

Problemática del uso de enrofloxacina en la avicultura en México

Héctor Sumano López*
Lilia Gutiérrez Olvera*

Abstract

More than two decades ago, enrofloxacin, a fluoroquinolone, was first used in Mexico and Latin America. This agent was and still is, regarded as the most potent antibacterial agent available in veterinary medicine. At first, it was dosed at a rate of 5 mg/kg/day and it was retailed in a 5% solution. Today the dose has been increased to 10 mg/kg/day, and it is commercially available in 10% solutions. This trend indicates a tendency towards increasing bacterial resistance, which coincides with vast amount, and unpublished communications of lack of clinical trials and reports of demonstrated bacterial resistance. Additionally, the availability in the market pharmaceutical analogs of uncontrolled quality, plus the careless use of the drug under field conditions may be more relevant to the perceived clinical failure than a hypothetical bacterial resistance surge. In this paper, an overview on the use and abuse of enrofloxacin is presented. Considering that understanding enrofloxacin is the most potent antibacterial so far found for veterinary medicine, authors regarded as important present the current status of the use of enrofloxacin in the poultry industry. The main pharmacological features of this drug are presented within the context of its use in Mexico and many Latin American settings, hoping with this, to improve the way in which enrofloxacin is given in daily clinical practice.

Key words: ENROFLOXACIN, ABUSE, POULTRY INDUSTRY, BACTERIAL RESISTANCE.

Resumen

Hace más de dos décadas se introdujo a México y a gran parte de Latinoamérica la enrofloxacina, un derivado fluorínico, considerado el antibacteriano más potente descubierto a la fecha en medicina veterinaria. Su uso, inicialmente a dosis de 5 mg/kg/día de una presentación al 5% y más recientemente a dosis de 10 mg/kg/día de una presentación al 10%, sugiere el inicio de la aparición de resistencias bacterianas y de reducción de su eficacia clínica. Sin embargo, la proliferación de presentaciones similares de dudosa calidad, así como el uso clínico descuidado, en campo, de este antibacteriano puede contribuir, aún más que las resistencias bacterianas, a la disminución de la eficacia percibida (no demostrada) por el clínico. En este artículo se presenta un punto de vista sobre el uso y abuso de uno de los medicamentos de más valor en la historia de la medicina veterinaria, en particular para la industria avícola, la enrofloxacina. El principal objetivo de este trabajo es revisar aspectos farmacológicos básicos de la enrofloxacina y orientar al clínico para que haga buen uso del medicamento, al tiempo que se compara el estado actual del uso de este antibacteriano en otras partes del mundo.

Palabras clave: ENROFLOXACINA, ABUSO, INDUSTRIA AVÍCOLA, RESISTENCIA BACTERIANA.

Recibido el 14 de febrero del 2000 y aceptado el 26 de abril del 2000.

* Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

Introducción

En la avicultura moderna, las aves son criadas bajo condiciones extremadamente intensivas, utilizando el mínimo espacio vital posible durante 35-40 días para alcanzar el máximo crecimiento y producción posibles. En estas explotaciones, casi cualquier problema infectocontagioso se disemina rápidamente, y reduce el margen de ganancia, o bien causa enormes pérdidas económicas.* Evidentemente, la mortalidad, la morbilidad, las ganancias de peso e índices de conversión son las variables económicas y de salud más sensibles de estas explotaciones. De tal suerte, si se requiere evaluar la eficacia clínica de un antibacteriano en avicultura, se deben ponderar estas variables como parte esencial del análisis de eficacia y de costo:beneficio. No obstante, no son pocas las situaciones en las que el veterinario no contempla este aspecto integralmente.

Dada la velocidad de los eventos que se pueden suceder en la producción avícola, a menudo no se medica en función de un diagnóstico preciso, sino como respuesta a una percepción empírica de que está por presentarse un brote de alguna enfermedad en la parvada. Como no es posible permitir que una parte de la parvada se desarrolle sin medicación y sirva de testigo no tratado, nunca llega a saberse en realidad si la intervención antibacteriana fue oportuna o tan sólo fue una percepción de que se evitó un problema mayor, a este tipo de medicación se le denomina metafiláctica.** Así, la combinación de la presión comercial por hacer de la avicultura un negocio cada vez más rentable, y la amplia disponibilidad de la enrofloxacin han hecho que se utilice este recurso antibacteriano de manera excesiva,*** con posibles consecuencias negativas para la salud pública en virtud de que, en medicina humana, se generan resistencias bacterianas a otras fluoroquinolonas y la disminución de la eficacia clínica de esta molécula a corto o mediano plazos tanto en medicina humana como en medicina veterinaria. En el mismo sentido, cabe mencionar que resulta más grave aún utilizar a la enrofloxacin de manera "preventiva" mediante el uso de premezclas, práctica permitida en México y Latinoamérica, y estrictamente prohibida en Estados Unidos de América y Canadá.^{†,‡}

Se ha documentado que para que la enrofloxacin y las fluoroquinolonas tengan una mayor eficacia, se les debe medicar en forma de bolo;[§] con esta maniobra se procura lograr una concentración plasmática máxima ($C_{p_{max}}$) en el menor tiempo posible (T_{max}).^{1,2} Es ésta una de las razones por las cuales resulta incongruente el uso de la enrofloxacin en premezclas. En función de esto último, a la premezcla se le considera como una presentación farmacéutica equivocada, susceptible de generar la aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibacterianos más potentes de la historia, las fluoroquinolonas en general y en especial la enrofloxacin.^{3,4}

Dosificación de la enrofloxacin

Evidentemente, cuando se diagnostica un problema bacteriano, la parvada se medica por vía oral mediante el agua de bebida y, en contadas ocasiones, por medio del alimento.^{||} El agua de buena calidad es un insumo esencial para el éxito de una explotación y, evidentemente, para la dosificación precisa de antibacterianos a una parvada. En el Cuadro 1 se presenta una relación de los parámetros básicos ideales del agua potable de bebida de buena calidad. Particularmente para la enrofloxacin, la pureza del agua es importante, ya que la presencia excesiva de iones abaten su potencia.⁵⁻⁸ No debe olvidarse que los sistemas de bebederos y tuberías deben estar limpios, protegidos de la luz y el calor ambiental. Aunque la enrofloxacin es estable hasta aproximadamente los 50°C, es fotosensible y si existe una carga bacteriana importante en el tinaco, su eficacia disminuirá proporcionalmente.⁶⁻⁸ En la actualidad se prefieren instalaciones plásticas o de PVC dado que la herrumbre y las instalaciones galvanizadas disminuyen drásticamente la biodisponibilidad de varios antibacterianos, entre ellos la enrofloxacin.⁹⁻¹² Idealmente se deben medicar las aves con un dosificador automático cercano al bebedero, pero esta situación no es común en explotaciones en Latinoamérica; lo más común es la medicación en el tinaco. En este caso, se recomienda utilizar un medidor de flujo, de los cuales existe variedad en el mercado. Con ello se permitirá el cálculo necesario para medicar a la parvada en función de su consumo de agua y no de manera simplificada, añadiendo la enrofloxacin por partes por millón (ppm) al tinaco.^{9,11}

Se ha documentado que cuando se mantiene a la parvada 1°C por arriba de la banda de comodidad térmica, se consumirá un 9% más de agua, y lo contrario ocurrirá si se median aves en un clima 1°C más frío que la temperatura mencionada como ideal.⁷⁻⁹ Aunque en teoría la sobredosificación con enrofloxacin no genera toxicidad, sí provoca pérdidas económicas. Aunque al parecer la enrofloxacin no altera las funciones fagocíticas, aún no se ha detallado su papel en la integridad de la

* <http://stirrup.home.texas.net>

** Medicación aplicada al detectarse los primeros signos de enfermedad en una parvada.

*** <http://980409.htm> By Jill Lee April 9, 1998

† <http://www.fda.gov/cvm>

‡ <http://antimicr.htm> Thursday, January 14, 1999

§ Toda la dosis del día en una sola toma o inyección.

|| <http://avian 1.html> dawhite@prairie.nodak.edu

Cuadro 1
GUÍA MÍNIMA DE CALIDAD DE AGUA PARA AVES

Contaminante o característica	Nivel ideal	Máximo aceptable	Comentarios
Bacterias*	0/mL	10.000/mL	El cero es teórico.
Calcio*	60 mg/mL	—	Correlacionado con el punto anterior.
Cloro*	14 mg/mL	250 mg/mL	Incluso 14 mg/mL de este ion son perjudiciales. Si se mezcla con Na > 50 mg/mL se tendrá diarrea osmótica.
Cobre*	0.002 mg/mL	0.6 mg/mL	Concentraciones más elevadas producen un sabor desagradable.*
Coliformes**	0/mL	5.000/mL	El cero es teórico.
Dureza total*	60 - 180	—	< 60 es un agua poco común muy dulce. > 180 se considera en extremo dura y afecta muchas medicaciones.
Hierro*	0.2 mg/mL	0.3 mg/mL	Concentraciones superiores dan mal olor y sabor al agua. Reducen eficiencia de la medicación.
Plomo*	—	0.02mg/mL	Concentraciones superiores son tóxicas.
Magnesio*	14 mg/mL	125 mg/mL	Concentraciones mayores son laxantes. > 50 mg/L afecta rendimiento sobretodo si el sulfato está elevado.
Nitratos?	10 mg/mL	25 mg/mL	Concentraciones de 3 a 20 mg/mL afectan el rendimiento.
Nitritos?	0.4 mg/mL	4 mg/mL	Concentraciones mayores afectan el rendimiento.
pH?	6.8 - 7.5	—	< 6.0 afecta la parvada. < 6.3 afecta la parvada severamente.
Sodio -	32 mg/mL	—	> 50 mg/L afectan rendimiento, sobre todo si los sulfatos o el cloro están altos.
Sulfato*	125 mg/mL	250 mg/mL	Concentraciones superiores son laxantes; 50 mg/mL afectan rendimiento, sobre todo si el magnesio o el cloro están altos.
Zinc*		1.50 mg/mL	Concentraciones más elevadas son tóxicas.

Adaptado de Russel⁸ y Wages.⁹

? Se desconoce su influencia

* Disminuye la biodisponibilidad de enrofloxacina

— no interfiere

** Utiliza parcialmente a la enrofloxacina

respuesta inmune de los pollos.^{9,13} Se sabe que muchos antibacterianos impiden una respuesta inmune adecuada,^{14,15} y es factible pensar que la enrofloxacina a dosis elevadas pueda ejercer algún efecto que obre en detrimento de este sistema. Por otra parte, una subdosificación puede dar lugar a una eficacia clínica cuestionable.

Rara vez se piensa que en la parvada, una falla en la respuesta a la enrofloxacina se deba a fallas en la dosificación; por lo general, se considera como falta de eficacia clínica por “resistencia bacteriana”.^{*} Dados los argumentos presentados y la forma en que se maneja la enrofloxacina en campo, es factible que se haya sobreestimado la mencionada “resistencia bacteriana” en muchos casos.¹⁶⁻¹⁸

Consideraciones farmacológicas

Para que una terapia antibacteriana resulte eficaz, se requiere que sea capaz de situar al fármaco dentro

de un nivel denominado “ventana terapéutica”, que incluye la dosis administrada, que la susceptibilidad del patógeno haya sido comprobada y que se mantengan las concentraciones mínimas inhibitorias u óptimas antibacterianas en la sangre y los tejidos por un tiempo equivalente, por lo menos, al 75% de intervalos entre dosis.¹⁹ Adicionalmente muchos otros detalles deberán tomarse en cuenta; por ejemplo, si el antibacteriano tiene acción en el medio celular específico, o si el consumo de agua de las aves enfermas no ha sido alterado. Al respecto, vale la pena destacar que la mayoría de los cálculos de consumo de agua provienen de observaciones en aves sanas.⁸ Por tanto, se debe ajustar la dosis o concentración del fármaco que el médico colocó en el tinaco o el dosificador a dicha variable. Se debe considerar la calidad del agua, como ya se mencionó y si las instalaciones de la tubería son las adecuadas. Adicionalmente, en México se presenta la necesidad de ponderar si la presentación farmacéutica tiene la calidad necesaria. Para la enrofloxacina, se ha demostrado una enorme variación en los componentes de las presentaciones farmacéuticas, incluso

* 38th ICAAC contact Jim Sliwa.

añadiendo moléculas afines como ciprofloxacina.^{20, 21} Pero más grave aún es el hecho de contar con una variedad de calidades de la enrofloxacina *per se*. A la fecha, se puede contar con enrofloxacinas de origen chino, hindú, español, alemán, brasileño, etc., todas con potencias notablemente distintas. Como a menudo ocurre con los fármacos, existe una correlación directa entre precio y calidad del principio activo.

Así el escenario que se puede presentar en una explotación es la aplicación incorrecta de la enrofloxacina, con un resultado clínico negativo que provoque la especulación de que se ha generado resistencia bacteriana del agente a tratar, cuando en realidad la aparente ineeficacia de este agente tuvo otro origen. Por ejemplo, se pudieron haber sumado varios errores al aplicar enrofloxacina: el fármaco tenía baja potencia, se aplicó en un tinaco de lámina galvanizada que no tenía tapa y que, por tanto, expuso a la luz ambiental a la enrofloxacina, no se purgaron las tuberías, y el agua utilizada en la explotación tenía una dureza elevada. Adicionalmente no se restringe el agua (0.5 - 1 hora) y las aves no la ingieren con avidez, para lograr la administración lo más parecida a un bolo; situación que puede significar la diferencia para muchos antibacterianos y en especial para la enrofloxacina, para la cual es más conveniente tener un valor elevado de C_p_{max} que una permanencia prolongada en el organismo.^{5,7,9,11} Además de estos errores, no resulta excepcional encontrar que al veterinario se le ocurra combinar la enrofloxacina con otras sustancias en el tanque, práctica que muy a menudo resulta en la neutralización parcial de la enrofloxacina dado que la molécula es relativamente reactiva.^{1,9} Más aún, existen en México preparados con enrofloxacina y trimetroprim, comercialmente disponibles, a pesar de que los resultados indican que sus efectos son antagonistas, en alguna medida. La confiabilidad o reproducibilidad de respuestas clínicas al antibacteriano más potente, destinado para medicina veterinaria, será entonces muy baja.¹¹

Espectro y modo de acción

La enrofloxacina es activa contra bacterias y micoplasmas, aun las resistentes a las quinolonas más antiguas como el ácido oxolínico, la flumequina, el ácido

nalidíxico, etc. Esta actividad mejorada se debe a que la enrofloxacina, a diferencia de las quinolonas no fluoradas, actúa tanto sobre la unidad A como sobre la B de la topoisomerasa II (ADN-girasa), una enzima vital para la replicación de los ácidos nucleicos bacterianos. De manera simplificada, se puede decir que dicho material se encuentra aglutinado y que la función de la ADN-girasa es convertir en lineal dicho material y girarlo en sentido contrario a la torsión normal de la doble hélice (*negative twisting*), para separar las tripletas de bases y permitir que el material genético se transcriba, repare, replique y recombiné.*^{22,23} Si este efecto es bloqueado, se abaten procesos metabólicos diversos que incluyen la respiración; además, se interrumpen la división celular y otros procesos celulares como el mantenimiento de la integridad de la membrana. El equivalente mamífero de la ADN-girasa no se ve afectado por la enrofloxacina.**²⁴⁻²⁶ Estas características de la enrofloxacina le confieren una actividad para la cual las bacterias tienen escasos mecanismos de resistencia. Para que esto suceda, la enrofloxacina tiene que regresar al citoplasma bacteriano.***^{5,22}

Aún se investiga la manera en que las quinolonas se acumulan en las bacterias y micoplasmas. Se ha propuesto que las quinolonas penetran por tres vías: hidrofílica por canales o porinas; hidrofóbica, a través de la membrana fosfolipídica por un proceso activo; y mediante un proceso de difusión pasiva, por gradientes de concentración. Las dos primeras rutas involucran la hidrofobicidad, y la tercera involucra el desplazamiento de cationes divalentes en la membrana lipopolisacárida de la bacteria.^{27,28}

La enrofloxacina tiene un amplio espectro de acción. Es notablemente eficaz contra una gran variedad de bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp, *Haemophilus* spp, *Pasteurella* spp), con excepción de *Pseudomonas aeruginosa*. Resulta menos potente contra bacterias grampositivas como los *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp y la *Erysipelotrix rhusiopathiae*, pero de cualquier manera su eficacia es clínicamente cuantificable. Tiene una acción importante contra micoplasmas, aun a muy bajas concentraciones (CMI = 0.01-0.5 mg/mL).²⁹

Resistencia bacteriana

Se ha estimado que la frecuencia de generación espontánea de resistencias bacterianas a la enrofloxacina es extraordinariamente baja; cuando más 1 bacteria por cada 1×10^{12} bacterias expuestas a una concentración subterapéutica genera una resistencia que no estará mediada por plásmidos.^{†,5,11,16} Empero, dados los factores mencionados, y considerando que es el fármaco más vendido en México, para tratamiento de enfermedades en aves vía el agua de bebida, la situa-

* Baytril antibacterial tablets and injectable solution package (Bayer US) Rev 6/97. Rec 9/12/97.

** Baytril 3.23% concentrate antimicrobial solution package insert (Bayer US) Rev 11/96, Rec 11/3/96.

*** Freedom of information summary NADA 140-141 Baytril. Bayer Corporation, 1990.

† Baytril antibacterial tablets and injectable solution pakag insert (Bayer US), Rev 6/97. Rec 9/12/97.

Cuadro 2

DIFERENCIAS ENTRE LA SUSCEPTIBILIDAD BACTERIANA A ENROFLOXACINA EN AVES Y EN EL HOMBRE

CMI	CMI (mg/mL) cepa resistente		CMI (mg/mL) cepa sensitiva		CMI (mg/mL) todas las cepas
Enrofloxacina	Aves n = 20	Humanos n = 83	Aves n = 20	Humanos n = 82	
CMI ₅₀	8	8	0.25	0.25	1
CMI ₉₀	16	16	0.25	0.25	16
Rango	1-16	0.25 - 32	≤ 0.12 - 0.5	≤ 0.12 - 0.5	≤ 0.12-32

Adaptado de Erdeger y Diker.³⁶

Cuadro 3

PATRÓN DE LAS CONCENTRACIONES MÍNIMAS INHIBITORIAS EN DOS ESPECIES DE *Campylobacter* spp

Especie	Origen	Número de aislamientos	CMI Rango	CMI 50%	CMI 90%	% de resistencia
<i>C. coli</i>	Humano	7	£ 0.25 - 16	£ 0.25	*	29
	Cerdos	99	£ 0.25 - 32	£ 0.25	16	13
	Aves	17	£ 0.25 - 2	£ 0.25	4	0
<i>C. jejuni</i>	Humanos	75	£ 0.25 - >32	£ 0.25	1	3
	Cabras	29	£ 0.25 - 16	1	1	3
	Aves	95	£ 0.25 - 16	£ 0.25	2	4
	Cerdos	3	0.25 - 2	0.25	*	33

Adaptado de Aerestrup *et al.*³⁷

ción puede variar. Sin embargo, sobre esto no hay datos publicados disponibles en México.

Las especies de *Campylobacter* spp son causantes comunes de diarrea en humanos teniendo posiblemente una mayor importancia epidemiológica incluso que *Salmonella* y *Shigella* juntas.* En algunos casos la diarrea que causan, no requiere la aplicación de antibacterianos, pero en pacientes en los que el problema perdura resulta esencial su uso. La campilobacteriosis es considerada como una enfermedad zoonótica, y entre sus reservorios se cuentan a las aves, los cerdos y las cabras. En estudios efectuados en Europa entre 1982-1983 no se encontraron cepas resistentes a ciprofloxacina ni en humanos ni en aves. Sin embargo, entre 1987-1989, las resistencias se volvieron algo común. Muchas enterobacterias incluyendo *Salmonella* spp y *Shigella* spp siguen siendo altamente susceptibles a ciprofloxacina, pero *Campylobacter* spp ha generado ya resistencias y tiene unos valores de CMI₉₀ de 0.25 a 0.5

mg/mL.³⁰ En el Cuadro 2 se presentan las diferencias entre la susceptibilidad bacteriana a enrofloxacina en aves y en el hombre; en el Cuadro 3 se detallan los patrones de las concentraciones mínimas inhibitorias de varias especies de *Campylobacter* spp y en el Cuadro 4 se resume la distribución de las CMI de 123 aislamientos de *Campylobacter coli* y 202 aislamientos de *Campylobacter jejuni* de origen animal y humano, en Dinamarca.

Se menciona que el aumento de la resistencia puede provenir del uso de compuestos quinolínicos, en particular de la enrofloxacina. No obstante, no se puede excluir la participación del uso de la norfloxacina, ciprofloxacina, enoxacina y otros muchos fluoroquinolonas en los tratamientos para campilobacteriosis humana y otras patologías.^{5,30} Por otro lado, es necesario destacar que la enrofloxacina fue finalmente aceptada por la FDA (Food and Drug Administration) en 1999, para su uso en problemas específicos en la clínica de aves. Esta aprobación requirió casi dos décadas, y entre las razones de más peso para generar esta tardanza está el temor fundamentado, en ocasiones, en hechos de que las cepas bacterianas resistentes pueden pasar a los

* Freedom of information summary. NADA 140-141 (original) Baytril (enrofloxacin) Spnsor, Bayer Corporation, June 6, 1990.

consumidores y provocar que los tratamientos con ciprofloxacina en el hombre se vuelvan ineficaces. Asimismo, se ha encontrado en aguas residuales de explotaciones avícolas en otros países, que las resistencias a las quinolonas en la industria avícola se encuentran en un rango de 28% para la enrofloxacin y 50% para el ácido nalidíxico.^{31,32} En México, a pesar del uso intensivo que se le ha dado a la enrofloxacin no existen estudios suficientes que aporten datos de las resistencias generadas por ella, o por cualquier otra quinolona.

Farmacocinética

La enrofloxacin [1-ciclopropilo-7-(etilo-1-piperazinilo)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-ácido quinolincarbóxlico] es un derivado fluorinado del núcleo quinolinoácido carboxílico que fue desarrollado para uso exclusivo en medicina veterinaria.²⁸ Tiene buena absorción en gran variedad de animales domésticos después de su administración oral o parenteral. Su alta biodisponibilidad (cercana al 60%) y buena penetración en los tejidos, resulta en buenas concentraciones plasmáticas terapéutica con facilidad.^{29,33-36} Los estudios farmacocinéticos han demostrado que las concentraciones de enrofloxacin en el suero y en los tejidos se encuentran arriba de los CMI de la mayoría de los microorganismos gramnegativos, validando así su eficacia.^{5,29,33}

En el Cuadro 5 se detallan los valores farmacocinéticos encontrados por varios autores. La enrofloxacin es parcialmente metabolizada en el hígado a ciprofloxacina, un fármaco de gran uso terapéutico en humanos. La excreción renal es su mayor ruta de eliminación, tanto por filtración como por excreción tubular.²⁹

La evaluación de la farmacocinética de enrofloxacin, después de inyección intravenosa de 10 mg/kg en un modelo de dos compartimentos, muestra que primero se distribuye en tejidos perfundidos y sangre (fase de distribución rápida), con una vida media de distribución ($T_{1/2a}$) de alrededor de 5.58 min. Sus

volumenes aparentes de distribución son elevados (V_{dss} = volumen de distribución en el estado estable, 2.43 L/kg y V_d _{AUC} = volumen de distribución área, 2.7 L/kg), lo que indica una gran distribución de enrofloxacin fuera del plasma.^{33,34} La vida media de eliminación ($T_{1/2b}$) observada en aves fluctúa entre 4.05 h³³ y 10 horas,³⁴ lo que garantiza concentraciones tisulares importantes, al menos por 24 horas. Los valores tan prolongados de la $T_{1/2b}$ se atribuyen al bajo grado de filtración glomerular en aves con respecto al de los mamíferos.³³ El porcentaje de transferencia de enrofloxacin del compartimento central al periférico ocurre, aparentemente, de manera tan rápida como en dirección inversa (K_{12} y K_{21}), lo que confirma su elevada difusión y liposolubilidad.^{7,34}

La velocidad de absorción de la enrofloxacin es más rápida después de la aplicación subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en comparación con la oral (PO) ($T_{1/2 \text{ abs}} \text{ IM} = 0.37 \text{ h}$; $T_{1/2 \text{ abs}} \text{ SC}, 0.36 \text{ h}$ y $T_{1/2 \text{ abs}} \text{ PO}, 0.92 \text{ h}$). Se calculan los porcentajes de biodisponibilidad en: IM = 87.51%; SC = 80.78% y PO = 59.58%.³³

La rápida absorción y buena biodisponibilidad de la enrofloxacin le confieren una notable ventaja en casos de infecciones bacterianas severas, durante las cuales, las aves disminuyen drásticamente su consumo de agua. En el hígado se alcanzan las concentraciones máximas de enrofloxacin, seguido de pulmón y riñón y la más baja en cerebro. La enrofloxacin desaparece completamente de todo el tejido después de 3 días.³³ No obstante, debe considerarse que cada preparado debe determinar su tiempo de retiro, en virtud de que los vehículos pueden modificar sustancialmente las tasas de absorción, y con ello el tiempo de depuración.²²

Al comparar su administración en el agua de bebi da a una concentración de 100 ppm, con la aplicación vía IM de una dosis equivalente, se observó que los valores de $C_{p_{\max}}$ y la persistencia de enrofloxacin en concentraciones plasmáticas bactericidas contra

Cuadro 4

DISTRIBUCIÓN DE CMI DE 123 AISLAMIENTOS DE *Campylobacter coli* Y 202 AISLAMIENTOS DE *Campylobacter jejuni* DE ORIGEN ANIMAL Y HUMANO EN DINAMARCA

Especie	CMI expresadas en mg/mL								
	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
<i>C. coli</i>	85	6	3	3	9	2	13	*	1
<i>C. jejuni</i>	104	16	58	13	2	2	6	*	1

Adaptado de Jacobson-Reitsma *et al.*³⁸

* No tiene información al respecto

Cuadro 5

MEDIAS Y DESVIACIONES ESTÁNDAR DE LAS VARIABLES FARMACOCINÉTICAS PARA LA ENROFLOXACINA EN POLLO DE ENGORDA, SEGÚN VARIOS AUTORES

VARIABLE	Abd el Aziz et al. ³⁵			García Ovando et al. ³³			Anadón et al. ³¹			Park-Seugun Chung et al. ³⁵		
	IV	IM	PO	PO	PO	PO	PO	PO	Enro. HCl IV	Enro. KOH PO	Enro. HCl PO	
Dosis (mg/kg)	10	10	10	2.5	5	10	10	5	5	5	5	
AUC (μg·h/mL)	25.67 ± 1.47	22.46 ± 0.44	16.60 ± 0.55	*	*	*	*	19.7	*	*	*	
AUMC (μg·h/mL)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Vdc (L/kg)	*	*	*	*	*	*	*	2.7	2.72	4.44		
Vd _{Area} (L/kg)	2.17 ± 0.16	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Vd _{ss} (L/kg)	2.43 ± 0.19	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
a (h ⁻¹)	7.56 ± 0.41	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
b (h ⁻¹)	0.019 ± 0.0004	0.16 ± .002	0.016 ± .003	*	*	*	*	*	*	*	*	
A (mg/mL)	9.35 ± 1.21	2.48 ± 0.01	2.30 ± 0.17	*	*	*	*	*	*	*	*	
B (mg/mL)	3074 ± .0026	3.16 ± 0.149	2.48 ± 0.12	*	*	*	*	*	*	*	*	
T _½ a (h)	0.089 ± .006	*	*	*	*	*	*	0.44	*	*	*	
T _½ b (h)	3.65 ± 0.08	4.06 ± 0.057	4.29 ± 0.097	2 – 3.5	0.4	0.4	*	8.26	*	*	*	
T _½ abs (h)	*	0.37 ± 0.009	0.92 ± 0.049	*	*	*	*	*	*	*	*	
Cl _{tot} (mL/min/kg)	2.47 ± 0.22	0.38 ± 0.009	0.36 ± 0.01	*	*	*	*	*	*	*	*	
Cp _o (μg/mL)	13.10 ± 1.47	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Cp _{max} (μg/mL)	*	2.45 ± 0.104	1.69 ± 0.082	0.5	0.6	1.4	2.44 ± 0.06	*	*	*	*	
T _{max} (h)	*	1.43 ± 0.021	2.52 ± .075	*	*	*	1.64 ± 0.04	*	*	*	*	
K ₁₂ (h ⁻¹)	4.81 ± 0.34	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
K ₂₁ (h ⁻¹)	2.31 ± .047	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
K ₁₀ (h ⁻¹)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
F (%)	*	87.51 ± 4.47	59.58 ± 4.16	*	*	*	64 ± 0.29	*	79.64	86.24		

IV = intravenoso; PO = oral; IM = intramuscular; AUC = área bajo la curva por integral trapezoidal; AUMC = área bajo la curva-momento; Vdc = volumen de distribución aparente del compartimento central; Vd_{Area} = volumen de distribución aparente de la fase posdistribución; Vd_{ss} = volumen de distribución aparente en la fase estable; a y b= constantes de distribución y posdistribución, respectivamente; A = extrapolación a tiempo cero de la fase de distribución; B = extrapolación a cero de la fase de posdistribución; T_½ a = vida media de distribución; T_½ b = vida media de la fase de posdistribución; T_½ abs = vida media de absorción; Cls = depuración durante el estado estable; Cp_o = Concentración máxima plasmática extrapolada al momento cero; Cp_{max} = concentración plasmática máxima después de la aplicación oral; K₁₂ = constante de difusión del compartimento central al periférico; K₂₁= constante de redistribución del compartimento periférico al central; K₁₀= constante de eliminación; F=Biodisponibilidad=AUC i.m./AUC i.v. * . No se tiene información al respecto.

Pasteurella spp y coliformes, aviares, fueron similares; no obstante, la Cp_{max} lograda con la aplicación intramuscular fue superior, lo que explica la tendencia de los clínicos a aplicar por vía parenteral una dosis de enrofloxacina al recibir del pollo en la caseta a fin de hacer óptima la eficacia del fármaco.²⁹

Discusión

El futuro de la enrofloxacina en el tratamiento de las infecciones bacterianas y por micoplasmas en las

aves está sujeto, más que a las características del fármaco *per se*, al cuidado que la comunidad veterinaria empeña para su buen uso. Por lo expuesto, es necesario que no se permita el uso de premezclas que contengan este principio activo. Es también necesario que se hagan cuidadosas evaluaciones de la congruencia farmacológica y farmacéutica de las combinaciones de enrofloxacina que llegan a presentarse en el mercado nacional (v.g., enrofloxacina con trimetropirim) y en su caso, prohibir la venta de combinaciones de éste con otros antibacterianos si

posterior a pruebas con isobologramas no se detecta un efecto verdaderamente complementario o sinérgico. Adicionalmente, y como lo apoya la FDA a través del Center for Veterinary Medicine, la enrofloxacina debe utilizarse solamente bajo prescripción del médico veterinario, quien supervisa su correcta aplicación, y sólo ante la necesidad evidente, emanada de un brote demostrado de enfermedad bacteriana susceptible y no como respuesta a un temor de que se pueda aumentar la mortalidad. Cada indicación terapéutica deberá estar sustentada por evidencia experimental emanada de estudios clínicos rigurosamente controlados. No se puede asumir actividad clínica. Deberán señalarse los tiempos de retiro de rastro o de colección de huevo, de acuerdo con el número de días de tratamiento, la dosis utilizada, el tipo de ave (reproductoras, pollo de engorda, postura, etc.), y para cada presentación farmacéutica dado que los vehículos pueden modificar sustancialmente la farmacocinética de cualquier principio activo. En estudios realizados por los autores se han encontrado grandes diferencias en las farmacocinéticas de diversas presentaciones comerciales de enrofloxacina con respecto a la del producto original. Por añadidura, se deberán instrumentar escrutinios periódicos destinados a evaluar la identidad y concentración de los preparados farmacéuticos de este antibacteriano.^{20,21}

La necesidad de producir carne de pollo y huevo, han incrementado enormemente la demanda de enrofloxacina. Empero, el vencimiento de la patente internacional y la caída de los costos del principio activo en el mercado abierto, han generado el surgimiento de aproximadamente 30 marcas de enrofloxacina en el país, y la gran mayoría de ellas a costos muy accesibles con respecto a la marca original. La resultante es el uso desmedido de este recurso. De continuar su uso inadecuado y desordenado –en otras palabras, su abuso–, la reducción de la vida útil de este agente no estará muy distante, pues en cualquier momento se generarán problemas en salud pública. La resolución del problema no es fácil, pues requiere de modificaciones a reglamentos y leyes cuya precisión y operatividad escapan a los objetivos de este ensayo. Aún después de 20 años de uso, se requiere generar más datos sobre el uso de la enrofloxacina en México, tales como la tasa de resistencia bacteriana en campo y la resistencia cruzada con patógenos comunes, las diferencias en farmacocinética entre preparados, los beneficios que se pueden lograr dosificaciones bien planeadas y muchos otros estudios que permitan prolongar la utilidad de la enrofloxacina en la avicultura.

Referencias

1. Prescott JF. Antimicrobial susceptibility testing and antimicrobial drug dosage. *J Am Vet Med Assoc* 1980;10: 1085-1090.
2. Blanco JE, Blanco M, Mora A, Blanco J. Prevalence of bacterial resistance to quinolones and other antimicrobials among avian *Escherichia coli* strains isolated from septicemic and healthy chickens in Spain. *J Clin Microbiol* 1997;5:2184-2185.
3. Baggot JD. Distribution of antimicrobial agents in normal and diseased animals. *J Am Vet Med Assoc* 1980;10:1085-1090.
4. Prescott JF, Baggot JD. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 2nd ed. Ames (Ia): Iowa State University Press, 1993.
5. Sumano LH. Quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria. *Vet Méx* 1993;2: 23-34.
6. Goater E. Utilisation des antifectieux dans l'espèce poule. *L'Aviculiteur* 1988;486:1-12.
7. Puyt JD. Antibiotic therapy in poultry production. *Bulletin-dans- G T V* 1995;5:17-109.
8. Russel ID. Proper water medication with good water systems. *Poultry Digest* 1992;54:40-48.
9. Wages DP. Proper medication procedures. *Poultry Digest* 1997;56:18-19.
10. Rodríguez-García R. Evaluación de la mezcla enrofloxacina trimetroprim *in vitro* (tesis licenciatura). México (DF): México; Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1997.
11. Randandt JM, Randall MC, Dudley MN. Interactions of fluoroquinolones with other drugs: mechanisms, variability, clinical significance, and management. *Clin Infect Dis* 1992;14:272-284.
12. Dorresteijn DJ, Van Miert ASJPAM. Pharmacotherapeutic aspects of medication of birds. *J Vet Pharmacol Ther* 1988;11:33-44.
13. Prukner Rodovcic E; Rukavina V; Mazija H; Prpic B. Effect of quinolones (enrofloxacin) on the productivity and immune status of brailers. (Ucinak kinolona na prozvodna svojsta I na zdravlje imunog sustava-tovih pilica). *Praxis Veterinaria Zagreb.* 1993;41:143-153.
14. Medders WM, Wooley RE, Gibbs PS, Shotts EB, Broen J. Mutation rate of avian intestinal coliform bacteria when pressured with fluoroquinolones. *Avian Dis* 1998; 1:146-53.
15. Abd el Aziz MI, Agag AE. Influence of some antibiotics used as growth promoters on immune response of chickens. *Assiut Vet Med J* 1996;35:64-75.
16. Koenraad PMFJ, Jacobs-Reitsma WF, Laan Van Der T, Beumer RR, Rombouts FM. Antibiotic susceptibility of *Campylobacter* isolates from sewage and poultry abattoir drain water. *Epidemiol Infect* 1996;115:475-483.
17. Nikolovski J, Nikolovski-Stefanovic Z, Damnjanovic N, Kaluderovic V. Selection and application of antibiotics in treatment of bacterial diseases in poultry. *Zivinarstvo* 1997;32:207-211.
18. Piddock LJV, Wray C, McLaren I, Wise R. Quinolone resistance in *Salmonella* sp.: veterinary pointers. *Lancet* 1995;336:125.
19. Shlosberg A, Ershov E, Bellaiche M, Hanji V, Weisman Y, Soback S. The effects of enrofloxacin on hepatic microsomal mixed function oxidase in broiler chickens. *J Vet Pharmacol Ther* 1995;18:311-313.
20. Sumano LH, Gracia MI, Romero V, Ruiz-Ramirez L. The use of ciprofloxacin in proprietary products of enrofloxacin. *Vet Hum Toxicol* 1994;5:476-477.

21. Sumano LH, Ocampo CL. Compositional analysis surveillance of eleven trade brands of enrofloxacin including Baytril, for veterinary use. *J Vet Med* 1995;7:152-178.
22. Sumano LH, Ocampo CL. Farmacología veterinaria. 2^a ed. México. (DF): McGraw-Hill-Interamericana, 1997.
23. Aramayona JJ, Mora J, Fraile LJ. Penetration of enrofloxacin and ciprofloxacin into breast milk, and pharmacokinetics of the drug in lactating rabbits and neonatal of offspring. *Am J Vet Res* 1996;4:547-53.
24. Shen L, Pernet AG. Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials; specificity and cooperativity of drug binding the DNA. *Biochemistry* 1989;28: 3879-3885.
25. Abd-el-Aziz MI, Azis MA, Soliman FA, Afify NA. Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin in chickens. *British Poultry. Vet Med Rev* 1987;2:130-136.
26. Andon A, Martinez MR, Diaz MJ, Bringas P, Martinez MA, Fernandez-Cruz ML, Fernandez MC, Fernandez R. Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. *Am J Vet Res* 1995;56:501-506.
27. Anne E, Asuquo J, Piddock V. Accumulation and killin kinetics of fifteen quinolones for *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:865-880.
28. Brown SA. Fluoroquinolones in animal health. *J Vet Pharmacol Ther* 1996;19:1-14.
29. Intorre L, Mengozzi G, Bertini S, Bagliacca M, Luchetti E, Soldani G. The plasma kinetics and tissue distribution of enrofloxacin and metabolite ciprofloxacin in the Muscovy duck. *Vet Res Commun* 1997;21:127-136.
30. Hubert E, Mouton PR, Van Der Reyden T, Ruijus GJ, Biever M. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* sp isolated for human stools and poultry products. *Lancet* 1997;335:787.
31. Koenrad PMJF, Jacobs-Reitsman WF, LaanT, Beumer RR, Pombouts FM. Antibiotics susceptibility of *Campylobacter* isolated from sewage and poultry abattoir drain water. *Epidemiology* 1995;115:475-483.
32. Kho HB, Kang MI, Kim GN. Antimicrobial drugs susceptibility of *Mycoplasma gallisepticum* isolated from chronic respiratory diseases outbreaks. *Korean J Vet Public Health* 1993;17:63-68.
33. Garcia-Ovando H, Luders C, Gorla N, Errecalde C, Prieto G. Intravenous pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in broiler chickens. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress; 1997 July 6-10. Madrid, Spain. *Jvet Pharmacol Ther*. 1997;20(suppl):203-204.
34. Kietzmann M, Knoll U, Glunder G. Pharmacokinetics of enrofloxacin and danofloxacin in broiler chickens. *J Vet Pharmacol Ther* 1997;20(suppl):202.
35. Andon A, Martinez-Larrañaga MR, Diaz MJ, Velez C, Bringas P. Pharmacokinetic and residue studies of quinolone compounds and olaquindox in poultry. *Ann Rech Vet* 1990;21:137-144.
36. Erdeger J, Diker KD. Multiple antibiotic resistance in poultry isolates of *Campylobacter*. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:199-208.
37. Aarestrup FM, Nielsen EM, Madsen M, Engberg J. Antimicrobial susceptibility patterns of thermophilic *Campylobacter* spp. for humans, pigs, cattle and broilers in Denmark. *J Antimicrob Agents Chemother* 1997;41: 2244-2250.
38. Jacobs-Reitsman WF, Koenraad PMJF, Bolder NM, Mulder RWAW. *In vitro* susceptibility of *Campylobacter* and *Salmonella* isolates from broilers to quinolones, ampicillin, tetracycline and erytromicine. *Vet Q* 1994;4: 199-208.