

# ENROFLOXACINA: UNA FLUORQUINOLONA DE USO EXCLUSIVO EN VETERINARIA PARTE I: QUÍMICA, MECANISMO DE ACCIÓN, ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA Y RESISTENCIA BACTERIANA

J.L. Otero<sup>1</sup>, N. Mestorino<sup>2</sup>, J.O. Errecalde<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Salud Pública Veterinaria.

Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de Litoral

<sup>2</sup>Cátedra de Farmacología. Farmacotecnia y Terapéutica.

Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata.

**Resumen:** La enrofloxacin es un fluorquinolona desarrollada exclusivamente para ser usada en medicina veterinaria. Se caracteriza por una muy buena actividad antimicrobiana, incluso contra microorganismos poco susceptibles o resistentes a los antimicrobianos de uso corriente en animales. Tiene un excelente comportamiento farmacocinético, absorción casi completa y una distribución tisular que garantiza concentraciones inhibitorias mínimas frente a los microorganismos causantes de la mayoría de las enfermedades en los animales. Su índice terapéutico es alto, y puede administrarse sin mayores problemas en terapias combinadas con otros medicamentos. Este artículo hace una revisión y actualización del mecanismo de acción y la actividad antimicrobiana de las fluorquinolonas en general, y de la enrofloxacin en particular, y de la resistencia desarrollada por las bacterias hacia estos compuestos.

**Palabras claves:** enrofloxacin, fluorquinolonas, antimicrobianos, resistencia bacteriana

## ENROFLOXACIN: A FLUORQUINOLONE OF EXCLUSIVE USE IN VETERINARY. PART I: CHEMICAL CHARACTERISTICS, MECHANISM OF ACTION, ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND BACTERIAL RESISTANCE

**Abstract:** Enrofloxacin is a fluorquinolone exclusively developed for being used in veterinary medicine. It is characterized by a very good antimicrobial activity, even against microorganism less susceptible or resistant to commonly used antimicrobials. It has an excellent pharmacokinetic behavior, almost complete absorption and a tissue distribution that guarantees the minimum inhibitory concentration in front of the microorganisms that cause most of the animal illnesses. The therapeutic index is high, and the drug can be administered without serious problems when combined with other medicines. This article shows a revision and actualization of the mechanism of action and antimicrobial activity of fluoroquinolones, particularly enrofloxacin, and the mechanism of bacterial resistance developed to these compounds.

**Key words:** enrofloxacin, fluoroquinolone, antimicrobials, bacterial resistance

Fecha de recepción: 10/08/00

Fecha de aprobación: 10/12/00

---

**Dirección para correspondencia:** J.L.Otero Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de Litoral. R.P. Kredel 2805 (3080) Esperanza, Santa Fe.

**E-mail:** [jotero@fcv.unl.edu.ar](mailto:jotero@fcv.unl.edu.ar)

## Introducción

Las fluorquinolonas son un grupo de agentes antibacterianos sintéticos usados en medicina tanto humana como veterinaria para el tratamiento de una variedad de enfermedades infecciosas. Aunque se han sintetizado muchas de ellas, las más conocidas entre las desarrolladas y usadas en medicina veterinaria incluyen la amifloxacin, ciprofloxacina, danofloxacina, enrofloxacina, marbofloxacina, norfloxacina y sarafloxacina (1). Otras, como la premafloxacina (2), feroxacin (3) y difloxacina (4) están siendo evaluadas, o ya han sido adoptadas para el uso terapéutico.

La enrofloxacina es una fluorquinolona desarrollada en los años '80 para su uso exclusivo en medicina veterinaria (5).

## Estructura química

La enrofloxacina es una fluorquinolona derivada del ácido nalidíxico (6), y como todos los compuestos genéricamente llamados quinolonas tiene un núcleo químico básico denominado "dihidroquinolina" o anillo 4-quinolónico (7, 8) (Fig. 1).

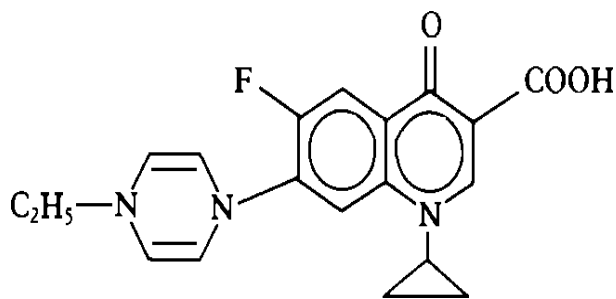


Figura 1. Estructura química de la enrofloxacina (9).

Figure 1. Chemical structure of enrofloxacin (9).

La sustitución con fluor en la posición 6 (dando origen así a las fluorquinolonas) fue el cambio que representó un salto cualitativo en el desarrollo de estos compuestos. Con ello se mejoró la unión a su enzima diana, la DNAgirasa bacteriana, y se aumentó la penetración celular hasta 70 veces con respecto a las quinolonas que no tienen fluor en esa posición (10). Además, con esta sustitución se aumentó la eficacia contra patógenos Gram negativos y se amplió el espectro de actividad al actuar contra patógenos Gram positivos (1).

En la posición 7 tiene un anillo 4-metilopiperazin-1-il, cuyo volumen espacial le confiere mayor potencia con respecto a aquellas quinolonas que tienen moléculas lineales en esa posición. Por otra parte, la presencia de un grupo etilo en la posición 4 de este anillo parece aumentar la absorción digestiva y la disponibilidad (11) así como lograr que la enrofloxacina alcance el doble de la concentración plasmática de la ciprofloxacina, la cual tiene una estructura similar pero no posee el mencionado radical (10). La enrofloxacina tiene un bajo peso molecular, lo cual favorece su penetración tisular. En su punto isoelectrónico tiene la menor solubilidad y la mayor lipofiliencia (12).

## Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción de las quinolonas es la inhibición de la DNAgirasa, una enzima bacteriana involucrada en la mayoría de los procesos biológicos que comprometen al DNA, tales como la transcripción, recombinación, replicación y reparación del mismo (7,13,14). La DNAgirasa es una Topoisomerasa tipo II, y es la única de su tipo capaz de introducir un superenrollamiento helicoidal negativo dentro de la molécula de DNA, desempeñando un rol crítico en el mantenimiento de la densidad genómica superhelicoidal (15). Las quinolonas inhiben, además, a la Topoisomerasa IV, otra topoisomerasa tipo II esencial en la segregación cromosómica de las células procariontas (15,16). Recientes investigaciones han sugerido que en los organismos Gram positivos es esta enzima la principal diana para algunas quinolonas (17,18,19). En algunas especies de bacterias, tales como *E. coli*, la diana principal es la DNA-girasa mientras que en otras, como *S. aureus*, lo es la Topoisomerasa IV. Considerando que estas enzimas tienen funciones algo distintas, es probable que las bacterias difieran en sus respuestas a las quinolonas de acuerdo a cuál sea la diana principal (18).

Todas las quinolonas tienen el mismo mecanismo básico de acción -llamado mecanismo A- que requiere RNA y síntesis de proteínas, así como división celular, para ejercer acción bactericida. Algunas nuevas quinolonas exhiben otro mecanismo, llamado B, son capaces de matar bacterias que no se están dividiendo, y en ausencia de síntesis de RNA o proteínas. Y unas pocas quinolonas mantienen actividad bactericida en ausencia de multiplicación celular, pero requieren síntesis activa de proteínas y RNA. Este es el llamado mecanismo C. El tipo de mecanismo de acción

puede depender del microorganismo en cuestión. La ciprofloxacina, por ejemplo, muestra los mecanismos A y B contra *E. coli*, pero solamente el A frente a *S. aureus* (17).

Debe hacerse notar que las topoisomerasas se encuentran también en organismos eucariotas, desde en levaduras hasta en seres humanos. La topoisomerasa tipo II eucariota difiere estructuralmente de la bacteriana y, si bien hace cortes al DNA, no produce superenrollamiento negativo (13,20). Aún así, se ha demostrado que esta topoisomerasa eucariota tiene una secuencia parcial de aminoácidos homóloga a la enzima bacteriana, que podría representar un sitio de acción para las quinolonas (20). Se pensaba que las quinolonas eran incapaces de inducir daño genético en células de mamíferos, debido a una afinidad de muy inferior por la topoisomerasa tipo II de los mamíferos. Sin embargo, estudios recientes han producido evidencias de una posible genotoxicidad de las quinolonas sobre sistemas eucariotas (21,22).

### **Actividad antimicrobiana:**

Al actuar específicamente sobre el DNA, las fluorquinolonas son rápidamente bactericidas, activas a muy bajas concentraciones, y muestran efecto post antibiótico (8, 23).

Una de las características de estas drogas es que la relación entre la concentración *in vitro* del antimicrobiano y la muerte bacteriana describe una curva de tipo bifásico, con disminución del efecto bactericida a muy altas concentraciones. Esto probablemente se deba a una inhibición de la síntesis de RNA a muy altas concentraciones de la droga, síntesis necesaria para que haya efecto bactericida (23, 24). Algunos autores sostienen que este efecto hace que las fluorquinolonas sean considerablemente menos eficaces a concentraciones mucho mayores que su concentración inhibitoria mínima (CIM) (1). Sin embargo, en la práctica debería alcanzarse una concentración plasmática inusual antes de que el efecto sea clínicamente aparente (23).

Las fluorquinolonas actúan como antibióticos concentración - dependientes para las bacterias Gram negativas. Sin embargo, contra bacterias Gram positivas el efecto es tiempo - dependiente, o una combinación de ambos efectos (25).

Se ha observado que las fluorquinolonas ejercen efecto post antibiótico (EPA) sobre varias

cepas bacterianas, incluyendo, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* (1). La ciprofloxacina y la norfloxacina inducen EPA de 1,8 a 2,4 horas sobre *E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*, y la marbofloxacina ha demostrado EPA de 2 a 3 horas contra *S. intermedius*. Enrofloxacin tiene un efecto post antibiótico de 1 a 4 horas de duración (según dosis y microorganismo) contra *S. intermedius*, *P. multocida*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium* y *S. aureus* (23,26,27). Aún a concentraciones por debajo de la CIM las fluorquinolonas inhiben la división celular, reducen la tasa de crecimiento bacteriano, inducen cambios en la ultraestructura de la superficie bacteriana que previenen la colonización de tejidos específicos, interfieren en la expresión de factores de virulencia, y aumentan la susceptibilidad de algunos microorganismos a la fagocitosis. Además, durante la fase pos antibiótica podrían deprimirse algunos de los mecanismos de resistencia bacteriana (27).

En ocasiones la eficacia de las fluorquinolonas es afectada por el pH del medio. Se ha comprobado menor actividad contra bacterias Gram negativas en medio ácido que en medio básico (23). Si embargo, la eficacia frente a bacterias Gram positivas, no parece ser afectada por el pH del medio (1). Algunos de los compuestos exhiben una actividad considerablemente menor (de hasta 100 veces) en presencia de orina (14), aunque otros, como la marbofloxacina, han mantenido su actividad bactericida en orina por hasta cinco días luego de una sola aplicación (23). Wetzstein (27) demostró que en pH ligeramente ácido (característico de tejidos inflamados, abscesos o fagocitos) se reduce la tasa de muerte de algunas bacterias en presencia de enrofloxacin. En contraste, a pH 8 la actividad bactericida de la enrofloxacin casi no varía.

Las fluorquinolonas en general tienen poca actividad contra los anaerobios y son menos eficaces contra anaerobios facultativos desarrollados en condiciones anaeróbicas. El mecanismo de resistencia intrínseca de este tipo de bacterias es poco conocido (23). Sin embargo, la eficacia de algunos compuestos como la ciprofloxacina no es afectada por las condiciones anaeróbicas y el pH ácido característicos del medio purulento de un absceso (23,27). La presencia de cationes divalentes en el medio disminuye la susceptibilidad microbiana a las fluorquinolonas (1). En la tabla I se resumen las características microbiológicas de estas drogas:

Tabla I: características microbiológicas de las fluorquinolonas

Table I: Microbiological characteristics of the fluoroquinolone.

⇒ Rápida actividad bactericida a concentraciones relativamente bajas.

⇒ Estrecha relación entre la CIM y la concentración bactericida mínima con menor efecto de inóculo para la mayoría de los organismos.

⇒ Prolongado efecto post antibiótico sobre Estafilococos, Enterobacterias y Pseudomonas.

⇒ No seleccionan mutantes resistentes mediados por plasmidios.

⇒ Frecuencia de resistencia mutacional baja (<10<sup>-9</sup>).

⇒ No alteran la flora de estreptococos y anaerobios intestinales.

⇒ Inhiben a las bacterias resistentes a los aminoglucósidos y betalactámicos

(Neer, 1988; Brown, 1996)

Las fluorquinolonas tienen un amplio espectro antimicrobiano. Tienen una excelente actividad contra *Enterobacteriaceae*, bacterias Gram negativas fastidiosas y *Pseudomonas aeruginosa*; buena a moderada actividad contra *Staphylococcus* spp., *Mycobacterium* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. y *Ureaplasma* spp.; y poca o ninguna actividad contra estreptococos (particularmente del grupo D), enterococos y bacterias anaerobias (1, 23). Las fluorquinolonas son activas contra una variedad de patógenos veterinarios Gram negativos y algunos Gram positivos, y han demostrado significativa actividad contra patógenos intracelulares pertenecientes a los géneros *Bruce-lla*, *Listeria* y *Chlamydia* (29).

La enrofloxacin tiene buena actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo algunos anaerobios patógenos, y es eficaz contra *Mycoplasma* spp. Es bactericida y mycoplasmicida a bajas concentraciones, y eficaz contra organismos que son resistentes a los β-lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, antagonistas del ácido fólico y macrólidos (30). Cuando se comparó su efecto *in vitro* con el de otros antimicrobianos tales como la gentamicina, ampicilina, cloramfenicol, tetraciclinas, trimetoprima/sulfametoxazol, penicilina G y oxacilina, se encontró que la enrofloxacin era claramente superior en el rango de los Gram negativos. Los valores de CIM para cocos Gram positivos estaban dentro del rango de eficacia de la penicilina G, ampicilina, oxacilina y gentamicina, aunque la enrofloxacin fue superior en eficacia contra estafilococos meticilino-resistentes. Comparada con otros derivados quinolónicos de uso en medicina veterinaria (flumequine por ejemplo) la enrofloxacin se dis-

tingue por un valor de CIM considerablemente menor (factor 20-50) y la ventaja adicional de su eficacia contra *Mycoplasma* spp., *Pseudomonas* spp., y *Streptococcus* spp. (31). Más del 50 % de los aislamientos de *P. aeruginosa* realizados a partir de perros, gatos, caballos, cerdos y vacunos demostraron susceptibilidad a la enrofloxacin (23). Además, el hecho de que la enrofloxacin sea mycoplasmicida le da ventajas frente a otros agentes con buena actividad micoplasmática (32).

La enrofloxacin, como se verá más adelante, se metaboliza en parte a ciprofloxacina (33, 34, 35), y ese metabolismo es beneficioso desde el punto de vista microbiológico, ya que muchas bacterias Gram negativas tienen valores de CIM menores para la ciprofloxacina (34), y es probable que el efecto antimicrobiano sea aditivo entre la droga madre y el metabolito (5).

En la tabla II se muestran rangos de CIM para microorganismos sensibles. El punto de corte para sensibilidad-resistencia a la enrofloxacin fue establecido en 2 µg/ml (31).

Tabla II: Concentraciones Inhibitorias mínimas (CIM<sub>90 en</sub> µg/ml) para algunos microorganismos

Table II: Minimum inhibitory concentrations (MIC<sub>90 en</sub> µg/ml) for some microorganism.

≥ 2.0	<i>Bordetella bronchiseptica</i> (7), <i>Campylobacter coli</i> (9)
≥ 1.0	<i>P. aeruginosa</i> (1), <i>Streptococcus</i> spp. (1), <i>Enterococcus</i> spp (1), <i>A. pyogenes</i> (2), <i>R. equi</i> (2), <i>S. equi</i> (2), <i>S. suis</i> (2), <i>S. zooepidemicus</i> (2), <i>M. hyorhinitis</i> (8), <i>C. jejuni</i> (9)
≥ 0.4	<i>Pseudomonas</i> spp. (1); <i>Staphylococcus</i> spp. (1), <i>M. synoviae</i> (8), <i>M. iowae</i> (8)
≥ 0.2	<i>Proteus</i> spp. (1); <i>E. coli</i> . (1), <i>Staphylococcus hyicus</i> (3), <i>S. aureus</i> (5), <i>Chlamydia psittaci</i> (6), <i>M. hyopneumoniae</i> (4), <i>M. hyosynoviae</i> (8), <i>M. bovis</i> (8), <i>M. agalactiae</i> (8)
≥ 0.1	<i>S. intermedius</i> (1); <i>S. aureus</i> (1); <i>E. coli</i> (4), <i>C. pseudotuberculosis</i> (2), <i>Salmonella</i> spp (4), <i>M. gallisepticum</i> (8)
≥ 0.05	<i>Klebsiella</i> spp. (1), <i>K. pneumoniae</i> (1); <i>E. coli</i> (1); <i>P. mirabilis</i> (1); <i>S. intermedius</i> (1); <i>E. rhusiopathiae</i> (2), <i>M. hyopneumoniae</i> (8)
≥ 0.02	<i>P. multocida</i> (1), <i>P. haemolytica</i> (2), <i>S. dublin</i> (2), <i>S. typhimurium</i> (2), <i>A. pleuropneumoniae</i> (4)
≥ 0.01	<i>A. pleuropneumoniae</i> (2), <i>A. suis</i> (2), <i>H. somnus</i> (2), <i>P. multocida</i> (2,4)

(1)Cester et al., 1996; (2)Küng et al., 1993; (3)Wegener et al., 1994; (4)Scheer et al., 1996; (5)Salmon et al., 1998; (6)Butaye et al., 1997; (7)Speakman et al., 1997; (8)Hannan et al., 1997; (9)Aarestrup et al., 1997.

## Eficacia en cada especie

### Bovinos:

Se demostró en terneros la eficacia de la enrofloxacin en diarreas y sepsis producidas por *E. coli*, en infecciones experimentales del tracto respiratorio con *Pasteurella haemolytica* y *Mycoplasma bovis*, y en infecciones latentes o manifiestas producidas por *Salmonella* spp. (30).

En bovinos adultos, Lekeux & Art (36) informaron la alta eficacia de bajas dosis de enrofloxacin en el tratamiento de la fiebre de embarque, atribuible a la actividad del compuesto frente a *Pasteurella* spp. y *Mycoplasma* spp. Asimismo, se obtuvieron buenos resultados en el tratamiento de mastitis bovinas causadas por *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (37) y *Mycoplasma bovis* (38, 39). Algunos autores (10) citan eficacia terapéutica en mastitis causadas por *Streptococcus* spp., mientras que otros (37) sostienen que el efecto antibacteriano no es suficiente.

### Ovinos:

Cuando se trató con enrofloxacin a ovejas con mastitis agudas causadas por *Staphylococcus aureus*, se obtuvo una rápida restauración del órgano y la reanudación de la producción normal de leche. Sin embargo, no ocurrió lo mismo en ovejas afectadas de agalactia contagiosa (*Mycoplasma agalactiae* var. *Agalactiae*) ni en aquellas con mastitis gangrenosa (*Staphylococcus aureus* y *Clostridium perfringens*), en las cuales hubo recuperación del estado general pero las lesiones en las ubres permanecieron sin cambios e interfirieron con la producción de leche (40).

Se obtuvo una rápida recuperación clínica en corderos afectados de enteritis por *E. coli* (40).

### Equinos:

Los ensayos de susceptibilidad *in vitro* luego del tratamiento con enrofloxacin sobre 121 cepas bacterianas aisladas de equinos indicaron que el 100% de las bacterias Gram negativas (*E. coli*, *Taylorella equigenitalis*, *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Actinobacillus equuli*) y *Staphylococcus* spp. coagulasa positivos son susceptibles a la enrofloxacin a CIM < 0.5 µg/ml. Sin embargo, la susceptibilidad de *P. aeruginosa* es variable. Para *S. equi*, *S. zooepidemicus*, y *Rhodococcus equi*, la CIM90 es de 1 µg/ml (41). Varias cepas de *Salmonella* aisladas de equinos (*S. typhimurium*, *S. thompson*, *S. heidelberg*, *S. hadar*, *S. enteritidis*, *S. infantis* y *S. derby*) son sensibles a enrofloxacin (42).

### Porcinos:

La mayoría de los aislados de *Streptococcus suis* (43) son sensibles a la enrofloxacin, y la droga tiene buena actividad frente de *Mycoplasma hyosynoviae* (44), *A. pleuropneumoniae*, *S. choleraesuis*, *S. typhimurium*, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, *S. equi* subsp. *equi* y *S. equi* subsp. *zooepidemicus* aislados de cerdos (45).

Las concentraciones plasmáticas alcanzadas luego de su administración oral, tanto en bolo como con el alimento, son superiores a las CIM90 para *P. multocida*, *M. hyopneumoniae*, *A. pleuropneumoniae*, *E. coli* y *Salmonella* spp. (46, 47).

La enrofloxacin es eficaz en el tratamiento del síndrome Mastitis Metritis Agalactia (48) y en infecciones producidas por *Mycoplasma hyopneumoniae* (30), *Actinobacillus pleuropneumoniae* (49), *C. coli*, *C. jejuni* (10) y *E. coli* enterotoxigénica (50).

### Caninos:

Los ensayos experimentales y clínicos han mostrado resultados positivos en infecciones de la piel y de los tractos respiratorios, digestivos y génitourinarios en perros, así como en otitis externas e infecciones de heridas (8,51). En tejidos y fluidos prostáticos la enrofloxacin alcanza concentraciones mayores que las CIM de casi todos los microorganismos causantes de infecciones del tracto urinario (12). También es eficaz en el tratamiento de piodermitis causadas por *Staphylococcus intermedius*, constituyéndose en una buena alternativa frente a cepas meticilino resistentes (52, 53, 54).

Las altas concentraciones de antimicrobiano alcanzadas en macrófagos alveolares y en el fluido del epitelio de revestimiento pulmonar, permiten asegurar el éxito de una terapéutica en infecciones de las vías respiratorias altas de los perros (55). Sin embargo las concentraciones alcanzadas en los tejidos -a las dosis recomendadas por el fabricante- no son totalmente eficaces cuando las infecciones son causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (56,57).

La enrofloxacin es eficaz en infecciones causadas por *Rickettsia rickettsii* (58) y *Staphylococcus* spp. β-hemolíticos (59), y demuestra sinergia con la estreptomycin frente a cepas referencia de *Brucella canis* RM 6/66 (60).

### Felinos:

Los hallazgos clínicos sugieren que la enrofloxacin es eficaz en el tratamiento de infeccio-

nes causadas por micobacterias oportunistas *Mycobacterium fortuitum* y *M. smegmatis* en gatos (61). Los datos de susceptibilidad *in vitro* indican que la enrofloxacin debería ser eficaz contra *Bartonella* spp. en esta especie. Sin embargo, estudios *in vivo* muestran que es necesaria una terapia de varias semanas, y que la bacteriemia no desaparece en todos los animales (62).

### Aves:

La enrofloxacin es eficaz en tratamientos preventivos y terapéuticos de pollos con infecciones experimentales causadas por *E. coli*, *S. typhimurium*, *S. gallinarum*, *S. arizonae*, *S. pullo-rum*, *H. paragallinarum*, *P. multocida*, *E. rhusiopathiae* (63), *Mycoplasma gallisepticum* (64); también lo es en infecciones naturales por *E. coli* (65), *M. gallisepticum* (66,67), y asociaciones entre *E. coli* y *Mycoplasma* spp. (68).

La enrofloxacin es eficaz *in vitro* frente a *E. coli*, *Salmonella* spp. (69) y *Chlamydia psittaci* (70), microorganismos causantes de infecciones en pavos. En estas aves es eficaz para prevenir la transmisión vertical de *Mycoplasma iowae* (71) y *Mycoplasma gallisepticum* (72), de modo que el tratamiento con enrofloxacin en períodos estratégicos podría ser útil en el control de micoplasmosis, limitando tanto la transmisión vertical como horizontal (71).

El tratamiento con enrofloxacin en el agua de bebida podría ser efectivo contra *Pasteurella anatis*, un importante agente infeccioso de los patos (73).

La enrofloxacin es eficaz en la profilaxis y en tratamientos de aves con psitacosis (74).

### Otras especies:

La enrofloxacin es eficaz en el tratamiento de conejos con septicemia aguda causada por *Pasteurella multocida* (75).

En peces de crianza artificial se han obtenido muy buenos resultados con esta droga en el tratamiento de los patógenos habituales (76, 77, 78). En estudios *in vitro* la enrofloxacin fue el antimicrobiano de mayor actividad frente a los siguientes agentes infecciosos de peces: *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida*, *Vibrio salmonicida*, *Vibrio anguillarum* y *Yersinia ruckeri* (79).

Se ha comprobado su eficacia en el tratamiento de enfermedades bacterianas de tortugas

(80), especialmente en enfermedades del tracto respiratorio alto causadas por *Mycoplasma* spp. y *Pasteurella* spp. (81, 82).

### Resistencia bacteriana

El amplio espectro de actividad antimicrobiana, y el excelente comportamiento farmacocinético, han hecho de las nuevas fluorquinolonas agentes muy atractivos para el tratamiento de enfermedades infecciosas severas, tanto en el hombre como en los animales. Sin embargo, se ha informado una alarmante tasa de resistencia bacteriana en aislados clínicos humanos, y hay evidencias que indican la emergencia de bacterias resistentes en animales tratados. La mayor incidencia de bacterias resistentes a las fluorquinolonas en personas no expuestas a estos agentes podría ser el resultado del uso extensivo de estos antimicrobianos en medicina veterinaria (29).

La resistencia bacteriana a las fluorquinolonas se debe a mutación cromosómica (20, 87, 88). Hasta el momento no se ha demostrado resistencia mediada por plásmidos (20, 89), probablemente debido a que estas drogas inhiben la conjugación (23). Tampoco se ha descrito inactivación de quinolonas y fluorquinolonas por enzimas microbianas (1, 90).

La mutación cromosómica confiere resistencia a las quinolonas por varios mecanismos: (a) alteración de las enzimas blanco; (b) alteración en la permeabilidad de la membrana celular, y c) mecanismo de expulsión activa (20, 87, 88).

El principal mecanismo de resistencia a las fluorquinolonas se debe a alteraciones en las enzimas diana, y se origina en mutaciones espontáneas de los genes *gyrA* y *gyrB* que codifican las subunidades de la DNA girasa, y en los genes *parC* (*griA*) y *parE* (*griB*) que codifican las subunidades de la topoisomerasa IV (16, 19). La resistencia puede deberse a mutaciones puntuales en uno o más genes, a mutaciones en más de un sitio del mismo gen, o a mutaciones múltiples, particularmente en *gyrA* y *parC* (*griA*) en forma simultánea (91, 92, 93, 94). Las secuencias aminoacídicas de las regiones determinantes de resistencia a las fluorquinolonas son altamente conservadas (93).

El mecanismo de resistencia por impermeabilidad se ha descrito únicamente en las bacterias Gram negativas y se produce por disminución en la expresión de algún tipo de proteína de la membrana externa (porinas *OmpF*, *OmpC* en *E. coli*), o debido a modificaciones de los lipopoli-

sacáridos. Esto resulta en una menor acumulación del antimicrobiano, y en una consecuente disminución de la susceptibilidad microbiana (17, 87).

Algunas bacterias expresan sistemas de eflujo activo codificados cromosómicamente, que expulsan quinolonas desde el interior (87). Este sistema fue descrito inicialmente en *E. coli*, y luego en otras bacterias Gram negativas y Gram positivas (95), y se debe a una sobreexpresión del gen *norA*, que codifica a la proteína de membrana que interviene en el mecanismo de eflujo activo de fluorquinolonas y otras varias drogas (19, 96). Este mecanismo de resistencia parece afectar a las quinolonas en distinto grado, dependiendo de las propiedades físicas de cada una, y aparentemente es más activo con las fluorquinolonas hidrofílicas, tales como la ciprofloxacina y norfloxacina (17, 96).

La resistencia cruzada entre quinolonas se observa con mayor frecuencia entre las más antiguas, como el ácido nalidíxico y el flumequine (1), pero puede existir entre éstas últimas y las fluorquinolonas (97), y entre fluorquinolonas entre sí (10, 90).

La resistencia cruzada entre las fluorquinolonas usadas en animales y aquellas de uso humano es un aspecto particularmente importante para la Salud Pública. Existe una asociación temporal entre la introducción de las fluorquinolonas en la crianza de aves y el sustancial aumento en la prevalencia de *Campylobacter jejuni* resistentes a quinolonas aislados de aves, carne de aves y humanos infectados. Además, estudios recientes han confirmado la similitud entre cepas de *Campylobacter* spp. resistentes a las fluorquinolonas, aisladas de animales y humanos. Existe también una relación entre la introducción de las fluorquinolonas en la producción animal y la aparición de cepas de *Salmonella typhimurium* DT104 y variantes de *S. typhimurium* DT204 resistentes a estos antimicrobianos. Varios países han informado un aumento en la emergencia de cepas bacterianas con menor susceptibilidad a las fluorquinolonas en animales luego de la introducción de estos compuestos para su uso en producción animal (98).

Hay que destacar que ya se ha reportado resistencia a la enrofloxacin en *E. coli* (99), *Campylobacter jejuni* y *C. coli* (86, 100).

## CONCLUSIONES

Las fluorquinolonas tienen un mecanismo de acción único, que las convierte en uno de los grupos de antibacterianos más promisorios en

medicina veterinaria. Su actividad bactericida de amplio espectro y su versatilidad, particularidades que permiten su utilización en diversas especies animales, han dado lugar a una gran difusión de su uso. Si bien se trata de un grupo de drogas a las que las bacterias no desarrollan resistencia con facilidad, se han detectado cepas resistentes tanto en pacientes humanos como en animales. Esto implica que se deba proceder con mucho cuidado en su uso para evitar un aumento en la tasa de resistencia y la aparición de serios problemas de Salud Pública.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown SA. Fluorquinolones in animal health. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1996; 19: 1-14.
2. Caputo JF, Brown SA, Papich MG. Pharmacokinetics of premafloxacin following single intravenous, oral solution or oral capsule dose to healthy Beagle dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1997; 20 (Suppl. 1):60-61.
3. Anton MR, Martínez Larrañaga MR, Anadon, A. Plasma disposition of fleroxacin in broiler chickens following intravenous administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1997; 20 (Suppl. 1): 198-199.
4. Van Den Hoven R. A multi-centre observational study on the efficacy of Dicural<sup>a</sup> Palatabs<sup>a</sup> (difloxacin) for the treatment of canine cystitis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 20 (Suppl. 1): 185-186.
5. Mengozzi G, Intorre L, Bertini S, Soldani G. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and intramuscular administration in sheep. *Am J of Vet Res*.1996; 57 (7): 1040-1043.
6. Altreuther P. Data on chemistry and toxicology of Baytril<sup>®</sup>. *Veterinary Medicine Reviews*. 1987; 2: 87-89.
7. Valdéz EFY, Castagneto HE. Farmacología clínica de las quinolonas de 3ra. generación. *Revista Argentina de Infectología* 1988; 3: 4-10.
8. Vancutsem PM, Babish JG, Schwark WS. The fluoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Veterinarian*, 1990; 80: 173-186.
9. Bywater RJ. The control of infectious diseases: chemotherapy. In: *Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutics*, 5<sup>th</sup> ed., Bailliere Tindall, London. 1991.
10. Sumano López H. Quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria. *Veterinaria México* 1993; 24 (2): 83-92.
11. Abadía AR. Estudio farmacocinético de quinolonas: ciprofloxacina en perro. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, España. 1991 p.

- 352.
12. Dorfman M, Barsanti J, Budberg SC. Enrofloxacin concentrations in dogs with normal prostate and dogs with chronic bacterial prostatitis. *Am J of Vet Res.* 1995; 56 (3): 386-390.
13. Lewis, R. J., Tsai, F.T.F. ; Wigley, D.B. 1996. Molecular mechanisms of drug inhibition on DNA gyrase. *BioEssays*, 18 (8): 661-671.
14. Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1985; 28 (4): 581-586.
15. Anderson VE, Gootz TD, Osheroff N. Topoisomerase IV catalysis and the mechanism of quinolone action. *The Journal of Biological Chemistry* 1998; 273 (28): 17879-17885.
16. Mariani KJ, Hiasa H. Mechanism of quinolone action: a drug-induced structural perturbation of the DNA precedes strand cleavage by topoisomerase IV. *The Journal of Biological Chemistry* 1997; 272 (14): 9401-9409.
17. Brighty KE, Gootz TD. The chemistry and biological profile of trovafloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997; 39 (Suppl. B): 1-14.
18. Drlica K, Zhao X. DNA Gyrase, Topoisomerase IV, and the 4-Quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 1997; 61 (3):377-392.
19. Fournier B, Hooper DC. Mutations in topoisomerase IV and DNA Gyrase of *Staphylococcus aureus*: novel pleiotropic effects on quinolone and coumarin activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998; 42 (1): 121-128.
20. Hooper DC, Wolfson JS, Ng EY, Swartz MN. Mechanisms of action of and resistance to ciprofloxacin. *The Am J of Med.* 1997; 82 (suppl. A4): 12-20.
21. Gorla N, García Ovando H, Larripa I. Chromosomal aberrations in human lymphocytes exposed in vitro to enrofloxacin and ciprofloxacin. *Toxicology Letters*. 1999; 104 (1-2): 43-48.
22. Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1995; 45: 1-45.
23. Mckellar QA. Clinical relevance of the pharmacologic properties of fluorquinolones. *Suppl Compend Contin Educ Pract Veterinary*. 1996;18 (2): 14-21.
24. Dudley MN. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics with special reference to the fluoroquinolones. *The American Journal Of Medicine*. 1991; 91 (suppl. 6A): 45s-50s.
25. Cester CC, Schneider M, Toutain PL. Comparative kinetics of two orally administered fluoroquinolones in dog: Enrofloxacin versus Marbofloxacin. *Revue de Medecine Veterinaire*. 1996;. 147 (10): 703-716.
26. Spreng M, Deleforge J, Thomas V, Boisramé B, Drugeon H. Antibacterial activity of marbofloxacin. A new fluoroquinolone for veterinary use against canine and feline isolates. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1995; 18 :284-289.
27. Wetzstein HG, De Jong A. In Vitro bactericidal activity and postantibiotic effect of fluorquinolones used in veterinary medicine. *Suppl Compend Contin Educ Pract Vet*. 1996; 18 (2): 22-29.
28. Neer TM. Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobials drugs. *Journal American Veterinary Medicine Association*. 1998; 193 (5): 577-580.
29. Ziv G. Pharmacotherapeutics of antibacterial fluoroquinolones in small and large animal practice. . *Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Session 9: Antimicrobials and Chemotherapeutics, Edinburgh, Scotland.* p. 194 . 1994.
30. Bauditz R. Results of clinical studies with Baytril® in calves and pigs . *Veterinary Medicine Reviews*. 1987; 2: 122-129.
31. Scheer M. Studies on the antibacterial activity of Baytril® . *Veterinary Medicine Reviews*. 1987; 2, 90-99.
32. Hannan PCT, Windsor GD, De Jong A, Schmeer N, Stegemann M. Comparative susceptibilities of various animal-pathogenic Mycoplasmas to fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997; 41 (9): 2037-2040.
33. Anadón A, Martínez Larrañaga MR, Díaz MJ, Bringas P, Martínez MA, Fernandez Cruz ML, Fernandez MC, Fernandez R. Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. *Am J of Vet Res*. 1995; 56 (4): 501-506.
34. Kaartinen L, Salonen M, Älli L, Pyörälä S. Pharmacokinetics of enrofloxacin after single intravenous, intramuscular and subcutaneous injections in lactating cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1995; 18: 357-362.
35. Küng K, Riond L, Wanner M. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1993; 16: 462-468.
36. Lekeux P, Art T. Effect of enrofloxacin therapy on shipping fever pneumonia in feedlot cattle. *Veterinary Record*. 1988; 123, 205-207.
37. Walser K, Gandorfer B, Steinberger A, Treitinger E, Winter T. Studies of the antibacterial activity and pharmacokinetics of enrofloxacin (Baytril®) in lactating cows. *Tierärztliche Umschau*. 1993; 48 (7): 414.
38. Aduriz J, Escobal I, Salazar LM, Contreras A, Marco JC. Efficacy of enrofloxacin during the lactation against mastitis caused by *Mycoplasma bovis* in dairy cattle. *Proceedings of the XIX World Buiatrics Congress, Edinburgh, U.K., BCVA Publications*. 1996.
39. Ball HJ, Reilly GAC, Bryson DG. Antibiotic susceptibility of *Mycoplasma bovis* strains isolated in North-



- ern Ireland. Irish Veterinary Journal, 48 (9):316-318.
40. Catarsini, O.; Balbo, S.m.; Pugliese, A.; Prato, F. 1991. Experiences with Baytril® in sheep. Veterinary Medicine Reviews. 1995; 61: 10-12.
41. Giguère S, Sweeney RW, Bélanger M. Pharmacokinetics of enrofloxacin in adult horses and concentration of the drug in serum, body fluids, and endometrial tissues after repeated intragastrically administered doses. Am J of Vet Res. 1996; 57 (7): 1025-1030.
42. Van Duijkeren E, Van Klingeren B, Vulto Ag, Sloet Van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, Breukink HJ, Van Miert ASJPAM. In vitro susceptibility to antimicrobial drugs of 62 Salmonella strains isolated from horses in The Netherlands . Vet Microbiol. 1995; 45 (1): 19-26.
43. Aarestrup FM, Jorsal SE, Jensen NE. Serological characterization and microbiological susceptibility of Streptococcus suis isolates from diagnostic samples in Denmark during 1995 and 1996. Vet Microbiol. 1998; 60 (1): 59-66.
44. Aarestrup FM, Friis NF. Antimicrobial susceptibility testing of Mycoplasma hyosynoviae isolated from pigs during 1968 to 1971 and during 1995 and 1996. Vet Microbiol. 1998; 61 (1-2): 33-39.
45. Salmon SA, Watts JL, Case CA, Hoffman CA, Wegener HC, Yancey Jr RJ. Comparison of MICs of ceftiofur and other antimicrobial agents against bacterial pathogens of swine from the United States, Canada, and Denmark. J of Clin Microbiol. 1995; 33, (9): 2435-2444.
46. Richez P, Dellac B, Froyman R. Pharmacokinetics and bioavailability of enrofloxacin in pigs after single and repeated in-feed medication with Baytril I.E.R. 2,5 %® [oral communications]. Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Session 9: Antimicrobial and Chemotherapeutics, Edinburgh, Scotland. p. 207. 1994
47. Scheer M, Pirro F, Schmeer N. Baytril® IER 2.5 % - A new formulation for the oral application on swine - Antibacterial activity, pharmacokinetic and bioavailability. Tierärztliche Umschau. 1996; 51 (8): 489.
48. Schoning G, Plonait H. [Metaphylaxis and therapy of the MMA syndrome of sows with Baytril]. Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 1990; 97 (1): 5-10.
49. Smith IM, Mackie A, Lida J. Effect of giving enrofloxacin in the diet to pigs experimentally infected with Actinobacillus pleuropneumoniae. Veterinary Record. 1991; 129 (2): 25-29.
50. Kyriakis SC, Tsilyoiannis VK, Vlemmas J, Lekkas S, Petridou E, Sarris K. The efficacy of enrofloxacin in-feed medication by applying different programs for the control of post weaning oedema disease in weaned piglets. Zentralbl. Veterinarmed [B]. 1997; 44 (9): 523-528.
51. Bauditz R. Results of clinical studies with Baytril® in dogs and cats . Veterinary Medicine Reviews, 2, 137-140.
52. De Manuelle TC, Ihrke PJ, Brandt CM, Kass PH, Vulliet PR. Determination of skin concentrations of enrofloxacin in dogs with pyoderma. Am J Vet Res. 1988; 59 (12):1599-1604.
53. Pellerin JL, Bourdeau P, Sebbag H, Person JM. Epidemiosurveillance of antimicrobial compound resistance of Staphylococcus intermedium clinical isolates from canine pyodermas. Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 1998; 21 (2): 115-133.
54. Piriz S, Valle J, Mateos EM, De La Fuente R, Cid D, Ruiz-Santaquiteria JA, Vadillo S. In vitro activity of fifteen antimicrobial agents against methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus intermedius. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1996; 19 :118-123.
55. Hawkins EC, Boothe DM, Guinn A, Aucoin DP, Ngyuen J. Concentration of enrofloxacin and its active metabolite in alveolar macrophages and pulmonary epithelial lining fluid of dogs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1998; 21, 18-23.
56. Duval JM, Budsberg SC. Cortical bone concentrations of enrofloxacin in dogs. American Journal of Veterinary Research. 1995; 56 (2): 188-192.
57. Walker RD, Stein GE, Hauptman JG, MacDonald KH. Pharmacokinetics evaluation of enrofloxacin administered orally to healthy dogs. American Journal Of Veterinary Research. 1992; 53 (12): 2315-2319.
58. Breitschwerdt EB, Davidson MG, Aucoin DP, Levy MG, Szabados NS, Hegarty BC, Kuehne AL, James RL. Efficacy of chloramphenicol, enrofloxacin, and tetracycline for treatment of experimental Rocky Mountain spotted fever in dogs. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1991; 35 (11):2375-81.
59. Kruse H, Hofshagen M, Thoresen SI, Bredal WP, Vollset I, Soli NE. The antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from canine dermatitis. Veterinary Research Communication. 1996; 20 (3): 205-214.
60. Mateu-de-antonio EM, Martín M. In vitro efficacy of several antimicrobial combinations against *Brucella canis* and *Brucella melitensis* strains isolated from dogs. Veterinary Microbiology. 1995; 45 (1): 1-10.
61. Studdert VP, Hughes KL. Treatment of opportunistic mycobacterial infections with enrofloxacin in cats [clinical reports]. Journal American Veterinary Medicine Association. 1992; 201, (9): 1388-1390.
62. Kordick DL, Papich MG, Breitschwerdt EB. Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of Bartonella henselae or Bartonella clarridgeiae infection in cats . Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1997; 41 (11): 2448-55.
63. Bauditz R. Results of clinical studies with Baytril® in poultry. Veterinary Medicine Reviews. 1987; 2, 130-136.
64. Ortiz A, Froyman R, Kleven SH. Evaluation of enrofloxacin against egg transmission of *Mycoplasma gallisepticum*. Avian Diseases. 1995; 39 (4): 830-836.

65. Charleston B, Gate JJ, Aitken IA, Stephan B, Froyman R. Comparison of the efficacies of three fluoroquinolone antimicrobial agents, given as continuous or pulsed-water medication, against *Escherichia coli* infection in chickens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998; 42, (1): 83-87.
66. Barbour EK, Hamadeh S, Talhouk R, Sakr W, Darwish R. Evaluation of an enrofloxacin-treatment program against *Mycoplasma gallisepticum* infection in broilers. *Preventive Veterinary Medicine*. 1998; 35 (2): 91-99.
67. Jordan FT, Forrester CA, Ripley PH, Burch DG. In vitro and in vivo comparisons of valnemulin, tiamulin, tylosin, enrofloxacin, and lincomycin/spectinomycin against *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Diseases*. 1998; 42 (4): 738-745.
68. Sumano López H, Ocampo CL, Brumbaugh GW, Lizarraga RE. Effectiveness of two fluoroquinolones for the treatment of chronic respiratory disease outbreak in broilers. *British Poultry Sciences*. 1998; 39 (1): 42-46.
69. Heinen E, De Jong A, Scheer M. Antimicrobial activity of fluoroquinolones in serum and tissue in turkeys. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 20 (Suppl. 1), 196-197.
70. Butaye P, Ducatelle R, De Backer P, Vermeersch H, Remon J, Haesebrouck F. In vitro activities of doxycycline and enrofloxacin against European *Chlamydia psittacci* from turkeys. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997; 41 (12):2800-2801.
71. Jordan F, Horrocks B, Froyman R. A model for testing the efficacy of enrofloxacin (Baytril) administered to turkey hens in the control of *Mycoplasma iowae* infection in hedges and embryos. *Avian diseases*. 1993; 37 (4):1057-1061.
72. Delaporte J, Froyman R, Ganiere JP, Florent J. Distribution of enrofloxacin within hatching eggs during drinking water treatment with Baytril 10 % oral solution in breeder turkeys [poster communications]. *Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology*. Session 9: Anti-microbials and Chemotherapeutics, Edinburgh, Scotland. 1994; p. 235-236.
73. Froyman R, Scheer M, De Jong A. Serum kinetics of enrofloxacin in Pekin ducks during drinking-water medication with Baytril 10 % oral solution [Poster communications]. *Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology*. Session 9: Anti-microbials and Chemotherapeutics, Edinburgh, Scotland. 1994; p. 236.
74. Lindenstruth H, Frost JW. Enrofloxacin (Baytril®) an alternative for official prophylaxis and treatment of psittacosis in imported psittacine birds. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*. 1993; 100 (9): 364-368.
75. Okerman L, Devriese LA, Gevaert D, Uyttebroek E, Haesebrouck F. In vivo activity of orally administered antibiotics and chemotherapeutics against acute septicemic pasteurellosis in rabbits. *Laboratory Animals*. 1990; 24 (4):341-344.
76. Dalsgaard I, Bjerregaard J. Enrofloxacin as an antibiotic in fish. *Proceedings of the V Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology*. 1991; p. 300-302.
77. Stoffregen DA, Chako AJ, Backman S, Babish JG. Successful therapy of furunculosis in Atlantic salmon *Salmo salar* L. using the fluoroquinolone antimicrobial agent enrofloxacin. *Journal of Fish Diseases*. 1993; 16 (3):219-228.
78. Williams PJ, Courtenay SC, Vasdy C. Use of enrofloxacin to control atypical *Aeromonas salmonicida* in Atlantic tomcod. *Journal of Aquatic Animal Health*. 1997; 9 (3):216-222.
79. Martinsen B, Oppegaard H, Wichstrom R, Myhr E. Temperature-dependent in vitro antimicrobial activity of four 4-quinolones and oxytetracycline against bacteria pathogenic to fish. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1992; 3, (8): 1738-1743
80. Raphael BL, Papich M, Cook RA. Pharmacokinetics of enrofloxacin after a single intramuscular injection in Indian star tortoises (*Geochelone elegans*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 1994; 25 (1):88-94.
81. Jacobson E. The desert tortoise and upper respiratory tract disease. *Tortuga Gazette*. 1991; 27 (7): 2-3.
82. Prezant RM, Isaza R, Jacobson ER. Plasma concentrations and disposition kinetics of enrofloxacin in Gopher tortoises (*Gopherus polyphemus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 1994; 25 (1): 82-87.
83. Wegener HC, Watts JL, Salmon SA, Yancey Jr RJ. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus hyicus* isolated from exudative epidermitis in pigs. *Journal of Clinical Microbiology*. 1994; 32 (3):793-795.
84. Salmon SA, Watts JL, Aarestrup FM, Pankey JW, Yancey Jr. RJ. Minimum inhibitory concentrations for selected antimicrobial agents against organisms isolated from the mammary glands of dairy heifers in New Zealand and Denmark. *Journal Dairy Science*. 1998; 81, 570-578.
85. Speakman AJ, Binns SH, Dawson S, Hart CA, Gaskell RM. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella bronchiseptica* isolates from cats and a comparison of the agar dilution and E-test methods. *Veterinary Microbiology*. 1997; 54 (1): 63-72.
86. Aarestrup FM, Nielsen EM, Madsen M, Engberg J. Antimicrobial susceptibility patterns of thermophilic *Campylobacter* spp. from humans, pigs, cattle, and broilers in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997; 41 (10): 2244-50.
87. Alarcón T, López-Brea M. Mecanismo de acción y resistencia a fluorquinolonas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1996; 14 (2): 111-117.
88. Dever A, Dermody TS. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics. *Arch. Internal Medicine*. 1991; 151: 886-895.
89. Dowling PM, Wilson RC, Tyler JW, Duran SH. Phar-

- macokinetics of ciprofloxacin in ponies. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1995; 18, 7-12.
90. Appelbaum PC. Mechanism and frequency of resistance to temafloxacin. *American Journal of Medicine*. 1991; 91 (suppl.6A): 27-30s.
91. Li Z, Deguchi T, Yasuda M, Kawamura T, Kanematsu E, Nishino Y, Ishihara S, Kawada Y. Alteration in the GyrA subunit of DNA gyrase and the ParC subunit of DNA topoisomerase IV in quinolone-resistant clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998; 42 (12): 3293-3295.
92. Taba H, Kusano N. Sparfloxacin resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*: involvement of multiple mutations in gyrA and parC genes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998; 42 (9): 2193-2196.
93. Weigel LW, Steward CD, Tenover FC. GyrA mutations associated with fluoroquinolone resistance in eight species of *Esterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998; 42 (10): 2661-2667.
94. Willmott CJ, Maxwell A. A single point mutation in the DNA gyrase protein greatly reduces binding of fluoroquinolones to the gyrase-DNA complex. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1993; 37 (1): 126-127.
95. Levy SB. Active efflux mechanisms for antimicrobial resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1992; 36 (4): 695-703.
96. Kaatz GW, Seo SM. Mechanisms of fluorquinolone resistance in genetically related strains of *staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997; 41 (12): 2733-2737.
97. Bazile-pham-khac S, Truong Q, Lafont P, Gutmann L, Zhou X, Osman M, Moreau NJ. Resistance to fluorquinolones in *Escherichia coli* isolated from poultry. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996; 40 (6): 1504-1507.
98. WHO. Emerging and other communicable diseases, surveillance and control. Report of a WHO Meeting: Use of quinolones in food animals and potential impact on human health, Geneva, Switzerland. 2-5 June 1998. 13 p, <http://www.who.int/emc>.
99. Abd El Kader A, Zakia Z, Khalid B. Antibioresistance of *Escherichia coli* strains isolated in Morocco from chickens with colibacillosis. *Veterinary Microbiology*. 1995; 43 (4): 325-330.
100. Jacobs-Reitsma WF, Kan CA, Bolder NM. The induction of quinolone resistance in *Campylobacter* bacteria in broilers by quinolone treatment. *Letters in Applied Microbiology*. 1994; 9 (4): 228-231.