

ENROFLOXACINA UNA FLUORQUINOLONA DE USO EXCLUSIVO EN VETERINARIA PARTE II: FARMACOCINÉTICA Y TOXICIDAD

J.L. Otero¹, N. Mestorino², J.O. Errecalde²

¹Departamento de Salud Pública Veterinaria.

Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Litoral

²Cátedra de Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica.

Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata

Resumen: La enrofloxacin, como todas las quinolonas, tiene una estructura basada en el anillo 4-quinolónico. La modificación fundamental respecto de las quinolonas más antiguas, como los ácidos nalidíxico y oxolínico ha sido la introducción de fluor como componente esencial de la molécula. La adición de fluor permite una penetrabilidad tisular y celular realmente sobresaliente, y que muy pocas sustancias antimicrobianas pueden alcanzar. Eso da lugar a ciertas particularidades farmacocinéticas, especialmente vinculadas a su distribución. La enrofloxacin es un antimicrobiano considerado poco tóxico. Sin embargo, existen informes de efectos tóxicos en algunas especies animales. Esto exige respetar algunas consideraciones para su empleo. El comportamiento farmacocinético y la toxicidad de la enrofloxacin, así como las recomendaciones generales para su uso, serán analizadas en el presente trabajo.

Palabras clave: Enrofloxacin, fluorquinolonas, antimicrobianos, farmacocinética, toxicidad.

ENROFLOXACIN: A FLUORQUINOLONE OF EXCLUSIVE USE IN VETERINARY. PART II: PHARMACOKINETIC AND TOXICITY.

Abstract: Enrofloxacin, like all the quinolones, has a structure based on the 4-quinolone ring. The fundamental change with respect to the oldest drugs, like nalidixic acid and oxolinic acid, has been the introduction of one atom of fluorine like an essential molecular component. The addition of fluorine allows a remarkable tissue and cellular penetrability, which is reached by few antimicrobial substances. This gives place to particular pharmacokinetic features, especially those involved in the distribution. Enrofloxacin is an antimicrobial compound considered as not so toxic. Nevertheless, there are reports of toxic effects in some animal species. In this papers, the pharmacokinetic behavior and the toxicity of the fluoroquinolones in general and enrofloxacin in particular, and the general recommendations for their use, are reviewed

Key words: enrofloxacin, fluoroquinolone, antimicrobials, pharmacokinetic, toxicity

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:Kreder 2805 (3080) Esperanza, Santa Fe.

E-mail: jotero@fcv.medvet.unlp.edu.ar

Farmacocinética

Las fluorquinolonas en general tienen buena absorción oral en animales (con la excepción de los rumiantes y probablemente de los equinos) y completa absorción parenteral; semividas de eliminación relativamente largas; gran volumen de distribución (2 a 4 litros/kg y aún más) y excelente penetración tisular (incluyendo fagocitos); eliminándose fundamentalmente por excreción renal y metabolismo hepático (1).

Absorción

En animales las fluorquinolonas tienen muy buena biodisponibilidad por vía oral en todas las especies animales, a excepción de los rumiantes (1, 2, 3). Vancutsem y col. (4) informaron que el tiempo de aparición del pico de concentración plasmática (T_{max}) de enrofloxacin administrada en forma oral a caballos, perros, pavos, pollos y terneros fue de 0,5; 0,9; 1,4; 2,5 y 5,4 horas, respectivamente.

Scheer (5) encontró que la enrofloxacin es fácil y rápidamente absorbida luego de la administración parenteral en terneros, cerdos, perros, gatos, pollos y pavos, alcanzándose concentraciones máximas dentro de las 0,5 a 2 horas; y que los niveles de la droga luego de su administración oral a cerdos y pollos son equivalentes a aquellos encontrados luego de la aplicación parenteral a las mismas dosis, lo cual sugiere buena absorción digestiva.

La absorción oral de enrofloxacin en bovinos es pobre (aproximadamente del 10 %) (4). Aunque los terneros pre rumiantes presentan las mismas pautas de absorción oral que las especies monogástricas se prefiere en ellos la vía parenteral. Si es necesaria la vía oral debe considerarse que los minerales presentes en los sustitutos lácteos pueden producir la quelación del antimicrobiano (4, 6). Por otra parte, se ha reportado una reducción temporaria de la densidad, viabilidad y actividad de los protozoos del rumen, con cierta depresión del metabolismo ruminal, luego de la administración oral de enrofloxacin (7).

En bovinos la enrofloxacin es extensamente absorbida luego de su administración subcutánea, con una biodisponibilidad mayor al 90 % (8, 9, 10). En vacas lecheras alcanzan concentraciones plasmáticas máximas (similares tanto para la vía s.c. como i.m.) dentro de las primeras 4 horas. En un ensayo la biodisponibilidad fue del 82 % luego de la administración I.M., y del 100 % luego de la s.c. (11).

En terneros la absorción es rápida, con una biodisponibilidad sistémica virtualmente completa, tanto por la vía s.c. como i.m. (10, 12).

En ovinos la biodisponibilidad de la enrofloxacin es baja luego de la administración oral, exigiendo el uso de dosis mayores por esta vía para alcanzar el éxito terapéutico (13). Sin embargo, es rápida y casi completamente absorbida y distribuida luego de su inyección i.m. (biodisponibilidad mayor al 85 %). La concentración plasmática máxima es rápidamente alcanzada y permanece alta varias horas, superando las concentraciones inhibitorias mínimas para la mayoría de los patógenos (14).

En equinos, donde otras fluorquinolonas no han demostrado buena absorción por vía oral (15), la enrofloxacin tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 60 %, alcanzando concentraciones eficaces en plasma y tejidos, aún en animales no sometidos a ayuno (16, 17, 18). La absorción por vía i.m. es más lenta en esta especie, aparentemente debido al efecto irritante del preparado sobre el sitio de inyección (19).

La biodisponibilidad de la droga es alta tanto en cerdos sometidos a ayuno como en los que reciben alimentos en el momento de la administración (20, 21). Siempre que el consumo de alimentos no se encuentre afectado, la medicación con enrofloxacin en la ración provee, dentro de las 2 a 4 horas, concentraciones séricas y tisulares por encima de la CIM para muchos patógenos importantes en estos animales (22, 23). Una dosis oral de 10 mg/kg asegura concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces durante 24 horas contra los patógenos más frecuentes en esta especie (24). La administración intramuscular permite una rápida absorción, con una biodisponibilidad mayor al 90 % (25, 26).

En perros la enrofloxacin es rápidamente absorbida por vía oral, con una biodisponibilidad del 72 % (27), aproximadamente el 83 % (28), o cercana al 100 % (29) según distintos autores. También es bien absorbida por la vía oral en gatos, con una biodisponibilidad de casi el 100 % (30).

Es considerable la absorción cuando se administra enrofloxacin por vía oral a pollos, con una biodisponibilidad cercana al 60 % (31, 32).

En conejos la biodisponibilidad es del 77 % para la administración s.c. y 61 % para la absorción gastrointestinal (33).

Distribución

En la mayoría de las especies animales el volumen de distribución de las fluorquinolonas es grande, siendo mucho mayor que el alcanzado por los betalactámicos y aminoglucósidos (1). Se alcanzan altas concentraciones en saliva y secreción nasal; en mucosa, epitelio y secreción bronquial (1), así como en el hígado y en el tracto urinario (4). Penetran bien en el tejido pulmonar, fluido de revestimiento y macrófagos alveolares, resultando en concentraciones mayores a las séricas (34). Varias quinolonas (incluyendo a la enrofloxacin) llegan con rapidez a la glándula mamaria (6).

Las fluorquinolonas penetran y alcanzan concentraciones intracelulares muy elevadas tanto en las células fagocíticas como en las no fagocíticas, con una gran actividad intracelular frente a un amplio rango de microorganismos (1, 35). Se ha demostrado que la fagocitosis y la muerte intracelular de *E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* es estimulada por la ciprofloxacina (36).

Scheer (5), informó en bovinos, porcinos, perros, gatos, pollos y pavos, una dispersión de la enrofloxacin en todos los órganos y tejidos, siendo la pauta de distribución muy similar en todas las especies estudiadas, con elevadas concentraciones. Los estudios farmacocinéticos en bovinos demostraron que la enrofloxacin es rápida y ampliamente distribuida en todo el organismo, con una excelente disponibilidad sistémica y una tasa de eliminación relativamente baja. La concentración plasmática media excede por mucho las CIM para los microorganismos patógenos más frecuentemente aislados en esta especie (8, 9, 10, 11, 37). En terneros, por ejemplo, se demostró la presencia del principio activo en todos los tejidos y fluidos muestreados, hallándose concentraciones mayores a las del suero -a la hora y después de 4 horas- en pulmones, riñones, hígado, corazón, nódulos linfáticos y pared intestinal. Luego de 12 horas de la aplicación las concentraciones permanecían más altas en los tejidos que en el suero, con los mayores valores en bilis y orina, y luego en orden decreciente, en hígado, riñones, corazón, pulmones y bazo. Las menores concentraciones se encontraron en cerebro (5).

En cerdos la droga es bien distribuida y completamente disponible luego de la inyección i.m., con una eliminación bastante lenta (25). Se encontraron niveles altos de enrofloxacin en mucosa nasal, septo nasal, pulmones, tejido linfático, músculo, hígado y pared intestinal de esta especie (5, 38).

En ovinos, la enrofloxacin administrada en forma i.m. es ampliamente distribuida en el organismo, con una biodisponibilidad mayor al 85 %, y un alto volumen de distribución (14). Las áreas bajo las curvas concentración - tiempo son similares para la administración i.v. e i.m. (biodisponibilidad 99 %) pero reducida para la oral (biodisponibilidad 60 %) (13).

En equinos, luego de administraciones intragástricas múltiples se alcanzan concentraciones superiores a las plasmáticas en hígado, riñón, bazo, líquido sinovial y orina; y similares o levemente mayores a las del plasma en: músculos, piel, corazón, pulmón, estómago, intestinos, vejiga, glándula mamaria y útero. Las concentraciones en líquido peritoneal son significativamente menores que las concentraciones séricas, y las concentraciones en cerebro, cristalino, humor vítreo y humor acuoso son de 10 al 20 % de las del suero (16, 17). Las concentraciones alcanzadas en orina son de 170 a 830 veces mayores que las concurrentes en el plasma (16).

Alta biodisponibilidad, amplia distribución y penetración en tejidos; concentraciones tisulares mayores a las del plasma y por encima de las CIM para los patógenos más comunes; y semivida de eliminación relativamente prolongada, son todas características del comportamiento farmacocinético de la enrofloxacin en perros (28, 39, 40), gatos (39), conejos (41, 42), pollos (31, 32, 43; 44) y pavos (45).

Metabolismo y excreción

Las fluorquinolonas son eliminadas del organismo principalmente por metabolismo hepático y excreción renal (4, 46). Por lo general son parcialmente metabolizadas en el hígado, y excretadas en bilis y orina a altas concentraciones de droga activa (droga inalterada o metabolito activo) (2). Las rutas metabólicas comunes de estos agentes son la dealquilación, glucuronización, oxidación, sulfoxidación, acetilación y ruptura del anillo piperazínico (1, 4). En animales la excreción renal es variable, aunque ocurre filtración glomerular para la fracción no ligada, y también secreción tubular activa (1). La filtración glomerular y la secreción tubular permiten alcanzar altas concentraciones urinarias. El proceso de secreción tubular es sensible al probenecid, y la excreción urinaria disminuye en el fallo renal (47).

El porcentaje de eliminación a través de la bilis varía entre las especies (4). La eliminación transepitelial a través de la pared gastrointestinal genera altas concentraciones en sitios de coloni-

zación de bacterias patógenas, e indudablemente contribuye a la alta eficacia de estos antimicrobianos en las enteritis bacterianas (47).

Existen indicios de que puede ocurrir circulación enterohepática de fluorquinolonas (1).

La enrofloxacin se metaboliza parcialmente a ciprofloxacina, la cual es responsable de una considerable parte de la actividad antimicrobiana (11, 14, 29, 32). El metabolismo se lleva a cabo en el hígado, y posiblemente en otros sitios como la ubre (37) o los macrófagos (40). El efecto de primer paso hepático es bajo, aproximadamente del 7 % (48). Las concentraciones plasmáticas del metabolito con respecto a la droga madre (AUC concentración - tiempo) son de 35-55 % en ovejas (14), 29 % en vacas (37) y 25 % en terneros (10).

En la tabla I se destacan algunos valores de los parámetros farmacocinéticos en distintas especies animales.

2. Toxicidad y efectos adversos. Interacciones Medicamentosas

Se han informado efectos tóxicos de las quinolonas sobre los sistemas nervioso, cardiovascular y gastrointestinal del hombre y de los animales, así como condrotoxicidad, toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo, genotoxicidad, carcinogénesis y fototoxicidad (50, 54, 60).

La pobre estabilidad de las fluorquinolonas en orina ácida puede causar cristaluria renal en animales que no estén adecuadamente hidratados (47).

Tabla I: Algunos parámetros farmacocinéticos de la enrofloxacin en especies domésticas (se tomaron valores medios de cada ensayo, sin considerar desvío estándar)

Table I: Some pharmacokinetic parameters of the enrofloxacin in domestic species (the average of the values in each assay has been taken without considering may standard deviation)

ESPECIE	DOSIS y VIA	Cmax (µg/ml)	Tmax (horas)	Vd(ss) (L/kg)	t _{1/2} β (h)	MRT (h)	MÉTODO ANALÍTICO	Ref.
Bovinos	5 mg/Kg i.v.	-	-	2.1	1.09	4.28	HPLC	(37)
Bovinos	5 mg/kg i.m.	0.73	2.40	-	5.90	7.98	HPLC/BioEns.	(11)
Bovinos	5 mg/kg s.c.	0.98	3.20	-	5.55	8.4	HPLC/BioEns.	(11)
Ovinos	2.5mg/kg i.v.	-	-	3.02	3.73	5.36	HPLC	(14)
Ovinos	2.5mg/kg i.m.	0.78	1.25	3.03	3.65	5.23	HPLC	(14)
Cerdos	2.5mg/kg i.m.	0.61	2.25	-	13.12	19.16	HPLC	(49)
Cerdos	2.5mg/kg i.v.	-	-	2.66	7.73	9.75	HPLC	(49)
Pollos	10 mg/kg PO	2.44	1.64	4.41	14.23	15.30	HPLC	(32)
Pollos	10 mg/kg i.v.	-	-	2.77	10.29	9.65	HPLC	(32)
Perros	5 mg/kg PO	1.44	1.8	2.6	2.7	4.5	HPLC	(28)
Perros	5 mg/kg i.v.	-	-	3.7	4.4	5.4	HPLC	(28)
Gatos	5 mg/kg i.v.	-	-	4.0	6.7	8.6	HPLC	(30)
Gatos	5 mg/kg PO	1.66	0.6	3.1	6.2	8.7	HPLC	(30)
Conejos	5 mg/kg PO	0.45	2.3	-	2.41	8.46	Bioensayo	(33)
Conejos	5 mg/kg i.m.	3.04	-	-	1.82	-	HPLC	(33)

Referencias: Tmax : Tiempo en que se alcanza la máxima concentración ; C max : Máxima Concentración plasmática; Vd : Volumen de distribución; T_{1/2} : Semivida de eliminación; MRT : Tiempo medio de residencia; HPLC: Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento.

En la información suministrada por los fabricantes de la enrofloxacin se especifica que se han hecho pruebas de teratogenicidad, embriotoxicidad y mutagenicidad, con resultados de completa inocuidad, y que no hubo efectos indeseables en sistema nervioso central y cardiovascular, como así tampoco efectos alérgicos (61). Sin embargo, no se recomienda el uso de enrofloxacin en potrillos por ocasionar artropatía y defectos en cartílagos (4, 18), como tampoco en gatos y perros menores de 8 meses y 1 año respectivamente (47). A partir de ensayos en linfocitos humanos se ha informado un posible efecto genotóxico de la enrofloxacin (62).

La enrofloxacin es muy irritante cuando se administra por la vía intramuscular, ocasionando un marcado aumento de la creatinquinasa en suero e inflamación y dolor en el sitio de inyección en algunos casos (63, 64).

Las fluorquinolonas se antagonizan con macrólidos y tetraciclinas frente a estreptococos y enterococos y en general antagonizan también al cloramfenicol (1).

Las fluorquinolonas, incluida la enrofloxacin, disminuyen el clearance hepático y aumentan la semivida de eliminación de la teofilina y cafeína, induciendo un aumento en sus concentraciones séricas (1, 65).

Vancutsem y col. (66) demostraron que la enrofloxacin a niveles correspondientes a los usados en terapéutica causa una inhibición de las enzimas hepáticas P450IA1 y IA2. Por ello deben tomarse precauciones cuando se administra en forma conjunta con drogas que utilizan este sistema enzimático, tales como fenacetina, fenotiazinas y warfarina. Por otra parte, la enrofloxacin incrementa el contenido y estimula la actividad de la P450IIB, pero en forma leve a niveles terapéuticos, de modo que no debería afectar el metabolismo de otros compuestos metabolizados por la P450IIB, tales como el fenobarbital (66). Se ha encontrado que la enrofloxacin en dosis terapéuticas inhibe las monooxigenasas microsomales (citocromo P-450) en el hígado de pollos (67).

Se ha informado un incremento en la frecuencia e intensidad de los ataques en perros epilépticos bajo tratamiento con fenobarbital cuando se le administró enrofloxacin (4).

Recomendaciones para el uso de la enrofloxacin

Para el empleo de la enrofloxacin se imponen las recomendaciones generales que da la Organización Mundial de la Salud (68) para el uso de quinolonas en animales:

1) Las quinolonas, como cualquier agente antibiótico, nunca deben ser usadas como sustituto de las buenas prácticas de manejo de animales.

2) Las quinolonas deben ser administradas de acuerdo con los principios prudentes de uso, es decir, con aquellas prácticas que maximizan el efecto terapéutico a la vez que minimizan la emergencia de resistencia, y que incluyen:

a) tratamientos efectuados sólo bajo supervisión del veterinario, en animales a su cuidado, con registros escritos de uso;

b) tratamientos bajo un diagnóstico basado, siempre que sea posible, en cultivos bacterianos y test de susceptibilidad, con el apoyo de un mantenimiento de registro preciso en los establecimientos;

c) cuando los resultados del cultivo y la susceptibilidad bacteriana son conocidos, es preferible un antibiótico eficaz de espectro reducido antes que una quinolona.

3) Ninguna quinolona debería ser administrada a animales productores de alimentos, a menos que el producto haya sido evaluado y aprobado por autoridades competentes, incluyendo una evaluación completa que considere el potencial desarrollo de resistencia que pueda afectar a la salud pública. Deben alentarse programas de monitoreos posteriores a la aprobación para detectar tendencias hacia la emergencia de resistencia de significancia en salud pública, como también debe estimularse la utilización de los datos obtenidos de esos monitoreos para tomar medidas que sirvan para mitigar el desarrollo de resistencia.

4) La educación de los veterinarios y usuarios finales acerca de los principios de uso prudente es crítica para la implementación de los mismos, y debería cubrir los riesgos de seleccionar bacterias resistentes, la comprensión fundamental de los antimicrobianos y los conceptos del uso prudente. Los educadores veterinarios deberían ser alentados a asegurar que estos principios de uso prudente estén incluidos en las currículas veterinarias.

5) El registro de quinolonas debería ser sólo para uso terapéutico y no para aumentar el rendimiento. Deberían ser registradas sólo para prescripción farmacéutica veterinaria, con apropiada observancia de esa exigencia.

6) Debería ser desalentada la utilización de quinolonas en animales productores de alimentos para indicaciones ajenas a las permitidas.

CONCLUSIONES

La enrofloxacin 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, con fácil administración, 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. Representa, sin lugar a dudas, una excelente herramienta para el manejo clínico en medicina veterinaria. Sin embargo, datos toxicológicos y de resistencia antimicrobiana justifican cumplir con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el empleo de estos antimicrobianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown SA. Fluoroquinolones in animal health. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1996; 19, 1-14.
2. Neer TM. Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobials drugs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1988; 193 (5): 577-580.
3. Bauditz R. Results of clinical studies with Baytril® in dogs and cats. *Veterinary Medicine Reviews*. 1987; 2: 137-140.
4. 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.
5. Scheer M. Concentrations of active ingredient in the serum and in tissue after oral and parenteral administration of Baytril®. *Veterinary Medicine Review*. 1987; 2: 104-118.
- 6-Sumano López, H. 1993. Quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria. *Veterinaria México*, 24 (2) : 83-92.
7. Sadiq A. Effects of orally administered enrofloxacin (Baytril®) on the ruminal functions of adult cattle (in vivo). *Assiut Veterinary Medical Journal*. 1996; 35 (70): 114-129.
8. Martínez Larrañaga MR, Díaz MJ, Martínez MA, Frejo MT, Bringas P, Anadón A. Bioavailability of enrofloxacin after subcutaneous administration in cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 20 (Suppl. 1), p. 52.
9. Mckellar QA, Gibson I, Monteiro A, Bregante M. Pharmacokinetics study comparing enrofloxacin and danofloxacin in calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 20 (Suppl. 1), 23-24.
10. Richez P, Dellac B, Froyman R, De Jong A. Pharmacokinetics of enrofloxacin in calves and adult cattle after single and repeated subcutaneous injections [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. 232-234.
11. 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.
12. Scheer M, De Jong A. Concentrations of fluoroquinolones in intestinal tract tissues after intramuscular administration to calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 20 (Suppl. 1): 50-51.
13. Pozzin O, Harron DWG, Nation G, Tinson AH, Sheen R, Dhanasekharan S. Pharmacokinetics of enrofloxacin following intravenous/intramuscular/oral administration in Nedji sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 20 (Suppl. 1): 60.
14. Mengozzi G, Intorre L, Bertini S, Soldani G. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and intramuscular administration in sheep. *American Journal Of Veterinary Research*. 1996; 57 (7): 1040-1043.
15. Dowling PM, Wilson RC, Tyler JW, Duran SH. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ponies. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1995; 18: 7-12.
16. 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. *American Journal Of Veterinary Research*. 1996; 57 (7): 1025-1030.
17. Giguère S, Bélanger M. Concentration of enrofloxacin in equine tissues after long term oral administration [short communications]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 20: 402-404.
18. Langston VC, Sedrish S, Boothe DM. Disposition of single-dose oral enrofloxacin in the horse. *Journal of*

Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1996; 19: 316-319.

19. Pyörälä S, Panu S, Kaartinen L. Single-dose pharmacokinetics of enrofloxacin in horses [poster communications]. Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, Edinburgh, Scotland. 1994; p. 45-46.

20. Gyrd-hansen N, Nielsen P. The influence of feed on the oral bioavailability of enrofloxacin, oxytetracycline, penicillin V and spiramycin in pigs [poster communications]. Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, Edinburgh, Scotland. 1994;p.242-243.

21. Nielsen P. The influence of feed on the oral bioavailability of antibiotics/chemotherapeutics in pigs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1997; 20 (Suppl. 1), 30-31.

22. Banholzer E, Heinritzi K, Steinhausen G, Scheer M, Pedersen Mörner. Pharmacokinetics of enrofloxacin in slaughter pigs following different routes of administration. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1997; 20 (Suppl. 1), p. 48.

23. 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: Anti-microbials and Chemotherapeutics, Edinburgh, Scotland. 1994; p. 207.

24. Nielsen P, Gyrd-hansen N. Bioavailability of enrofloxacin after oral administration to fed and fasted pigs. Pharmacol Toxicol 1997; 80 (5):246-250.

25. Pijpers A, Heinen E, De Jong A, Verheijden JHM. Enrofloxacin pharmacokinetics after intravenous and intramuscular administration in pigs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1997; 20 (Suppl. 1): 42-43.

26. Zeng Z, Fung K. Effects of experimentally induced Escherichia coli infection on the pharmacokinetics of enrofloxacin in pigs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1997; 20 (Suppl. 1): 39-40.

27. Cester CC, Schneider M, Toutain PL. Comparative kinetics of two orally administered fluoroquinolones in dog: Enrofloxacin versus Marbofloxacin. Revue Medecine Veterinaire. 1996; 147 (10): 703-716.

28. Monlouis JD, De Jong A, Limet A, Richez P. Plasma pharmacokinetics and urine concentrations of enrofloxacin after oral administration of enrofloxacin in dogs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1997; 20 (Suppl. 1): 61-63.

29. 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.

30. Richez P, Monlouis JD, Dellac D, Daube G. Validat-

tion of a therapeutic regimen for enrofloxacin in cats on the basis of pharmacokinetic data. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1997; 20 (Suppl. 1): 152-153.

31. Abd El Aziz MI, Aziz MA, Soliman FA, Afify NA. Pharmacokinetics evaluation of enrofloxacin in chickens. British Poultry Science. 1997; 38, (2): 164-168.

32. 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. American Journal Of Veterinary Research. 1995; 56 (4): 501-506.

33. Broome RL, Brooks DL, Babish JG, Copeland DD, Conzelman GM. Pharmacokinetic properties of enrofloxacin in rabbits. American Journal of Veterinary Research. 1991; 52, (11): 1835-1841.

34. Wise R. Comparative penetration of selected fluoroquinolones into respiratory tract fluids and tissues. The American Journal Of Medicine. 1991; 91 (suppl. 6A): 67s-70s.

35. Pascual A, García I. Penetración y actividad intracelular de las fluorquinolonas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1998; 16 (3):138-143.

36. 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.

37. Malbe M, Salonen M, Fang W, Ööpik T, Jalakas M, Klaassen M, Sandholm M. Disposition of enrofloxacin (Baytril) into the udder after intravenous and intra-arterial injections into dairy cows. Journal of Veterinary Medicine A. 1996; 43: 377-386.

38. Ganière JP, Pedersen Mörner A, De Jong A, Monlouis JD, Richez P. Tissue distribution of intramuscularly administered enrofloxacin and danofloxacin in pigs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1997; 20 (Suppl. 1): 145-146.

39. Dorfman M, Barsanti J, Budsberg SC. Enrofloxacin concentrations in dogs with normal prostate and dogs with chronic bacterial prostatitis. American Journal of Veterinary Research. 1995; 56 (3): 386-390.

40. 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.

41. Aramayona JJ, Mora J, Fraile LJ, García MA, Abadía AR, Bregante M.A. Penetration of enrofloxacin and ciprofloxacin into breast milk, and pharmacokinetics of the drugs in lactating rabbits and neonatal offspring. American Journal Veterinary Research. 1996; 57 (4): 547-553.

42. Cabanes A, Arboix M, García Anton JM, Reig F. Pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous and intramuscular injection in rabbits. American Journal of Veterinary Research. 1992; 53 (11): 2090-2093.

43. Ganière JP, Hervouet P, Delaporte J, Froyman R. Serum kinetics of enrofloxacin in chickens during continuous drinking water medication. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 20 (Suppl. 1): 202-203.
44. Kietzmann M, Knoll U, Glünder G. Pharmacokinetics of enrofloxacin and danofloxacin in broiler chickens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 20 (Suppl. 1): 202.
45. 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.
46. Dudley MN. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics with special reference to the fluoroquinolones. *The American Journal Of Medicine*. 1991; 91 (suppl. 6A): 45s-50s.
47. Mckellar QA. Clinical relevance of the pharmacologic properties of fluorquinolones. *Suppl Compend Contin Educ Pract Vet*. 1996; 18 (2): 14-21.
48. Cester CC, Toutain PL. A comprehensive model for enrofloxacin and ciprofloxacin transformation and disposition in dog. *Journal of Pharmacol. Sciences*. 1997; 86 (10):1148-1155.
49. Richez P, Pedersen Mörner A, De Jong A, Monlouis JD. Plasma pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin and enrofloxacin in pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 20 (Suppl. 1): 41-42.
50. Schlüter G. Ciprofloxacin: review of potential toxicologic effects. *American Journal of Medicine*. 1987; 82 (suppl. 4A): 91-93.
51. Corrado ML, Struble WE, Chennekatu P, Hoagland V, Sabbaj J. Norfloxacin: review of safety studies. *American Journal of Medicine*. 1987; 82 (suppl. 6B): 22-26.
52. Wolfson JS, Hooper DC. Overview of fluoquinolone safety. *American Journal of Medicine*, 91 (suppl 6A): 153s-161s.
- 53- Burkhardt, J.e.; Hill, M.a.; Carlton, W.w. 1992. Morphologic and biochemical changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin *Toxicol Pathol*. 1991; 20 (2): 246-252.
54. Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1995; 45: 1-45.
55. Shimada H, Itoh S. Effects of new quinolone antibacterial agents on mammalian chromosomes. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1997; 47: 115-123.
56. Dellamonica P, Dunais B. Tolerability of fluorquinolones: focus on pefloxacin. *Clin Drug Invest*. 1996; 11 (Suppl. 2): 36-42.
57. Spavone F, Woehrle F, Guichard Y, Thibaud D, Bardon T. In vivo study of flumequine toxicity on juvenile canine cartilage. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1997; 20 (Suppl. 1): 257-258.
58. Menschik M, Neumüller J, Steiner CW, Erlacher L, Köller M, Ullrich R, Graninger W, Graninger WB. Effects of ciprofloxacin and ofloxacin on adult human cartilage In Vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997; 41 (11): 2562-2565.
59. Schmuck G, Schürmann A, Schlüter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an In Vitro model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998; 42 (7): 1831-1836.
60. Yoshida K, Yabe K, Nishida S, Yamamoto N, Ohshima C, Sekiguchi M, Yamada K, Furuhashi K. Pharmacokinetic disposition and arthropathic potential of oral ofloxacin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1998; 21: 128-132.
61. Altreuther P. Data on chemistry and toxicology of Baytril(. *Veterinary Medicine Reviews*. 1998; 2: 87-89.
62. Gorla N, García Ovando H, Larripa I. Chromosomal aberrations in human lymphocytes exposed in vitro to enrofloxacin and ciprofloxacin. *Toxicol Lett*. 1999; 104 (1-2): 43-48.
63. Kaartinen L, Panu S, Pyörälä S. Pharmacokinetics of enrofloxacin in horses after single intravenous and intramuscular administration. *Equine Veterinary Journal*. 1997; 29 (5):378-381.
64. Pyörälä S. Local tissue damage in cows after intramuscular injections of eight antimicrobial agents. *Acta veterinaria scandinavica*. 1994; 35: 107-110.
65. Intorre L, Mengozzi G, Maccheroni M, Bertini, S Soldani G. Influence of enrofloxacin on theophylline steady-state serum concentration in the dog [poster communications]. *Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, Edinburgh, Scotland*. 1994; p.100.
66. Vancutsem PM, Babish JG. In vitro and in vivo study of the effects of enrofloxacin on hepatic cytochrome P-450. Potential for drug interactions. *Veterinary and Human Toxicology*. 1996; 38 (4): 254-259.
67. Shlosberg A, Ershov E, Bellaiche M, Hanji V, Weisman Y, Soback S. The inhibitory effects of the fluorquinolone antimicrobials norfloxacin and enrofloxacin on hepatic microsomal cytochrome P-450 monooxygenases in broiler chickens. *Drug Metabol Drug Interac*. 1997; 14 (2):109-122.
68. 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>.