San Andrés, M.I; González, F; Froyman, R y Rodríguez, C. (2008). Pharmacokinetic behaviour of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after subcutaneous administration in cattle. *Veterinary Research Communications*, 32(4), 275-9. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s11259-008-9037-y>
- Otero, J.L., Mestorino, N., Errecalde, J.O. (2001). Enrofloxacin una Fluorquinolona de Uso Exclusivo en Veterinaria Parte II. Farmacocinética Y Toxicidad. *Revista Analecta Veterinaria*. 21(1). 42-49. Recuperado de: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/11129>

- Ozdemir, N. y Yildirim, M. (2006). Bioequivalence study of two long-acting oxytetracycline formulations in sheep. *Veterinary Research Communications*, 30(8), pp. 929–934. doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0023946>
- Pascuzzo, Carmine. (2008). *Farmacología Básica*. Recuperado de: [http://bibmed.ucla.edu.ve/edocs\\_bmucla/MaterialDidactico/farmacologia/farmbasica.pdf](http://bibmed.ucla.edu.ve/edocs_bmucla/MaterialDidactico/farmacologia/farmbasica.pdf)
- Prados, A. P y et al. (2006). El meloxicam no modifica la disposición de la cefalexina en caninos. Procedimiento para el registro de medicamentos veterinarios. Recuperado de [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1668-34982008000100002](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1668-34982008000100002)
- Rodrigues, C., Silva, M., Maniero, M., Peres, M., y Guimarães, J. (2014). Ocorrência e Degradação de Quinolonas por Processos Oxidativos Avançados. *Publicvacion Quim. Nova*. 37 (5). 868-885. Recuperado De: [Http://Dx.Doi.Org/10.5935/0100-4042.20140139](http://Dx.Doi.Org/10.5935/0100-4042.20140139)
- Serrano, Lacides. (2008). Biodisponibilidad y farmacocinética de antibacterianos en avicultura. Recuperado de <http://www.engormix.com/MA-avicultura/sanidad/articulos/biodisponibilidad-farmacocinetica-antibacterianos-avicultura>
- Sumano, Héctor y Ocampo, Luis. (2006). *Farmacología Veterinaria* (3ra ed.). México, D.F.: McGraw-Hil.
- Sumano, H. y Gutierrez, L. (Abril de 2004) Consideraciones Farmacológicas de la Antibioticoterapia en Aves. V Simpósio Brasil Sul de Avicultura. Chapecó, Sc – Brasil

Tessler, J., Rothlin, R. 2007. Farmacología General. Cinética de acumulación, cinética de eliminación, principios generales de dosificación. Recuperado de: <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/03/farmacocinetica-ii.pdf>

United States Food and Drug Administration. (2003). Guidance for Industry: *Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General considerations*. Revision 1. Recuperado de: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070124.pdf>

Zuluaga, A. F., Agudelo, M., Cardeño, J. J., Rodríguez, C. A., y Vesga, O. (2010). Determination of therapeutic equivalence of generic products of gentamicin in the neutropenic mouse thigh infection model. *PLoS One*, 5(5) doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010744>