

Artículos por invitación

Quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria

Héctor Sumano López*

Introducción

En la actualidad, la mayoría de los medicamentos que ingresan al mercado veterinario tienen un origen sintético, o por lo menos biosintético. Para que se cuente con una nueva molécula original y con actividad farmacológica superior se requiere haber estudiado por lo menos unas 3,000 moléculas por año en el laboratorio de desarrollo, con sistemas de diseño por computadora y retroalimentación de este paso con los bioensayos *in vitro* e *in vivo*. Se calcula que un equipo de investigación con químicos, médicos veterinarios, biólogos, bioquímicos y técnicos de apoyo, requieren un promedio de 5 años para liberar un medicamento al mercado veterinario. En este momento se conocen los detalles relevantes de la farmacocinética del nuevo fármaco en la especie particular en la que será aplicado, incluyendo detalles de toxicidad, biodisponibilidad, velocidad de depuración, tasa de acumulación de residuos, sinergias y antagonismos, estabilidad, irritación a tejidos, espectro antibacteriano y muchos otros detalles que permiten liberar una "indicación" específica (*claim* en inglés).

No obstante, para muchos laboratorios, el costo que representaría invertir en esta metodología es incompatible con su persistencia en el mercado; por ello, se recurre a la adopción de medicamentos que han resultado útiles en otra especie. Este recurso es indudablemente válido, siempre y cuando se lleven a cabo las pruebas *in vitro* e *in vivo*, así como clínicas necesarias para detallar todos los aspectos que ya se señalaron.

Desafortunadamente, en México este no es el caso. A menudo se hacen extrapolaciones de especie a especie de manera precipitada, obedeciendo más a la presión comercial que a los criterios clínico-farmacológicos.

Estas consideraciones son relevantes a las quinolonas y fluoroquinolonas en función de que en este momento, este grupo representa el rubro comercialmente más productivo de la industria farmacéutica veterinaria. Así, proliferan en el mercado productos que no cumplen los requisitos antes citados y otros que incluso ocultan deliberadamente el nombre genérico de su

principio activo, repitiendo el nombre comercial en contenido. Esto limita la capacidad de investigación en universidades y centros de investigación, amén de impedirle al veterinario buscar datos sobre el particular en farmacologías y revistas especializadas. Otro recurso muy utilizado para ocultar el principio activo del medicamento es presentar el nombre químico desarrollado (Por ejemplo: flumequina = 9-fluoro-6, 7 dihidro-5-metilo-1-oxo-1H, 5H-benzo, quinolizina-2-ácido carboxílico). Hay que recordar que el clínico de campo que utilizará el medicamento ocupa una gran parte de su tiempo en la práctica y que difícilmente buscará en diccionarios químicos o farmacologías especializadas la probable sal de que se trate. Estas formas de ocultar el principio activo se han dado para las quinolonas como la flumequina, el ácido oxolínico, la ciprofloxacina y no tardan en aparecer otras sales.

Desde una perspectiva simplista, se puede pensar que se está sobrevaluando el valor negativo de la extrapolación empírica de datos farmacológicos de una especie a otra. Entonces, quizás sea prudente hacer referencia a algunos ejemplos que ilustren errores similares: el acetaminofeno es hepatotóxico en 1 de cada 50,000 pacientes humanos que lo usan de manera crónica, en el gato, una sola dosis es altamente hepatotóxica;⁶ no existen estudios en el cerdo sobre el acetaminofeno, pero ya existe en el mercado nacional una premezcla que lo contiene. El naproxeno, que tiene una capacidad de irritación gástrica limitada en el hombre, induce úlcera en el perro con dos dosis.⁶ La tiamulina puede inducir convulsiones en los becerros por vía parenteral.⁵⁹ El cloranfenicol se absorbe con una eficiencia del 95-98% en la mayoría de las especies, excepto en los becerros.⁵⁹ La ciprofloxacina se absorbe por vía oral en el hombre con una biodisponibilidad de aproximadamente 70%, mientras que en el cerdo sólo llega a un 37% y en los becerros al 53%.⁴⁸ La lincomicina es una buena opción contra enfermedades respiratorias en muchas especies, mientras que en el caballo un par de dosis son potencialmente letales.⁵⁸ La biodisponibilidad del ácido pipemídico en el ser humano es del 93%, mientras que en aves sólo llega del 39 al 61%, dependiendo de la dosis.³ Algunos errores no se presentan en todos los individuos de una especie al extraer una dosis. Por ejemplo: es común administrar ivermectinas a los perros a la dosis de 200 µg/kg

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

recomendada en bovinos adultos, cuando en realidad la dosis efectiva (99%) se ha establecido en los 10 µg/ml. Obviamente, dado el margen terapéutico de este fármaco, sólo en algunos perros se presenta toxicidad, argumentándose susceptibilidad individual.³⁴

Luego, es evidente que es un error la extrapolación de datos farmacológicos de especie a especie. El énfasis en este punto tiene como objetivo el análisis, desde una perspectiva amplia, de la problemática de las quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria.

Relación estructura-actividad

Leshner (citado por Albrecht)¹ puso a la disposición de la comunidad médica en 1960 la primera quinolona antibacteriana, el ácido nalidíxico, fármaco que pronto encontró un lugar en la terapéutica de las infecciones de vías urinarias. Con el tiempo, se encontró que generaba rápidamente resistencias bacterianas, lo que limitó su uso. Es bien probable, sin embargo, que el efecto de resistencia haya sido confundido con el paradójico comportamiento que muestra este antibacteriano, el cual a dosis terapéuticas tiene un efecto bactericida, mientras que a dosis mayores pierde casi toda acción antibacteriana.^{5,16} Esto se ha explicado en función de que el ácido nalidíxico induce la producción de proteínas tóxicas por la misma bacteria que la hacen autodestruirse. Al elevarse la dosis, se inhibe además del ADN el ARN por lo que se bloquea la síntesis proteínica y con ella el efecto autotóxico referido.^{2,16} Es posible que en mayor o menor grado, otras quinolonas de primera generación tengan este comportamiento.

De cualquier manera, el ácido nalidíxico ha sido de gran valor para la quimioterapia de las enfermedades bacterianas en virtud de haber contribuido con el núcleo básico de los compuestos de mayor impacto en la última década, las fluoroquinolonas. El núcleo básico de las fluoroquinolonas se presenta en la Figura 1, en la que se señalan los sitios en los que es posible añadir algún otro radical para buscar nuevas acciones antibacterianas. Abundan los datos acerca de las manipulaciones de la molécula, de tal suerte que aquí sólo se presentan los resultados resumidos de dichos intentos.

Posición 1. Desde los primeros estudios se descubrió que en la posición 1 existía un largo óptimo de la molécula (índice STERIMOL~) de 0.42 nm, lo que corresponde a un grupo etilo o un sustituto N-1-etilo. Más tarde, se encontró que el grupo ideal en esa posición era el ciclopropilo en función de sus características estéricas, espaciales y de interacción electrónica con su potencial receptor, la ADN girasa, también llamada topoisomerasa II de las bacterias. No obstante, en sustancias como la tosufloxacina, la difloxacina y la temafloxacina, las cuales poseen un grupo N-1-fluorofenilo, se puede aumentar la eficacia contra ana-

robios, aunque al precio de perder algo de potencia contra el resto del espectro.^{1,5,12,36} Recientemente, se encontró que un sustituto *t*-butilo aumenta la eficacia contra Gram positivos sin mucha pérdida contra Gram negativos; aún no se bautiza a esta molécula, que tiene el nombre clave de BMY-40062 (Figura 1).

Posición 2. Poco se ha logrado a este nivel. La cinoxacina ha introducido un N en esta posición logrando importantes ventajas farmacocinéticas, mas perdiendo potencia antibacteriana; para resolver este problema se ha incluido en lugar del N un grupo S, ligado cíclicamente al benceno; aún no se tienen datos clínicos de esta sustancia,¹² que se presenta con el nombre de sustancia azufrada en la Figura 1.

Posiciones 3 y 4. En ellas no se han podido modificar los grupos carboxílico y cetona, aparentemente necesarios para la unión de la molécula a la ADN girasa. Un fármaco experimental derivado de la ciprofloxacina (A-62824) con un anillo isotiazolo tiene de 4 a 10 veces la potencia de la ciprofloxacina, lo que probablemente se deba a que el N actúa como un protón acídico de la misma manera que el radical carboxilo. También se ha detectado que la posición en un mismo plano del grupo cetona y del grupo isotiazolo-enolisado es esencial para mantener la capacidad de unión a la ADN-girasa.^{1,13}

Posición 5. Aunque se han intentado sustituciones en esta posición con grupos N, NH₂, halo y alquilo, no se han logrado resultados importantes. De hecho, existen opiniones encontradas acerca de la sustitución de las llamadas aminoquinolonas, pues hay quienes mencionan que tienen una reducción en la eficacia antibacteriana y quienes sostienen lo contrario.¹³

Posición 6. De las sustituciones a este nivel con H, F, Cl, Br, CH₃, SCH₃, COCH₃, CN y NO₂, indudablemente que el F representó el avance más importante de las quinolonas de primera generación, haciéndolas de segunda. Si se quiere hacer una división en las quinolonas, tal sustitución es una verdadera marca, ya que con ella se mejora la unión a la ADN girasa en 2 a 17 veces y la penetración celular en 1 a 70 veces con respecto a las quinolonas que no tienen F en la posición 6.¹⁷ Todas las fluoroquinolonas de mayor potencia y utilidad clínica tienen un F en la posición 6.

Posición 7. En esta posición se han intentado numerosas manipulaciones con mayor o menor éxito. Así como el F en posición 6 distingue a las quinolonas de segunda generación, en esta posición se distinguen las quinolonas de tercera. Se ha visto que la afinidad por la ADN girasa aumenta de manera directamente proporcional con lo voluminoso del sustituyente. Esto es, moléculas lineales en este radical muestran menos potencia que radicales cíclicos como el de la enrofloxacina y la danofloxacina; esta última es muy voluminosa y liposoluble en función de su grupo diazabicicloalquilo en esta posición.^{5,12} Las quinolonas de segunda generación como la norfloxacina, enoxacina y ciprofloxacina tienen un radical piperazin-1-il, mientras que quinolonas de tercera generación, como la ofloxacina, amifloxacina y fleroxacina tienen un anillo 4-metilo-piperazin-1-il. El lector podrá o no estar de

~ Programa de computación para la simulación de acoplamiento de un fármaco a su receptor

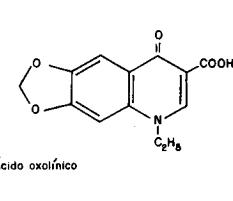
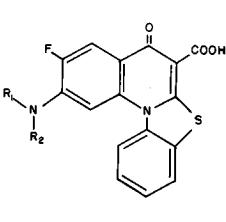
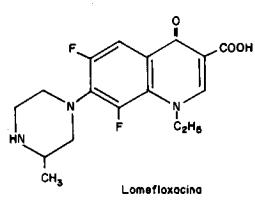
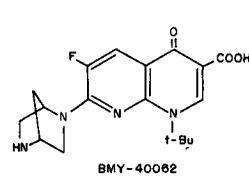
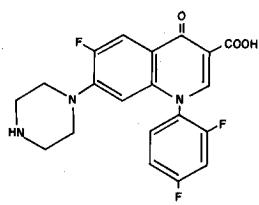
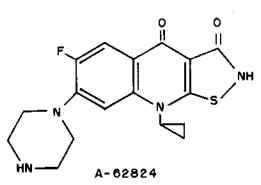
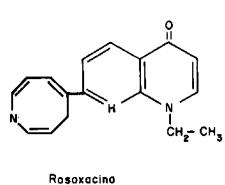
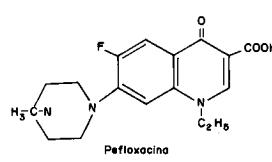
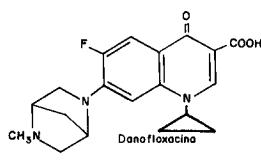
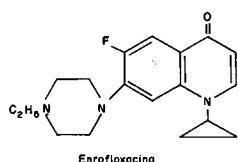
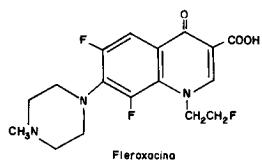
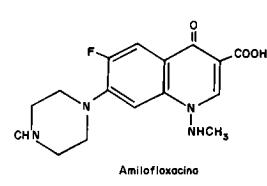
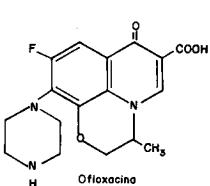
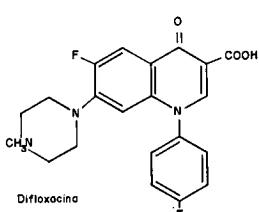
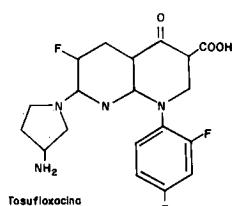
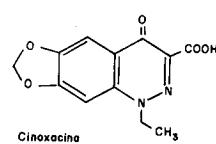
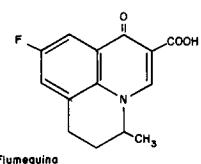
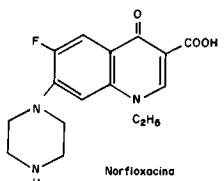
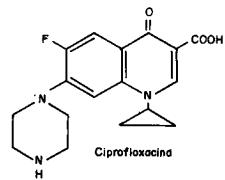
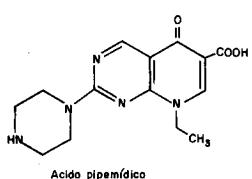
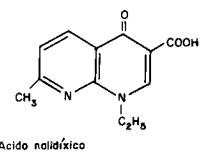
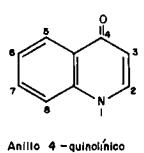


Figura 1. Fórmulas químicas estructurales del anillo 4 quinolínico y sus derivados

acuerdo en las diferencias entre la segunda y la tercera generación de quinolonas, pero los resultados en términos de distribución se han hecho evidentes con los pocos estudios disponibles. Nouws *et al.*⁴⁸ comentan acerca de dos quinolonas muy parecidas estructuralmente (la ciprofloxacinay la enrofloxacina) que la segunda logra el doble de las concentraciones plasmáticas que la primera bajo iguales condiciones experimentales, a pesar de que la diferencia entre ambas quinolonas es de un etilo en la posición 4 del anillo inserto en la posición 7 de la quinolona (Figura 1).

En este momento es prudente aclarar que la actividad *in vitro* de las fluoroquinolonas de segunda generación es muy buena. En cuanto a la actividad de la ciprofloxacin, se ha dicho que es excelente, con notable acción contra los micoplasmas más comunes en veterinaria;^{10, 38, 51} desafortunadamente, no se cuenta con más datos acerca del destino de este fármaco en el organismo de las distintas especies y por ello aún no se pueden establecer indicaciones precisas de eficacia para diversas enfermedades. Dicho de otra forma, esto no significa que el medicamento carezca de actividad para controlar las enfermedades en los animales domésticos, sino que, al igual que en muchas quinolonas como la tosufloxacina, la fleroxacina, la norfloxacina, la enoxacina y 340 derivados más, aún no se cuenta con datos farmacológicos que hagan de su uso un ejercicio más profesional y por ende se les pueda ubicar en el contexto clínico al que pertenezcan.⁵¹

Posición 8. En este sitio la sustitución con un radical "N" (tosufloxacina) u "O" (osfloxacina), ha mejorado los rasgos farmacocinéticos, aunque no tanto los antimicrobianos, de tal manera que la pérdida de la actividad *in vitro* se sustituye con una mejor actividad *in vivo*. No se ha demostrado que se logre una mayor eficacia añadiendo más "F" a diversas partes de la molécula de las quinolonas. Por lo tanto, si la próxima quinolona que salga al mercado pondera como de utilidad antibacteriana que es bi o trifluorada, será necesario conocer los detalles de la influencia de los "F" adicionales en la actividad antibacteriana y su farmacocinética.^{13, 22, 45}

Dado lo prolífico de esta molécula es difícil establecer todas las posibles relaciones de estructura actividad; por ello, desde un punto de vista veterinario, lo importante es que se le someta a pruebas farmacológicas antes de ubicar su valor para la clínica.

Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

El sitio de acción de todas las quinolonas y fluoroquinolonas es la ADN girasa o topoisomerasa II, una enzima esencial para la replicación del material genético bacteriano. Contiene dos subunidades A y dos B. La resistencia bacteriana a agentes como el ácido nalidíxico se genera a nivel del locus productor de las fracciones A, de tal suerte que la enzima que se genera no puede ser inhibida por el ácido nalidíxico, con resistencia cruzada a otras quinolonas de primera generación y algunas de segunda.^{5, 47, 68} No obstante, la acción de

agentes 4-quinolínicos con un anillo 6-fluoro-7-piperazínico (esto es, algunas fluoroquinolonas de segunda generación y casi todas las de tercera generación) también incluye la subunidad B, haciendo hipersensible a la ADN-girasa.^{14, 15, 16, 24, 41}

La función de la ADN-girasa es vital para la replicación de los ácidos nucleicos bacterianos. De manera muy simplificada, se puede decir que dicho material se encuentra apelotonado y que la función de la ADN-girasa consiste en convertir en linear dicho material y girarlo en sentido contrario a la torsión normal de la doble hélice para permitir que el material genético se replique, transcriba, repare y recombine. Así, la inhibición de estos procesos generará el bloqueo de múltiples funciones celulares, muchas de ellas vitales, de ahí el carácter bactericida de las quinolonas.^{15, 19, 25}

Es importante señalar que aunque todos estos agentes tienen efecto sobre la ADN-girasa, son variadas las formas en que cada quinolona actúa en particular. Por ejemplo, se sabe de la síntesis de proteínas tóxicas inducidas por el ácido nalidíxico en *E. coli* (similares a las proteínas del estrés del calor),⁴⁰ lo que explica porqué se antagoniza su efecto en presencia de inhibidores de la síntesis proteínica como el cloramfenicol, las tetraciclinas y la rifampicina. También se sabe que el ácido nalidíxico y el ácido oxolínico bloquean la síntesis de proteínas, de ahí que a dosis elevadas interfieran con su propio mecanismo de acción.^{15, 62} Se sabe que algunas fluoroquinolonas actúan además directamente sobre el ADN, como la norfloxacina.^{15, 33} Además, las fluoroquinolonas actúan a dos niveles en la ADN-girasa y se cree que matan a las bacterias por un efecto combinado de inhibición metabólica más la destrucción del material nuclear y aún de la ADN-girasa.¹⁴ Las fluoroquinolonas en general son bactericidas a la misma concentración considerada como mínima inhibitoria o 4 veces más, lo que las hace especialmente atractivas para la clínica.^{9, 18, 36} En general, las fluoroquinolonas y en especial las de tercera generación no se inactivan en presencia de suero, actúan independientemente del tamaño del inóculo y pueden ejercer su efecto antibacteriano a nivel intracelular.^{46, 49, 67}

La resistencia a las quinolonas es más rápida que a las fluoroquinolonas. De hecho, se sabe que de manera natural la resistencia a las fluoroquinolonas de tercera generación es notablemente baja con una frecuencia de mutaciones inferior a 1×10^{-9} .^{35, 43, 50, 64} Aunque experimentalmente se ha logrado seleccionar a bacterias resistentes, no se ha descrito la inactivación enzimática de las quinolonas y fluoroquinolonas por bacterias. Se ha descrito la resistencia cruzada de las quinolonas con las fluoroquinolonas de segunda generación³⁵ y se considera posible la resistencia cruzada entre fluoroquinolonas como la enoxacina, cinoxacina, ciprofloxacina y norfloxacina.^{43, 64} Como con cualquier antimicrobiano generado a la fecha, el uso indiscriminado de las nuevas fluoroquinolonas puede resultar en la generación de resistencias. Endtz *et al.*²⁰ encontraron un aumento notable de resistencia a fluoroquinolonas de *Campylobacter* spp en el hombre; ellos consi-

deran que esto se debe al uso de enrofloxacina en aves y la transmisión casi exclusiva del *Campylobacter* spp de esta especie al hombre. Greene²⁹ asegura haber encontrado resistencia a quinolonas por parte de *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp, *Serratia marcescens*, algunos enterococos e incluso estafilococos. No obstante, no especifica en su informe el tipo de quinolona utilizada. De cualquier manera, es posible especular que dado el mecanismo de acción tan peculiar de estos compuestos, logrado a tantos niveles en el material genético de la bacteria, la resistencia tardará más en aparecer y lo hará menos extensivamente que con otras glorias pasadas de la quimioterapia antibacteriana.

Espectro de actividad

En general, las quinolonas de primera generación tienen una actividad limitada y suelen ser activas únicamente contra algunas bacterias Gram negativas. El espectro se aumenta en las de segunda generación, siendo la flumequina la más débil *in vitro* y sin efecto sobre micoplasmas y quizás la ciprofloxacina la más potente con importante efecto antimicoplásico *in vitro*. En el caso de las quinolonas de segunda generación hay actividad importante contra *Pseudomonas* spp, *Chlamydia* spp, *Mycoplasma* spp, *Ureaplasma* spp, *Legionella* spp, *Pasteurella* spp, *Haemophilus* spp, *Campylobacter* spp, *Mycobacterium* spp y *Staphylococcus* spp, aunque algunos *Streptococcus* han demostrado cierto grado de resistencia. Indudablemente, en medicina veterinaria las más potentes son las fluoroquinolonas de tercera generación. Estas son activas contra todas las bacterias mencionadas y contra *Brucella* spp, *Rickettsias*, *Coxiella burnetti* y *Plasmodium faciparum*. Nuevamente su actividad es menor contra *Streptococcus* spp y *Nocardia* spp y casi nula para anaerobios.^{32,49} En el listado del Cuadro 1 se presenta una relación de las concentraciones mínimas inhibitorias aproximadas para estos últimos compuestos, con base en lo informado en la literatura. Algunas evidencias indican que las fluoroquinolonas pueden tener efectos importantes contra *Nocardia asteroides*; la ciprofloxacina fue activa contra 50% de las cepas probadas en un estudio²⁸ y la tosufloxacina (3a generación) fue 100% eficaz contra *Nocardia* spp.⁷⁰ En la clínica en México ya se han usado varias fluoroquinolonas con éxito para el tratamiento de la mastitis, aunque sólo existen pocos informes publicados al respecto.⁶¹ La enrofloxacina actúa eficientemente contra *Campylobacter coli* y *Campylobacter jejuni* en cerdos.⁵³ Es muy probable que otras quinolonas de tercera generación muestren una eficiencia comparable.

Datos farmacocinéticos

El punto clave del uso de un fármaco es la definición de su farmacocinética en la especie a la que se va a destinar. Por ejemplo, la gentamicina puede ser notablemente eficaz contra *E. coli* *in vitro*, y podría pensarse que es de gran utilidad para una mastitis por este

patógeno; no obstante, *in vivo* es muy pobre su efecto dado que no llega a alcanzar concentraciones suficientes en el tejido mamario. Un clínico puede pensar que la mastitis que está tratando es resistente al fármaco elegido, cuando en realidad el problema es de cinética medicamentosa. Por esta razón se pondera aquí como esencial que se conozca la farmacocinética de un medicamento antes de usarlo y dar indicaciones para su uso.

Curiosamente, sólo hasta fechas recientes se ha iniciado el estudio de las quinolonas de primera generación en medicina veterinaria. De los pocos conocimientos que se tenían de ellas, se encuentran citas del uso del ácido nalidíxico asociado a neomicina para la diarrea por *E. coli* en becerros⁶ y su uso como antiséptico urinario en pequeñas especies.^{6,58} No es sino hasta fechas recientes y posterior al uso de las quinolonas de segunda y tercera generación que se inicia el estudio formal de la farmacocinética de las quinolonas. En aves, a mediados de la década de los 80s, el ácido nalidíxico resultó ser una revelación para infecciones por *E. coli*, pues no se le había utilizado para este fin. Incluso salió al mercado de manera inyectable asociada a la gentamicina. Luego, con el uso disminuyó su eficacia sobre la enfermedad crónica respiratoria complicada de las aves. Esto se puede explicar en función de la inducción rápida de resistencias bacterianas. Recientemente^{3,4} se trató de definir la cinética por vía oral de varias quinolonas de primera generación, incluyendo al ácido pipemídico y se encontró que su biodisponibilidad fluctuaba de 39 a 61%, muy por abajo del 93% encontrado en el hombre.³⁹ Además, se sabe que la unión de las quinolonas de primera generación a las proteínas plasmáticas es alta; por ejemplo, de 90% en el caso del ácido nalidíxico en el hombre. Este es un ejemplo más de las limitaciones que se originan al extrapolalar datos de una especie a otra.

Anadón *et al.*⁴ definen la cinética del ácido oxolínico, el ácido piromídico, la flumequina, la norfloxacina, la enrofloxacina y la ciprofloxacina en pollos en 1990. Ellos encontraron que se pueden absorber por el tubo digestivo con relativa eficiencia. Los más rápidamente absorbidos son el ácido piromídico y la ciprofloxacina; los más lentos fueron la flumequina, el ácido oxolínico y la enrofloxacina. No se determinaron sus distribuciones a los diversos tejidos clave, aunque de manera global se asegura que pueden alcanzar niveles terapéuticos en sangre, sobre todo la enrofloxacina, seguida de la ciprofloxacina y la flumequina.

En 1976 se evaluó en becerros la farmacocinética del ácido oxolínico inyectándolo a razón de 20 mg/kg, concluyéndose que para obtener niveles plasmáticos adecuados se debería inyectar el fármaco cada 4 horas.⁷¹ Con el advenimiento de las nuevas quinolonas y las características cinéticas de ésta, resulta lógico pensar por qué no se ha insistido en adecuar su uso en esta especie. En México existen presentaciones de oxolinato de Na, la sal soluble del ácido oxolínico para uso en aves y cerdos; sin embargo, no hay información publicada acerca de su eficacia clínica en los bancos internacionales de acopio de literatura.

En 1986 se realizó un estudio cinético para definir el comportamiento de la flumequina en becerros.⁷³ En dicho estudio se calcula una dosis intramuscular mínima de 25 mg/kg cada 12 horas para lograr niveles terapéuticos o 50 mg/kg cada 24 horas. Por vía oral la dosis en intervalos similares fue establecida en 30 y 60 mg/kg respectivamente. Se une en un 75% a la proteína plasmática y su biodisponibilidad por vía oral es de 50% a bajas dosis y ligeramente mayor conforme se incrementa la dosis. Su volumen de distribución es de 1.48 l/kg. Se aclara que algunas formulaciones oleosas son imprácticas y no logran niveles terapéuticos, amén de propiciar la persistencia de residuos, sobre todo en el sitio de aplicación. Parece ser que no existe esta última presentación en México. Este fármaco se recomienda para infecciones por *E. coli*, *Salmonella* spp y *Pasteurella* spp en becerros.⁴⁴ Se biotransforma por hidroxilación y conjugación con ácido glucurónico.⁷³

De la ciprofloxacina, una quinolona definida como de segunda generación, se tienen pocos datos de su cinética. En 1988 se encontró que tenía una biodisponibilidad oral de 37.3% en cerdos y de 53% en becerros; su unión a las proteínas plasmáticas es de 23% para el cerdo y de 70% para los becerros.⁴⁸ Se concluyó en este ensayo que no era posible definir con exactitud el metabolismo de la ciprofloxacina, perdiéndose en el organismo un 74% de la dosis administrada en becerros y un 53% en cerdos. Una buena proporción se elimina por vía renal y se especula que también a través de las secreciones intestinales. Se evaluó la dosis i.v. en cerdos a razón de 3.06 mg/kg y a dosis de 2.08 mg/kg en becerros; se concluye que con esta administración se logran CMI para *Salmonella* spp, *E. coli* y *Pasteurella* spp por únicamente 8 horas.⁴⁸ Este fármaco tiene buen volumen de distribución cuando se le aplica por vía i.v. No se evaluó la vía intramuscular, la más comúnmente utilizada en México de acuerdo con las instrucciones del fabricante. No se cuenta con más datos acerca del o los metabolitos perdidos ni de la cinética bajo las condiciones usadas en México. En perros, con 11-33 mg/kg cada 12 horas por 4 días, se lograron concentraciones plasmáticas de 0.5 a 5.6 µg/ml en 2 horas y se detectó una vida media de 5 horas con excelente distribución a orina y heces.⁶³

Se observó que la ciprofloxacina no fue capaz de erradicar la brucelosis en animales experimentalmente infectados.¹ Esto no concuerda con el uso clínico que se le ha dado a las fluoroquinolonas de tercera generación en el hombre, lo que quizás se deba a las características farmacocinéticas de la ciprofloxacina más que a su potencia *in vitro*, en particular a su capacidad de penetración intracelular y tisular.

Se ha descrito que varias quinolonas de segunda generación llegan con rapidez a la glándula mamaria, incluyendo la ciprofloxacina, la norfloxacina, la enoxacina y de tercera generación, la enrofloxacina.^{66, 72} Es factible pensar que este comportamiento se presente de manera similar en otras quinolonas fluoradas; no obstante, por la presencia de posibles metabolitos en la

leche, no es recomendable indicar a las quinolonas para el tratamiento de la mastitis hasta contar con mayores elementos acerca de la persistencia de residuos.

La norfloxacina a 400 ppm como dosis mínima efectiva se ha usado para disminuir con eficacia la severidad de la neumonía inducida por *Mycoplasma hyopneumoniae*.³⁰ El tratamiento es quizás costoso; además, los autores concluyen que la norfloxacina no alcanza concentraciones micoplasmicidas importantes a nivel pulmonar y el efecto no es tan marcado como con otras fluoroquinolonas de tercera generación.

En perros, se estudió la farmacocinética de la norfloxacina a razón de 5 mg/kg I.V. o 5, 10, 20 mg/kg vía oral, presentando una vida media de 3.56 horas para la fase de distribución-eliminación y un volumen de distribución de 1.77 l/kg (casi una unidad menos que la danofloxacina en vacas y cerdos). Su depuración fue de 0.332 l/h/kg y se estimó una biodisponibilidad baja de tan sólo 35%. Como era de esperarse las concentraciones urinarias fueron muy elevadas (30-80 µg/ml). Entonces, es posible que se logren concentraciones adecuadas para infecciones urinarias y quizás posteriormente se le encuentren otras indicaciones. Al igual que con otras quinolonas, se deberán ponderar los efectos tóxicos sobre los cartílagos articulares en animales jóvenes o con artropatías preexistentes tan comunes en perros.⁷ En México se usan 2 quinolonas de tercera generación en medicina veterinaria: la enrofloxacina y la danofloxacina. Posiblemente ingresen en un futuro no lejano otras quinolonas de tercera generación como la sarafloxacina, la lomefloxacina, la fleroxacina, etcétera. Sería aconsejable que se llevaran a cabo pruebas de cinética medicamentosa y de residuos antes de lanzarlas al mercado.

Tanto la enrofloxacina como la danofloxacina tienen una buena cuota de datos que apoyan su uso en veterinaria. Su mecanismo de acción y espectro está especificado en el inciso correspondiente. En cuanto a su cinética, se ha demostrado que muestran una notable biodisponibilidad por vía oral (enrofloxacina) y parenteral (danofloxacina), superando el 80 y 90%.^{21, 54} De acuerdo con Anadón *et al.*⁴ la sustitución en la posición 7 de las quinolonas de tercera generación tiene poco efecto electrónico o estérico sobre la disociación del carboxilo de la posición 3, pero tienen un grupo de reacción básica funcional en esta posición que le confiere un pKa más elevado que el proporcionado por el nitrógeno heterocíclico. Esto tiene un gran efecto sobre su solubilidad y su coeficiente de partición, lo que a su vez determina sus excelentes propiedades farmacocinéticas de penetración tisular y lenta eliminación y por ello su eficacia clínica.

Un punto importante que se ha destacado en el uso de la danofloxacina es su notable distribución a tejido pulmonar tanto en cerdos como en aves y bovinos, con una proporción de 4.1-7 a 1 con respecto al plasma,^{21, 27, 37} lo cual significa niveles iniciales de 0.45 µg/ml en una hora en tejido pulmonar (500 veces la CMI para algunos patógenos comunes, incluyendo los micoplasmas)

y concentraciones de 0.05 µg/ml a las 12 horas. Esta distribución es compatible con un elevado VdAUC de 2.48 l/kg. La danofloxacina sólo se recomienda para infecciones respiratorias en aves, cerdos y bovinos a dosis de 1.25 mg/kg en las dos últimas especies ya razón de 2.5 y hasta 5 mg/kg en el agua de bebida en aves.

No existen informes de su uso en caballos y perros, aunque de manera empírica algunos clínicos la han usado con éxito. No obstante, cabe señalar que quizás no sea prudente usar estos fármacos por vía endovenosa en perros y gatos, ya que aún no se caracterizan con precisión los efectos que algunos derivados con un grupo diazobicicloalquilo han provocado, como efectos depresores notorios del sistema nervioso central.^{26, 65}

En el cerdo, la danofloxacina se metaboliza en una proporción baja. Se extendió su uso de becerros a cerdos con varios meses de intervalo, dado que aún no se habían identificado todos los metabolitos del fármaco en el cerdo. Una vez identificado, el fabricante recomienda un periodo de retiro de 28 días.* De acuerdo con Mann y Frame,⁴² después de la aplicación intramuscular a cerdos y bovinos, se logran concentraciones plasmáticas máximas en una hora y se elimina con una vida media de 6.8 y 2.9 horas respectivamente. Aunque no hay presentación para administración oral en México, la danofloxacina se absorbe bien por vía oral en cerdos.⁴² La presentación oral no se ha comercializado dadas las características del fármaco, el cual ha sido ponderado para tratamientos agresivos y su costo, así como la labilidad de todas las quinolonas a la luz, hacen a la vía oral impráctica. Las concentraciones plasmáticas que alcanza la danofloxacina son menores a las señaladas para quinolonas de segunda y primera generación, porque el fármaco sale en mayor proporción de este compartimiento para distribuirse en tejidos.²⁷

En el caso de la enrofloxacina, se puede sugerir que muestra una potencia y una cinética muy parecida a la de la danofloxacina, aunque se ha puesto menos énfasis en su distribución a tejido pulmonar. La enrofloxacina salió al mercado antes que la danofloxacina y se conocen más usos para ella. En general, se absorbe por vía oral hasta en un 80% alcanzando concentraciones pico a las 1.5-2 horas.^{54, 55, 67} Al igual que la danofloxacina, se recomienda que no se aplique junto con iones bivalentes pues reducen su absorción por quelación. En rumiantes adultos la absorción sólo llega al 10% y por ende no se debe utilizar esta ruta. Aun en becerros se prefiere la vía parenteral y de ser necesario oral, con las precauciones correspondientes para evitar la quelación con el sustituto de leche^{54, 62} para lograr mayores concentraciones. Se elimina por riñón parcialmente metabolizada, siendo la ciprofloxacina su principal metabolito, tiene un buen volumen de distribución y, a diferencia de la danofloxacina, se le recomienda en casi todas las especies domésticas para enfermedades diversas, incluyendo pulmonares, de piel, urinarias, digestivas, otitis y, por supuesto, la micoplasmosis en aves y cerdos.³¹

Roschuck⁵² recomienda el uso de enrofloxacina para el tratamiento de micobacteriosis cutáneas en el gato (*Mycobacterium fortuitum*, *M. chelonei* y *M. smegmatis*) a dosis de 2.5 mg/kg por vía oral dos veces por día, junto con la aplicación tópica de enrofloxacina al 2.27% en sulfóxico de dimetilo, continuando el tratamiento por uno o dos meses después del alivio clínico del problema. El autor no menciona la presentación de efectos tóxicos. Neer⁴⁷ pondera a las fluoroquinolonas junto con los glucocorticoides en general para el tratamiento de la discoespondilitis del perro, cuando se sospecha de una etiología no traumática, causada generalmente por diseminación sistémica de *Staphylococcus aureus*.

En la práctica los veterinarios de México usan la danofloxacina y la enrofloxacina para el tratamiento de la mastitis tanto por vía parenteral como por vía intramamaria con preparados diluidos. Soback *et al.*⁵⁶ sugirieron su uso ponderándolas como una muy buena opción para el secado sistémico y Ziv *et al.*⁷² encontraron buena distribución de quinolonas de segunda generación a leche. Ellos^{56, 72} encontraron que el fármaco de más eficacia era la norfloxacina, no obstante ya se ha probado la eficacia de la enrofloxacina (96%) contra los *Streptococcus* spp causantes de mastitis;⁶⁶ en general, se considera que las fluoroquinolonas de 2a y 3a generación son eficaces contra la mayoría de los patógenos habituales de la mastitis,²⁸ con la ventaja de que no interfieren con las defensas orgánicas,^{56, 61, 66} una característica notable de las quinolonas de segunda y particularmente tercera generación, no compartida por la gran mayoría de los antibacterianos. Más aún, se les ha ponderado como una de las opciones potenciales como agentes contra las mastitis crónicas, incluso por *Staphylococcus* spp de forma "L" intracelulares.^{5, 6, 69}

Existen datos de la excelente eficacia de la ofloxacina (no disponible en México-3a generación) para el tratamiento de la coriza aviar (*Haemophilus paragallinarum*).⁶⁰

Toxicidad de las quinolonas

En la actualidad se sabe poco de la toxicidad potencial de las fluoroquinolonas de segunda y tercera generación en animales domésticos productivos como aves, cerdos y bovinos (adultos o becerros). Como dato curioso, se comenta que se necesitan más de 5 frascos de 100 ml de las presentaciones comerciales de enrofloxacina o danofloxacina para inducir efectos tóxicos en un cerdo de 10 kg. Tampoco se ha detectado que alguna asociación aumente la toxicidad de estos medicamentos en condiciones prácticas en veterinaria. En todo caso, los antiácidos disminuyen la absorción de estos compuestos por quelación limitando su eficacia.^{5, 11} Aunque se ha descrito la inducción de artropatías o alteraciones de la morfología del cartílago articular en forma de erosiones en animales en crecimiento, esto no ha logrado adquirir relevancia en animales productivos (cerdos, aves y becerros). Más bien, esto tiene particular relevancia en cachorros, gatos en crecimiento y potrillos. Además, el efecto se relaciona generalmente con dosificaciones elevadas y de manera crónica, aun-

* Boletín Técnico de Pfizer, 1992

que el inicio de la lesión se puede detectar desde la segunda dosis.^{8,57} Para animales viejos, este efecto ocurre únicamente después de un mayor número de tratamientos.¹¹ Quizá sea importante no dosificar a animales gestantes de manera crónica y con dosis excesivas. No obstante, a la fecha no se ha comunicado o sabido de algún informe de teratogenicidad. En la información técnica relacionada con la danofloxacina y la enrofloxacina se especifica que se han hecho pruebas de teratogenicidad, embriotoxicidad y mutagenicidad, con resultados de completa inocuidad.[^]

Dado que la principal vía de eliminación es por la orina, se ha especulado que pueden inducir un daño ulterior en un riñón previamente insuficiente manifestado con cristaluria, nefritis intersticial y sangre oculta en orina. El daño suele ser leve y sólo ocurre a grandes dosis, no usadas en la clínica.¹¹

En el SNC se han asociado algunos efectos colaterales con las quinolonas en seres humanos, incluyendo desorientación, alteraciones motoras y convulsiones, sobre todo si se asocia el uso de analgésicos con la ciprofloxacina o el fenbufeno (analgésico) con la enoxacina.¹¹ Este último punto puede resultar poco relevante para veterinaria; sin embargo, existe ciprofloxacina en el mercado veterinario y los analgésicos se usan con regularidad en perros, caballos y aun en cerdos, ya que existe en el mercado una presentación con acetaminofeno asociado a otros antimicrobianos; asimismo, hay informes en la literatura del uso del ácido acetilsalicílico como promotor de crecimiento a razón de 200 ppm en el alimento. No obstante, a la fecha, en animales productivos sólo se ha detectado un retardo en los movimientos y un comportamiento anormal con dosis muy por arriba de lo recomendado.¹¹ Experimentalmente, se ha demostrado en animales de laboratorio que las convulsiones pudieran llegar a presentarse vía la activación de receptores de aminoácidos excitatorios posiblemente localizados en la región óptica del sistema nervioso central,⁶² y no a través de la interacción con receptores inhibitorios gabaminérgicos, como se había sugerido.⁶²

La rosroxacina y la pefloxacina inducen opacidad del cristalino después de 8 meses de dosificación elevada.¹¹ La relevancia de este efecto es nula en la clínica así como lo es el posible daño testicular y la espermatogénesis que se ha informado con dosificaciones absurdamente elevadas de ácido pipemídico, norfloxacina y pefloxacina.⁶²

En conclusión, las quinolonas son muy poco tóxicas para los animales, en particular bajo las condiciones habituales de su uso.

Conclusiones

Las quinolonas y fluoroquinolonas son el grupo farmacológico de mayor desarrollo en la actualidad. Se distinguen 3 generaciones con potencia antibacteriana y rasgos farmacológicos progresivamente mejores. Los

compuestos de tercera generación representan una esperanza para nuevos y viejos problemas; dado el desarrollo mostrado a la fecha, pronto aparecerán nuevas quinolonas, unas más potentes y otras más específicas. Quizá su eficacia no dependa únicamente de ellas sino de sus vehículos también. Ya se han iniciado las investigaciones para incluirlos en liposomas o para fomentar su transporte a los sitios problema con ciclodextrinas. En el camino hacia el futuro de las quinolonas se deben realizar los ensayos pertinentes para evitar la especulación comercial y el uso inadecuado de este notable grupo de medicamentos.

Abstract

Today, the quinolone antibacterials are the most prolific pharmacological group. They have an outstanding antibacterial potency which is directly proportional with their generation. That is, first generation quinolones were much weaker antibacterials than third generation drugs. The pharmacokinetic behaviour of quinolones follows a chronological development as well; hence, in comparison with first and second generation quinolones, the third generation compounds have better tissue distribution and longer half-lives which make them useful against many bacterial diseases. They have few side effects, with the exception of juvenile cartilage damage in the dog and horse particularly. Fluoroquinolones form a promi-

Cuadro 1
ESPECTRO Y CONCENTRACIONES MÍNIMAS INHIBITORIAS (CMI) APROXIMADAS PARA FLUOROQUINOLONAS DE TERCERA GENERACIÓN, DE ACUERDO CON LO INFORMADO EN LA LITERATURA^{14, 31, 46, 62}

Bacteria	CMI ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Escherichia coli</i>	0.06
<i>Klebsiella</i> spp	0.06
<i>Salmonella</i> spp	0.03
<i>Proteus</i> spp	0.25
<i>Serratia marcescens</i>	0.12
<i>Citrobacter</i> spp	0.25
<i>Yersinia</i> spp	0.01
<i>Campylobacter</i> spp	0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.75
<i>Brucella canis</i>	0.25
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	0.50
<i>Moraxella bovis</i>	0.03
<i>Haemophilus</i> spp	0.02
<i>Pasteurella multocida</i>	0.008
<i>Pasteurella haemolytica</i>	0.06
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	0.20
<i>Treponema hyodysenteriae</i>	4.00
<i>Bacillus cereus</i>	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.12
<i>Streptococcus</i> spp	0.75
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	0.75
<i>Listeria monocytogenes</i>	1.75
<i>Erysipelothrix</i> spp	0.06
<i>Mycoplasma</i> spp	0.25
<i>Actinobacillus</i> spp	0.03
<i>Bacteroides</i> spp	1.60
<i>Clostridium perfringens</i>	0.50

[^] Boletín Técnico de Pfizer y Bayer respectivamente

sing family of new bactericidal antimicrobials, and this review attempts to narrow the gap between the busy clinician and the growing amount of literature on the subject, in such a way that he or she can choose among a varied quinolone group available in the market.

Literatura citada

- Albrecht, R.: Development of antibacterial agents of the nalidixic acid type. *Prog. Drug Res.*, 21: 99-104 (1977).
- Al-Orainey, I.O., Bashandi, A.M. and Saeed, E.N.S.: Failure of ciprofloxacin to eradicate brucellosis in experimental animals. *J. Chemother.*, 2: 380-383 (1990).
- Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M.R., Díaz M.J., Velez, C. and Bringas, P.: Pharmacokinetics of pipemidic acid in chicken after single intravenous and oral dosing. *Am. J. vet. Res.*, 51: 1756-1759 (1990).
- Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M.R., Díaz, M.J., Velez, C. and Bringas, P.: Pharmacokinetic and residue studies of quinolone compounds and olaquindox in poultry. *Ann. Rech. Vet.*, 21 (Suppl. 1): 137s-144s (1990).
- Bergan, T.: Quinolones. In: *Antimicrobial Agents Annual 2*. Edited by Peterson, P.K., Verhoef, J., 169-183. Elsevier, Amsterdam, Holland, 1987.
- Booth, N. and McDonald, L.: Veterinary Pharmacology and therapeutics. 5th ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1982.
- Brown, D.A., Vooper, J., Gauze, J.J., Greco, D.S., Weise, D.W. and Buck, J.M.: Pharmacokinetics of norfloxacin in dogs after single intravenous and single and multiple oral administrations of the drug. *Am. J. vet. Res.*, 51: 1065-1070 (1990).
- Burkhardt, J.E., Hill, M.A., Carlton, W.W. and Kesterson, J.W.: Histologic and histochemical changes in articular cartilages of immature Beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. *Vet. Pathol.*, 27: 162-170 (1990).
- Chin, N.X. and Neu, H.C.: *In vitro* activity of enoxacin, a quinolone carboxylic acid, compared with those of norfloxacin, new β -lactams, aminoglycosides, and trimethoprim. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 24: 754-763 (1983).
- Chin, N.X. and Neu, H.C.: Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 25: 319-326 (1984).
- Christ, W., Lehnert, T. and Ulbrich, B.: Specific toxicologic aspects of the quinolones. *Rev. Infect. Dis.*, 10 (Suppl. 1): 141s-146s (1988).
- Chu, D.T.W., Fernandes, P.B. and Pernet, A.G.: Synthesis and biological activity of benzothiazolo (3,2-a) quinolone antibacterial agent. *J. Med. Chem.*, 29: 1531-1534 (1986).
- Chu, D.T.W. and Fernandes, P.B.: Structure activity relationships of the fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33: 131-135 (1989).
- Cornett, J.B., Wagner, R.B., Dobson, R.A., Wentland, M.P. and Bailey, D.M.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of the fluoroquinolone WIN 49375 (amifloxacin). *Antimicrob. Agents Chemother.*, 27: 4-10 (1985).
- Crumplin, G.C., Kenwright, P. and Hirst, T.: Investigation into the mechanism of action of the antibacterial agent norfloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 8: 251-261 (1984).
- Crumplin, G.C. and Smith, J.T.: Nalidixic acid: An antibacterial paradox. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 8: 251-261 (1975).
- Domagala, J.M., Hanna, L.D., Heifetz, C.L., Huff, M.P., Mich, T.F., Sanchez, P. and Solomon, M.: New structure activity relationship of the quinolone antibacterials using the target enzyme. The development and application of a DNA gyrase assay. *J. Med. Chem.*, 29: 394-404 (1986).
- Dow, S.W. and Papich, M.G.: An update on antimicrobials: New uses, modifications and developments. *Vet. Med.*, 85: 707-715 (1990).
- Drilca, K.: Biology of bacterial deoxyribonucleic acid topoisomerases. *Microbiol. Rev.*, 48: 273-289 (1984).
- Endtz, H.P., Ruijs, G.J., Klinger van, B., Jansen, W.H., Reyden van der, T. and Mouton, R.P.: Quinolone in *Campylobacter* isolates from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J. Antimicrob. Chemother.*, 27: 199-208 (1991).
- Frame, G.M., Mann, D.D. and Lynch, M.J.: Pharmacokinetics of quinolone antibiotic danofloxacin (CP-76, 136) in cattle, swine and poultry. Abstracts of the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Houston, Texas 1989. 127-128. Omnipress, Madison, Wisconsin (1989).
- Gargallo, D., Moros, M., Coll, R., Esteve, M., Pares, J., Xicoté, M.A. and Guinea, J.: Activity of E-3846, a new fluoroquinolone and in experimental cystitis and phylonephritis in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39: 636-641 (1988).
- Gede, K.W.: Antibacterial activity of newer quinolones and nalidixic acid against bovine mastitis pathogens. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.*, 94: 545-548 (1987).
- Gelleret, M.: DNA topoisomerase. *Ann. Rev. Biochem.*, 50: 879-910 (1981).
- Georgopapadakou, N.H., Dix, B.A., Angerhn, P., Wick, A. and Olson, G.L.: Monocyclic and tricyclic analogues of quinolones: Mechanism of action. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 31: 614-616 (1987).
- Giles, C.J., Grimshaw, W.T.R., Shanks, D.J. and Smith, D.G.: Efficacy of danofloxacin in the therapy of acute bacterial pneumonia in housed beef cattle. *Vet. Rec.*, 128: 296-300 (1991).
- Giles, C.J., Magonigle, R.A., Grimshaw, W.T.R., Tanner, A.C., Risk, J.E., Lynch, M.J. and Rice, J.R.: Clinical pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin in cattle. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 14: 400-410 (1991).
- Gombert, M.E., Aulicino, T.M., Bouchet Du, L. and Berkowitz, L.B.: Susceptibility of *Nocardia asteroides* to new quinolone and beta-lactams. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 31: 2013-2014 (1987).
- Greene, C.E.: New developments in antimicrobial therapy. Proceedings of the Tenth Annual Veterinary Medical Forum. 1992. 93-96. Blacksburg, Virginia. Omnipress, Madison, Wisconsin (1992).
- Hannan, P.C.T. and Goodwin, R.F.W.: Treatment of experimental enzootic pneumonia of the pig by norfloxacin or its 6-chloro analogue. *Res. vet. Sci.*, 49: 203-210 (1990).
- Hannan, P.C.T., O'Hanlon, P.J. and Rogers, N.H.: *In vitro* evaluation of various quinolone antibacterial agents against veterinary *Mycoplasmas* and porcine respiratory bacterial pathogens. *Res. vet. Sci.*, 46: 202-211 (1989).
- Hinz, K.T. and Rottman, S.: Studies *in vivo* on the efficacy of enrofloxacin against *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Pathol.*, 19: 511-522 (1990).
- Holmes, B., Brodgen, R.N. and Richards, D.M.: Norfloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 30: 482-513 (1985).
- Houston, D.M., Parent, J. and Matushek, K.: Ivermectin toxicosis in a dog. *J. Am. vet. med. Ass.*, 191: 78-80 (1987).
- Innoue, S.J., Yamagishi, S., Nakamura, S., Furutani, Y. and Shimizu, M.: Novel nalidixic acid-resistance mutations relating to DNA-gyrase activity. In: *Drug Resistance in Bacteria*. Edited by: Mitsuhashi, S., 411-414. Thieme Stratton, New York, 1982.
- Ito, A., Hirai, K., Inoue, M., Koga, H., Suzue, S., Irikure, T. and Misuhashi, S.: *In vitro* antibacterial activity of AM-715 a new nalidixic acid analogue. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17: 103-108 (1980).
- Jefson, M.R. and McGuirk, P.R.: Danofloxacin mesylate advocin (CP-76136-27), a veterinary antibacterial fluoroquinolone. *Drug Futures*, 17: 93-97 (1992).
- King, A., Shannon, K. and Phillips, I.: The *in vitro* activity of ciprofloxacin compared with that of norfloxacin and nalidixic acid. *J. Antimicrob. Chemother.*, 13: 325-331 (1984).
- Klinge, E., Mannisto, P.T. and Mantyla, R.: Single and multiple dose pharmacokinetics of pipemidic acid in normal human volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 26: 69-73 (1984).
- Krueger, J.H. and Walker, G.C.: GroEL and dnaK genes of *Escherichia coli* are induced by UV irradiation and nalidixic acid in an htpR-dependent fashion. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 81: 1499-1503 (1984).
- Leysen, D.C., Haemers, A. and Pattyn, S.R.: Mycobacteria and the new quinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33: 1-5 (1989).

42. Mann, D.D. and Frame, G.M.: Pharmacokinetic study of danofloxacin in cattle and swine. *Am. J. vet. Res.*, **53**: 1022-1026 (1992).
43. McGuirk, P.R., Jefson, M.R., Mann, D.D., Elliot, N.C., Chang, P., Cicek, E.P., Cornell, C.P., Gootz, T.D., Haskell, D.L., Hindahl, M.S., Laflewr, L.J., Rosenfeld, M.J., Shuyock, T.R., Silva, A.M. and Weber, F.H.: Synthesis and structure-activity relationships of 7-diazabicycloalkylquinolones including danofloxacin, a new quinolone antibacterial agent for veterinary medicine. *J. med. Chem.*, **35**: 611-620 (1992).
44. Mevius, D.J., Breukink, H.J., Miert van, A.S.J., Kessels, B.G.F., Jobse, A.S. and Smit, J.A.H.: Effects of experimentally induced *Pasteurella haemolytica* infection in dairy calves on the pharmacokinetics of flumequine. *J. vet. Pharm. Ther.*, **14**: 174-184 (1990).
45. Miyamoto, T., Matsumoto, J., Chiba, K., Egawa, H., Shibamori, K., Minamida, A., Nishimura, Y., Okada, H., Katoaka, M., Fujita, M., Hirose, T. and Nakano, J.: Synthesis and structure-activity relationships of 5-substituted 6, 8-difluoroquinolones, including sparfloxacin: A new antibacterial agent with improved potency. *J. Med. Chem.*, **33**: 1645-1656 (1990).
46. Neer, M.T.: Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobial drugs. *J. Am. vet. med. Ass.*, **193**: 577-580 (1988).
47. Neer, M.T.: Cervical pain in the small breed dog. In: Proceedings of the Tenth Annual Veterinary Medical Forum. Blacksburg, Virginia. 1992. 376-379. *Omnipress*. Madison, Wisconsin (1992).
48. Nouws, J.F.M., Mevius, D.J., Vree, T.B., Baars, A.M. and Laurensen, J.: Pharmacokinetics, renal clearance and metabolism of ciprofloxacin following intravenous and oral administration to calves and pigs. *Vet. Q.*, **10**: 156-163 (1988).
49. Pérez-Martínez, J.A.: Las quinolonas: Estructura química, mecanismo de acción bactericida y perfil de farmacología clínica. *Vet. Méx.*, **23**: 57-66 (1992).
50. Piddock, L.J.V., Wray, C., McLaren, I. and Wise, R.: Quinolone resistance in *Salmonella* spp: Veterinary pointers. *Lancet*, **336**: 123-125 (1990).
51. Prescott, J.F. and Yielding, K.M.: *In vitro* susceptibility of selected veterinary bacterial pathogens to ciprofloxacin and norfloxacin. *Can. J. vet. Res.*, **54**: 195-197 (1990).
52. Rosychuk, R.A.W.: New therapies in veterinary dermatology. In: Proceedings of the Tenth Annual Veterinary Medical Forum. Blacksburg, Virginia. 1992. 119-124. *Omnipress*. Madison, Wisconsin (1992).
53. Sala, V. and Bertoldini, G.: Activity of a new quinolone (enrofloxacin) against *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* from pigs. *Prax. vet. Milano*, **10**: 10-11 (1989).
54. Schroeder, J.: Enrofloxacin: A new antimicrobial agent. *Tydskr. S. Afr. vet. Ver.*, **61**: 122-124 (1989).
55. Sepiurka, L.J.: Eficiencia de la enrofloxacin en la resolución de diversas patologías caninas y felinas. *Rev. Vet. Arg.*, **8**: 475-479 (1991).
56. Soback, S., Ziv, G., Winkler, M. and Saran, A.: Efficacy of parenteral dry cow therapy for *S. aureus* udder infections. *Isr. J. vet. Med.*, **45**: 194-195 (1990).
57. Specht, T. E. and Frederick, G.: Quinolone induced arthropathy in immature Equidae. *J. Am. vet. med. Ass.*, **198**: 516-517 (1991).
58. Sumano, H.: Farmacología Clínica en Bovinos. *Fac. de Med. Vet. y Zool.*, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., 1990.
59. Sumano, H. y Ocampo, L.: Farmacología Veterinaria. *McGraw-Hill*, México, D.F., 1987.
60. Takahashi, I., Yoshida, T., Honma, Y. and Saito, E.: Comparison of the susceptibility of *Haemophilus paragallinarum* to ofloxacin and other existing antimicrobial agents. *J. Jpn. vet. med. Ass.*, **43**: 187-191 (1990).
61. Tulken, P.M.: Target drugs for the treatment of intracellular infections. In: New Insights Into the Pathogenesis of Mastitis. Edited by: Burvenich, C., Vandeputte-van, M.G., Hill, A.W., 163-168. *Rijksuniversiteit Gent*, Gent, Belgica, 1991.
62. Vancutsem, P.M., Babish, J.G. and Schwark, W.S.: The fluoroquinolone antimicrobials: Activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet.*, **80**: 73-186 (1990).
63. Walker, R.D., Stein, G.E., Hauptman, J.G., MacDonald, K.J., Budsber, S.C. and Rosser, E.J.: Serum and tissue cage fluid concentrations of ciprofloxacin after oral administration of the drug to healthy dogs. *Am. J. vet. Res.*, **51**: 896-900 (1990).
64. Wesser, J. and Wiedemann, B.: Inhibition of R-plasmid in *Escherichia coli* by 4-quinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**: 531-534 (1987).
65. Williams, P.D. and Helton, D.R.: The proconvulsive activity of quinolone antibiotics in an animal model. *Toxicol. Lett. (Amst.)*, **58**: 23-28 (1991).
66. Winter, T.: Minimum inhibitory concentrations of cefacetril, enrofloxacin (Baytril) and gentamicin against mastitis streptococci. Inaugural-Dissertation. *Tierärztliche Fakultät. Ludwig-Maximilians-Universität*. München, Germany, 1988.
67. Wolfson, S.J. and Hooper, C.D.: The fluoroquinolones: Structures, mechanisms of action, resistance and spectra of activity *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **28**: 581-586 (1985).
68. Wray, C., Piddock, L.J.V. and McLaren, I.M.: Nalidixic acid-resistant salmonellas from animals. *J. Med. Microbiol.*, **34**: 4 (1991).
69. Yancey, R.J. Jr., Sanchez, M.S., Rzepkowski, R.A., Chester, D.T., Barnes, R.E. and Ford, C.W.: Therapy of chronic staphylococcal mastitis. In: New Insights Into the Pathogenesis of Mastitis. Edited by: Burvenich, C., Vandeputte-van, M.G., Hill, A.W., 187-204. *Rijksuniversiteit Gent*, Ghent, Belgica, 1991.
70. Yazawa, K., Mikami, Y. and Uno, J.: *In vitro* susceptibility of *Nocardia* spp to a new fluoroquinolone tosufloxacin (T-3262). *Antimicrob. Agents Chemother.*, **33**: 2140-2141 (1989).
71. Ziv, G. and Marcus, M.P.H.: Clinical pharmacology of oxolinic acid in young dairy calves. *Am. J. vet. Res.*, **37**: 513-515 (1976).
72. Ziv, G., Soback, A., Kurtz, B., Glickman, A. and Winkler, M.: Concentrations of antibacterial quinolones in blood and milk. *Isr. J. vet. Med.*, **45**: 209-210 (1990).
73. Ziv, G., Soback, A., Bor, A. and Kurtz, B.: Clinical pharmacokinetics of flumequine in calves. *J. vet. Pharmacol.*, **9**: 171-182 (1986).