



## INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS

### LEXIFFLER INTRAMAMARIO

Monohidrato de Cefalexina  
(225 mg) / 10 mL  
Infusión Intramamaria

## INTRODUCCIÓN

Las vacas productoras de leche son un tipo de animal muy especial. Un buen nivel promedio de producción de leche es del orden del 5% del peso corporal por día, pero cada día más productores "top" redondean el 10%. Estos son valores que hace años se consideraban imposibles de alcanzar. El enorme aumento de la producción de leche se debió a un proceso de selección muy eficiente. Pero estos procesos de aumento de la producción de leche empujaron a estos animales al límite entre la fisiología y la patología.

La mastitis puede ocurrir en cualquier etapa de la vida productiva de la vaca. Las investigaciones microbiológicas de la mastitis bovina clínica revelan una agente causal en el 75-95% de los casos. Hay buena evidencia de que los microorganismos están involucrados en casi todos los casos. Al menos se conocen 137 causas infecciosas de la mastitis bovina, pero la mayoría de los casos son causados sólo por unos pocos patógenos bacterianos comunes, a saber, estafilococos, estreptococos, coliformes y *Arcanobacterium pyogenes*.

El éxito de la terapia de mastitis depende del diagnóstico correcto, la adecuación de la vía de administración y el fármaco seleccionado, etapa en la que se inicia el tratamiento, severidad de la patología de la ubre, tratamiento de apoyo y eliminación de los factores predisponentes. No existe un tratamiento estándar para la mastitis, pero se recomienda que las formas clínicas se traten de acuerdo con la gravedad de la inflamación de la ubre.

El fármaco activo debe alcanzar y mantener concentraciones superiores en el foco de la infección durante mucho tiempo y suficiente para romper el ciclo de producción de toxinas del patógeno causante.

Aunque existe la suposición subyacente de que el objetivo principal de la terapia con mastitis antibacteriana es matar las bacterias y que la ubre normal es estéril, generalmente lo mejor que se puede lograr es la reducción o supresión temporal de la población bacteriana para permitir que el huésped pueda superar la infección.

Esto puede prevenirse por una serie de factores que incluyen la patología de la ubre y la mala selección de antimicrobianos, también está influenciado por la vía de administración. La terapia puede tener malos resultados debido al daño tisular y la introducción de nuevas infecciones durante el tratamiento, y / o la imposibilidad de eliminar los factores de manejo que predisponen a la mastitis. Los mecanismos para limpiar la ubre están evidentemente poco desarrollados en algunas vacas, ya que las recaídas y las re infecciones suelen seguir una terapia antimicrobiana. Infecciones de la ubre tienden a ser dinámicas, y el estrés puede contribuir a que las infecciones de la ubre se vuelvan clínicamente evidentes. Esta es la ruta elegida en mastitis Subclínica, leve o moderadamente grave, y se utiliza como un complemento a administración parenteral en mastitis severa.

Algunos clínicos prefieren la administración intramamaria sin administración sistémica, incluso en casos graves de enfermedad.



## INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS

### LEXIFFLER INTRAMAMARIO

Monohidrato de Cefalexina

(225 mg) / 10 mL

Infusión Intramamaria

## LEXIFFLER® INTRAMAMARIO

REGISTRO Q-0666-136

Fórmula:

Cefalexina (monohidrato) 225 mg

Vehículo c.b.p. 10 mL

## DESCRIPCIÓN

Cefalexina es una cefalosporina de primera generación, su espectro de actividad se extiende principalmente a bacterias Gram positivas pero también a bacterias Gram negativas. A pH fisiológico, la cefalexina es altamente inestable en agua. Alcanza su máxima estabilidad a un pH de 4.5, el punto isoeléctrico.

La cefalexina está caracterizada por tener un patrón tiempo-dependiente y efectos persistentes de mínimos a moderados. Niveles elevados del medicamento no matarían mejor los organismos que las concentraciones más bajas, no incrementan su eficacia.

## FARMACOCINÉTICA

Su efectividad es inmediata, ejerciendo su acción durante las primeras 24 horas de aplicado el producto. Es el antibiótico que posee el más alto coeficiente de penetración-biodisponibilidad en la glándula mamaria:

Posee el porcentaje más bajo de ionización en la glándula mamaria (Ziv; 1980),

La cefalexina tiene un pKa de 5.3 y 7.8, respectivamente. La proporción de la fracción no ionizada está a un pH de 6.8 y en la leche al 36%, la solubilidad de los lípidos es alta. Esta última propiedad, así como la baja capacidad de unión a proteínas, conduce a una alta tasa de distribución en el tejido mamario y en la sangre. La concentración tisular después de la administración intramamaria disminuye ligeramente al aumentar la distancia desde la base de la teta.

La cefalexina no se metaboliza en el organismo. La excreción se lleva a cabo en la forma original dentro de un corto tiempo hasta la más grande. Parte de los riñones mediante filtración glomerular y secreción tubular. Pequeñas cantidades se excretan a través de la bilis.



## INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS

### LEXIFFLER INTRAMAMARIO

Monohidrato de Cefalexina

(225 mg) / 10 mL

Infusión Intramamaria

## FARMACODINÁMIA

El mecanismo de acción bactericida de la cefalexina es comparable al de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. El punto de ataque dentro de una célula es el peptidoglicano. Esta capa delgada de una malla de biopolímero está compuesta de polisacáridos de cadena larga y enlaces cruzados de péptidos. Sirve para mantener la morfología celular y para equilibrar la presión de la turgencia. Los enlaces peptídicos se forman por la actividad transpeptidasa de las proteínas de unión a penicilina (PBP). Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos se unen covalentemente a las PBP y entran en la última etapa de la síntesis de peptidoglicanos al prevenir la formación de enlaces cruzados. Puede involucrar varias PBP involucradas en la división celular, elongación y el mantenimiento.

La inhibición de la formación de enlaces cruzados de peptidoglicano por los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en conjunción con una desintegración de la pared celular controlada incorrectamente resulta en una acumulación de defectos en los peptidoglicanos y, por lo tanto, conduce a la lisis celular.

Actúa sobre las bacterias Gram positivas como: *Staphylococcus spp.* incluyendo cepas productoras de beta-lactamasa, *Streptococcus spp.*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Corynebacterium spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* y en

Bacterias Gram negativas como: *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella spp.*, *Fusobacterium necrophorum*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.*, *Actinobacillus spp.*, Etc.

## EFICACIA CLÍNICA Y SITUACIÓN DE RESISTENCIA.

El espectro de actividad se extiende i.a. estreptococos, la mayoría de los estafilococos, incluidas las cepas resistentes a la penicilina y, con sensibilidad moderada, algunas bacterias Gram negativas como *Klebsiella spp.*, *E. coli* y *Proteus mirabilis*. La actividad antimicrobiana solo está ligeramente influenciada por el pH del ambiente, siempre que esté en el rango de 5.5 a 8.5.

Las posibilidades de desarrollo de resistencia en el caso de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos también se aplican a la cefalexina. Ya sea solo o en combinación, las siguientes rutas pueden llevar al desarrollo de resistencias clínicamente relevantes.

Reducción de la concentración de antibióticos en la estructura objetivo mediante una barrera de difusión en forma de una segunda membrana externa en bacterias Gram negativas, la producción de enzimas inactivadoras ( $\beta$ -lactamasas), formación de estructuras diana modificadas (modificación de PBPs).



## INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS

### LEXIFFLER INTRAMAMARIO

Monohidrato de Cefalexina

(225 mg) / 10 mL

Infusión Intramamaria

## EFFECTOS SECUNDARIOS

Las cefalosporinas generalmente tienen un potencial tóxico bajo. Se producen efectos adversos en forma de erupciones alérgicas en la piel, reacciones anafilácticas, reacciones inmunológicas cruzadas entre penicilinas y cefalosporinas, efectos hematológicos como eosinofilia y neutropenia, y trastornos reversibles de la función hepática con niveles elevados de transaminasas y fosfatasa alcalina. Los efectos mencionados son generalmente leves y no amenazan la vida y son reversibles al suspender el antiinfeccioso.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Existen preparados de cefalexina con polimixina B para aplicación parenteral en vacas para tratamiento de la mastitis, pero en la mayoría de los casos el prolongado tiempo de eliminación de la polimixina (7-14 días) hace impráctica esta combinación.

## DISTRIBUCIÓN DE LA CEFALEXINA VÍA INTRAMAMARIA

Para un tratamiento intramamaria efectiva, las sustancias activas deben distribuir a lo largo de la ubre y ser rápidamente absorbidas en la circulación sanguínea general.

Tabla 1: Clasificación de los antibióticos de acuerdo a su potencial de distribución a través de la ubre después de la administración parenteral o intramamaria.

Distribución	Parenteral (a)	Intramamaria (b)
Buena	Clindamicina, eritromicina, florfenicol, norfloxacin, oleandomicina, oxitetraciclina, penetamato, rifampicina, espiramicina, sulfanilamida, tiamulina, trimetoprim, tylosina	Amoxicilina, ampicilina, <b>cefalexina</b> , dapsona, eritromicina, hetacilina, lincomicina, nitrofuranos, novobiocina, oleandomicina, penetamato, quinolonas, rifamicina SV, espiramicina, sulfanilamida, tiamulina, trimetoprim, tylosina
Limitada	Ampicilina, amoxycilina, cefapirina, cloxacilina, ácido fusídico, novobiocina, penicilina G, rifamicina, sulfadoxina, sulfadimidina, tetraciclina	Cefoxazole, cefalotina, cefapirina, cefoperazona, cefacetil, ceftiofur, cloxacilina, oxacilina, penicilina G, sulfadimidina, tetraciclina, vancomicina
Pobre	Aminosidina, cefalexina, cefoperazona, colistina, dihidrostreptomycin, gentamicina, kanamicina, Espectinomycin, vancomicina	Aminosidina, bacitracina, colistina, dihidrostreptomycin, kanamicina, neomicina, polymyxinas, espectinomycin, tyrotricina

a) Según lo determinado experimentalmente a partir de las relaciones de concentración de fármaco leche / suero. b) Como se determina experimentalmente a partir de la tasa de absorción del fármaco de la ubre o de las propiedades fisicoquímicas del fármaco. Prescott J F, Baggot J D 1988 Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Blackwell Scientific Publications, Boston. Sandholm M, Honkanen-Buzalski T, Kaartinen L, Pyörälä S 1995 The bovine udder and mastitis. Gummerus Kirjapaino Oy, Helsinki. Ziv G 1980 Drug selection and use in mastitis: systemic vs local therapy. Journal of the American Veterinary Medical Association 176:1109-1115



## INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS

### LEXIFFLER INTRAMAMARIO

Monohidrato de Cefalexina

(225 mg) / 10 mL

Infusión Intramamaria

#### **DOSIS:**

Infundir en el cuarto afectado el contenido de una jeringa, al término de cada ordeña. Cada 12 horas o 24 horas, durante un periodo de 3 a 4 días, o bien hasta la recuperación completa del animal.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Intramamaria

**USO EN:** Bovinos productores de leche.

#### **TIEMPO DE RETIRO:**

El tiempo de retiro determinado para garantizar la no presencia de ningún residuo detectable de antibiótico es de 72 horas contadas a partir de la última aplicación del producto a través de los métodos de trazabilidad y los límites mínimos de detección de antibióticos Devoltest® SP-NT, lo que significa que la leche de las vacas tratadas es apta para el consumo humano después de éste periodo de tiempo.

#### **ADVERTENCIAS:**

Consérvese este medicamento en un lugar seco y fresco.

Protéjase de la luz.

Mantener este producto fuera del alcance de los niños y animales domésticos.

#### **PRESENTACIÓN:**

Jeringa con 10 mL

Cubeta con 40 jeringas

**Consulte al Médico Veterinario.**

**SU VENTA REQUIERE DE RECETA MEDICA**

**PRODUCTO DE USO EXCLUSIVO EN MEDICINA VETERINARIA.**

#### **HECHO EN MÉXICO POR:**

**INNOPHARMA, S. DE R.L. DE C.V.**

Av. San Pablo No 79

Col. Santa Bárbara.

C.P. 02230, Alc. Azcapotzalco,

Ciudad de México.

Tel:(55) 26 26 91 00, Ext. 512-522

5985 3020 Y 53 82 22 89

e-mail: ia\_ventas@loeffler.com.mx

www.loefflervet.com.mx



## INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS

### LEXIFFLER INTRAMAMARIO

Monohidrato de Cefalexina

(225 mg) / 10 mL

Infusión Intramamaria

### BIBLIOGRAFIA

Griffith RS, Black HR. Cephalixin. Med Clin North Am 1970; 54: 1229-44.

Ganiere JP, Denuault L. Synergistic interactions between cefalexin and kanamycin in Mueller-Hinton broth medium and in milk. J Appl Microbiol 2009; 107: 117-25.

Nightingale CH, Greene DS, Quintiliani R. Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. J Pharm Sci 1975; 64: 1899-926.

Ziv G, Sulman FG. Absorption of Antibiotics by the Bovine Udder. J Dairy Sci 1975; 58: 1637-44.

Mestorino, Nora & Errecalde, Jorge. (2012). Pharmacokinetic - Pharmacodynamic Considerations for Bovine Mastitis Treatment. 10.5772/31721.

Philpot W N, Nickerson S C 1991 Mastitis: counter attack. Babson Bros., Naperville. Prescott J F, Baggot J D 1988 Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Blackwell Scientific Publications, Boston. Sandholm M, Honkanen-Buzalski T, Kaartinen L, Pyörälä S 1995 The bovine udder and mastitis. Gummerus Kirjapaino Oy, Helsinki

Watts JL. Etiological agents of bovine mastitis. Vet Microbiol 1988; 16: 41-66.

Du Preez J H 1989 Reasons why mastitis therapy is unsuccessful. South African Journal of Dairy Science 21: 21-29.

Baggot J D 1977 Principles of drug disposition in domestic animals. The basics of veterinary clinical pharmacology. W B Saunders, Philadelphia.

Sandholm M, Ali-Vehmas T, Nyholm K, Honkanen-Buzalski T, Louhi M 1991 Failure mechanisms in lactational therapy of staphylococcal mastitis. In Burvenich C, Vandeputte-Van Messon G, Hill A W (eds) New insights into the pathogenesis of mastitis. Vlaamse Diergeneeskundige Tijdschrift, Ghent: 171-178

Goutalier J, Combeau S, Quillon JP, Goby L. Distribution of cefalexin and kanamycin in the mammary tissue following intramammary administration in lactating cow. J Vet Pharmacol Ther 2013; 36: 95-8.

Kirby WM, De Maine JB, Serrill WS. Pharmacokinetics of the cephalosporins in healthy volunteers and uremic patients. Postgrad Med J 1971; 47: Suppl:41-6.

Prescott J F, Baggot J D 1988 Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Blackwell Scientific Publications, Boston

Andes D, Stamsted T. & Conklin R. (2001) In-vivo pharmacodynamics of amphotericin B against Candida albicans. Antimicrobial agents and chemotherapy 2001 March; 45:922-926 ISSN 1098-6596. Mestorino, Nora & Errecalde, Jorge. (2012). Pharmacokinetic - Pharmacodynamic Considerations for Bovine Mastitis Treatment. 10.5772/31721.

Sullivan HR, Billings RE, McMahon RE. Metabolism of cephalixin-14C in mice and in rats. J Antibiot (Tokyo) 1969; 22: 195-200.

Holtje JV. Growth of the stress-bearing and shape-maintaining murein sacculus of Escherichia coli. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62: 181-203.



## INFORMACIÓN MÉDICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS

### LEXIFFLER INTRAMAMARIO

Monohidrato de Cefalexina

(225 mg) / 10 mL

Infusión Intramamaria

Tipper DJ, Strominger JL. Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. Proc Natl Acad Sci U S A 1965; 54: 1133-41.

Spratt BG. Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation, and shape of Escherichia coli K 12. Proc Natl Acad Sci U S A 1975; 72: 2999-3003.

Chung HS, Yao Z, Goehring NW, Kishony R, Beckwith J, Kahne D. Rapid beta-lactam-induced lysis requires successful assembly of the cell division machinery. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 21872-7.

Hou JP, Poole JW. -lactam antibiotics: their physicochemical properties and biological activities in relation to structure. J Pharm Sci 1971; 60: 503-32.

Heisig P. [Actions and resistance mechanisms of beta-lactam antibiotics. Penicillin-binding proteins, beta-3-lactamases and signal proteins]. Pharm Unserer Zeit 2006; 35: 400-8.

Sendzik J, Stahlmann R. [Opposition to Ehrlich's paradigm of selective toxicity. Adverse effects of beta lactam antibiotics]. Pharm Unserer Zeit 2006; 35: 432-7.