

Pilar Sáez Ayala

Estudio alométrico de la farmacocinética de Enrofloxacin

Director/es

Bregante Ucedo, Miguel Ángel
Aramayona Alonso Jose Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO ALOMÉTRICO DE LA FARMACOCINÉTICA DE ENROFLOXACINA

Autor

Pilar Sáez Ayala

Director/es

Bregante Ucedo, Miguel Ángel
Aramayona Alonso Jose Javier

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

1996

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE VETERINARIA

Departamento de Farmacología y Fisiología

ESTUDIO ALOMETRICO DE LA FARMACOCINETICA DE ENROFLOXACINA





FE DE ERRATAS

En la página 142, línea 14, donde dice ODS-PR(5.0 x 15.0 ocm) debe decir ODS-PR(5.0 x 15.0 μm).

En la página 192, línea 3, se ha omitido tras (siendo P el peso corporal) lo siguiente: donde $r^2 > 0,90$.







UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE VETERINARIA



Departamento de Farmacología y Fisiología

ESTUDIO ALOMETRICO DE LA FARMACOCINETICA DE ENROFLOXACINA

Memoria presentada por Pilar Sáez Ayala
para optar al grado de Doctor en Veterinaria

•

1

2



Deseo expresar mi agradecimiento :

A Miguel A. Bregante Ucedo, director de esta tesis, sin el cual no hubiera sido posible realizarla. Por su apoyo y ánimo en los muchos momentos difíciles que ha habido en este trabajo, animándole para que siga dirigiendo Tesis Doctorales en los próximos años.

A Jose J. Aramayona Alonso, director también de esta memoria, por su inestimable ayuda y opinión.

A Carlos Cárcelos y Elisa Escudero del departamento de Farmacología de la Facultad de Veterinaria de Murcia, por su colaboración en la farmacocinética ovina.

A Javier por su desinteresada ayuda como colaborador en el manejo de animales y cronómetro.

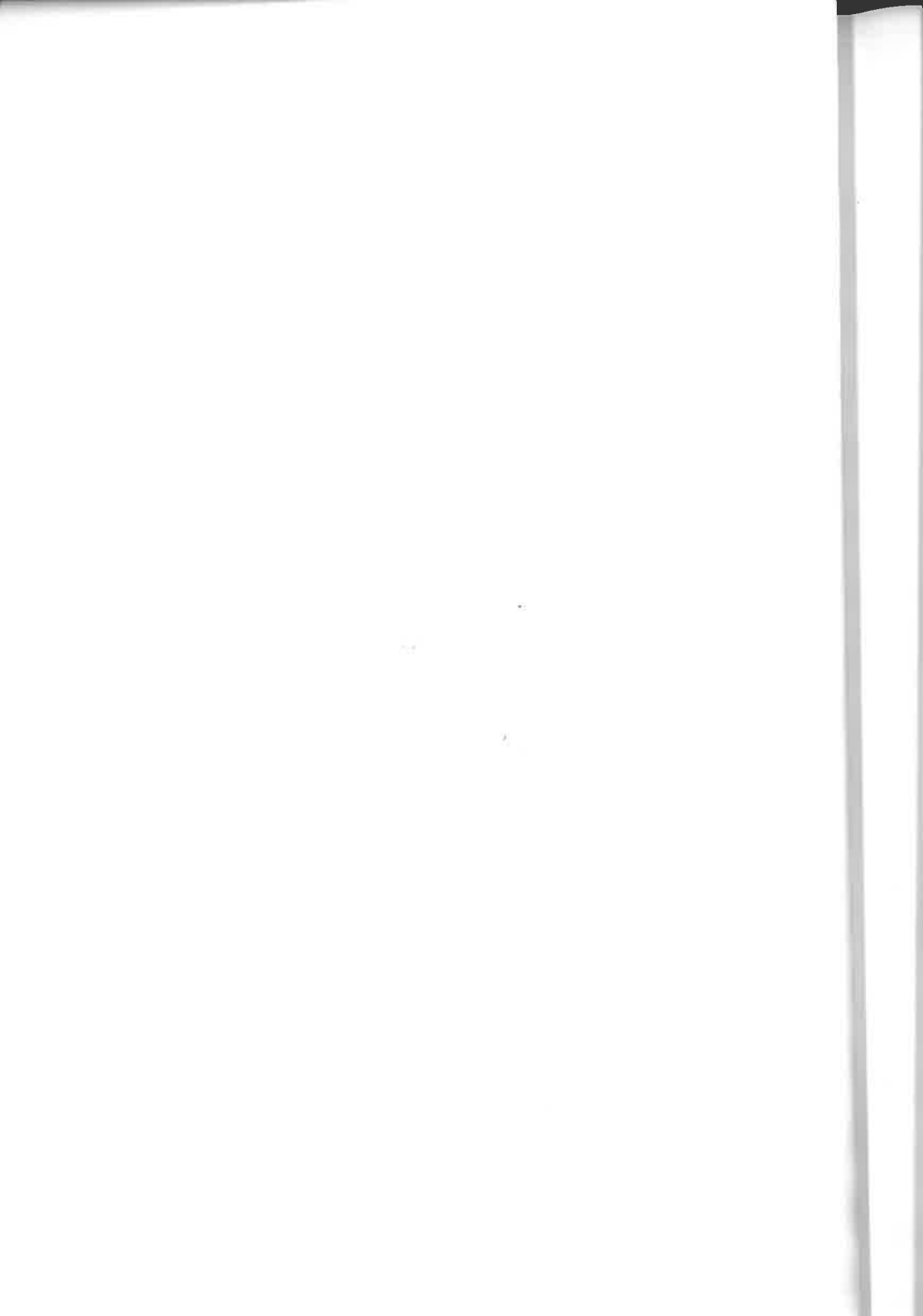
A Antonio por su enorme paciencia y apoyo en los momentos difíciles en los cuales no pensaba que esta tesis llegara a término.

A María Angeles García Gimeno, por todo su asesoramiento en cuestiones químicas y analíticas, así como su constante ánimo.

A Lorenzo, por su desinteresada ayuda y colaboración en todo momento.

A todos los compañeros del Departamento de Farmacología y Fisiología por su ayuda en la realización práctica del trabajo.

A los ratones, ratas, conejos, ovejas y vacas sin los cuales este trabajo hubiera sido imposible.



A Antonio



A mi madre



1.- INTRODUCCION, JUSTIFICACION Y OBJETIVOS..... 1

2.- REVISION BIBLIOGRAFICA.

2.1.-QUINOLONAS.

2.1.1.-Introducción.....	3
2.1.2.-Clasificación y estructura.....	4
2.1.3.-Espectro de actividad.....	6
2.1.4.-Mecanismo de acción.....	26
2.1.5.-Resistencias.....	29
2.1.6.-Toxicidad y Efectos Secundarios.....	35
2.1.7.-Interacciones Farmacológicas.....	44
2.1.8.-Farmacocinética.....	48
2.1.9.-Usos Clínicos.....	58

2.2.-ENROFLOXACINA.

2.2.1.-Introducción.....	63
2.2.2.-Espectro de Actividad.....	64
2.2.3.-Mecanismo de Acción.....	67
2.2.4.-Resistencia Antimicrobiana.	67
2.2.5.-Toxicidad y Efectos Secundarios.....	69
2.2.6.-Interacciones Farmacológicas.....	71
2.2.7.-Farmacocinetica.....	71
2.2.8.-Usos clínicos.....	76

2.3. ALOMETRIA. Conceptos Generales

2.3.1.- Introducción.....	91
2.3.2.- Tamaño Corporal.....	91
2.3.2.a.-Transformación Cartesiana de D'Arcy Thomson ..	97
2.3.2.b.-Fórmulas Alométricas de Huxley.....	97
2.3.2.c.-Isometría.....	98
2.3.2.d.-Semejanza Elástica.....	101

Indice

2.3.3.-Tasa Metabólica y Peso Corporal.....	105
2.3.4- Otras Variables Fisiológicas.....	114

2.4.- METODOS GENERALES DE COMPARACION DEL COMPORTAMIENTO FARMACOCINETICO

2.4.1.-Introducción.....	119
2.4.2.-. Modelo Fisiológico.....	119
2.4.3.-. Modelo Alométrico	
2.4.3.a.-Introducción.....	122
2.4.3.b.-Tiempo cronológico, tiempo fisiológico y tiempo farmacocinético.....	125

2.5.-APLICACIONES EN FARMACOCINETICA.....	133
---	-----

3.- MATERIAL Y METODOS

3.1.- MATERIAL

3.1.1.- Material Biológico.....	141
3.1.2.- Fármaco.....	141
3.1.3.- Material de Laboratorio e Instrumentación.....	142

3.2.- METODOS

3.2.1.-Recepción y adaptación de los animales.....	143
3.2.2.-Administración del fármaco y toma de Muestras.....	144
3.2.3.-Tratamiento de las muestras y método analítico.....	145
3.2.4.-Unión a proteínas plasmáticas.....	146
3.2.5.- Metodología estadística y ajuste de datos.....	147
3.2.6.- Metodología del estudio alométrico:	
3.2.6.a.- Cálculo de las ecuaciones alométricas.....	149
3.2.6.b- Cálculo de los tiempos farmacocinéticos	150

4.- RESULTADOS

4.1.-Análisis farmacocinético de las distintas especies.....	151
4.2.-Ecuaciones alométricas de los principales parámetros farmacocinéticos.....	165
4.3.-Tiempos farmacocinéticos.Kalinocrones.....	166
4.4.-Interpolación de resultados.....	170

5.- DISCUSION..... 173

6.- CONCLUSIONES..... 191

7.- BIBLIOGRAFIA..... 193



ABREVIATURAS

CPX	ciprofloxacina
ENX	enoxacina
FMX	fleroxacina
LMX	lomefloxacina
NFX	norfloxacina
OFX	ofloxacina
PFX	pefloxacina
SPX	sparfloxacina
TMX	temafloxacina
TOS	tosufloxacina

10. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$

11. $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$

12.

1.- INTRODUCCION Y JUSTIFICACION



El uso de los animales de laboratorio ha servido habitualmente como modelo de estudio para aquella especie en la que condicionamientos éticos y morales han limitado la realización de pruebas experimentales; nos estamos refiriendo lógicamente a la especie humana en la que, por razones obvias, son limitados los aspectos de experimentación directa; su uso se ha basado en presuponer que la extrapolación de datos obtenidos en esos animales de laboratorio al hombre tiene un cierto grado de validez, al menos para algunos parámetros fisiológicos.

De todas las técnicas de extrapolación, una de las más usadas es la que genéricamente se denomina equivalencia de la masa corporal, que asume que una dosis equivalente es proporcional a la masa corporal, es por tanto fácil de asumir que para un clásico ejemplo, la dosis equivalente de una droga para un niño de 5 kg debería de ser $1/15$ de la de un adulto de 75 kg de peso; o si tenemos en cuenta aspectos de medicina veterinaria la dosis de un determinado fármaco para un perro de 10 Kg , debería de ser $1/10$ que para un bóvido de 100 Kg de peso; sin embargo, está muy demostrado que esta aproximación lleva a importantes errores en la estimación que se realiza.

El uso del análisis de regresión de los pesos de distintos órganos y otros parámetros fisiológicos da lugar a ecuaciones del tipo $Y = aP^x$, donde P es el peso corporal y a y x son constantes. Genéricamente esta aproximación es la aproximación alométrica, basada en diferencias del tamaño corporal.

Sobre las bases anteriormente descritas hemos tratado de desarrollar nuestro trabajo que ahora presentamos, eligiendo un fármaco antimicrobiano, del grupo de las quinolonas como enrofloxacin, derivado fluorquinolónico del ácido nalidíxico y primera fluorquinolona cuyo uso está aprobado en medicina veterinaria tanto en Europa como en Estado Unidos.

En contraste al ácido nalidíxico, primer antibacteriano quinolónico, enrofloxacin no da lugar a problemas gastrointestinales, hepáticos y nerviosos, es más activo frente a una gran variedad de gérmenes gram negativos y algunos gram positivos patógenos en medicina veterinaria, y posee unas características farmacocinéticas que permiten su administración sistémica.

Introducción y justificación

La farmacocinética de enrofloxacin se ha estudiado en ratón, rata, conejo, perro y vaca, especies que en los dos casos extremos están separadas por cuatro unidades logarítmicas y hemos desarrollado los modelos de disposición en cada una de ellas, obteniendo los parámetros farmacocinéticos fundamentales.

Los parámetros obtenidos se han ajustado a una ecuación del tipo, $Y = a P^x$, utilizando un análisis de regresión con el peso corporal (P).

Nuestro objetivo final es tener bases suficientes para poder determinar un plan de dosificación en animales de más difícil accesibilidad a partir de los datos obtenidos de un protocolo experimental como el realizado en la presente memoria.

2.- REVISION BIBLIOGRAFICA



2.1.- QUINOLONAS

2.1.1

grupo
(Roy

Lesh
cloro
carb
activ
frent
Sin e
su u

des
prop
En
piri
sust
al á

que
sus
poc
ant

cin
de

no
ac
de

2.1.1.- INTRODUCCION

La denominación genérica de quinolonas comprende un grupo de antimicrobianos de acción bactericida obtenidos por síntesis (Roy & Segura, 1986).

El primer representante fue el ácido nalidíxico descubierto por Leshner en 1962 (Roy & Segura, 1986) en el curso de la purificación de la cloroquina, cuando prepararon varios derivados del ácido 1,8-naftiridin-carboxílico y comprobaron que este compuesto presentaba marcada actividad frente a bacterias gram negativas y una actividad más modesta frente a algunos microorganismos gram positivos (Thibault y cols., 1981). Sin embargo, debido a los escasos niveles alcanzados a nivel sistémico, su uso se vio restringido al tratamiento de infecciones urinarias.

Años más tarde tomando como base el ácido nalidíxico se desarrollaron otras quinolonas con mayor actividad bacteriana y propiedades farmacocinéticas más favorables (Thibault y cols., 1981). En 1968 apareció un compuesto similar con una estructura piridino-pirimidina: el ácido pipemídico, que posteriormente, en 1975 sustituyendo el anillo piperazínico por un anillo pirrolidínico daría origen al ácido piromídico (Brogard y cols., 1987).

También en 1968 se realizó la síntesis del ácido oxolínico, que presenta un espectro similar al ácido nalidíxico y que fue obtenido sustituyendo el nitrógeno en posición 8 del núcleo quinolónico, y que podríamos considerar como el prototipo real de esta clase de antimicrobianos.

Posteriormente, en 1973 aparece la cinoxacina, derivado cinolínico (Brogard y cols., 1987) aunque otros autores la consideran derivado del ácido nalidíxico (Thibault y cols., 1981).

La gran revolución llega en 1980 con el descubrimiento de norfloxacin (Koga y cols., 1980). A partir de este momento hasta la actualidad mas de 10.000 análogos se han descrito entre los que cabe destacar ciprofloxacina (1987), ofloxacina (1990) y lomefloxacina (1992).

2.1.2.- CLASIFICACION Y ESTRUCTURA

La clasificación mas aceptada en la actualidad de este grupo de compuestos es la siguiente:

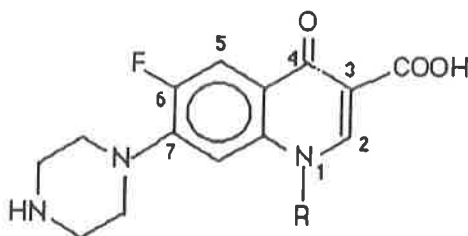
- De primera generación o quinolonas clásicas: ac. nalidíxico, ac. pipemídico, ac. oxolínico, cinoxacina, ac. piromídico y flumequine. Presentan un núcleo quinolónico con un grupo carboxilo en posición 4.

- De segunda generación o Fluorquinolonas: amifloxacina, ciprofloxacina, danofloxacina, enrofloxacina, marbofloxacina, norfloxacina y sarafloxacina, desarrolladas o en fase de desarrollo para uso en medicina veterinaria. Enoxacina y ofloxacina, son de reciente aparición en medicina humana.

Llamadas así al introducir un átomo de flúor en posición 6, lo cual les confiere nueva potencia bactericida; y un anillo piperazínico en posición 7 que aumenta la potencia in vitro (expresada como concentración mínima inhibitoria) y la eficacia in vivo (Klopman y cols., 1987).

- De tercera generación: lomefloxacina, fleroxacina, temafloxacina, difloxacina, tosufloxacina. Suele este grupo presentar más de un átomo de flúor en su molécula y en algunos casos el anillo piperazínico en posición 7 es sustituido por otro pirrolidínico.

Modificaciones realizadas en su estructura han permitido a lo largo del tiempo sintetizar nuevos compuestos con mayor actividad antibacteriana, mayor espectro de actividad y mejores características farmacocinéticas (Roy & Segura, 1986; Siporin, 1989).



Algunos autores (Neuman 1988; Vancutsem y cols., 1990) señalan que las sutituciones en las posiciones 1, 3 y 4 del núcleo básico parecen ser esenciales para la actividad antibacteriana de estos compuestos. La primera gran innovación fue la introducción de un átomo de flúor en posición 6, que confería a las quinolonas nuevas potencialidades antibacterianas (Brogard y cols., 1987). Fue la síntesis del flumequine, con esta sustitución, la que abrió paso al desarrollo de las quinolonas de segunda generación o fluorquinolonas.

En términos estructurales, las nuevas quinolonas se basan en la presencia conjunta de dos tipos de sustituyentes: un átomo de flúor en posición 6 y un radical N-piperazínico en posición 7, lo que según Klopman y cols (1987) se puede resumir en un aumento de la potencia in vitro (expresado como concentración mínima inhibitoria) así como de la eficacia in vivo. Son estas dos sustituciones, conjuntamente, las que en la mayoría de los casos determinan la amplitud del espectro antibacteriano y la potencia de la actividad bactericida. De poco o nada sirven estas dos sustituciones por separado, por ejemplo, el flumequine tiene un átomo de flúor en posición 6, y sin embargo su espectro antibacteriano no es cualitativamente diferente del correspondiente del ácido nalidíxico. Tampoco existen diferencias esenciales con los del ácido pipemídico, que tienen en posición 7, radicales piperazínicos y pirrolidínicos, respectivamente; pero Neuman (1988) señala que la introducción del anillo piperazínico en posición 7 da lugar a estructuras altamente activas que mejoran la penetrabilidad de las quinolonas a tejidos y no parecen estar asociadas con toxicidad a nivel del sistema nervioso central, presentando estos compuestos volúmenes de distribución mayores que las anteriores quinolonas y una disminución de su unión a proteínas plasmáticas (Neuman, 1987).

Por otra parte, la aparición de un grupo metilo en el anillo piperazínico parece aumentar la absorción digestiva y la disponibilidad de quinolonas como pefloxacina, amifloxacina, ofloxacina, difloxacina, enrofloxacina (Wolfson & Hooper, 1985; Brogard y cols., 1987) aumentando la concentración plasmática máxima (C_{max}) alcanzada tras la administración oral de estos compuestos, así como el área bajo la curva de nivel plasmático (AUC) y el tiempo de vida media de la fase

terminal (Neuman, 1987), lo cual está directamente relacionado con el aumento de liposolubilidad (Vancutsem y cols., 1990).

Siporin (1989) confirma la importancia que los sustituyentes en las posiciones 6, 7 y 8 del anillo quinolónico tienen en las actividades de estos compuestos. De hecho, la inclusión de un átomo de oxígeno en posición 8 y N₁ (ofloxacin) aumenta el espectro de acción frente a bacterias gram positivas y anaerobios (Maqueda y cols., 1980) y por otra parte el núcleo tricíclico así formado confiere una mayor estabilidad metabólica a este compuesto (Neuman, 1987) y es en este sentido, hacia donde se dirigen las investigaciones de los agentes de tercera generación como lomefloxacin, fleroxacin, temafloxacin, tosufloxacin y otros compuestos que están o estaban protegidos hace poco tiempo por los laboratorios que los han sintetizado (Siporin, 1989).

Estos nuevos compuestos suelen presentar más de un átomo de flúor en su molécula y en algunos casos el anillo piperazínico en posición 7 de las quinolonas de segunda generación ha sido sustituido por un anillo pirrolidínico. Neuman (1988) señala que la adición de un átomo de flúor en el carbono 8 del anillo quinolónico asegura la estabilidad metabólica de las quinolonas disminuyendo su velocidad de eliminación y aumenta significativamente su actividad biológica (Vancutsem y cols., 1990)

2.1.3.- ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Las fluorquinolonas suponen un importante incremento del espectro antibacteriano con respecto a las quinolonas tradicionales (Hannan y cols., 1989; Scheer, 1987a), cuya actividad estaba centrada básicamente en las enterobacteriáceas (y no todas las especies). Las fluorquinolonas sin embargo, actúan también sobre especies de enterobacteriáceas poco sensibles a las quinolonas convencionales, tales como *Klebsiella* y *Serratia*. Actúa también sobre otras bacterias gram negativas aerobias poco sensibles, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Cinetobacter*. También son activas sobre bacterias y cocos gram positivos como *Staphylococcus* (Jenkins & Friedlander, 1988), aunque con menos intensidad que sobre los gram negativos. Otro tanto ocurre con los gérmenes anaerobios, cuya sensibilidad a las

fluorquinolonas puede catalogarse como moderada aunque el mecanismo que poseen estas bacterias para ser resistentes está poco estudiado. Algunas fluorquinolonas presentan una estimable actividad frente a *Mycoplasmas*, *Chlamydia*, *Nocardia*, *Legionella*, *Brucella*, *Listerias* (Osada & Ogawa, 1983; Scheer 1987a).

Entre las fluorquinolonas, aquellas con más amplio espectro y potencia son la ofloxacin, ciprofloxacina y enrofloxacin. En términos comparativos, las fluorquinolonas constituyen uno de los grupos de agentes antiinfecciosos con más amplio espectro, equiparable a antibióticos de la talla del imipenem o ceftazidima.

Las CMI (concentraciones mínimas inhibitorias) comparadas de ciprofloxacina, enrofloxacin y norfloxacina frente a patógenos que afectan a vacas, cerdos, ovejas, cabras, y caballos muestran una gran actividad frente a *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus (Haemophilus) pleuroneumoniae*, *Actinomyces pyogenes* y *Haemophilus parasuis*; actividad moderada frente a gram positivos incluyendo *Corynebacterium pseudotuberculosis* y *Erysipelotrix rhusiopathiae*; y menor actividad frente a *Streptococcus spp* y *Rhodococcus equi* (Scheer, 1987a). Norfloxacina es generalmente menos activa que enrofloxacin y ciprofloxacina. Enrofloxacin es superior en actividad frente a patógenos gram negativos y comparable para gram positivos a penicilina G y gentamicina (Schroden, 1989). Enrofloxacin también es más activa que quinolonas más antiguas como flumequine en un 20 a 30% de sus CMI (Schroden, 1989) enrofloxacin tiene un espectro antibacteriano similar a ciprofloxacina frente a *Haemophilus spp*, *Pasteurella spp* y *Actinomyces spp* (Prescott & Yelding, 1990). Temafloxacina es más potente que ciprofloxacina u ofloxacin frente a estafilococos y estreptococos pero no *H. influenzae*. La CMI de danofloxacina frente al 90% de *P. haemolytica*, *P. multocida* y *H. somnus* fue $<0.125 \mu\text{g/ml}$ (Jackson y cols., 1990) y el rango para *Mycoplasma* fue $0.008\text{--}0.5 \mu\text{g/ml}$. Muchos gram negativos que son resistentes a otras clases de agentes antibacterianos, como aminoglucósidos, penicilinas y cefalosporinas de tercera generación, son susceptibles a fluorquinolonas (Brown, 1996).

Con unas características farmacocinéticas adecuadas y un perfil toxicológico muy aceptable, constituyen unos antibacterianos de gran interés. Las nuevas fluorquinolonas, esparfloxacina, temafloxacina

y tosufloxacin han incrementado su actividad frente a estafilococos, estreptococos, enterococos, *Corynebacterium sp*, *Listeria monocytogenes* y *Bacillus spp*. Pefloxacin, ofloxacin y ciprofloxacina son activos frente a *Plasmodium*, *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania donovani*, pero no frente a *Toxoplasma gondii*.

En cerdos las fluorquinolonas son más activas frente a gran variedad de mycoplasmas y bacterias comunmente asociadas a infecciones respiratorias porcinas que el ácido nalidixico y otras quinolonas antiguas (Hannan y cols., 1989). De las fluorquinolonas investigadas fue la ciprofloxacina la más activa frente a bacterias como *Mycoplasma spp*, *Haemophilus spp*, *Bordetella bronchiseptica* y *P. multocida*. También se recomienda enrofloxacin por vía oral o intramuscular en ganado porcino ya que produce adecuados niveles en suero y tejidos que exceden las CMI de estos microorganismos. Enrofloxacin es altamente activa frente a patógenos de vacas, incluyendo *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Salmonella spp* y *P. multocida*, y una buena actividad frente a *Campylobacter spp* (Scheer & Bauditz, 1987). Ciprofloxacina y norfloxacina son también efectivas in vitro para perros. La susceptibilidad sigue el siguiente orden: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* y el grupo de *Bacterioides fragilis*. Algunos de las nuevas fluorquinolonas muestran incrementada su actividad bactericida frente a bacterias como *A. salmonicida*, *Vibrio salmonicida* y *Yersinia ruckeri* (Martinsen y cols., 1992).

En relación a la especie humana el uso clínico del ácido nalidixico y otras quinolonas antiguas era principalmente frente a la familia *Enterobacteriaceae*. Las concentraciones de ácido nalidixico requerido para inhibir el 90% del aislamiento (CMI₉₀) generalmente era $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ (Eliopoulos & Eliopoulos, 1989).

El incremento de potencial en las fluorquinolonas frente a estos organismos lo podemos ver en las tablas 1 (a y b) y 2 (a y b). Ciprofloxacina es la más activa de su clase siendo su MIC₉₀ $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ para la mayoría de las especies.

La actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* es una característica de las fluorquinolonas que las distingue de las antiguas quinolonas. Las CMI₉₀s para algunas de estas pseudomonas están

TABLA 1a. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a Enterobacteriaceae expresada como CMi90 ($\mu\text{g/ml}$)

Microorganismo	CPX	NFX	ENX
<i>Escherichia coli</i>	$< 0,06$ ($\leq 0,01-0,25$)	0,12 (0,01-0,5)	0,25 (0,03-2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,12 (0,02-1)	0,5 (0,2-2)	1 (0,5-3,2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,12 ($\leq 0,01-0,25$)	0,25 (0,1-0,5)	0,5 (0,5)
<i>Klebsiella spp.</i>	$\leq 0,25$ (0,03-3,13)	0,5 (0,25-4)	2 (0,5-4)
<i>Haemophilus alvei</i>	0,03 (0,02-0,06)	0,12 (0,12)	0,12 (0,12)
<i>Serratia marcescens</i>	0,25 (0,06-12,5)	1 ($\leq 0,25-50$)	2 (1-25)
<i>Serratia spp.</i>	0,25 (0,03-2)	2 (0,25-8)	4 (0,5-8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,12 ($\leq 0,03-0,5$)	0,5 ($\leq 0,25-2$)	0,5 (0,1-1)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,06 ($\leq 0,03-0,25$)	0,5 (0,2-2)	0,25 (0,25-0,39)
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0,06 ($\leq 0,01-0,06$)	0,25 (0,25)	0,25 (0,25)
<i>Enterobacter spp.</i>	0,12 ($\leq 0,03-2$)	0,25 (0,125-8)	0,5 (0,5)
<i>Citrobacter freundii</i>	0,12 ($\leq 0,03-6,25$)	0,5 ($\leq 0,25-50$)	0,5 (0,25-1,56)
<i>Citrobacter diversus</i>	$\leq 0,03$ ($\leq 0,01-0,25$)	$\leq 0,12$ ($\leq 0,06-0,12$)	$\leq 0,12$ ($\leq 0,12$)
<i>Proteus mirabilis</i>	0,06 ($\leq 0,03-0,39$)	0,1 (0,12-0,5)	0,5 (0,25-1,56)
<i>Proteus vulgaris</i>	0,06 ($\leq 0,01-0,25$)	0,1 (0,12-0,5)	0,5 (0,25-2)
<i>Morganella morganii</i>	0,06 ($\leq 0,01-6,25$)	0,12 ($\leq 0,06-0,25$)	0,5 ($\leq 0,12-1,56$)
<i>Providencia rettgeri</i>	1,0 (0,03-2)	2 (0,25-3,1)	1 (0,5-6,25)
<i>Providencia stuartii</i>	0,5 (0,125-2)	2 ($\leq 0,25-2$)	2 (1-2)

TABLA 1b. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a Enterobacteriaceae expresada como CM190 (µg/ml)

Microorganismo	OFX	PFX
<i>Escherichia coli</i>	0,12 (0,0-1)	0,12 (0,12-0,25)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,25 (0,12-1)	2 (0,5-2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,5 (0,12-2)	1 (1)
<i>Klebsiella spp.</i>	1 (0,25-6,25)	0,5 (5)
<i>Haefia alvei</i>	0,25 (0,06-0,25)	-
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0,5-2,5)	1 (1-8)
<i>Serratia spp.</i>	1 (0,5-4)	(1,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,25 (0,1-1)	0,5 (0,5)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,25 (0,12-1)	(0,25)
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0,25 (0,06-0,25)	(0,5)
<i>Enterobacter spp.</i>	1 (0,1-1,56)	-
<i>Citrobacter freundii</i>	0,5 (0,1-25)	(0,4-1)
<i>Citrobacter diversus</i>	≤0,06 (≤0,06-1)	-
<i>Proteus mirabilis</i>	0,5 (≤0,12-1)	0,25 (0,25)
<i>Proteus vulgaris</i>	0,25 (0,06-0,5)	0,25 (0,25)
<i>Morganella morganii</i>	0,25 (0,01-12,5)	0,25 -4
<i>Providencia rettgeri</i>	1,0 (0,5-8)	(0,5)
<i>Providencia stuartii</i>	1 (1-8)	(4)

TABLA 2a. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a Enterobacteriaceae expresada como CMi90 (µg/ml)

Microorganismo	TMX	LMX	FLX
<i>Escherichia coli</i>	0,12 (≤0,02-1,0)	0,02 (0,06-1)	0,1 (0,03-2)
<i>Klebsiella spp.</i>	1,0 (0,12-2)	1 (0,2-6,25)	0,5 (0,12-6,25)
<i>Serratia spp.</i>	2(0,5-2)	2 (0,25-25)	0,5 (0,25-25)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,5(0,5)	0,5 (≤0,25-1)	0,25 (0,12-0,25)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,25 (0,25)	0,5 (≤0,25-1)	0,12 (≤0,12-0,25)
<i>Citrobacter spp</i>	0,5 (0,5)	0,5 (0,12-25)	0,12 (≤0,06-25)
<i>Proteus mirabilis</i>	0,5 (0,5-1)	1(0,5-1)	0,5 (≤0,12-0,25)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (1)	0,5 (0,25-1)	0,12 (≤0,12-0,25)
<i>Morganella morganii</i>	2 (2)	0,25 (0,25-12,5)	0,12 (≤0,6-12,5)
<i>Providencia rettgeri</i>	0,5 (0,25-1)	4 (1,6-6,2)	0,5 (0,12-1)
<i>Providencia stuartii</i>	2 (0,5-2)	1 (1-4)	1 (0,5-2)

TABLA 2b. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a Enterobacteriaceae expresada como CMi90 ($\mu\text{g/ml}$)

Microorganismo	TOS	SPX	L-OFX
<i>Escherichia coli</i>	$\leq 0,03$ ($\leq 0,02-0,5$)	$\leq 0,06$ ($0,03-0,1$)	$\leq 0,06$ ($0,03-0,1$)
<i>Klebsiella spp.</i>	0,12 ($0,06-0,5$)	0,12 ($\leq 0,03-1$)	0,25 ($0,06-3,1$)
<i>Serratia spp.</i>	0,5 ($0,25-0,5$)	1 ($0,12-12,5$)	3,1 ($0,12-12,5$)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,12 ($0,12$)	0,25 ($0,12-0,5$)	0,2 ($0,06-0,2$)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,12 ($0,06-0,12$)	0,12 ($0,12-0,5$)	0,12 ($0,12$)
<i>Citrobacter spp.</i>	0,12 ($0,03-0,25$)	0,5 ($0,6-2$)	0,5 ($0,06-6,2$)
<i>Proteus mirabilis</i>	0,12 ($0,12-0,25$)	0,5 ($0,25-1$)	0,2 ($0,2-8$)
<i>Proteus vulgaris</i>	0,25 ($0,25$)	0,5 ($0,5-1$)	0,2 ($0,2-0,5$)
<i>Morganella morganii</i>	0,25 ($0,12-0,5$)	0,5 ($0,25-1$)	0,5 ($0,06-6,2$)
<i>Providencia rettgeri</i>	0,25 ($0,12-0,5$)	0,5 ($0,25-2$)	1 (1)
<i>Providencia stuartii</i>	1 (1)	0,5 ($0,2-2$)	1 (1)

mostradas en la tabla 3. Aunque los rangos para algunos fármacos son bastante amplios, la mayoría están dentro de un estrecho rango: ciprofloxacina 0,5-2 µg/ml, enoxacina 5-16 µg/ml, ofloxacina 2-8 µg/ml, temafloxacina, fleroxacina y lomefloxacina 4-8 µg/ml, y tosufloxacina 1-4 µg/ml. En solo 6 de 44 estudios de CMI90 para ciprofloxacina excede de 1 µg/ml.

Sin embargo, *Pseudomona cepacia* y *Xanthomonas maltophilia* son a menudo resistentes a fluorquinolonas. Frente a estas bacterias la CMI90 de ciprofloxacina solo fue menor de 4 µg/ml en 2 de 14 estudios de *P. cepacia* (tabla 3). Algunas quinolonas de la más nuevas parecen ser más potentes que ciprofloxacina, entre ellas destacan esparfloxacina, tosufloxacina y nuevos agentes en investigación WIN 57273 (Chin & Neu, 1991) y PA127, 39 (Fuchs y cols., 1991).

Muchos cultivos de *Pseudomonas pseudomallei* son resistentes a concentraciones clínicamente alcanzables de fluorquinolonas (Eliopoulos & Eliopoulos, 1993) como se puede observar en la tabla 4. *Aeromonas spp*, *Eikenella corrodens* y *Pasteurella multocida* son bastante susceptibles a estos agentes (MIC90 ≤ 0,06 µg/ml). A partir de 72 cultivos de *Plesiomonas shigelloides* aislados de pacientes con diarrea se estudió la sensibilidad de ciprofloxacina y norfloxacina siendo su CMI ≤ 1 µg/ml (Kain & Kelly, 1989).

Tosufloxacina parece ser más activa que ciprofloxacina frente a *Acinetobacter spp*. Si comparamos las CMIs de ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacina para el 50% de cepas (CMI50s) no parece haber diferencias significativas en la sensibilidad intrínseca para *Acinetobacter spp* (Traub & Spohr, 1989). *Alicigena spp* tiende a ser relativamente resistente a fluorquinolonas (Rolston y cols., 1990). *Francisella tularensis* es susceptible a ciprofloxacina a concentraciones ≤ 0,15 µg/ml (Syrjala y cols., 1991).

Las fluorquinolonas tienen un considerable interés en tratamiento de infecciones del tracto gastrointestinal. La mayoría de las bacterias gram negativas asociadas a diarreas son altamente susceptibles a estos antibióticos (tabla 5). Varias fluorquinolonas tienen una gran actividad frente a cepas enterotoxigénicas, enteropatógenas y enteroinvasivas de *E. coli* (Bryan y cols., 1990). La actividad frente

TABLA 3. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a pseudomonas expresada como CM₉₀ (µg/ml)

FARMACO	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. cepacia</i>	<i>X. maltophilia</i>	<i>P. pseudomallei</i>	<i>P. fluorescens-P. putida</i>
CPX	0,25-8	0,5-16	2-25	3,1-8	0,12->2
NFX	2-16	25-50	25->64	8-64	-
ENX	3,1-32	16-25	3,1-16	6,3-32	1,0
OFX	2->50	8-32	3,1->25	6,3-32	4
TMX	2-16	16	2-16	6,3-16	1,8
LMX	4->50	16	8->25	6,3	-
FLX	2->50	8-16	8-25	6,3	4,8
TOS	0,5->16	1,0	0,5->2	-	-
SPX	1,56-8	1,0	0,5->2	-	1-2

TABLA 4. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a algunos gram negativos expresada como CMI₉₀ (µg/ml)

Microorganismos gram negativos	CPX	OFX	TMX
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,25-2 (>128)	0,25-1 (>128)	0,25-2 (2)
<i>Aeromonas</i> spp.	≤0,06 (0,25)	0,03-0,5 (1)	0,03-0,12 (0,5)
<i>Alcaligenes</i> spp.	4->25 (64)	≥25 (64)	-
<i>Brucella</i> spp.	0,25-1,25 (2,5)	0,02-0,25 (1)	0,25 (0,5)
<i>Elkenella</i> spp.	0,06 (0,06)	0,06 (0,12)	-
<i>Pasteurella multocida</i>	≤0,03	0,06 (0,25)	-

Microorganismos gram negativos	FLX	TOS	SPX
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,5-4 (32)	0,03-0,25 (1)	0,06-1 (16)
<i>Aeromonas</i> spp.	0,12-0,25 (1)	≤0,06 (0,06)	≤0,12 (1)
<i>Alcaligenes</i> spp.	4->25 (>25)	-	4 (8)
<i>Brucella</i> spp.	0,5-1 (1)	-	0,25-1,5 (1,5)
<i>Elkenella</i> spp.	-	-	0,03

TABLA 5. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a patógenos gastrointestinales expresada como CMl90 (µg/ml)

FARMACO	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Shigella</i> spp	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Vibrio</i> spp.	<i>Helicobacter pylori</i>
CPX	≤0,06	≤0,03	0,12-0,78	≤0,06	≤0,008-0,2	0,25-8
NFX	≤0,06-0,25	≤0,06-0,12	0,25-2	≤0,12	0,03-0,12	0,25-8
OFX	0,12-0,25	0,06-0,78	0,12-2	0,06-0,25	0,78	1,0
ENX	0,25	0,06-0,25	1-32	0,12-0,25	-	16
TMX	0,12-0,25	0,03-0,12	0,125	0,06-0,5	0,06-0,25	4
LMX	0,25	0,06-0,25	0,125-1	≤0,06-0,25	≤0,06-0,25	2-4
FLX	≤0,12-0,25	≤0,125	0,5	≤0,06-2	0,125-0,5	4
SPX	≥0,06	≤0,06	0,12-0,25	≤0,06	-	0,5-4
TOS	0,03	≤0,03	0,06	0,125	≤0,015	-

Salmonella spp suele incluir *Salmonella typhi*, que es inhibida por ciprofloxacina y otros agentes a concentraciones $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$ (Chin y cols., 1988), pero existen resistencias a *Salmonellae* (Hof y cols., 1991). En cuanto a *Vibrio spp*, tanto *V. cholerae* como *V. parahemolyticus* son altamente sensibles a fluorquinolonas (Bryan y cols., 1990). Aunque la actividad de estos agentes son algo menores frente a *Campylobacter jejuni* que frente a otros enteropatógenos mencionados. En estudios comparados de temafloxacina (Bryan y cols., 1990) o tosufloxacina (Espinoza y cols., 1988) con ciprofloxacina y otros agentes, los dos nuevos fármacos muestran actividad al menos comparable y a veces superior a ciprofloxacina (Eliopulos & Eliopulos, 1993). *Campylobacter fetus* que es resistente a ácido nalidíxico es inhibido por ciprofloxacina a concentraciones de $1 \mu\text{g/ml}$ (Fliegelman y cols., 1985).

Un gran número de bacterias gram negativas patógenas del tracto respiratorio son sensibles a fluorquinolonas. Algunas de estas las podemos ver en la tabla 4, y en la tabla 6 podemos ver la sensibilidad de bacterias como *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Moraxella catarrhalis*. Se han encontrado aislamientos de *Moraxella catarrhalis* con una sensibilidad reducida cuya CMI para ciprofloxacina ha sido $0.5\text{-}2 \mu\text{g/ml}$ (Eliopulos y cols., 1990). Algunas variedades de *Haemophilus parainfluenzae* son muy sensibles a ciprofloxacina (CMI₉₀ $0.008\text{-}0.032 \mu\text{g/ml}$) y algunas otras quinolonas (Quentin y cols., 1988). CMI₉₀ de ciprofloxacina y ofloxacina frente a *Capnocytophaga spp.* ha sido 0.12 y $0.25 \mu\text{g/ml}$ respectivamente (Arlet y cols., 1987). La mayoría de variedades de *Bordetella spp.* son muy sensibles a ciprofloxacina (CMI₉₀ $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$), ofloxacina (CMI₉₀ $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$). El rango superior de CMI₉₀ frente a estas variedades refleja una reducida actividad frente a *Bordetella brochiseptica* (CMI $1\text{-}4 \mu\text{g/ml}$ para ciprofloxacina y $2\text{-}8 \mu\text{g/ml}$ para ofloxacina (Kurzynski y cols., 1988). *Nocardia spp.* es generalmente resistente a las fluorquinolonas más habituales.

Ofloxacina en un estudio de Osada & Ogawa (1983) inhibió 48 cultivos de *Mycoplasma pneumoniae* a una concentración de $1.56 \mu\text{g/ml}$. En recientes estudios la CMI₉₀ para este fármaco frente a 11 aislamientos fue $0.78 \mu\text{g/ml}$, fue idéntico a ciprofloxacina (Nakamura y cols., 1989).

TABLA 6. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a patógenos gram negativos respiratorios expresada como CMl90 (µg/ml)

Microorganismos	CPX	OFX	TMX	LMX	FLX	SPX	TOS
<i>Haemophilus influenzae</i> .	≤0,008-≤0,06	≤0,06-0,5	≤0,06	≤0,06-0,12	≤0,06-1	≤0,06	≤0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,03-0,25	0,06-0,5	0,03-0,5	≤0,1-1	0,25-2	0,01-0,12	≤0,01-0,5
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,008-0,12	≤0,06-0,4	0,015-0,06	≤0,06-0,4	≤0,03-0,25	≤0,06	≤0,03
<i>Bordetella spp.</i>	≤0,06-4	0,12-8	≤0,06	0,25	0,125-0,5	-	-
<i>Legionella spp.</i>	≤0,12 (1-2)	≤0,06 (1)	≤0,039-0,25)	≤0,06	≤0,06	≤0,06 (1)	(0,25)
<i>Mycardia spp.</i>	1,4->25	2,6->25	32	-	64	-	0,6-18
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-8	0,78	2	4-8	4	0,1-0,25	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1-2	1	0,5	4	2	-	-

Algunas fluorquinolonas son activas frente a *Staphylococcus* y otros gram positivos, como podemos ver en la tabla 7 a y b. La mayoría de los aislamientos de *S. aureus* son sensibles a ciprofloxacina a una concentración de 0,5 µg/ml. (Barry & Fuchs, 1991a). Los estafilococos coagulasa negativa son típicamente inhibidos por concentraciones de fluorquinolonas comparables a las activas frente a *S. aureus*. (Chaudhry y cols., 1990). Variedades de *Staphylococcus saprophyticus* son más resistentes a fluorquinolonas que *S. epidermidis*. Las CMIs₉₀ medias de ciprofloxacina, norfloxacina y fleroxacina para *S. saprophyticus* son aproximadamente 2 a 3 veces mas altas que para *S. epidermidis* (Paganoni y cols., 1988).

Las actividades de las primeras fluorquinolonas frente a estreptococos eran sustancialmente más bajas que para estafilococos. Temafloxacina tiene aproximadamente dos veces mayor potencia que ciprofloxacina u ofloxacina frente a pneumococos y estreptococos del grupo A (tabla 7 a y b). tosufloxacina, WIN 57273 y PD 127,391 son muy activos frente a *Streptococcus bovis* (MICs₉₀ ≤ 0,25 µg/ml (Jones & Barry, 1990).

Ciprofloxacina y otras quinolonas de la primera época han mostrado una modesta actividad frente a *L. monocytogenes* (tabla 7 a y b). La mayoría de los estudios de CMIs₉₀ de ciprofloxacina muestran valores de 2-4 µg/ml para *Enterococcus faecalis*. Ni ofloxacina ni temafloxacina ofrecen mayores ventajas frente a este grupo de bacterias. *Enterococcus faecium* ha mostrado niveles de resistencia a estos fármacos, con CMIs₉₀ para ciprofloxacina de 4 µg/ml (Barry & Fuchs, 1991b). Hay variedades de enterococos resistentes a ampicilina y vancomicina.

La actividad de fluorquinolonas frente a *Bacillus spp.* ha sido para ciprofloxacina 0,12-1,0 µg/ml (Barry & Jones, 1989); ofloxacina y temafloxacina 0,5 µg/ml (Barry & Jones, 1989); fleroxacina 0,5-1,0 µg/ml (Jones & Barry, 1990); esparfloxacina 0,25 µg/ml; tosufloxacina 0,06 µg/ml (Barry & Jones, 1989). Y para la mayoría de las variedades de *Corynebacterium jeikeim* son moderadamente sensibles a algunas quinolonas, incluyendo ciprofloxacina, ofloxacina, temafloxacina y fleroxacina (Barry & Jones, 1989) con CMIs₉₀ entre 0,5 y 2 µg/ml.

TABLA 7a. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a patógenos gram positivos expresada como CMl90 (µg/ml)

Microorganismos	CPX	NFX	ENX	OFX	PFX	TMX
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5 (0,25-2)	2 (1-4)	2 (2-4)	0,5 (0,1-2)	0,5 (0,1-2)	0,25 (0,1-0,5)
<i>Staphylococcus coagulans neg</i>	0,5 (<0,1->2)	2 (0,5->4)	2 (0,5-4)	1 (0,25-2)	1 (0,5-4)	0,25 (0,1-2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (0,78-6,2)	16 (4->16)	16 (8-160)	2 (1-8)	12 (8-160)	1 (0,5-1)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (0,5-4)	4 (2-16)	>8 (>8)	2 (1-4)	8 (8-16)	0,5 (0,5-4)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (0,5-4)	16 (4-16)	>8 (>8)	2 (2-4)	32	2 (0,5-2)
<i>Streptococcus bovis</i>	4 (1-4)	>8	>8	4 (2-4)	-	2 (2)
<i>Streptococcus spp.</i>	2 (0,5-4)	16 (4-32)	16 (4-32)	4 (1-6,2)	>12,5	2 (0,5-4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (0,5-4)	8 (4-32)	8 (8-16)	4 (2-6,2)	8 (4-8)	2 (2)
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (2-8)	>12,5	32	6,2 (2-16)	-	12,5
<i>Listeria monocytogenes</i>	2 (0,5-2)	8 (4-16)	8 (8-16)	2 (2-4)	8 (6-8)	2 (1-2)
<i>Corynebacterium spp.</i>	1 (0,05-1280)	4 (4->128)	8 (4->128)	1 (0,5-64)	8 (8->128)	2 (1-32)
<i>Bacillus spp.</i>	0,25 (0,12-1)	1 (1)	1 (0,5-1)	0,5 (0,5)	-	0,5 90,5)

TABLA 7b. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a patógenos gram positivos expresada como CMi90 (µg/ml)

Microorganismos	LMX	FLX	TOS	SPX	L-OFX
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0,5-4)	1 (0,125-4)	0,06 (0,02-0,1)	0,12 (0,06-0,25)	0,25 (0,1-1)
<i>Staphylococcus coagulasa neg</i>	2 (0,5-4)	1 (0,5-8)	0,12 (0,3-0,25)	0,12 (0,03->4)	0,5 (0,1-1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8 (4-16)	8 (8-25)	0,25 (0,06-0,5)	0,5 (0,25-1)	2 (1-4)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8 (4-12,50)	8 (4-12,5)	0,12 (0,06-0,25)	1 (0,5-2)	1 (0,5-1,56)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	16 (8-32)	8 (>8)	0,25 (0,12-0,5)	0,5 (0,5-2)	2
<i>Streptococcus bovis</i>	-	>8	0,25 (0,25)	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	8 (4-16)	8 (4-8)	0,5 (0,06-0,5)	1 (0,25-1)	1 (1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	8 (4-16)	8 (8->16)	0,5 (0,5)	1 (0,25-1)	2 (1,56-3,1)
<i>Enterococcus faecium</i>	8 (98)	8 (8)	1,0 (1,0)	1 (0,5-4)	3,1 (3,10)
<i>Listeria monocytogenes</i>	8 (6,2-8)	8 (4->16)	0,25 (0,12-0,25)	2 (1-4)	1
<i>Corynebacterium spp.</i>	>12,5	2 (1-32)	0,25 (0,25)	0,25 (0,25-64)	1
<i>Bacillus spp.</i>	-	0,5 (0,5-1)	0,06 (0,06)	0,25 (0,25)	-

Ciprofloxacina y ofloxacina tienen una relativa actividad frente a la mayoría de las bacterias anaerobias (tabla 8), y norfloxacina, enoxacina y pefloxacina son incluso menos potentes (Eliopoulos & Eliopoulos, 1989). Temafloxacina fue de 4 a 8 veces más activa que ciprofloxacina frente a *Bacteroides fragilis* en algunos estudios, pero las concentraciones inhibitorias fueron relativamente altas (CMI₉₀ 1-4 µg/ml) (Chin y cols., 1988). Otros *Bacteroides* spp. no son más sensibles a estos agentes que *B. fragilis*. Aunque *Clostridium perfringens* tiende a ser más sensible a estos antibióticos que *Bacteroides* spp. Ciprofloxacina inhibe el 90% de *Propionibacterium* spp. y *Eubacterium* spp. a concentraciones entre 2 y 16 µg/ml (Bansal & Thadepalli, 1987), de *Mobiluncus* spp. 1-4 µg/ml (Jones y cols., 1986) y de *Actinomyces* spp. 8 µg/ml (Bansal & Thadepalli, 1987).

Neisseria gonorrhoeae es muy sensible a algunas fluorquinolonas. Ciprofloxacina inhibe la mayoría de las variedades a concentraciones $\leq 0,015$ µg/ml, con un rango de CMI₉₀ entre 0,002 y 0,12 µg/ml (Asahara y cols., 1989). Sin embargo para ofloxacina el CMI₉₀ es de tipo medio $\leq 0,03$ µg/ml (Asahara y cols., 1989).

Se han hecho numerosos estudios frente a *Chlamydia trachomatis*. La mayoría muestran que ciprofloxacina la inhibe a concentraciones ≤ 2 µg/ml (tabla 9), aunque también se han encontrado concentraciones superiores a 4 µg/ml. Ofloxacina fue igual de activa en algunos estudios que ciprofloxacina pero en algunos lo fue hasta dos veces más activa (Fung-Tome y cols., 1989). Temafloxacina, esparfloxacina, tosufloxacina y BMY40062 son sustancialmente más activas que las antiguas con CMI₉₀ $\leq 0,25$ µg/ml (Fung-Tome y cols., 1989). Las potencias a estos niveles son comparables a la de doxiciclina y tetraciclina frente al *C. trachomatis* (Aznar y cols., 1985).

Algunas de las fluorquinolonas inhiben a *Mycoplasma hominis* a CMI₉₀ entre 0,5 y 2 µg/ml, incluyendo ciprofloxacina, ofloxacina, fleroxacina y lomefloxacina (tabla 9). Variedades de *Ureaplasma urealyticum* son generalmente menos sensibles que *M. hominis* (tabla 9), ofloxacina es 2 a 8 veces más activa que ciprofloxacina en algunos estudios, pero no en todos (Robbins y cols., 1989); esparfloxacina y PD127,391 inhiben el 90% de las variedades a

TABLA 8. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a anaerobios gram negativos expresada como CMl90 ($\mu\text{g/ml}$)

Microorganismos	CPX	OFX	TMX	LMX	FLX	TOS	SPX
<i>Bacteroides fragilis</i>	4-128	2-12,5	1-4	8-64	≥ 16	1-4	1-2
<i>Bacteroides spp.</i>	1-32	2-32	4	8-32	2-64	1-8	4
<i>Fusobacterium spp.</i>	2-8	2-16	1	16	16	0,5-8	-
<i>Clostridium spp.</i>	1-16	1-8	2-32	16	3-32	0,25-8	4
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5-8	0,5-8	0,5	2-8	1-4	0,25	0,5-2
<i>Clostridium difficile</i>	8-25	12,5-16	4 ≥ 32	16-32	4	6,25	-
<i>Cocci gram positivos</i>	2-6,25	2-8	1-4	4-25	8-12,5	0,25-2	1-4

TABLA 9. Actividad antimicrobiana de quinolonas frente a patógenos genitales expresada como CMl90 (µg/ml)

FARMACO	<i>C. trachomatis</i>	<i>M. hominis</i>	<i>U. urealyticum</i>
CPX	1,0-3,1	0,5-2	1-16
NFX	≤16	8	16
OFX	0,5-1,6	1-2	2-4
TMX	0,25	0,12-8 (2)	4-32
FLX	1,5-6,3	2	4
LMX	2-3,1	2	4-8
SPX	0,06	≤0,06	0,5
PD127,391	0,06	0,03	0,25

concentraciones de 0,5 y 0,25 µg/ml respectivamente, cuando se estudiaron 30 aislamientos; ciprofloxacina frente a algunos aislamientos fue de 4 µg/ml (Waites y cols., 1991).

También son activas las fluorquinolonas frente a algunos miembros de la familia *Rickettsiaceae*. Raoult y cols (1991) encontró que esparfloxacina era eficaz frente a *Rickettsia rickettsii* y *R. conorii* a concentraciones de 0,125 y 0,25 µg/ml respectivamente. Ciprofloxacina inhibe *R. conorii* a concentraciones de 0,5 µg/ml. También muestra actividad frente a este grupo pefloxacina a concentraciones de 0,5-1,0 µg/ml (Raoult y cols., 1991).

Esparfloxacina a concentraciones de 1,0 µg/ml (Raoult y cols., 1991), como pefloxacina y ofloxacina a 0,5 µg/ml (Raoult y cols., 1989) fueron efectivas frente a *Coxiella burnetii* en multiplicación.

Algunas quinolonas han demostrado su eficacia frente a algunas especies de mycobacterias que causan infección humanos. Ciprofloxacina y ofloxacina inhiben *Mycobacter tuberculosis* a concentraciones ≤ 2 µg/ml para el 90% de los aislamientos en numerosos estudios (Berlin y cols., 1987) pero se han encontrado variedades resistentes (Collins & Uttley, 1985). Esparfloxacina es aproximadamente 2-3 veces mas potente que ciprofloxacina u ofloxacina frente a *M. tuberculosis* (Rastogi & Goh, 1991). Variedades de *Mycobacterium fortuitum* suelen ser mas sensibles que a *Mycobacterium chelonae* (Haemers y cols., 1990). Ciprofloxacina a concentraciones de 2 µg/ml o menores inhibe el 90% de las variedades de *Mycobacterium mageritense* (Haemers y cols., 1990), *M. xenopi* (Collins & Uttley, 1985), *M. smegmatis* (Wallace y cols., 1990). *M. kansasii* es inhibido a dosis de 1-4 µg/ml.

Para *Plasmodium spp.* se ha probado la sensibilidad de las fluorquinolonas a concentraciones clínicamente alcanzables (Bryskier & Labro, 1990). Divo y cols (1988) hicieron un estudio de 3 variedades de *Plasmodium falciparum* y encontraron que la concentración inhibitoria al 50% era de 0,52 y 1,4 respectivamente. Para enoxacina fue de 0,2 y 0,8 µg/ml. Para pefloxacina y norfloxacina se ha encontrado alguna actividad (Deloron y cols., 1991) pero ante los resultados obtenidos no se recomiendan como antibióticos de primera elección.

2.1.4.- MECANISMO DE ACCION

El lugar principal de acción de las quinolonas es la ADN girasa bacteriana (es una topoisomerasa tipo II) (Vancutsem y cols., 1990), enzima esencial para mantener el superenrollamiento del ADN bacteriano, replicación de ADN y algunos aspectos de transcripción, reparación del ADN y recombinación.

Muchas de las consecuencias de la exposición de las bacterias a las quinolonas fueron determinadas para el ácido nalidíxico y oxolínico antes del descubrimiento del ADN-girasa. Cook y cols (1966) señalaron a mediados de los años 60 que el ácido nalidíxico antagonizaba selectivamente la síntesis de ADN, causando la degradación del ADN, e induciendo la filamentación de las bacterias. El fármaco era un rápido bactericida pero su efecto era bloqueado en presencia de cloranfenicol, dinitrofenol o ausencia de aminoácidos, 3 condiciones que tienen en común la inhibición de la síntesis de proteínas. Crumplin & Smith (1976) señalaron que en presencia de ácido nalidíxico se acumulaban dentro de las células fragmentos de ADN de tamaño intermedio.

En 1977, Gellet y colaboradores encontraron que la subunidad GyrA (producida por el gen gyr A) era el primer blanco del ácido oxolínico y nalidíxico.

La ADN girasa es un enzima que contiene 2 subunidades A (GyrA) y 2 subunidades B (GyrB) (Klevan & Wang, 1980). Las funciones de ambas subunidades incluyen:

- superenrollamiento del ADN. Este proceso incluye la ruptura y resellado de las hebras de ADN
- relajación del ADN superenrollado
- ruptura del ADN
- hidrólisis del ATP a ADP con la consiguiente liberación de energía
- catenación y concatenación del ADN. La catenación se refiere a la interposición de anillos de ADN duplex y la resolución de los mismos en componentes circulares (Wolfson & Hooper, 1985).

Pero aunque cada subunidad tiene sus propias funciones, para poderlas llevar a cabo tienen que estar asociadas. La subunidad A

asegura, en un primer momento, la sección simultánea de las dos hebras de ADN induciendo una relajación en la tensión de la hélice de desenrollamiento de un bucle y permitiendo el paso de otra doble hebra de ADN a través de la brecha así creada (resolución de nudos y decatenación). El segundo efecto consiste en volver a unir las hebras previamente cortadas (Brogard y cols., 1987). Las subunidades B son las responsables de la introducción de superenrollamientos negativos, y son las que utilizan el ATP como fuente de energía (Brogard y cols., 1987)

En definitiva, la función de la ADN girasa es esencial para la replicación del ADN (como se ha visto con el estudio de mutantes de GyrB (Orr & Staudenbauer, 1981) y GyrA (Kreuzer & Cozzarelli, 1979), algunos aspectos de la transcripción, reparación del ADN y recombinación .

Si estudiamos ahora quinolonas más recientes: norfloxacin (Crumplin y cols., 1988), ofloxacin (Sato y cols., 1986a), ciprofloxacina (Hooper y cols., 1987) y otras su actividad también se desarrolla frente a la subunidad GyrA, incluyendo el superenrollamiento, catenación y decatenación y recombinación (Drlica, 1984). Pero el efecto bactericida de las quinolonas no parece que sea el resultado de la inhibición de la síntesis de ADN solamente. Parece necesaria la síntesis de ARN y proteínas para la correcta acción de las quinolonas, por ello existe antagonismo con fármacos como cloranfenicol y rifampicina, así como ausencia de aminoácidos.

Esta inhibición de las subunidades A de la enzima según Brogard y cols (1987), parecen ser porque la subunidad A se une selectivamente impidiendo la unión final de las hebras de ADN cortadas y su superenrollamiento ulterior. Bloquean el desarrollo de todos los procesos en los que se halla implicado el ADN, incluyendo la compactación del mismo, lo que explicaría el hecho de que las bacterias expuestas a los inhibidores de la ADN-girasa se alarguen.

Para que las quinolonas puedan actuar sobre las células bacterianas deben atravesar la membrana externa y interna de las células (Bryan & Bedard, 1991) ya que la ADN-girasa es un enzima intracelular. Las rutas de penetración a través de las membranas externas no están totalmente aclaradas, pero parece estar relacionadas

con el paso a través de poros (Cohen y cols., 1988) y por tanto esto dependerá de las características físico-químicas de las fluorquinolonas.

Como la penetración en la célula bacteriana es un factor importante de potencia del fármaco. Zweering & Edison (1986), estudiaron la penetración de 3 quinolonas (ofloxacin, amifloxacina y norfloxacina) en las células de *M. luteus* por 2 métodos distintos. Las diferencias que encontraron entre ellas eran pequeñas, y tampoco justificaban la magnitud de las diferencias halladas en las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de estos fármacos.

Las fluorquinolonas se acumulan dentro de las bacterias rápidamente y en pocos minutos se alcanza el equilibrio. Esta acumulación es antagonizada por cationes de magnesio y calcio, quizás por la unión de la superficie celular con la quelación de cationes divalentes (Kotera y cols., 1991).

Las quinolonas difieren en su capacidad para destruir bacterias (Smith, 1984). Zeering & Edison (1986) en un estudio sobre la inhibición de ADN girasa de *Micrococcus luteus* por norfloxacina y otras 10 quinolonas encontraron que de todas las quinolonas estudiadas norfloxacina y ciprofloxacina eran las más potentes, inhibiendo el crecimiento de la cepa estudiada a concentraciones mucho menores que el ácido nalidíxico. Buscando a esto una posible respuesta encontraron que la concentración necesaria de estas dos quinolonas para inhibir parcialmente la ADN girasa purificada era solo de 8 a 10 veces menor que la del ácido nalidíxico, lo que no explicaba por sí solo la diferencia de potencia entre ellos. Por tanto este hecho sugería la existencia de otros factores que contribuyeran a la capacidad de estos compuestos de inhibir el crecimiento bacteriano.

Por otro lado ofloxacin y ciprofloxacina, reducen los niveles viables de *E. coli* KL16 más rápidamente que norfloxacina o ácido nalidíxico. Tratamientos con rifampicina o cloranfenicol, que abolen la actividad antibacteriana de norfloxacina o ácido nalidíxico, sólo tienen efecto parcial en ciprofloxacina, ofloxacin, lomefloxacina, pefloxacina y floroxacin (Smith, 1984). Esto ha sido interpretado como indicativo de que las quinolonas más recientes poseen un mecanismo (llamado mecanismo B) sumado al mecanismo de las quinolonas clásicas (llamado mecanismo A). La capacidad de algunas quinolonas como

norfloxacin y enoxacin para mantener la actividad bacteriana bajo condiciones de ayuno muy particulares ha determinado la existencia de un mecanismo C. Hay mutaciones de gyr A que eliminan el mecanismo B para ciprofloxacina (Lewin y cols., 1991) pero no ha sido todavía interpretado el papel de la ADN girasa en esta acción bactericida.

La actividad antibacteriana de las quinolonas es dependiente del pH. La actividad de las quinolonas que contienen el anillo piperazínico (norfloxacin, ciprofloxacina, enrofloxacin) disminuye cuando se acidifica el medio (Hooper & Wolfson, 1991c). Así estos fármacos son menos efectivos en $\text{pH} \leq 6.5$, tal como ocurre en orina o en presencia de restos inflamatorios.

Aunque todos los antibióticos ejercen su efecto antimicrobiano cuando los niveles en tejidos o suero exceden la CMI para ese patógeno en particular, algunos continúan inhibiendo el crecimiento bacteriano incluso cuando la concentración de fármaco cae por debajo de la CMI. Este efecto postantibiótico también se ha visto en el caso de quinolonas. La actividad antibiótica de fármacos con efecto postantibiótico pequeño o insignificante tiende a declinar rápidamente cuando la concentración del fármaco disminuye. Para estos antibióticos, el tiempo que están por encima de la CMI se puede maximizar incrementando la dosis, dosificando más frecuentemente, o usando agentes con un tiempo de vida media de eliminación largo. Igualmente que los aminoglucósidos las quinolonas tienen un efecto postantibiótico largo.

La continuación del crecimiento del organismo patógeno se retrasa después de la desaparición del fármaco, y este parece continuar ejerciendo su efecto antimicrobiano incluso después de que no sea detectable en el organismo. Las quinolonas poseen estas características y sus picos de concentración altos están claramente correlacionados con la erradicación de patógenos.

2.1.5.- RESISTENCIAS

Desde que fue descubierto el ácido nalidíxico en la década de los sesenta, las quinolonas han sido un grupo de antibacterianos muy utilizados en todo el mundo debido a sus ventajas tanto en cuanto a

actividad como a características farmacocinéticas, pero presentan también una ventaja adicional, y es el reducido número de cepas resistentes a estos antibióticos aparecidos en todo este tiempo.

Las fluorquinolonas siguen mostrando una excelente actividad aunque según ha señalado Dornbusch y cols (1990) ha aumentado la resistencia de *Pseudomona aeruginosa* hacia algunas fluorquinolonas, incluyendo ciprofloxacina.

La aparición de resistencia bacteriana durante los primeros estudios fue baja (Hooper & Wolfson, 1989b), menos del 2% de los pacientes tratados de infecciones sencillas del tracto urinario desarrollaron resistencias durante la terapia en los estudios realizados (Rylander y cols., 1987). *Escherichia coli* raramente desarrolla ($\leq 10^{-10}$) resistencias cuando la concentración es al menos 8 veces mayor que la CMI para esa bacteria. Esto normalmente se cumple en la orina durante el tratamiento de infecciones urinarias (Hooper & Wolfson, 1989a).

También se ha estudiado otras especies bacterianas, y la mayoría exhiben menor nivel de resistencia $\leq 10^{-9}$ (Watanabe y cols., 1990).

Estos números son difíciles de interpretar clínicamente, pero se aproximan a la frecuencia con la cual se desarrolla la resistencia in vitro de los aminoglucósidos probados en experiencias similares, implicando el desarrollo de resistencias clínicas directamente con las vistas para el uso de aminoglucósidos (Peterson, 1993).

En una interesante revisión de Milatovic & Braveny (1987) sugieren que la probabilidad de resistencia desarrollada durante la terapia fue de 9,2% para penicilinas de amplio espectro, 8,6% para cefalosporinas de tercera generación, 11,8% para ciprofloxacina y 13,4% para aminoglucósidos.

La quinolona más antigua, ácido nalidíxico, tiene in vitro 2-3 veces mayor resistencia que las nuevas fluorquinolonas. Con las nuevas quinolonas, la resistencia es un caso infrecuente que sucede con una frecuencia de 10^{-7} - 10^{-11} CFU (unidades formadores de colonias). Esto implica que una infección bacteriana necesitaría que participaran al menos de 10^7 a 10^{11} células bacterianas para que se produjera un cambio en una de ellas y que desarrollara resistencia. Sin embargo, se han llevado a cabo experiencias de un paso seriado de bacterias en

agar o caldo que contiene concentraciones de fluorquinolonas un poco por encima del CMI del fármaco para esa bacteria, y pueden producir variedades que son altamente resistentes (Hooper y cols., 1986). Este proceso probablemente resulta de mutaciones que llevan al desarrollo de un alto nivel de resistencia estable. Esto puede suceder in vivo durante el tratamiento de varias infecciones (Peterson, 1993).

La frecuencia de mutaciones cromosómicas en el laboratorio depende de la quinolona en cuestión, la concentración utilizada y la bacteria. Conforme la concentración de quinolona se incrementa por encima de la CMI, el número de mutaciones resistentes entre las poblaciones bacterianas disminuye (Hooper y cols., 1987). La frecuencia de las resistencias difieren entre las quinolonas. Por ejemplo, las células de *E. coli* mutantes para el ácido nalidixico son de 100 a 1000 veces más frecuentes que con ciprofloxacina, ofloxacina u otras fluorquinolonas (Hooper y cols., 1987). Diferencias de este tipo probablemente resultan, al menos en parte, del efecto de las mutaciones o en los mecanismos de sensibilidad a los diferentes fármacos (Hooper & Wolfson, 1991a). Por ejemplo, un cambio en un aminoácido en la proteína A de la ADN-girasa (GyrA) puede causar un incremento 128 veces la resistencia al ácido nalidixico, pero sólo un incremento de 16-32 veces a ciprofloxacina.

Si tomamos una quinolona y seleccionamos una concentración (por encima de la CMI) las diferentes especies bacterianas tendrán frecuencias de mutaciones resistentes. *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* producen con mayor frecuencia mutaciones resistentes que *E. coli* (Kumada & Neu, 1985) y para el caso de *Enterobacter cloacae* y *Serratia marcescens* es muy alta la frecuencia de bacterias resistentes (Watanabe y cols., 1990).

Los mecanismos de resistencia a las quinolonas se han descrito para varias especies, pero principalmente para *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.

Se caracterizan por 2 mecanismos principales:

- 1.- Alteración de la ADN-girasa
- 2.- Disminución en la acumulación de fármaco por una menor captación (cambios en la permeabilidad celular) o aumento de actividad de salida de quinolonas de la célula bacteriana.

En 1977 Gellet y cols, identificaron el primer gen resistente de quinolonas descrito en *E. coli* llamado nalA, que es un componente de la ADN-girasa.

El lugar de acción de las quinolonas se ha distinguido del lugar de acción de novobiocina, incluso siendo ambos, componentes de la ADN-girasa (Chao, 1978).

Los análisis bioquímicos de resistencia de quinolonas incluyen estudios de purificación de las subunidades. Se encontró que la subunidad A de una variedad tipo salvaje (Bs) de *E. coli* formaba una inhibición resistente a quinolonas (Hooper y cols., 1986; Sato y cols., 1986b). También se observó esto para *Pseudomonas aeruginosa* (Robillard & Scarpa, 1988), *Campylobacter jejuni* (Gootz & Martin, 1991), *S. aureus* y *Enterococcus faecalis* (Nakanishi y cols., 1991).

Parece que la subunidad As es dominante sobre la subunidad Ar, y de la asociación de Ar y As con Bs resulta una girasa tipo salvaje, tan sensible como si fuera solo As y Bs (Sugino y cols., 1977).

La alteración de la subunidad A incrementa la ID50 (concentración de quinolonas que inhiben la síntesis de ADN al 50%) de 2 a 500 veces en *E. coli* (Chapman y cols., 1989), *klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* (Pidcock & Zhu, 1991), *S. aureus* (Kaatz y cols., 1991) y *P. aeruginosa* (Michea-Hamzehpour y cols., 1991); y IC50 (concentración de quinolonas que inhiben el superenrollamiento del plásmido por la girasa en un 50%) de 25 a 500 veces para la girasa de *E. coli* (Cullen y cols., 1989), *S. aureus*, *C. jejuni* (Gootz & Martin, 1991), *Serratia marcescens* (Masecar & Robillard, 1991), *E. cloacae* (Lucaín y cols., 1989), *P. aeruginosa* (Masecar y cols., 1990), *P. vulgaris* (Ishii y cols., 1991) y *E. faecalis*.

En el caso de *E. coli* y *S. aureus* se ha hecho el análisis genético a nivel molecular, y se ha encontrado que una mutación en los genes estructurales de la subunidad A y B, gyrA y gyrB son los responsables de las alteraciones de la girasa. Y parece que los genes gyrA y gyrB son los únicos genes implicados en la síntesis de la ADN-girasa (Cambau & Gutmann, 1993).

Yoshida y cols (1988) describieron la primera mutación en gyrA relacionada a la adquisición de resistencia al ácido nalidíxico in

vitro. Los estudios de mutaciones se han realizado tanto in vitro (Hallet & Maxwell, 1991) como in vivo (Cambau y cols., 1992).

En un estudio realizado por Yoshida y cols (1988) se estudiaron 21 mutantes de *gyrA* de *E. coli* y se encontraron 11 mutaciones diferentes. También se ha estudiado *S. aureus*, encontrándose 30 variedades diferentes de *S. aureus* en aislamientos a partir de un estudio hospitalario (Fashing y cols., 1990).

Todavía no está bien aclarado si las mismas mutaciones tienen el mismo efecto en otras especies bacterianas que no sean *E. coli* y *S. aureus* (Cambau & Gutman, 1993).

En un estudio sobre el mutante *nalC* fue resistente a quinolonas ácidas: ácido nalidíxico, piromídico y flumequine, pero hipersensible a quinolonas anfóteras, como ácido pipemídico y fluorquinolonas disminuyendo la CMI 4 veces (Yoshida y cols., 1991).

Algunos mutantes a quinolonas presentan una captación de quinolonas disminuido. La primera mutación descubierta de un gen que disminuía la permeabilidad a quinolonas en *E. coli* fue *nalB* (Bourguignon y cols., 1973). Posteriormente se han descubierto numerosos genes resistentes: *nfxB* (Hooper y cols., 1986), *cfxB* (Hooper y cols., 1987 y 1989), *norB* (Hirai y cols., 1986) y *nfxC* (Hooper y cols., 1992) en diferentes mutantes de *E. coli*. Algunos de ellos, *norB*, *nfxB* y el locus *marA* fueron mapeados alrededor de los 34 minutos en el cromosoma de *E. coli* y llevan información sobre la resistencia cruzada entre quinolonas, cloranfenicol y tetraciclinas (Cohen y cols., 1989; Hächler y cols., 1991).

El análisis de las proteínas de la membrana exterior de los mutantes muestra una disminución de *OmpF*. Tras una serie de estudios se ha visto que los genes *nfxC*, *cfxB* y *marA* (y posiblemente *norB*) parecen incrementar la expresión de *micF* (Cohen y cols., 1989; Hooper y cols., 1992). Este gen cifrado por *mARN*, el cual interfiere con la traslocación de *OmpF* *mARN* desestabilizando su unión en el ribosoma, y de este modo disminuye la síntesis de *OmpF*.

Aunque el aumento en las CMIs de quinolonas no fueron exactamente las mismas para todos los mutantes, el nivel de resistencia de quinolonas es probablemente el resultado de la disminución de la

entrada, mientras que la salida de quinolonas fuera de la células se mantiene en *E. coli*.

En otras *Enterobacteriaceae*, se encontró ausencia o disminución en la expresión de las proteínas de la membrana externa entre 35 y 41 KD, que corresponde a los poros en *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Salmonella paratyphi A* (Gutmann y cols., 1985; Piddock y cols., 1991).

Todas estas mutaciones tienen como resultado la disminución de la compactación de quinolonas. El aumento en las CMI's en quinolonas es relativamente bajo (2-32 veces) y la resistencia cruzada puede ser incompleta, dependiendo de la hidrofiliidad de cada molécula. La mayoría de las veces, la resistencia cruzada está relacionada con antibióticos, frecuentemente trimetoprim, tetraciclinas, cloranfenicol y cefoxitina (Cambau & Gutman, 1993).

En cuanto a la salida de quinolonas fuera de la célula, es el segundo mecanismo de resistencia conocido despues de la mutación de *gyrA*. El aumento en la salida se sugirió que era producido por los mutantes, ya que la inhibición de la adición de energía restablecía los niveles normales (Cambau & Gutman, 1993). Esto se relacionó con la presencia de un gen resistente *norA*. En los mutantes resistentes, Ohshita y cols (1990) mostraron que existía un único punto de mutación, la sustitución de Ala por Asp27, resultando un incremento de la salida, sin embargo, Kaatz & Seo (1992) mostraron que la hiperexpresión de *norA* podría ser el mecanismo real de resistencia. Igualmente un plásmido que lleva el gen *norA* clonado a partir de una variedad de *S. aureus* resistente confiere un aumento 32 veces en la CMI's de quinolonas hidrofílicas (tales como norfloxacin, enoxacin, ofloxacin y ciprofloxacina, pero solo dos veces o ninguna incrementando las CMI's de quinolonas hidrofóbicas (ácido nalidíxico, ácido oxolínico y esparfloxacina)

El grado de resistencia conferido por el aumento de la salida de quinolonas de la célula es menor que la resistencia producida por la mutación *gyrA*, pero el incremento en la CMI's es suficiente para que se evidencie en la terapia de quinolonas (Cambau & Gutmann, 1993).

El aumento de la salida de quinolonas de la célula nunca ha sido descrito como un único mecanismo de resistencia de *E. coli* u otra

bacteria gram negativa (Celesk & Robillard, 1989). El papel de la salida de quinolonas en la resistencia a bacterias gram negativas no está bien definida y son necesarios un mayor número de estudios sobre los procesos dependientes de energía.

Los hongos, son inhibidos pobremente por las quinolonas, aunque las quinolonas podrían aumentar la actividad de la anfotericina B (Eng y cols., 1982). Los hongos que han sido estudiados son *Saccharomyces cerevisiae* y *Schizosaccharomyces pombe*, entre otros eucariotas y contienen topoisomerasas que son estructural y funcionamente distintas de la ADN girasa.

Dado que su mecanismo de acción bloquea las funciones vitales del microorganismo el efecto bactericida de quinolonas se instaura rápidamente (Dickgiesser, 1984) y por lo tanto hace muy difícil la posibilidad de que exista resistencia con otras familias de antibióticos como aminoglicósidos, β -lactámicos, tetraciclinas, macrólidos, cloranfenicol, sulfamidas y antagonistas del ácido fólico (Scheer, 1988). Sin embargo, ciertas mutaciones que confieren resistencia a fluorquinolonas también pueden conferir resistencia a cefalosporinas, tetraciclinas y cloranfenicol, y otras mutaciones que confieren resistencia a fluorquinolonas pueden causar hipersensibilidad a β -lactámicos, aminoglucósidos y novobiocina.

Las fluorquinolonas no tienen resistencia cruzada con las quinolonas convencionales, aunque sí entre ellas mismas. Esta resistencia parece estar exclusivamente mediada por mutaciones cromosómicas en la bacteria, justamente en el gen que codifica para la síntesis de subunidades A de la ADN-girasa.

2.1.6.- TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

Hasta el momento el factor toxicidad no constituye un aspecto limitante; antes al contrario, las fluorquinolonas están demostrando una seguridad de uso considerable, con efectos adversos poco frecuentes y leves.

En general las quinolonas son bien toleradas en gran número de especies animales, tal y como lo demuestran estudios realizados en terneros y cerdos (Scheer, 1987b), animales de laboratorio (Schroder,

1989) y aves (Bauditz, 1992b) utilizando distintas pautas de dosificación, alargando los tiempos de administración y aumentando las dosis, más allá de los límites terapéuticos. A dosis terapéuticas pueden sufrir trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos y diarrea y dosis más altas pueden provocar alteraciones en SNC tales como mareos, dolores de cabeza, inquietud, depresión, somnolencia o insomnio (Neu, 1988). Concentraciones altas en suero pueden provocar reacciones tóxicas inmediatas, debido posiblemente a la liberación masiva de histamina. Las reacciones inmediatas son a nivel de SNC y consisten en convulsiones, emesis, defecación, micción entre 2-3 minutos después de una inyección IV de una solución de norfloxacin (Brown y cols., 1990). Otros autores (Akahne y cols., 1989) refieren que las fluorquinolonas pueden tener actividad epileptiforme posiblemente relacionado con la estructura del GABA y los sustituyentes en la posición 7 de algunas quinolonas, los cuales podrían permitirles actuar como antagonistas de los receptores de GABA.

Las revisiones de los efectos adversos en humana relatan siempre el buen perfil de tolerancia que poseen las fluorquinolonas (Shimada & Hori, 1992). La mayoría de los efectos adversos señalados en la especie humana son de ligeros a moderados en gravedad. Los efectos adversos de suficiente gravedad que avisaron la necesidad de cesar esa terapia fue menor del 1% de los pacientes tratados con norfloxacin y 4,1% para temafloxacin.

En general, los síntomas gastrointestinales son los mas frecuentemente señalados: náuseas, vómitos, molestias abdominales y anorexia, que son resultado de una irritación gástrica. Aunque, en algunos casos, las náuseas y vómitos fueron el resultado de la toxicidad a nivel de SNC o de acumulación de teofilina en pacientes que recibieron teofilina y fluorquinolonas (enofloxacin y ciprofloxacina). La diarrea durante la terapia de fluorquinolonas no fue frecuente. El desarrollo de colitis asociada a antibióticos se ha relacionado con fluorquinolonas (Cain & O'Connor, 1990). Para las nuevas fluorquinolonas, los síntomas referidos al SNC se señalan alrededor del 0,7-7,4% de los pacientes, seguidos por las reacciones gastrointestinales en efectos adversos.

En revisiones de estudios clínicos se ha observado que tienden a sugerir que la frecuencia de efectos adversos con fluorquinolonas orales se incrementa con la dosis y la duración de la terapia. Una correlación similar se encontró para ciprofloxacina en administración endovenosa cuando la duración de la terapia fue comparada y cuando la dosis más alta ($>12,4$ mg/kg/día) del grupo fue comparada con la menor dosis ($4,4$ - $12,4$ mg/kg/día) del grupo (Arciere y cols., 1989). En un estudio para norfloxacina cuya administración fue 400 mg/12 h. (Urinary Tract Infection Study Group, 1987) hubieron mas efectos adversos que para una dosis de 200 mg/12 h.

Dosis 15 a 50 veces superiores a las recomendadas de quinolonas pueden causar vómitos y anorexia. En el caso de norfloxacina administrada a perros a dosis de 20 a 22 mg/kg puede producir ocasionalmente vómitos que desaparecen al disminuir la dosis a 16,5 mg/kg (Brown y cols., 1990; Walker y cols., 1989). Y si norfloxacina es administrada como un bolus IV los perros pueden sufrir vómitos (Brown y cols., 1990).

La administración de enrofloxacin en loros grises africanos en el agua de bebida en concentraciones de 1.5-3 mg/ml puede producir anorexia, polidipsia y pérdida de peso (Flammer y cols., 1990).

Algunas de las quinolonas más antiguas tenían una notable toxicidad sobre SNC, produciendo vértigos en la mitad de los pacientes tratados con ácido oxolínico o rosoxacina (Handsfield y cols, 1981). El ácido amfenólico, un derivado del ácido nalidíxico que contiene un sustituyente bencénico en la posición 7 del anillo, desarrollaba una estimulación sobre SNC (Aceto y cols., 1967).

Altas dosis de fleroxacin y flumequine pero no con otras quinolonas, pueden inducir convulsiones en ratones (Christ, 1990); y en ratas, inyecciones intraventriculares de ciprofloxacina, enoxacin y en menor grado pefloxacina inducen también convulsiones (Christ, 1990). Norfloxacina administrada como un bolus IV causó en un perro convulsiones. Brown y cols (1990) han especulado sobre si la alta concentración inicial de norfloxacina en el sistema nervioso central estimula el centro del vómito y produce convulsiones. Por esta razón se recomienda administrar las quinolonas en forma de infusión constante cuando se hace por vía endovenosa. Se han observado cambios en el

electroencefalograma en perros y gatos tras una inyección endovenosa a dosis ≥ 25 mg/kg (Crist y cols., 1988). Un estudio clínico indica un incremento en la frecuencia e intensidad de convulsiones en perros epilépticos tratados con fenobarbital y a los cuales se les administró enrofloxacin (Vancutsem y cols., 1990).

Los síntomas en el hombre fueron de mayor a menor: dolor de cabeza, vértigos, insomnio o alteraciones de conducta (agitación, ansiedad o depresión). Con las nuevas fluorquinolonas no son frecuentes las alucinaciones, delirio o psicosis agudas (Crist y cols., 1988).

Se han señalado convulsiones en un pequeño número de pacientes que habían recibido ácido nalidíxico (Ronald y cols., 1966), norfloxacin (Anastasio y cols., 1988), ciprofloxacina, ofloxacina (Tack & Smith, 1989), enofloxacin y temafloxacin (Simpson & Brodie, 1985).

La terapia conjunta de teofilina y ciprofloxacina o enoxacin, produce una acumulación de teofilina, que puede ser responsable de algunas pero no todos los casos de convulsiones (Ball, 1989).

Las fluorquinolonas inhiben la unión de GABA (ácido λ -aminobutírico) a sus receptores cerebrales en forma de concentración dependiente (Tsuji y cols., 1988). Las concentraciones requeridas para inhibir el 50% de la unión del GABA fue 10^{-5} M para norfloxacin y ciprofloxacina, 10^{-4} M para fleroxacin y enoxacin, $\geq 10^{-4}$ M para lomefloxacina y 10^{-3} M a $\geq 10^{-4}$ M para ofloxacina. Cuando las concentraciones usadas fueron constantes (10^{-5} M) el orden de potencia de inhibición de la unión a receptores GABA fue norfloxacin > nalidíxico > enoxacin > ofloxacina > ciprofloxacina (Tusij y cols., 1988).

Otros investigadores han encontrado que enoxacin y lomefloxacina son los más potentes epileptogénicos de las quinolonas estudiadas (Crist y cols., 1988).

No solo las fluorquinolonas antagonizan la unión a los receptores de GABA sino que también disminuyen las respuestas de las neuronas al GABA. Es posible que sea el anillo piperazínico en posición 7 en las quinolonas el responsable, ya que su estructura es muy cercana al GABA (Akahane y cols., 1989). El ácido nalidíxico carece de anillo piperazínico y no indujo convulsiones a ratón. Fenbufeno y bifenilacetato, un metabolito de fenbufen, incrementan mucho el efecto

de fluorquinolonas en la inhibición de la unión al receptor GABA (Alcahane y cols., 1989). A pesar de la acción inhibitoria del GABA en las neuronas, pocas veces aparecen convulsiones. Las concentraciones de quinolonas en tejido cerebral son considerablemente más bajas que en plasma. Pero está claro que el uso conjunto de fenbufeno y quinolonas debe ser evitado.

Las interacciones entre fluorquinolonas y agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) pueden predisponer al desarrollo de convulsiones, posiblemente por la capacidad de las fluorquinolonas a antagonizar la unión del neurotransmisor GABA en el SNC. Esta reacción se vio tras la administración de enoxacina y fenbufeno (Morikawa y cols., 1987).

Temafloxacin y ciprofloxacina no parecen producir efectos en la glucosa cerebral y metabolismo del oxígeno en un estudio realizado en voluntarios (Bednarczyk y cols., 1991). Sin embargo, ciprofloxacina produjo una reducción del 20% del flujo cerebral, pero las implicaciones clínicas de este hecho no se conocen.

En niños se ha presentado hipertensión intracraneal benigna tras la administración de ácido nalidíxico (Mukherjee y cols., 1990) o ciprofloxacina (Winrow & Supramaniam, 1990).

En riñón, Schroder (1989) señala que en animales carnívoros (cuyo pH urinario es bajo) y en animales con funciones renales deterioradas es posible el desarrollo de cristaluria al administrar fluoroquinolonas, así como también lo señalan otros autores (Corrado y cols., 1987; Schluter, 1987; Vancutsem y cols., 1990). La tolerancia renal a las quinolonas está ligada a la solubilidad dependiente del pH en cada compuesto y esta dosis que produce cristaluria no tiene que causar necesariamente daño renal; aunque sin embargo no parece haber cambios nefropatológicos sin cristaluria (Crist y cols., 1988). Tras altas dosis de ciprofloxacina la producción de depósitos de cristales en los túbulos presenta una moderada respuesta inflamatoria y elevaciones de los niveles de creatinina (Christ, 1990). Estos cristales están formados por complejos de ciprofloxacina (o sus metabolitos), magnesio y proteínas (Christ, 1990).

Problemas en la función renal durante el tratamiento con fluorquinolonas han aparecido en 0,1-1,3% de los pacientes. Se ha visto

cristaluria de forma esporádica en pacientes tratados con norfloxacin, y ciprofloxacina (Thorsteinsson y cols., 1986) asociada a altas dosis y orina alcalina (asociada con una reducción en la solubilidad del fármaco) y no asociada a elevaciones en suero de creatinina. No se ha señalado cristaluria en los estudios clínicos de ofloxacina, temafloxacina y lomefloxacina (Tack & Smith, 1989; Rizk, 1992)

La aparición de nefritis intersticial aguda es una causa rara pero predominante de disfunción renal en pacientes tratados con ciprofloxacina y norfloxacin (Allon y cols, 1990).

La administración de quinolonas a animales inmaduros puede producir lesiones en cartílagos articulares (Burkhardt y cols., 1990; Gough y cols., 1979; kato & Onedera, 1988a y b; McQueen & Williams, 1987). Las lesiones han sido descritas generalmente como vesículas llenas de líquido que hacen prominencia en el contorno de la superficie articular, con lesiones histológicas en la zona intermedia (Burkhardt y cols., 1990; Gough y cols., 1979; kato & Onedera 1988a y b).

En perros administrados diariamente con difloxacina se encontraron lesiones microscópicas después de 2 días de administración (Burkhardt y cols., 1990). Las lesiones macroscópicas fueron vesículas llenas de líquido y bridas cartilaginosas, mientras que microscópicamente las lesiones primeras fueron fisuras en el cartílago rellenas con grupos de fibrillas de colágeno y grupos de material extracelular granular. Se vieron condrocitos con citoplasmas y núcleos retraídos adyacentes a las fisuras junto con condrocitos histológicamente normales. A las 24 horas se vieron cambios ultraestructurales con condrocitos mitocondriales agrandados y mayor número de vacuolas citoplásmicas (Burkhardt y cols., 1990). También hubo sitios característicos de lesiones en aquellas articulaciones que soportan mayor peso. Esto sugiere la importancia del peso soportado en la patogénesis de la lesión causada por difloxacina y otras quinolonas (Burkhardt y cols., 1990; kato & Onedera, 1988a). Cambios patológicos similares han sido encontrados en perros que han tomado ácido oxolínico y pipemídico (Tatsumi y cols., 1978). La dosis que produjo estas lesiones fue 500 mg/kg y la duración y gravedad de lesiones en el

cartílago articular fue mayor con ácido pipemídico que con ácido oxolínico (Gough y cols., 1979).

Sin embargo cada especie animal tiene diferente sensibilidad a estos agentes, y los cambios articulares encontrados no son transferibles de una especie a otra (Burkhardt y cols., 1990; Kato & Onedera, 1988a; Corrado y cols., 1987; McQueen & Williams, 1987). A menor edad de los animales, las lesiones son más acusadas y hay un menor intervalo entre la administración de la droga y el desarrollo de las lesiones (Crist y cols., 1988).

Los perros parecen ser los animales más sensibles de las especies investigadas. Se han encontrado lesiones en cartílagos articulares en cachorros de 3-4 meses con dosis de 5, 15 o 25 mg de enrofloxacin/kg/día, 20 mg norfloxacin/kg/día o 30 mg ciprofloxacina/kg/día (Anonymus, 1991; Crist y cols., 1988). En gatos se han descrito anomalías en cartílagos con dosis de 25 mg/kg/día pero no con dosis de 15 mg/kg/día (Anonymus, 1991).

En estudios realizados con ratas son necesarias dosis comparativamente más altas para crear lesiones equivalentes a las del perro (Crist y cols., 1988).

Han aparecido artralgias y mialgias en pacientes tratados con ácido nalidíxico (Bailey y cols., 1972), norfloxacin (Bailey y cols., 1983), ciprofloxacina (Ball, 1989), ofloxacina (Bloomer y cols., 1986), y pefloxacina (Halkin, 1988). En 2 pacientes aparecieron inflamaciones articulares reversibles y tendinitis con norfloxacin.

La administración de pefloxacina u ofloxacina produjo inflamación del tendón de Aquiles, y en 3 casos llegó a rotura del tendón (Ribard y cols., 1992); también ha aparecido esta tendinitis en 5 de 22 pacientes sometidos a diálisis que tomaban pefloxacina (Rose y cols., 1990).

Se han visto artropatías en un estudio de 21 niños leucémicos tratados con norfloxacin como profiláctico (Cruciani y cols., 1989).

Como posible efecto dental se ha señalado la coloración verde de los dientes en neonatos tratados con ciprofloxacina (Lumgiganon y cols., 1991).

No se recomienda administrar fluorquinolonas en pacientes con el esqueleto en desarrollo por el potencial daño en cartílagos y

desarrollo de artropatías deformantes. Pero esta recomendación puede no ser cierta del todo, ya que aunque en animales se produzcan lesiones en cartílagos, puede ser que actúe en la especie humana de otra forma, como sugiere una experiencia realizada con pefloxacina (Pertuiset y cols., 1989).

En cuanto a anomalías hematológicas, el porcentaje de pacientes ha sido el 0,4-5,3 con leucopenia, eosinofilia, anemia y trombocitosis. La leucopenia suele ser ligera y no requiere generalmente el cese del tratamiento. Incluso en casos en los cuales aparece neutropenia severa, es reversible al cesar el tratamiento (Patoia y cols., 1987). Una ligera anemia puede aparecer en 0,4-0,6% de los casos tratados con ofloxacina y pefloxacina (Monk & Campoli-Richards, 1987), y trombocitosis en 0,06-0,6% de pacientes tratados con ciprofloxacina, pefloxacina y ofloxacina (Halkin, 1988). El mecanismo de estas anomalías es desconocido, pero la eosinofilia y leucopenia pueden producir reacciones de hipersensibilidad. No se han encontrado cambios en los test de coagulación y función plaquetaria en un estudio realizado en voluntarios tratados durante 7 días con ciprofloxacina (Ziemen y cols., 1988).

En cuanto a las anomalías en la función del hígado de pacientes tratados con fluorquinolonas, solo han aparecido en el 0,6-3,2%, con elevación de las transaminasas, que remiten con el cese del tratamiento.

Los daños oculares producidos en animales raramente se han visto en personas. Ratas y gatos tratados con pefloxacina y perros tratados con rosoxacina durante largos periodos desarrollaron cataratas subcapsulares (Ball, 1989). Gatos tratados con ácido nalidíxico presentaron alteraciones en la retina, pero no cuando tomaron norfloxacina o ciprofloxacina (Corrado y cols., 1987). La inyección de ciprofloxacina directamente en el humor vítreo de conejos produjo una toxicidad retinal dependiente de la dosis; y una inyección en el humor acuoso produjo una toxicidad en el corneal dependiente de la dosis (Stevens y cols., 1991).

Pefloxacina y rosoxacina dadas en dosis muy altas durante meses pueden producir opacidad lenticular en el perro. La importancia clínica de estos hallazgos no está clara (Crist y cols., 1988).

Varias quinolonas han producido reacciones de fotosensibilidad: ácido nalidíxico (Boisvert & Barbeau, 1981), pefloxacin (Halkin, 1988), norfloxacin (Shelley & Shelley, 1988), ciprofloxacina (Ball, 1989), lomefloxacina (Rizk, 1992), y fleroxacin (Bowie y cols., 1989). Pero de estas quinolonas estas reacciones parecen ocurrir con mayor frecuencia en pefloxacin, lomefloxacina y fleroxacin.

Las reacciones dérmicas a fluorquinolonas son infrecuentes; se han visto en un 0,4-2,25 de pacientes. Lo más frecuente ha sido, erupciones con prurito. Estas lesiones cesaron tras el cese de la administración.

Su uso en reptiles puede producir en el punto de la inyección dolor local e inflamación, aunque de forma transitoria (Prezant y cols., 1994). En estos animales hasta el momento, no se ha estudiado el potencial efecto tóxico que pudiera tener.

En el campo de estudios teratogénicos, norfloxacin no produjo malformaciones en la descendencia de ratones, ratas o conejos, pero en dosis muy altas que produjeron concentraciones plasmáticas más altas que las alcanzadas en humana, produjo muerte fetal en monos (Corrado y cols., 1987). Ciprofloxacina no parece producir efectos teratogénicos en ratones, ratas y conejos pero produjo abortos en esta última especie (Campoli-Richard y cols., 1988). Ofloxacina produjo también muerte fetal en conejos (Takayama y cols., 1986). En macacos temafloxacina produjo muerte fetal pero no malformaciones (Tarantal y cols., 1990). Y en ratas tras la exposición de ofloxacina en el útero se produjeron anomalías esqueléticas dependientes de la dosis, aunque en otros estudios no aparecieron, así como tampoco en conejos (Takayama y cols., 1986).

El uso de fluorquinolonas durante el embarazo no es frecuente. En un estudio realizado en 39 pacientes que recibieron durante el embarazo ofloxacina, en 6 casos presentaron: 4 fetos con malformaciones congénitas y 2 abortos espontáneos, no pudiéndose saber si hubo relación entre el tratamiento y los problemas ocasionados (Jüngst & Mohr, 1988). La seguridad en el uso de fluorquinolonas en embarazadas no ha sido suficientemente estudiada.

En relación a aspectos de seguridad de cara al consumidor se señala que tras la administración de norfloxacin por vía intramuscular a

vacuno de 10 mg/kg las concentraciones en hígado fueron de 50-100 ng/g tras 72-120 horas después de la administración; en cerdos tras la administración intramuscular de 8 mg/kg una vez al día durante 4 días el compuesto padre y el metabolito persistieron durante 12 días en riñón e hígado a concentraciones superiores 0.015 ng/g (Anadón y cols., 1995).

2.1.7.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

El uso de fluorquinolonas orales en medicina humana se está incrementando. La ingestión de alimentos en general no parece reducir la biodisponibilidad oral de las fluorquinolonas. La concentración máxima tarda ligeramente mas en alcanzarse con el alimento, pero no cambia el AUC (área bajo la curva) (Frost y cols., 1989).

La mayoría de los alimentos, entre los cuales se encuentra la leche, no afectan a la absorción (Frost y cols., 1989). Pero si la leche o derivados lácteos se toman en ayunas puede reducirse la absorción de ciprofloxacina entre 30 y 36% (Neuvonen y cols., 1991).

Pretratamientos con ranitidina (antiulceroso), no tienen efecto en la absorción oral de ciprofloxacina, ofloxacina, lomefloxacina (Nix y cols., 1989) pero sí en la biodisponibilidad oral de enoxacina que se altera en un 40% (Grasela y cols., 1989).

Según datos únicamente documentados en estudios realizados en humanos, la absorción oral de fluorquinolonas desciende de forma importante en presencia de antiácidos que contengan magnesio y aluminio (Nix y cols., 1989b).

La administración de antiácidos con calcio y aluminio decrecen el máximo de concentración de ciprofloxacina de 1.7 a 0.1 µg/ml tras una dosis de 500 mg de ciprofloxacina (Höffken y cols., 1985a,b).

Algo similar sucede con norfloxacina y antiácidos (Nix y cols., 1990). Cuando se administró 30 ml de hidróxido de aluminio y calcio 5 minutos antes de una tableta de 400 mg de norfloxacina la biodisponibilidad se redujo mas del 90%. Si se administra 2 horas antes de norfloxacina la biodisponibilidad se reducía en un 20%. Si se administra carbonato cálcico 5 minutos antes de norfloxacina su absorción se reduce el 63% (Nix y cols., 1990). Otros estudios confirman

la relación de la excreción urinaria de norfloxacin con la administración de hidróxido de aluminio y magnesio pero no con salicilato de bismuto (Campbell y cols., 1992).

Para el caso de enoxacin y antiácidos de hidróxido de aluminio y magnesio se administró 30 ml de antiácidos 2 y 0.5 horas antes de una dosis de 400 mg de enoxacin y la biodisponibilidad fue del 49 y 73% respectivamente (Grasela y cols., 1989).

Pero en el caso de ofloxacin los resultados son conflictivos (Flor y cols., 1990) respecto al hidróxido de aluminio y calcio. Los resultados obtenidos sugieren que ofloxacin interacciona con hidróxido de aluminio y calcio pero en menor manera con ciprofloxacina, norfloxacin y enoxacin.

Para lomefloxacina el administrar hidróxido de aluminio y calcio 2 ó 4 horas antes de ella disminuyó la biodisponibilidad 20 y 10% respectivamente (Foster & Blouin, 1989). Un segundo estudio confirmó la interacción y demostró que la disminución en la absorción se debió a un incremento en el pH del contenido gástrico (Lebsack y cols., 1992).

La absorción de temafloxacina no parece ser afectada por la administración concomitante de cimetidina; sin embargo se producen reducciones pequeñas (18-19%) en el aclaramiento renal y total (Sörgel y cols., 1992a).

Si se administra sulfato ferroso con ciprofloxacina disminuye en el 64% la absorción de ciprofloxacina (Polk y cols., 1989). En el caso de ofloxacin y norfloxacin la disminución es del 10,9% y 50% respectivamente para la biodisponibilidad de ofloxacin (Akerle & Ikhamafe, 1991) y excreción urinaria de norfloxacin (Campbell y cols., 1992). Muchos complejos vitamínicos contienen iones metálicos que podrían teóricamente influir sobre las fluorquinolonas; tal es el caso de preparados de cinc que reducen la biodisponibilidad de ciprofloxacina el 24% (Polk y cols., 1989) y el 14% de la excreción urinaria de norfloxacin (Campbell y cols., 1992).

Enoxacin fue la primera quinolona que se descubrió que incrementaba la concentración de teofilina y eso llevaba a producir reacciones adversas. La disminución del aclaramiento de teofilina variaba entre 50 a 74% (Sörgel y cols., 1992b). Algunas reacciones

adversas en pacientes tratados con enoxacina y teofilina son: náuseas y alguna alteración a nivel de SNC.

Ciprofloxacina y pefloxacina también alteran el aclaramiento de teofilina pero en menor grado que para enoxacina. Ciprofloxacina reduce el aclaramiento de teofilina el 30% y pefloxacina 29% (Wijnands y cols., 1986).

Norfloxacina, lomefloxacina y ofloxacina parecen tener mínimos o no tener efecto en el aclaramiento de teofilina. Para norfloxacina en 3 estudios diferentes la reducción del aclaramiento fue de 7, 11 y 15% (Sano y cols., 1988). Ofloxacina no manifestó ningún efecto en el aclaramiento de teofilina en 2 estudios (Sano y cols., 1988), pero en otro obtuvieron el 12% de reducción (Gregoire y cols., 1987).

Las mismas quinolonas que reducen el metabolismo de teofilina también reducen el metabolismo de cafeína. La cafeína sufre transformaciones metabólicas que involucran el mismo sistema enzimático que utiliza el metabolismo de teofilina. La administración de enoxacina disminuye el aclaramiento de cafeína aproximadamente el 78-79% (Peloquin y cols., 1989). Pero esta interacción parece dependiente de la dosis puesto que dosis de 100, 200 y 400 mg, 2 veces al día reducen el aclaramiento 58, 64 y 78% respectivamente (Harder y cols., 1988). Y dosis bajas (unos 100 mg/2 veces al día) reducen el aclaramiento de cafeína tan solo el 14% (Harder y cols., 1989). Los efectos adversos más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal y de SNC (Peloquin y cols., 1989).

Enoxacina reduce el aclaramiento del R-enantiómero de warfarina el 31% pero no el S-enantiómero (Toon y cols., 1987), y el efecto anticoagulante de la warfarina se incrementa con la administración concomitante de ofloxacina.

En el caso de ciprofloxacina no prolonga el tiempo de protrombina en pacientes estabilizados con warfarinas (Bianco y cols., 1992). De forma similar norfloxacina no altera la farmacocinética de warfarina o tiempo de protrombina en sujetos sanos (Rocci y cols., 1990).

Existen casos en los que las fluorquinolonas han causado un incremento en la concentración de ciclosporina y acrecentado la nefrotoxicidad de ciclosporina (Elton & Taylor, 1988).

Probenecid inhibe la secreción tubular y como las fluorquinolonas poseen un aclaramiento renal superior al aclaramiento de creatinina sugiere que se elimina por secreción tubular. Por eso probenecid reduce el aclaramiento total y renal de fluorquinolonas (Davies & Maesen, 1989). En un estudio realizado por Weidekamm y cols (1987) no se detectó interacción entre fleroxacin y probenecid, pero se incrementó el AUC un 26%. Ciprofloxacina manifestó una reducción significativa en el aclaramiento renal cuando se administró en combinación con probenecid, pero no hubo cambios significativos en el aclaramiento total (Davies & Maesen, 1989).

Algunas de las quinolonas disponibles presentan una pobre actividad frente a bacterias anaerobias y deben combinarse con agentes anaeróbicos. Suelen administrarse ciprofloxacina, ofloxacina, enoxacin o fleroxacin combinadas con clindamicina y metronidazol (Boeckh y cols., 1990). No se han detectado interacciones farmacocinéticas entre estos agentes. Metronidazol y sus metabolitos pueden causar neurotoxicidad, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Se han dado casos de combinaciones de ciprofloxacina/metronidazol y pefloxacina /metronidazol en los cuales se han presentado síntomas de neurotoxicidad, incluyendo convulsiones, movimientos involuntarios, confusión, desorientación y dificultad para el habla (Lucet y cols., 1988).

En un estudio realizado ciprofloxacina no afecta a la disposición de azlocilina (Barriere y cols., 1990), sin embargo el aclaramiento total, renal, no renal y volumen de distribución en estado estacionario de ciprofloxacina se vio disminuido. El aclaramiento total de ciprofloxacina se redujo el 35% y fue probablemente debido a la competición con azlocilina en la secreción renal tubular. El mecanismo que hace disminuir el aclaramiento no renal no ha sido determinado.

La actividad de las fluorquinolonas es antagonizada por agentes que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas y ARN tales como cloranfenicol y rifampicina respectivamente (Vancutsem y cols., 1990).

Cuando se ha administrado enrofloxacin junto con coccidiostáticos, amebostáticos o, incluso junto con la vacuna de New Castle en aves, no se han observado interacciones ni alteraciones en la respuesta inmune (Bauditz, 1992b).

2.1.8.- FARMACOCINETICA

La absorción oral de las fluorquinolonas dependen de los aspectos específicos de cada compuesto, así ofloxacin se absorbe mejor que ciprofloxacina, pefloxacina o enoxacin; y todos ellos se absorben mejor que la norfloxacina (Lode y cols., 1987a; Neu, 1988) con una biodisponibilidad oral de norfloxacina en perros del 35% (Brown y cols., 1990). Ciprofloxacina se absorbe en duodeno y yeyuno cuando se administra por vía oral a animales monogástricos. La biodisponibilidad es más baja en rumiantes aunque no existen datos concretos que demuestren este hecho. El alimento generalmente reduce la absorción oral de fluorquinolonas. La biodisponibilidad por vía parenteral es del 100% para todas las fluorquinolonas y en todas las especies incluidas, prerumiantes y rumiantes (Giles y cols., 1991).

La distribución de fluorquinolonas es muy buena a todos los tejidos en virtud de sus propiedades fisicoquímicas. La unión a proteínas plasmáticas varía, siendo el grado de unión a proteínas plasmáticas menor en las más nuevas quinolonas.

El volumen de distribución de las fluorquinolonas es alto: 2-3 l/Kg para danofloxacina en el ganado vacuno (Giles y cols., 1991), 3.45 ± 0.72 l/Kg para ciprofloxacina en caballos (Dowling y cols., 1995), 1.47 l/Kg para norfloxacina en perros (Brown y cols., 1990). En muchas especies es tres veces mayor que para la mayoría de antibióticos β -lactámicos y aminoglicósidos y probablemente representa un secuestro de la droga en diversos tejidos.

Altas concentraciones de fluorquinolonas se logran en saliva, secreción nasal y epitelio bronquial (Neu, 1988) aunque las concentraciones logradas no son mucho más altas que las plasmáticas. Las concentraciones de ciprofloxacina en semen fueron la mitad de las concentraciones logradas en plasma al poco tiempo de la administración, pero fueron 10 veces más altas a las 12 y 24 horas tras la dosificación (Darhoff & Weidner, 1984). La penetración de enoxacin en miometrio, cervix y trompas de Falopio es buena y ha sido descrita en el hombre (Bates & Elder, 1988). La relación de concentraciones de ciprofloxacina, pefloxacina y ofloxacin en fluido amniótico en comparación a la de plasma osciló de 0,35 a 0,5 entre 2-6 horas tras la

administración. El paso transplacentario en conejos es diferente según la quinolona administrada en el caso de ciprofloxacina pasa mucho menos que enrofloxacin (Aramayona y cols., 1994). Norfloxacina alcanza concentraciones cuarenta veces más altas en leche que las correspondientes en suero en ovejas (Soback y cols., 1994). La penetración en sistema nervioso central es buena, y en humor vítreo es del 20% (Barza, 1991).

El metabolismo de las fluorquinolonas es muy variable pero en general es extenso. La fase I es generalmente una fase de hidroxilación y oxidación a oxoquinolonas. Ofloxacina no se metaboliza, mientras pefloxacina es extensamente metabolizada. El ácido nalidíxico se hidroliza y posteriormente se conjuga con el ácido glucurónico. Pefloxacina es N-dealkilado a norfloxacina. Otras vías metabólicas importantes incluyen la oxidación en el anillo piperazínico a oxo metabolitos (Nix & Schentag, 1988), metabolitos mayoritarios de ciprofloxacina, enoxacina y norfloxacina (Anadón y cols., 1995), la glucorinización sucede con bastante frecuencia, fundamentalmente en el ácido carboxílico en posición 3. Los metabolitos oxidados tienen algún tipo de actividad antibacteriana (Küng y cols., 1993a,b; Prescott & Yielding, 1990) mientras los conjugados glucurónicos han perdido toda su actividad (Nix & Schentag, 1988). Otras vías metabólicas incluyen sulfoxidación y acetilación.

Tras la administración endovenosa de ciprofloxacina la mitad de la dosis administrada se elimina por heces y la otra mitad por orina; tras la administración oral, mas del 90% se elimina por heces (Nix & Schentag, 1988). Los conjugados glucurónicos de fluorquinolonas pueden escretarse por orina o bilis dependiendo de la quinolona y de la especie (Nix & Schentag, 1988). Existen datos que indican que la circulación enterohepática puede suceder, principalmente por la acción de las β -glucuronidasas en el tracto gastrointestinal que pueden liberar el compuesto padre o metabolitos activos. Otros estudios sugieren que la ciprofloxacina puede eliminarse por eliminación transeptelial activa en la luz del intestino (Ramon y cols., 1994; Wolfson & Hooper, 1991).

La excreción renal de las fluorquinolonas es variable aunque la filtración glomerular de la fracción libre sucede para todas las quinolonas. Secreción tubular activa sucede de forma variable (Drusano

y cols., 1986). La excreción renal es del 60% en 24 horas en muchas especies pero solo del 30-40% en perros (Abadía y cols., 1994), y del 30-40% para norfloxacin. En animales sanos el tiempo de vida media varia de 3-6 horas, específicamente es de 3,5-4,5 horas para danofloxacin (IM, SC, o IV) en vacuno (Grimshaw y cols., 1990; Giles y cols., 1991), 2-4 horas para ciprofloxacina en perros (Abadía y cols., 1994) y caballos (Dowling y cols., 1995), 3.6 horas para norfloxacin en perros (Brown y cols., 1990).

Las principales características farmacocinéticas de algunas fluorquinolonas representativas en la especie humana son:

Ofloxacin es el prototipo de fluorquinolona eliminada por vía renal, disponible en forma oral e intravenosa (Wolfson & Hooper, 1985).

Verho y cols (1985) evaluaron en un estudio la farmacocinética oral tras la administración de una dosis única de 100, 300 y 600 mg. La concentración máxima en suero fue de 1, 3,4 y 6,9 µg/ml respectivamente. La absorción fue rápida, alcanzándose la concentración máxima antes de 1 hora.

El tiempo de vida media varía entre 5,6 y 6,4 horas. La recuperación urinaria varía entre 75 y 81%.

Lode y cols (1987b) estudiaron la farmacocinética de ofloxacin tras la administración oral e intravenosa de una dosis única de 22, 50, 100 y 200 mg (IV) y 200 y 400 mg (oral). Los AUCs en suero se incrementaron con la dosis de forma lineal en el rango estudiado. Los volúmenes de distribución fueron grandes, entre 1,2 y 1,5 l/kg. El aclaramiento total varió entre 0,20 y 0,24 l/kg/h. La unión a proteínas plasmáticas fue de 25%±2,5%, independiente de la concentración en un rango de 0,57 a 2,1 µg/ml.

Ofloxacin es menos biotransformada que otras quinolonas. Los principales metabolitos formados son desmetilofloxacin y N-óxido-ofloxacin. No hay diferencias en el metabolismo entre la administración oral y parenteral.

Temafloxacin es una nueva fluorquinolona, eliminada por vía renal, con un tiempo de vida media de 7-8 h. y una rápida absorción gastrointestinal. Estas características, la hacen ideal, para la administración oral cada 12 ó 24 horas. Sin embargo, ha sido

cuestionada su utilización tras unos trabajos que indicaban la producción de un síndrome hemolítico (Karabalut & Drusano, 1993).

Temafloroxacina es menos soluble en lípidos, y por ello atraviesan pobremente la barrera hematoencefálica, reduciendo con ello la probabilidad de efectos adversos en el SNC.

Su absorción gastrointestinal es muy alta y su biodisponibilidad fue aproximadamente del 93%, no siendo su absorción muy afectada por el alimento (Granneman y cols., 1991). El pico de concentración máxima se alcanza a las 2-3 horas.

Tiene una buena distribución y penetración tisular, siendo su solubilidad y unión a proteínas plasmáticas baja (26%). A pesar de su baja solubilidad lipídica temafloroxacina se distribuye mucho en fluidos y tejidos; se alcanzan niveles más altos en mucosa bronquial (14,9 µg/g, tras 600 mg/12 h.), orina y tejidos prostáticos (3,86 µg/g tras 400 mg/12 h.) (Fornara y cols., 1990) que en plasma. Además existen altas concentraciones intracelulares (79,2 µg/g en macrófagos alveolares), altas concentraciones en el pulmón (35,8 µg/g) (Sörgel, 1990) tras la administración de dosis de 600 mg/12 h.

La mayor ruta de eliminación para temafloroxacina es la vía renal, principalmente por filtración glomerular, jugando tan solo un pequeño papel la secreción tubular. La distribución del aclaramiento renal entre filtración glomerular y secreción tubular, es diferente que para ciprofloxacina, en la cual predomina la secreción tubular sobre la filtración glomerular. Aproximadamente el 60% de la dosis de temafloroxacina se recupera sin cambios en orina (Granneman y cols., 1991). La recuperación urinaria de los metabolitos es aproximadamente el 6% de la dosis y la excrección biliar de temafloroxacina y sus metabolitos <2-3% de la dosis. El aclaramiento de temafloroxacina es cercano al aclaramiento de creatinina y por ello en casos de pacientes con aclaramiento de creatinina <40 ml/kg la dosis de temafloroxacina debería reducirse a la mitad.

El volumen de distribución está situado entre 1,53 y 1,83 l/kg (Granneman y cols., 1991). El metabolismo hepático es tan solo el 1-2% de la dosis endovenosa administrada. Solo el 1% de la dosis administrada se recuperó en orina como oxometabolito.

En general, la penetración de temafloxacin en fluidos corporales (secreciones nasales, saliva y sudor) es mejor que para ciprofloxacina.

Lomefloxacina es una fluorquinolona cuya excrección es mayoritariamente por vía renal, sin embargo su absorción y distribución no se ve alterada cuando existen cambios en la función renal (Karabalut & Drusano, 1993). Tampoco se ve afectada la farmacocinética por la hemodiálisis (Blum y cols., 1990).

Lomefloxacina es rápidamente absorbida tras una dosis oral de 400 mg, alcanzándose una concentración máxima de 4,5-5,3 µg/ml a las 0,9-1,75 horas de la administración (Blum y cols., 1990).

En otro estudio realizado se administraron dosis orales de 100, 200, 400, 600 y 800 mg a 40 voluntarios (Morrison y cols., 1988). Las concentraciones máximas alcanzadas en plasma fueron 1,0 µg/ml para la dosis de 100 mg a 6,76 µg/ml para la de 800 mg aproximadamente una hora tras la administración. El tiempo de vida media encontrado fue entre 7 y 8 horas para todas las dosis administradas. Las concentraciones en orina encontradas entre las 24 y 32 h. fueron de 9,4 µg/ml para 100 mg de dosis hasta 111,3 µg/ml para la dosis de 800 mg.

Mant (1992) en su estudio de 6 regímenes de dosificación diferentes (200 mg/24h, 400 mg/24h, 400 mg/12h, 600 mg/12h y 800 mg/24h) durante 7 días encontró que el aclaramiento plasmático fue aproximadamente 219 ml/min y el renal fue el 65% del plasmático. En este estudio lomefloxacina fue bien tolerada en los seis protocolos de administración. Dada la buena tolerancia presentada por el producto en un amplio rango de dosis el ajuste de la dosis parece no ser necesario mas que en casos de pacientes con aclaramiento de creatinina inferiores a 40 ml/min (Karabalut & Drusano, 1993).

Lebrec y cols (1992) comentan en un trabajo realizado que la farmacocinética de lomefloxacina en 12 pacientes con fallo hepático (cirrosis documentada histológicamente) no se ve afectada y los cambios observados en el aclaramiento pueden ser debidos a alteraciones de la función renal asociados a la cirrosis. Concluyen dicho trabajo sugiriendo que no parece ser necesario el ajuste de la dosis en pacientes con fallos hepáticos.

Pefloxacin es principalmente excretada por hígado y difiere de norfloxacin en la adición de un grupo metilo en la posición 4 del grupo piperazínico en posición 7. Esta pequeña diferencia en su estructura lleva a alterar el tiempo de vida media y la eliminación renal. De tal manera, que la extracción hepática y biotransformación dominan el proceso de aclaramiento.

Barre y cols (1984) estudiaron la farmacocinética de pefloxacin tras la administración oral de una dosis única. La concentración máxima fue aproximadamente 1,5 µg/ml para una dosis de 200 mg, 3,2 µg/ml para una dosis de 400 mg, 5,5 µg/ml para una dosis de 600 mg y 7,0 µg/ml cuando la dosis fue 800 mg y se produjo entre 1 y 2 h. tras la administración de la dosis. La recuperación urinaria fue entre el 11 y 17% de la dosis y el aclaramiento renal varió entre 12,9-21,9 ml/min dependiendo de la dosis. El aclaramiento total fue 111 ml/min (600 mg de dosis) a 135 ml/min (200 mg de dosis). El aclaramiento no renal fue la mayor parte del aclaramiento total.

En un estudio endovenoso a diferentes dosis Barre y cols, (1984) indicaron que el tiempo de vida media iba desde 9,7 h (200 mg de dosis) hasta 13,8 h (800 mg de dosis). El aclaramiento total varió entre 105 ml/min (800 mg) hasta 156 ml/min (200 mg). Los AUCs no se vieron influenciados por la dosis, y aunque la medida se incrementó en mayor proporción que la dosis, este incremento no fue estadísticamente significativo.

Montay y cols (1984) examinaron los principales metabolitos en plasma, orina y bilis después de la administración de pefloxacin a voluntarios. Los mayores metabolitos en suero fueron N-oxido-pefloxacin y N-desmetilpefloxacin (norfloxacin). Y las concentraciones de pefloxacin en bilis fueron de 10 a 20 µg/ml entre las 2 y 12 h. tras la administración de 800 mg de pefloxacin.

Se ha estudiado la penetración de pefloxacin en el líquido cefalorraquídeo en presencia y ausencia de inflamación de las meninges. Down y cols (1986) examinaron un grupo de 9 personas con hidrocefalia y tras obtener muestras de plasma y líquido cefalorraquídeo durante las 48 horas que siguieron a la infusión de pefloxacin encontraron que la concentración máxima fue 8,54 µg/ml en plasma y 2,97 µg/ml en líquido cefalorraquídeo. La concentración máxima en

líquido cefalorraquídeo se produjo a las 5,44 horas de la administración del fármaco.

Montay y cols (1985) examinaron la disposición de pefloxacin tras una infusión endovenosa de 8 mg/kg en 15 pacientes con varios grados de fallo renal. No encontraron diferencias de distribución o eliminación del fármaco entre los pacientes con fallo renal ligero o grave, y los valores farmacocinéticos fueron similares a los encontrados para sujetos sanos, no habiendo acumulación de metabolito N-desmethyl (norfloxacin).

Norfloxacin fue la primera quinolona disponible para uso clínico en USA y está comercializada solo como formulación oral.

Swanson y cols (1983) estudiaron la disposición de norfloxacin en un estudio del fármaco a diferentes dosis desde 200 a 1600 mg. La concentración máxima alcanzada en suero se incrementó linealmente con la dosis desde $0,75 \pm 0,2$ µg/ml (200 mg) a $3,87 \pm 1,3$ µg/ml (1600 mg). El tiempo empleado para alcanzar la concentración máxima también se incrementó con el aumento de la dosis. La unión a proteínas plasmáticas fue baja (14%). La biotransformación hepática de norfloxacin se produce por modificaciones del anillo piperázinico. Los metabolitos que en mayor proporción se recuperan en orina son los derivados oxo y etilendiamida, aunque en suero no se detectaron ni cuando la dosis fue de 1600 mg.

Norfloxacin es aclarada por vía renal y hepática. En pacientes con función renal alterada según Hugues y cols (1984) el tiempo de vida media se aumentó de 3,14 h en pacientes sanos a 8,87 h, incrementándose el AUC de 6,55 a 18,32 µg. h/ml. Según Fillastre y cols (1984) el tiempo de vida media de norfloxacin en pacientes con hemodialisis fue 7,9 h. y por tanto no se vio alterado. También se estudió la posible alteración de la disposición de norfloxacin en pacientes con alteraciones hepáticas pero no se encontraron cambios en el tiempo de vida media o AUC. (Eandi y cols., 1983).

Ciprofloxacin, como norfloxacin, es aclarada por mecanismos renales y no renales. Este fármaco está disponible en forma oral y parenteral. Su estructura es similar a las fluorquinolonas mencionadas hasta ahora, diferenciándose en un anillo ciclopropano que reemplaza al grupo etílico en posición N-1.

Tartaglione y cols (1986) desarrollaron un estudio de dosis orales únicas (250 hasta 1.000 mg). Las concentraciones máximas fueron 0,76; 1,6; 2,54 y 3,38 µg/ml para dosis de 250, 500, 750 y 1.000 mg respectivamente. La absorción fue rápida pero prolongada desde 1,1 h para 250 mg a 1,8 h. para 1.000 mg. Las concentraciones máximas y AUCs se incrementaron proporcionalmente con la dosis. El tiempo de vida media varió desde 4,1 h (para 250 y 500 mg) a 6,3 y 6,9 h. para las dosis más altas. El aclaramiento varió en un rango desde 316 ml/min (1.000 mg) a 477 ml/min (500 mg).

El aclaramiento de ciprofloxacina por mecanismos no renales es 1/3 a 1/2 del aclaramiento total. Los metabolitos formados son 4, cuya actividad microbiológica es limitada, aproximadamente 1/4-1/2 de la actividad de ciprofloxacina. El metabolismo se produce por alteraciones en la cadena piperazínica.

La unión a proteínas plasmáticas varía entre el 16-28%, independiente de la concentración y pH (Joos y cols., 1985), aunque otros autores han señalado valores del 40% usando técnicas de ultracentrifugación (Höffken y cols., 1985b).

Se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con varios grados de disfunción renal. Se hizo un estudio en pacientes sometidos a hemodialisis y sanos, observando que el tiempo de vida media en voluntarios era $5,2 \pm 0,7$ h, mientras que en los pacientes sometidos a hemodialisis el tiempo de vida media fue $6,9 \pm 2,9$ h entre dialisis (Forrest y cols., 1988). Tras estos resultados se recomendó una reducción de la dosis de 1/3 para pacientes con aclaramiento de creatinina de 20-30 ml/min/1,73 m² o menores.

También se han realizado estudios en pacientes con las funciones hepáticas alteradas. Drusano y cols (1987) administró 500 mg a pacientes con cirrosis, no encontrando alteraciones en la disposición del fármaco, basadas en la disfunción hepática. Pero todavía existen pocos estudios al respecto, de igual forma que existe un gran vacío bibliográfico de estudios en pacientes con disfunciones hepáticas y renales (Karabalut & Drusano, 1993).

Enoxacina se diferencia de norfloxacina en la sustitución de un N por un C en la posición 8 del anillo quinolónico.

Wolf y cols (1984) estudiaron enoxacina, a dosis únicas y múltiples en un grupo de voluntarios. Las dosis múltiples fueron 400, 600 y 800 mg/12 h durante 2 semanas por vía oral. Los valores de concentración máxima se alcanzaron en suero rápidamente (1,4-1,7 h.) pero no se incrementaron linealmente con la dosis. Los AUCs tampoco se incrementaron linealmente con la dosis ($18,47 \pm 4,68$ para 400 mg; $27,30 \pm 6,40$ para 600 mg y $26,99 \pm 12,89$ para una dosis de 800 mg). Los tiempos de vida media oscilaron entre 4,9 y 5,4 h.

En otro estudio realizado por Chang y cols (1988) administrando enoxacina oral o intravenosamente confirmaron la no linealidad de las dosis múltiples. En el estudio endovenoso el tiempo de vida media fue 3,28 h. para una dosis de 200 mg y 4,68 h. para 800 mg. Otros investigadores han señalado tiempos de vida más largos (Wise y cols., 1986).

El aclaramiento total fue 9,25 y 6,85 ml/min/kg respectivamente y el aclaramiento renal fue aproximadamente el 55% del total, indicando la existencia de secreción tubular. Aproximadamente el 50% de la dosis administrada fue recuperada en orina como enoxacina, también se encontró oxometabolito, que supuso el 16% para la dosis de 200 mg y el 11% para la de 800 mg.

La biodisponibilidad oral de enoxacina fue alta (87 a 11%), e independiente de la dosis.

La unión a proteínas plasmáticas fue el 48% para una dosis de 400 mg y el 54% para 600 mg.

Al igual que las demás fluorquinolonas penetra bien en tejidos (Wise y cols., 1986).

También se ha evaluado para esta quinolona el efecto de la disfunción renal en su disposición. En un estudio realizado por Nix y cols (1988), tras administrar 400 mg a 28 pacientes con varios tipos de disfunción, encontraron que los volúmenes de distribución y concentraciones máximas fueron independientes de la función renal. El aclaramiento total y renal y tiempo de vida media variaron con el aumento de la disfunción renal. La disminución máxima en el aclaramiento fue de 58% y el tiempo de vida media se incrementó de 4,9 a 10,5 h. Los autores concluyeron que las dosis a pacientes con

aclaramiento de creatinina 30 ml/min o menores debían ser reducidas a la mitad.

Fleroxacina, es una quinolona trifluorada, con aclaramiento renal y no renal.

En un estudio realizado por Weidekamm y cols (1987) examinaron la farmacocinética de dosis orales únicas: 200, 400 y 800 mg, una dosis endovenosa de 100 mg administrada por infusión durante 20 minutos y dosis orales múltiples de 800 y 1200 mg/24 h. durante 10 días. El tiempo de vida media fue $8,6 \pm 1,3$ h. (dosis de 100 mg IV) a $11,8 \pm 2,8$ h (1200 mg orales).

El volumen de distribución fue grande, con un aclaramiento renal que representa un poco más del 60% del aclaramiento total. La unión a proteínas plasmáticas fue del 23% y la recuperabilidad en orina del 50-60% de la dosis, siendo del 6,5 al 11% de la dosis sus principales metabolitos, N-desmetil y N-oxido-metabolitos. Probablemente la secreción tubular tiene menor importancia que el mecanismo excretorio del fármaco, ya que la coadministración con probenecid no afecta a los parámetros que examinaron. El fármaco en el rango 200 a 800 mg se comportó de forma lineal. Las AUCs para las dosis oral e IV fueron similares, indicando la casi completa absorción oral.

Según otros estudios (Wise y cols., 1987) fleroxacina tiene una excelente penetración en tejidos inflamatorios, siendo el AUC para estos tejidos el $90\% \pm 6\%$ del AUC para suero.

Rufloxacina posee una estructura química muy similar a ofloxacina, y su diferencia estriba en un átomo de flúor en el anillo tiazilo.

Cesana y cols (1991), administraron a un grupo de voluntarios 300 mg el primer día y 150 mg los días siguientes, hasta un total de 6 días. Y un segundo grupo de voluntarios al cual se administró 400 mg el primer día y 200 mg los días siguientes, hasta un total de 5 días. La concentración máxima en suero tras la primera administración de fármaco fue de $2,77 \pm 0,35$ µg/ml (para el primer grupo) y $3,62 \pm 0,35$ µg/ml (para el segundo grupo), alcanzándose entre 2 y 4 horas tras la administración.

El volumen de distribución fue relativamente grande, 118 ± 8 y 136 ± 16 l para el primer y segundo grupo respectivamente, y el tiempo de vida media $39,5 \pm 2,4$ y $36 \pm 2,8$ h. respectivamente.

El aclaramiento de rufloxacin fue de 20 ml/min, que representa el 39% del aclaramiento total e indica que parte de fármaco sufre reabsorción tubular. Estudios preliminares parecen indicar que rufloxacin no interacciona con metilxantinas (Cesana y cols., 1991).

2.1.9.- USOS CLINICOS

ESPECIES ANIMALES

Se puede considerar que cada especie animal tiene una patología infecciosa característica susceptibles de ser tratadas con mayor o menor éxito con los antimicrobianos existentes en el mercado.

Las fluorquinolonas disponibles en el mercado varían de unos países a otros. En USA están aprobadas para su uso en animales enrofloxacin y sarafloxacin, de las cuales sólo la segunda es posible utilizarla en animales de producción. En otros países además está disponible marbofloxacin y danofloxacin y en España solo enrofloxacin, aunque posiblemente lo estará también marbofloxacin.

En terneros, son frecuentes las colibacilosis en animales jóvenes, durante los primeros días de vida. Se han realizado trabajos con flumequine, proporcionando resultados superiores a la utilización de amoxicilina (Espinase y cols., 1983). Danofloxacin ha sido muy útil en estudios de enfermedades respiratorias bovinas (Jackson y cols., 1990)

Danofloxacin en algunos estudios ha resultado eficaz frente a mycoplasmas aviares (Jordan y cols., 1993; Kempf y cols., 1992).

Sarafloxacin ha resultado útil para el tratamiento de colibacilosis en pollos y flumequine también puede ser eficaz frente a *E. coli* y para *Salmonella* y *Pasteurella* (Atef y cols., 1987).

En salmónidos durante los años 80 la furunculosis (*Aeromonas salmonicida*) era la primera causa de mortalidad bacteriana en salmonidos criados en agua dulce. Los antibióticos utilizados en aquella época eran tetraciclinas, cloranfenicol, sulfamidas y algunos furanos, pero los fracasos terapéuticos no eran raros debido a

resistencias. Mitchel y cols (1980) señalaron la utilidad de flumequine en estos casos.

Otro proceso infeccioso en peces susceptible de ser tratado con flumequine es el producido por *Yersinia ruckeri* (Archimbault & Ambroggi, 1987).

ESPECIE HUMANA

Las quinolonas de primera generación tenían limitado su uso al tratamiento de infecciones de vías urinarias bajas, como pielonefritis agudas o crónicas no complicadas y sin obstrucción de las vías urinarias; aunque su penetración en tejido prostático, permitía su utilización también en el tratamiento de prostatitis infecciosas agudas, a condición de que la instauración del tratamiento fuese precoz.

Las fluorquinolonas, sin embargo, permiten su utilización con éxito en un mayor número y tipo de patologías.

Las fluoquinolonas también se utilizan en el tratamiento de infecciones genitourinarias, incluyendo ciertas enfermedades de transmisión sexual (Randall y cols. 1991). Numerosos estudios han demostrado que todas las fluorquinolonas son tan eficaces como trimetoprim-sulfametoxazol o ampicilina en el tratamiento de infecciones no complicadas del tracto urinario (Wolfson & Hooper, 1989). Aunque para evitar la aparición de resistencias se deben reservar la utilización de fluorquinolonas para infecciones complicadas del tracto urinario producidas por microorganismos resistentes a otros antibióticos orales (Allais y cols., 1988). En estudios de infecciones urinarias complicadas presentan frecuentemente una mejor acción (Wolfson & Hooper, 1989). También son efectivas las nuevas fluorquinolonas frente a *N. gonorrhoeae* uretral, cervical y rectal, incluyendo las resistentes a penicilinas (Black y cols., 1989; Covino y cols., 1990). En casos de salpingitis gonocócica o artritis séptica responde también en la mayoría de los casos (Hooper & Wolfson, 1989a). En tratamientos de infecciones por *Chlamydia trachomatis genital*, solo ofloxacina y fleroxacina han sido efectivos, y solo cuando son administradas durante 7-10 días (Hooton y cols., 1990).

Las nuevas fluorquinolonas han demostrado también su eficacia frente a procesos gastrointestinales. En tratamientos de diarreas es más eficaz que trimetoprim-sulfametoxazol en cuanto a la gravedad y duración del proceso (Ericson y cols., 1987). Norfloxacin y ciprofloxacina son útiles en el tratamiento de procesos salmonelósicos (Rodríguez y cols., 1989), no produciendo alteraciones en la flora intestinal anaeróbica, apesar de su presencia en heces (Murray, 1989).

Se ha investigado su utilización como profiláctico en pacientes inmunodeprimidos. Norfloxacin, ciprofloxacina y ofloxacina han sido más útiles en pacientes con neutropenia que otros regímenes preventivos de infecciones gram negativos, aunque norfloxacin es menos efectivo que trimetoprim-sulfametoxazol en infecciones por gram positivos (Dekker y cols., 1987).

Los antibióticos de primera elección en problemas bronquíticos producidos por neumococos suelen ser los β -lactámicos, pero si la infección es debida a gram negativos las quinolonas son superiores a la mayoría de las cefalosporinas orales disponibles.

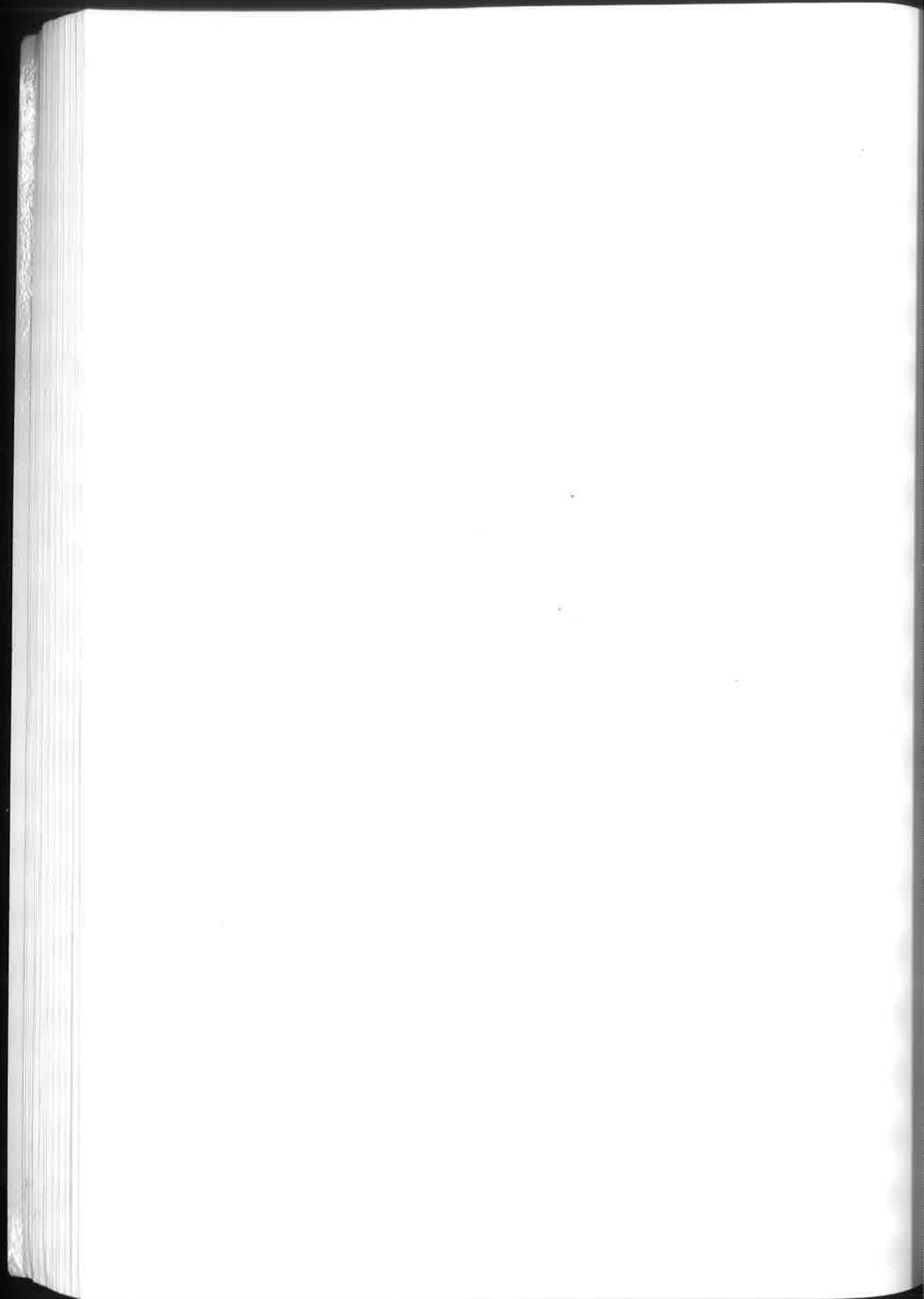
En el caso de neumonías, las quinolonas no son muy efectivas frente a *S. pneumoniae*. Sin embargo son efectivas frente a otros patógenos respiratorios como *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *klebsiella pneumonia*. Y también son efectivas frente a infecciones del tracto respiratorio bajo. En casos de pacientes con fibrosis quística a menudo hay colonizaciones por *P. aeruginosa*, que son tratadas con ciprofloxacina u ofloxacina (Grenier, 1989). Maesen y cols (1987) señalan la buena penetración tisular de estos compuestos en el lugar de acción, en este caso la membrana de la mucosa respiratoria, como se tipifica por las concentraciones existentes en esputo, así como la ausencia de desarrollo de resistencias durante el tratamiento.

El tratamiento frente a osteomielitis es difícil, resultando más apropiado eliminar los tejidos muertos antes de tratar con terapia parenteral durante 4-6 semanas y a menudo seguido de antibióticos orales durante largo tiempo. Las fluorquinolonas han sido usadas con éxito en estos casos (Etese-Carsenti y cols., 1989). Ciprofloxacina (Gentry & Rodríguez, 1990) y ofloxacina (Gentry & Rodríguez-Gomez, 1991) son útiles en el tratamiento de osteomielitis crónica.

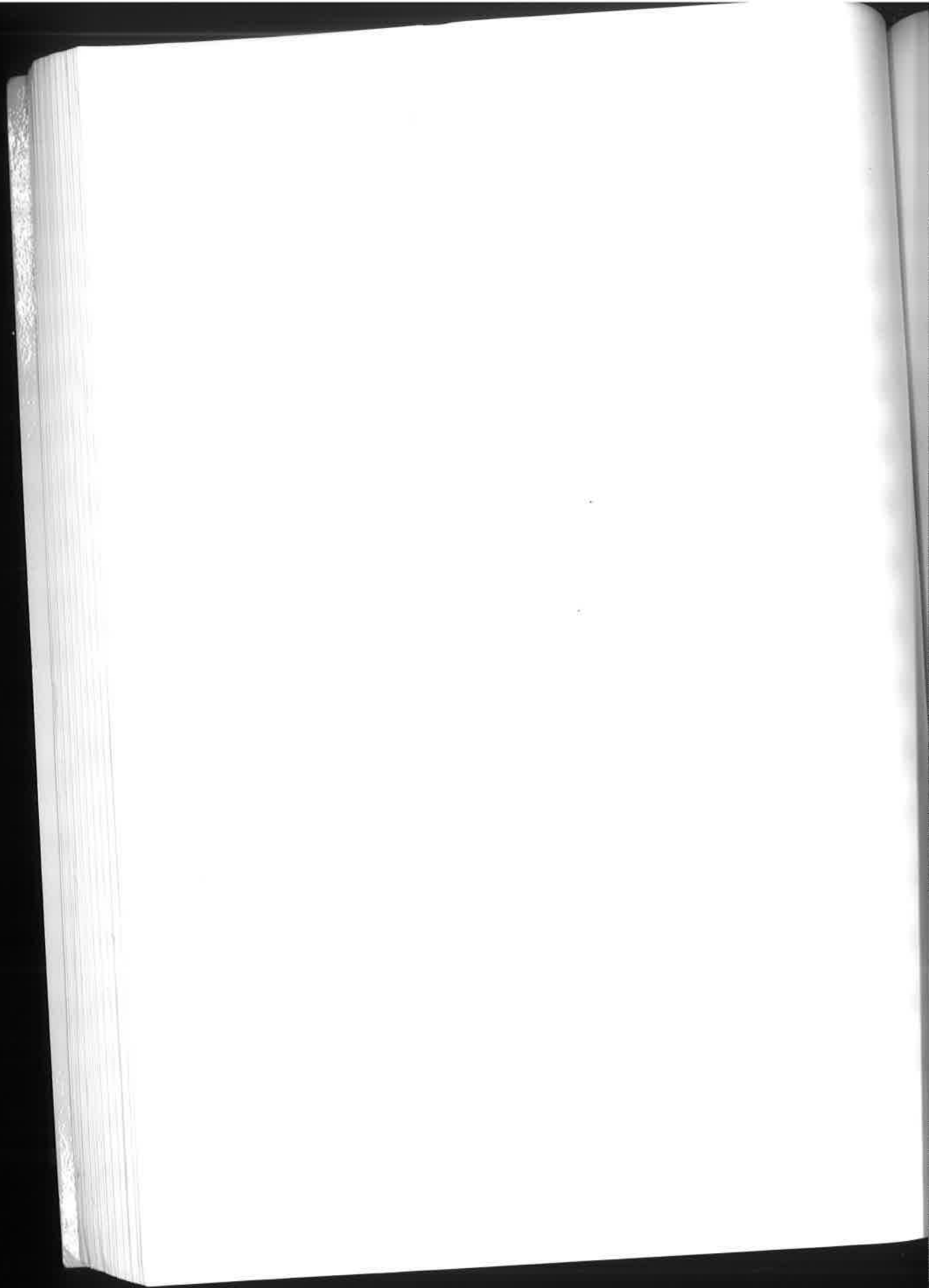
También ha sido utilizada con éxito en casos de brucelosis debido a la penetración de estos compuestos en los macrófagos. Los tratamientos suelen ser largos (6 a 8 semanas).

En casos de yersiniosis (infecciones intracelulares de las células linfoides) solo antibióticos capaces de penetrar en las células pueden considerarse adecuados para su tratamiento. Por este motivo β -lactámicos y aminoglicósidos fallan in vivo, a pesar de su buena actividad in vitro.

Las quinolonas, normalmente no son consideradas para el tratamiento de meningitis. Sin embargo, en ancianos o tras neurocirugía las meningitis son debidas con más probabilidad a microorganismos del tipo de las *Enterobacterias*, *Serratia* y *Pseudomonas*, y entonces las quinolonas son efectivas cuando falla el tratamiento con Cefotaxima o Ceftazidima.



2.2.- ENROFLOXACINA

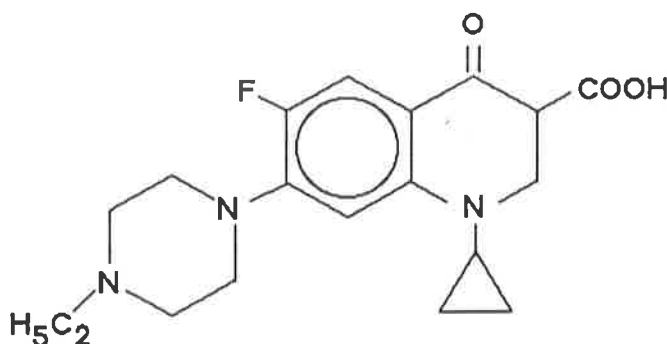


2.2.1.- INTRODUCCION

Enrofloxacin es la primera fluorquinolona comercializada para uso exclusivo en medicina veterinaria (Bauditz 1987 a), en Europa desde 1987 y en Estados Unidos desde 1989.

Estructuralmente, enrofloxacin es el ácido 1-ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolón-ácido carboxílico. Y pertenece a la segunda generación de las quinolonas o fluorquinolonas (Hooper & Wolfson, 1991b) según se deduce de la existencia de un carbono fluorado en posición 6 y un sustituyente piperazínico en posición 7.

Su estructura es similar a la ciprofloxacina difiriendo únicamente en la presencia de un grupo etílico en el anillo piperazínico de su molécula.



Las importantes características de este fármaco, con una rápida actividad bactericida, frente a bacterias aerobias, incluyendo cepas resistentes a otros antibióticos, alta biodisponibilidad (incluso tras la administración por vía oral), alto volumen de distribución, baja unión a proteínas plasmáticas, excelente penetración tisular, largos tiempos de vida media y una amplia seguridad de uso permiten catalogarlo como un antimicrobiano excelente para su utilización en medicina veterinaria.

2.2.2.- Espectro de actividad

Muchos de los datos comentados a continuación se muestran agrupados en la tabla 10.

Mientras que el espectro antibacteriano de las quinolonas de primera generación era limitado a *Enterobacteriaceas* gram negativas, las fluorquinolonas se caracterizan por un espectro mucho más amplio y una actividad mayor (Neuman, 1988; Hooper & Wolfson, 1991b)(tabla 10)

Su espectro de actividad abarca principalmente gérmenes gram negativos (Blauditz, 1992a), aunque no hay que despreciar su acción sobre microorganismos gram positivos, incluyendo algunos patógenos anaerobios (Scheer, 1987a; Tyczkowska y cols, 1994). Es también eficaz frente a *Streptococcus faecales* y *Acinetobacter*, ambos gram positivos (Hooper & Wolfson, 1991b).

Es eficaz frente a microorganismos resistentes a β -lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, derivados del ácido fólico (Blauditz, 1992a; Neuman, 1988; Craig, 1991; Wiedermann & Atkinson, 1991) y otras sustancias antimicrobianas como sulfamidas (Scheer, 1987a; Sato y cols., 1982).

Estudios in vitro indican que enrofloxacin no es efectiva frente a especies de *Ehrlichia* que afectan al hombre (Roundtable discusión, 1992). También se han realizado estudios de eficacia frente a *Ehrlichia canis* (McCurdy, 1993). Estudios in vivo en perros la han señalado como eficaz frente a *Rickettsia rickettsi*, que es el agente causal de la fiebre de las montañas rocosas (Breitschwerdt, 1991).

Utilizando hamsters como modelo de experimentación, se ha manifestado eficaz frente a *Leptospira interrogans* (Shalit, 1989), pero no frente a *Toxoplasma* y *Leishmania*.

Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de enrofloxacin para gram negativos suelen ser generalmente menores de 0,25 $\mu\text{g/ml}$ y raramente exceden de 1 $\mu\text{g/ml}$. Esto resulta muy interesante si lo comparamos con valores de 4-8 $\mu\text{g/ml}$ y 2-4 $\mu\text{g/ml}$ para amikacina y gentamicina respectivamente (Aucoin, 1990 y 1992).

TABLA 10. Actividad antimicrobiana de la enrofloxacin expresada como CMI₉₀ (µg/ml)

Microorganismo	Enrofloxacin
<i>E. coli</i>	< 0,01-0,5
<i>Klebsiella spp.</i>	< 0,03-0,5
<i>Salmonella spp.</i>	0,003-0,5
<i>Proteus spp.</i>	0,03-0,5
<i>Serratia marcescens</i>	0,01-1,0
<i>Citrobacter sp.</i>	0,25-0,5
<i>Yersinia spp.</i>	0,01-0,04
<i>Campylobacter spp.</i>	0,03-0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,25-2,0
<i>Brucella canis</i>	0,1-0,25
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	0,1-4,0
<i>Moraxella bovis</i>	0,03-0,05
<i>Haemophilus spp.</i>	0,02-0,5
<i>Pasteurella multocida</i>	< 0,001-0,12
<i>Pasteurella haemolytica</i>	0,008-0,12
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	< 0,01-0,4
<i>Treponema hyodysenteriae</i>	4,0
<i>Bacillus cereus</i>	0,06-0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,03-1,0
<i>Staphylococcus hyicus</i>	0,01-0,4
<i>Streptococcus spp.</i>	0,06-4,0
<i>Corynebacterium piogenes</i>	0,06-4,0
<i>Listeria monocitogenes</i>	1,0-2,0
<i>Erysipelothrix sp.</i>	0,06-0,1
<i>Mycoplasma spp.</i>	0,01-1,0
<i>Actinobacillus spp.</i>	0,01-0,3
<i>Bacteroides spp.</i>	0,8-12,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,2-2,0

A diferencia de los organismos aeróbicos, las CMIs para gram negativos y gram positivos anaerobios a menudo exceden las concentraciones tisulares (Neuman, 1988; Craig, 1991; Wiedemann & Atkinson, 1991). Las fluorquinolonas pueden ser inefectivas frente a anaerobios facultativos incluyendo especies de *Staphylococcus* y *Enterobacteriaceae* si el medio es anaerobio, en estos casos deberían utilizarse β-lactámicos, metronidazol o clindamicina.

Frente a *Enterobacteriaceae*, enrofloxacin es activa a concentraciones entre 0,01 µg/ml y 0,5 µg/ml.

Hay que señalar la gran sensibilidad de *Pasteurella multocida* y *Pasteurella haemolytica* a este agente, con CMI del orden de 0,001 a 0,12 µg/ml

Los valores de CMI de enrofloxacin frente a cocos gram positivos están dentro del rango de la penicilina G, ampicilina, oxaciclina y gentamicina aunque enrofloxacin es más eficaz frente a estafilococos formadores de penicilasas (Scheer, 1987a).

Frente a *Mycoplasmas* la CMI es de 0,01 µg/ml, mientras que frente al agente causal del "mal rojo del cerdo" (*Erysipelotrix rhusiopathiae*) es sensible a concentraciones menores de 0,1 µg/ml.

La CMI de enrofloxacin frente a *Aeromonas salmonicida* es menor o igual a 0,125 µg/ml.

La CMI de enrofloxacin frente a *Actinobacillus suis* y *Pseudomonas aeruginosa* es de 0,032 y 2,04 µg/ml respectivamente y otros agentes infecciosos tales como *Escherichia coli*, *Salmonella Krefeld*, *Klebsiella pneumoniae* presentan una CMI menor de 0,128 µg/ml (Vancutsem y col., 1990).

Comparado con otros derivados quinolónicos como norfloxacin, enrofloxacin presenta una CMI inferior a 1 µg/ml frente a patógenos como *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* (Prescott & Yielding, 1990), mientras que para flumequine la CMI es entre 20 y 50 veces mayor (Dorresteijn & Verbug, 1988).

En el caso de los quelonios la CMI es menor o igual a 0,25 µg/ml para la mayoría de las bacterias causantes de procesos en este grupo de animales, excepto *Alcaligenes sp.*, *Streptococcus grupo D* (resistente a >1 µg/ml) y *Citrobacter sp.* (MIC = 0,5 µg/ml) (Bonnie y cols., 1994).

A consecuencia de la acumulación de enrofloxacin en fagocitos, puede alcanzar el fármaco los tejidos circundantes a las zonas de infección y por ello es efectivo frente a *Staphylococcus*, *Salmonella* o *Brucella* (Froyman, 1992).

La eficacia antibacteriana de enrofloxacin es dependiente de la concentración, y por este motivo está relacionada con las concentraciones de fármaco en plasma (Hooper & Wolfson, 1991c;

Craig, 1991). Esto contrasta con los β -lactámicos, en los cuales la eficacia está relacionada con la duración del intervalo de dosificación en el cual la concentración plasmática está por encima de la CMI (Craig, 1991; Aucoin, 1992). Sin embargo otros clínicos sugieren que las concentraciones plasmáticas de enrofloxacin deberían estar por encima de la CMI durante al menos la mitad de intervalo de dosificación. Y en pacientes debilitados, la eficacia es probablemente mayor si la concentración de enrofloxacin no cae por debajo de la CMI (Breitschwert, 1991). En este sentido, Boothe señala que la eficacia de este fármaco se incrementa si acortamos el intervalo de dosificación e incrementamos la dosis (Boothe, 1994).

2.2.3.-Mecanismo de acción

Enrofloxacin inhibe específicamente la síntesis del ADN bacteriano, al impedir tanto in vitro como in vivo la replicación, mas que la iniciación de dicho ácido. Es un inhibidor de la replicación de ADN tanto cromosómico como extracromosómico.

El mecanismo de acción de la enrofloxacin es el característico de todo el grupo quinolonas, (descrito anteriormente) y por el cual estas sustancias son denominadas inhibidores de la ADNgirasa. Actúa esencialmente mediante el bloqueo selectivo de la citada enzima del núcleo bacteriano. Aunque existe en el núcleo de la célula de los mamíferos (incluyendo los seres humanos) una ADNgirasa, no parece que ésta sea sensible a la acción de las quinolonas, al menos a las concentraciones que se alcanzan tras el empleo de dosis terapéuticas.

2.2.4.- Resistencia antimicrobiana

Una ventaja clínica importante de las fluorquinolonas comparadas con los antimicrobianos de uso más común es la escasez de resistencias antimicrobianas. El desarrollo de resistencias es lento, requiriendo numerosos pases (Hooper & Wolfson, 1991a; Froyman, 1992) y generalmente envueltos en mutaciones cromosómicas. Sin embargo, los mutantes resultantes no son generalmente patógenos y

son menos viables que sus homólogos no mutantes (Neuman, 1988; Hooper & Wolfson, 1991a).

Hooper & Wolfson (1991a), señalan existencia cruzada entre las quinolonas que poseen el sustituyente piperazilo, indicando que en el mecanismo de resistencia parece estar involucrada la alteración en la unión de ADN-girasa y la permeabilidad de fármaco a la bacteria.

La importancia de la resistencia mediada por plásmidos es controvertida (Froyman, 1992; McCurdy, 1993) aunque se está empezando a evidenciar la posibilidad de que esto ocurra (Power y cols., 1992).

La resistencia a bacterias gram negativas es debida a alteraciones en la ADN-girasa (Power y cols., 1992), habiéndose observado resistencia en pacientes humanos a *Staphylococcus aureus* (Witte & Grimm, 1992) incrementándose la incidencia de infecciones nosocomiales.

Un incremento de 10 veces en la CMI de un organismo sugiere el desarrollo de una resistencia clínica importante (Froyman, 1992). Sin embargo es altamente improbable que presente una resistencia secundaria a enrofloxacin durante la terapia (Boothe, 1994).

El uso apropiado de enrofloxacin, y fluorquinolonas en general es crucial en el desarrollo de resistencias. Se debería ser más cuidadoso en su uso y según la Infectious Disease Society of America no debería utilizarse enrofloxacin en forma de fármaco preventivo, es decir, como aditivo en el alimento, agua de bebida, etc. La incidencia de resistencias a enrofloxacin puede reducirse mucho usando fármacos tales como aminoglucósidos y β -lactámicos, que actúan de forma sinérgica con fluorquinolonas (Hooper & Wolfson, 1991a; Heysen, 1989).

2.2.5.- Toxicidad y Efectos Secundarios

Sus efectos secundarios son similares a los señalados en el capítulo de quinolonas en general.

Enrofloxacin es mínimamente tóxica para las células de mamíferos (Boothe, 1994). Enrofloxacin (y en general las quinolonas) tienen para las células eucariotas 100-1000 veces menor efecto que para la ADN-girasa bacteriana (Neuman, 1988; Hooper & Wolfson, 1991a; Froyman, 1992; Aucoin, 1990).

El principal efecto adverso que presenta enrofloxacin son los daños degenerativos en los cartílagos articulares (Boothe, 1994), efecto que es común a otros miembros del grupo.

Se han señalado la aparición de problemas a nivel de cartílago articular al administrar enrofloxacin a équidos jóvenes (Vancutsem, 1990) así como degeneración primaria del cartílago articular en perros de corta edad al administrar 30-60 mg/kg de enrofloxacin durante 14 días. Aunque en este caso la dosis y duración es excesiva, no aconseja su uso en cachorros de menos de un año, sobre todo en razas grandes y gigantes (Schroder, 1989; Aucoin, 1990). Cuando ya se ha producido la lesión no es probable esperar la total curación, incluso aunque los signos clínicos desaparezcan. Si bien, los perros de talla mediana pueden tratarse con enrofloxacin a partir de los 12 meses, los de razas grandes y gigantes no es recomendable hacerlo hasta los 18 meses (Altreuher, 1992).

Otros efectos asociados a la administración de enrofloxacin son trastornos gastrointestinales, polidipsia y alteraciones del SNC, incluyendo convulsiones, que no responden a diazepam (Altreuher, 1992). Este mismo autor describe disfunciones de este tipo en gatos tratados con dosis de 50 mg/kg.

En perros tratados con enrofloxacin (10 mg/kg) aparecieron convulsiones (Boothe, 1994). Aunque el mecanismo de la inducción de convulsiones no ha podido establecerse, esta posibilidad hace que en animales predispuestos a convulsiones (ataques epilépticos) y animales con problemas renales deban ser administrados con precaución.

Enrofloxacin no parece tener efecto mutagénico en el test de Ames o en el ensayo sobre la mutación de la línea celular (HCPRT

ovárica) de hamster chino y en el test de síntesis de AL (programado (Altreuther, 1987). En animales de laboratorio gestantes administrados con grandes dosis de fluorquinolonas se producen muertes de los embriones, pero esto no se produce a dosis terapéuticas.

Roedores y lagomorfos son muy sensibles a los efectos de los antibióticos en su flora intestinal. En particular, los antibióticos con un espectro de acción estrecho de actividad dan lugar a desordenes gastrointestinales graves y enterotoxemias (Gobél, 1996).

A veces se pueden presentar efectos adversos al combinar enrofloxacin con aminoglucósidos y clindamicina (Boothe, 1994). La administración intramuscular causa frecuentemente dolor. Puede producir nauseas y vómitos cuando la solución intramuscular es administrada de forma intravenosa (Acar & Goldstein, 1991). La solución intramuscular es muy alcalina (pH=10); pero si diluimos el fármaco en solución salina y administramos a lo largo de un periodo de 30 minutos se reducen las nauseas. Además de los vómitos y nauseas, también puede producir diarreas dentro de las acciones gastrointestinales.

En un estudio en loros grises africanos que recibieron 1,5-3 µg/ml de enrofloxacin en el agua de bebida y 30 mg/kg intramuscular cada 12 horas durante 10 días sufrieron el 20% polidipsia y poliuria (Flammer, 1992). Estos efectos desaparecieron cuando cesó el tratamiento

Se han señalado micosis secundarias causadas por *Candidas* en animales que estaban tomando enrofloxacin pero, no ha sido bien establecido (Dorrestein, 1992).

El efecto en las nidadas es controvertido (Boothe, 1994). En palomos se señala que la producción y fertilización de huevos parece no estar influenciada por el uso de enrofloxacin. Dorrestein (1992) sugiere que dependiendo de la dosis puede causar mortalidad embrionaria y retraso en el crecimiento, e irreversibles lesiones articulares en pajaritos que reciben el fármaco en la papilla de recién nacidos. Flammer (1992) utilizó enrofloxacin en psitáceas jóvenes y no detectó efecto adverso alguno.

2.2.6.- Interacciones farmacológicas

Enrofloxacin tras dosis repetidas desciende el aclaramiento hepático e incrementa la vida media plasmática de teofilina (Bowles y cols., 1988; Ryback y cols., 1987) y cafeína (Harder y cols., 1988), por un descenso de la demetilación de teofilina por enzimas hepáticas del P450.

Para evitar la incidencia de resistencias en enrofloxacin se recomienda combinar con fármacos como aminoglucósidos y β -lactámicos (Hooper & Wolfson, 1991b; Heysen, 1989), siendo la dosificación igual que si fueran usados de forma individual (Boothe, 1994).

El sinergismo que presenta enrofloxacin y β -lactámicos puede ser debido a una mejor penetración en la bacteria por parte del antibiótico quinolónico porque el β -lactámico produce su efecto a nivel de la pared bacteriana (Eliopoulos & Moellering, 1991; Boothe, 1994). Así se han observado efectos sinérgicos entre fluorquinolonas y penicilinas β -lactámicas en el tratamiento de piodermas en perros.

Se ha observado que la administración de enrofloxacin y sustancias que contengan magnesio o aluminio (por ejemplo antiácidos) disminuye la biodisponibilidad oral del fármaco. Esta acción se atribuye al efecto de quelación de grupos carboxílicos por cationes divalentes (Vancutsem, 1990).

2.2.7.- Farmacocinética

La farmacocinética de enrofloxacin ha sido estudiada en conejos, vaca, ovejas, cerdos, perros, gatos, caballos, loros, pavos, palomas, tortugas y peces (trucha arco iris) (Cabanés y cols., 1992; Kaartinen y cols., 1995; Pugliese y cols., 1991; Dorrestein & Verborg, 1990; Flammer y cols., 1991; Vancutsem y cols., 1990; Broome y cols., 1991; Sporle y cols., 1991; Brower y cols., 1992).

A diferencia de ciprofloxacina cuya absorción oral es muy variable y suele estar alrededor de las 4 horas, Aucoin (1990), señala que una dosis bioequivalente de ciprofloxacina puede ser 4 ó 5 veces mayor que la de enrofloxacin. Enrofloxacin se absorbe rápida y

facilmente tanto tras su administraci3n oral, como parenteral (Amorena y cols., 1992) y se distribuye extensamente en tejidos alcanzando altas concentraciones en tejidos y plasma (Scheer, 1987b). La absorci3n oral es r3pida en la mayor3a de las especies con un pico de concentraci3n en suero tras la administraci3n de 0,5; 0,9 a 2,5; 1,4; 2,3; 2,3; 2,5; 2,6; 5,4 y 6 a 8 horas en caballo, perro, pavo, cerdo, conejo, pollo, gato, vaca y trucha respectivamente (Babish y cols., 1987; Bowser y cols., 1992; Broome y cols., 1991; Vatcumsem y cols., 1990; Walker y cols., 1992).

Enrofloxacin se acumula en c3lulas fagocitarias, por ello se alcanzan concentraciones en ellas 2 a 8 veces m3s altas que en plasma. Esto hace que el f3rmaco acumulado en los fagocitos, pueda r3pidamente llegar desde c3lulas sangu3neas blancas hasta los tejidos circundantes a la zona afectada (Froyman, 1992).

Las concentraciones plasm3ticas m3ximas se alcanzan a los 10 minutos despu3s de la administraci3n intramuscular en conejos (Cabanesh y cols., 1992). A los 15 y 60 minutos tras la administraci3n endovenosa e intramuscular respectivamente en oveja (Pugliese y cols., 1991), y aproximadamente una hora tras la administraci3n intramuscular y oral en animales de compa3a (Romagnoli y cols., 1992). En terneros entre 3 d3as y 8 semanas, la absorci3n oral es m3s lenta, ya que los niveles m3ximos se alcanzan 6 horas despu3s de la administraci3n por esta v3a (Scheer, 1987b). Dosis de 5 mg/kg por v3a oral en vaca, perro y aves producen concentraciones de 1,8; 1,2 y 0,6 µg/ml respectivamente (Scheer, 1987b). En perros la concentraci3n m3xima en suero alcanzada es de 0,8 a 1,2 µg/ml (Kung, 1993a). En ovejas tras una administraci3n de 2,5 mg/kg por v3a endovenosa e intramuscular las concentraciones m3ximas alcanzadas son $1,07 \pm 0,067$ y $0,77 \pm 0,066$ µg/ml respectivamente (Pugliese y cols., 1991).

Dosis de 2,5 µg/ml lograron concentraciones en suero de, aproximadamente, 1,0 µg/ml en mam3feros y 0,5 µg/ml en broilers y pavos. Otros estudios anteriores demostraron que esos niveles en suero tambi3n se presentaban en animales infectados (Scheer, 1987b). Aparte de la concentraci3n de sustancias activas en el suero la capacidad de penetraci3n en los distintos tejidos es un criterio muy v3lido para estudiar la eficacia cl3nica.

Enrofloxacin posee un alto volumen de distribución (Dorrestein y Verburg, 1988; Mengozzi y cols., 1991), por encima de otros antibióticos tales como los aminoglucósidos o β -lactámicos, de ahí su excelente movilidad en tejidos y su alta concentración alcanzada no solo en suero sino también en tejidos (Tyczkowska y cols., 1994). En músculo se han detectado 5 ng/ml (Hormazabal & Yndestad, 1994).

Enrofloxacin muestra unas características de distribución similares en todas las especies. Las concentraciones en los tejidos bien irrigados (hígado, riñón) fueron 3 veces superiores a las concentraciones plasmáticas, mientras que estas fueron similares a las determinadas en grasa y cerebro (Kung y cols., 1993a). Tras la administración de 5 mg/kg de enrofloxacin en perros, las zonas de menor concentración fueron huesos y piel (0,7 μ g/ml) (Datafile, 1992). En líquido cefalorraquídeo alcanzó 0,9 μ g/ml y en tejido prostático 1,4 μ g/ml tras la administración de 2,5 μ g/ml (Datafile, 1992). Las concentraciones más altas se encontraron en bilis y orina, debido a que su eliminación se realiza por vía biliar y renal (Boothe, 1994). Una pauta similar sigue en gatos, aunque las concentraciones son generalmente más altas que en perros: 1,9-2,2 μ g/ml en piel y huesos y 1,0 μ g/ml en líquido cefalorraquídeo tras la administración de 2,5 μ g/ml (Datafile, 1992). Ello sugiere que este fármaco podría alcanzar concentraciones mayores que la CMI de la mayoría de los gérmenes gram negativos y *Mycoplasmas* en la mayoría de los tejidos (Scheer, 1987b).

Algunos estudios han señalado que enrofloxacin puede atravesar la barrera hematoencefálica tras la administración subcutánea o intravenosa (Cabanés y cols., 1992) así como pasar a leche (Scheer, 1987b; Bregante y cols., 1994; De Luna y cols., 1991) detectándose niveles de 3 ng/ml (Hormazabal & Yndestad, 1994). Tyczkowska y cols (1994), en un estudio en vacas sobre paso de enrofloxacin y su metabolito ciprofloxacina en leche observó que tras una administración intravenosa de enrofloxacin existe un rápido metabolismo de enrofloxacin a ciprofloxacina in vivo; y a los 15 minutos post-inyección aparece ya ciprofloxacina en leche. Y según un estudio en ovejas sugiere que a las 8 horas del tratamiento enrofloxacin ha desaparecido de leche (Pugliese y cols., 1991). También se ha señalado el paso de

enrofloxacin a través de placenta en ratas y ratones (Cabanés y cols., 1992) y en conejos (Aramayona y cols., 1994).

Como en el resto de las quinolonas, las principales vías de eliminación de enrofloxacin son la excreción urinaria, metabolismo hepático y excreción biliar, aunque la eliminación varía entre las distintas especies. La existencia de estas 3 vías de eliminación es importante, ya que si uno de estos mecanismos se encuentra alterado, los restantes mecanismos pueden compensarlo en cierto grado.

Llega a ri n, hígado, vías biliares, próstata, tracto genital femenino, hueso, piel y líquidos inflamatorios, eliminándose por ri n e hígado, en parte inalterada y en parte en forma de metabolitos (Scheer, 1988). Su metabolito más importante es ciprofloxacin, compuesto dotado de actividad antibacteriana parecida a la del fármaco progenitor (Amorena y cols, 1992). Las fluorquinolonas en general se metabolizan a N-desmethyl (o desethyl) y N-oxide derivados (Horie y cols., 1994).

La proporción de enrofloxacin metabolizada por el hígado a ciprofloxacin varía en las diferentes especies (Boothe, 1994). En algunas especies tratadas con enrofloxacin, ciprofloxacin alcanza concentraciones por encima del MIC terapéutico (Kung, 1993a). En tales casos, enrofloxacin y ciprofloxacin actúan conjuntamente (McCurdy, 1993).

El tiempo de vida media, como parámetro de eliminación, alcanza valores de 7,3 horas en pollos, 1,4 horas en pavos, 1,2 horas en vacas, 2,1 horas en perros, 3,3 horas en caballos (Vancutsem y cols., 1990) y 2,5 horas en conejos (Broome y cols, 1991). Sin embargo el tiempo de vida media de eliminación tras la administración oral en conejos indica una prolongación en la absorción tras la administración oral que puede ser debida, en parte a los hábitos coprof gicos de esta especie (Broome y cols, 1991). El tiempo de vida media es más prolongado en animales enfermos (Aucoin, 1990). El fallo renal prolonga el tiempo de vida media y es necesario incrementar el intervalo de dosificación a 24 horas en estos pacientes (Aucoin, 1990).

Scheer (1987b) tras la administración de enrofloxacin en terneros por distintas vías, encontró una biodisponibilidad tras su administración por vía subcutánea del 89% y del 73% cuando se utilizó en polvo por vía oral.

Küng y cols (1993a) indican que la biodisponibilidad de enrofloxacin tras su administración oral en perros es cercana al 100%, mientras que en conejos Cabanes y cols (1992) señalan que tras su administración intramuscular la biodisponibilidad para este fármaco fue del 92% y del orden del 61% por vía oral, lo cual se atribuye a la gran masa alimenticia que esta especie mantiene normalmente en su estómago. En apoyo de esta teoría, se ha visto que en el hombre la absorción de ciprofloxacina tras su administración oral, se interfiere por la presencia de alimentos en el estómago. En rumiantes, la proporción absorbida de enrofloxacin es destacadamente menor en adultos que en prerrumiantes, hecho que podría explicarse en parte por la inhibición de este xenobiótico en presencia de alimento (Broome y cols., 1991; Jenkins, 1990). En el caso de cobayas la biodisponibilidad es baja, aproximadamente 61% (Boothe, 1994). Unido esto, a un volumen de distribución grande, hace necesarias dosis más altas en estas especies (Dorrestein, 1992).

La unión a proteínas plasmáticas es baja, lo que le permite atravesar membranas y llegar a los lugares mas profundos del organismo con concentraciones superiores a las de inhibición mínima para la mayoría de los patógenos (Sepiurka, 1991).

En la farmacocinética de aves psitáceas se han encontrado diferencias (Flammer, 1992). El tiempo de vida media varía entre 3-4 horas, aunque es más largo en periquitos (5,6 horas) (Flammer, 1992).

Se han estudiado concentraciones de 250 a 100 ppm en administración oral en el alimento produciendo niveles de 0,3-0,8 µg/ml (Dorrestein, 1992). En otro estudio, sin embargo, las concentraciones alcanzaron 0,66-4,1 µg/ml tras la administración de 500 ppm en el alimento (Dorrestein, 1992). Tal vez, el tipo de alimento en el cual va vehiculada enrofloxacin (si es mas apetitoso o no) afecte a las concentraciones en plasma (Dorrestein, 1992).

No se deben extrapolar datos obtenidos en psitáceas a otras especies de aves, tales como pollos o pavos, debido a las diferencias existentes en la disposición de enrofloxacin (Flammer, 1992).

2.2.8.-. Uso clínicos y dosificación

PORCINO:

Enrofloxacin puede administrarse en cerdos por vía oral e intramuscular. El fármaco se puede administrar en el agua de bebida en solución 0,5% por medio de una sonda a lechones a razón de 1 ml/3 kg o en solución parenteral del 5% a dosis de 1 ml/20 kg (2,5 mg/kg).

De acuerdo con los datos de las CMI de patógenos en cerdo enrofloxacin es efectiva frente a *E. coli*, *Haemophilus*, *Mycoplasma*, *Pasteurella* y *Salmonella spp.*

Enrofloxacin ha sido recomendada para el tratamiento de enfermedades respiratorias como neumonía enzoótica, poliartritis, diarreas (en lactantes, en el destete, producidas por colitis), septicemias causadas por *E. coli* o *Salmonella spp* y síndrome MMA (mamitis-metritis-agalaxia).

En cerdas de cría se ha utilizado para el control del síndrome MMA mediante una inyección de enrofloxacin el día del parto de 1,25 mg/kg (Schöning & Ploniat, 1990). Y en cerdas con el síndrome ya instaurado dosis de 2,5 mg/kg fueron efectivas (Bauditz 1987b).

Esta dosis de 2,5 mg/kg también permite la prevención de bronconeumonías por *Mycoplasma hyopneumoniae* lográndose un tratamiento adecuado de las mismas con dosis de 5 mg/kg (Vancutsem, 1990; Bauditz, 1992a).

En estudios experimentales de cerdas infectadas con *A. pleuropneumoniae*, enrofloxacin administrada intramuscularmente durante 3 días a dosis 2,5-5 mg/kg comenzando 8 horas postinfección o 5 mg/kg empezando 12 horas postinfección facilitaron la recuperación del total de animales tratados (Bauditz, 1987b; Stephano y cols., 1987).

Su administración a dosis de 150 ppm en la dieta previene el desarrollo de la pleuroneumonía (Smith y cols., 1991) y en animales infectados con *Salmonella derby*, el microorganismo fue eliminado de tejidos y secreciones tras 10 días de tratamiento con enrofloxacin en el alimento con 200 ppm (Merkdt y cols., 1986).

VACUNO:

Enrofloxacin está comercializada para ganado vacuno en solución inyectable y para administración oral. En animales adultos no se utiliza por vía oral a causa de la baja biodisponibilidad por esta vía en rumiantes adultos, pero si es utilizada en el caso de animales lactantes. Dosis de 2,5 mg/kg por vía oral en el sustituto de la leche en terneros durante 8 días fue efectivo en el caso de fiebre del transporte (Tornquist & Franklin, 1987)

La administración de 2,5 mg/kg de enrofloxacin en terneros es efectiva frente a diarreas o infecciones producidas por *E. coli* y previene la aparición de posteriores infecciones secundarias en terneros con ligera fiebre y diarrea (Bauditz, 1992a).

También se obtienen buenos resultados con la dosis anterior en el tratamiento tanto por vía oral como parenteral de infecciones del tracto respiratorio producidas por *Mycoplasma bovis* (Bauditz, 1992a). Dosis de 2,5 a 5 mg/kg durante 3 días aseguran el control de los parámetros respiratorios y no respiratorios (temperatura, rechazo alimenticio, etc.) originados por *Pasteurella haemolytica* (Espinasse y cols., 1988). Además, actúan con eficacia en la eliminación de la mayoría de los microorganismos (*Pasteurella spp*, *Mycoplasma spp*) implicados en los procesos pneumónicos relacionados con el transporte de los animales (Lekeux & Art, 1988).

En estudios de bronconeumonías agudas las vacas tratadas con enrofloxacin mejoraron de forma más evidente que las tratadas con gentamicina o sin tratamiento (Bauditz, 1987b)

En infecciones por *Salmonella thyphimurium* (Espinasse y cols., 1992) una dosis de 5 mg/kg por vía oral hace desaparecer las manifestaciones clínicas en 3 días y tras 6 días de tratamiento sobreviene la completa curación bacteriológica.

Tanto enrofloxacin como ciprofloxacina no han sido aprobadas en USA por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en animales de producción de carne (Tyczkowska y cols., 1994).

CABALLOS:

Aunque las fluorquinolonas en general y enrofloxacin en particular, son unos antibióticos efectivos para el tratamiento de infecciones causadas por gram negativos resistentes en équidos, su uso ha sido limitado a causa de su toxicidad potencial.

Enrofloxacin podría ser útil para el tratamiento de caballos con infecciones respiratorias, gastrointestinales, peritonitis y endometritis (Giguère y cols., 1996), ya que estas infecciones suelen estar causadas por gram negativos, frente a las cuales enrofloxacin es efectiva. En vez de utilizar otros antibióticos, tales como gentamicina, que puede producir serios efectos secundarios (Pyörälä y cols., 1994). La dosis recomendada a partir del trabajo realizado por Pyörälä y cols (1994) es 5 mg/kg intravenosa, alcanzando con esta dosis concentraciones efectivas en suero y tejidos. La administración intramuscular no está recomendada en caballos debido a la irritación tisular que produce (Pyörälä y cols., 1994). Y las dosis recomendadas por Giguère y cols (1996) son 5,5 mg/kg cada 24 h si la administración es IV y si es administración oral 7,5 mg/kg cada 24 horas o 4 mg/kg si es cada 12 h. Pero estas dosis necesitan ser confirmadas por estudios clínicos.

El mayor problema en caballos es que causa lesiones en tejidos y cartílagos en potros (Berg, 1988, Vancutsem y cols., 1990). Por ello no han sido recomendadas en estos animales aunque sin embargo el daño real solo existe en potros. Los beneficios para el tratamiento de problemas en équidos están sin determinar, de forma que el uso de enrofloxacin estaría justificado en ciertos casos, siempre y cuando se realicen estudios farmacocinéticos para determinar la dosis apropiada (Pyörälä y cols., 1994).

PERROS Y GATOS:

Enrofloxacin es muy útil en problemas dermatológicos, infecciones respiratorias, digestivas y genitourinarias causadas por microorganismos gram negativos. El uso de enrofloxacin a dosis de 5 mg/kg cada 24 horas en animales de compañía con diversos trastornos da lugar a una clara mejoría, con la disminución de fiebre, reducción de

secreciones, remisión de hematuria y diarrea a las 12 horas tras el comienzo de la terapia así como en la curación clínica en un 90% de los pacientes tras 6 días de tratamiento (Hackmann & Schierz, 1992). En experimentos desarrollados por Romagnoli y cols (1992) se obtuvieron resultados similares al aplicar las mismas dosis en perros y gatos en infecciones de distinta naturaleza, facilitando la recuperación satisfactoria del 80% de los animales tratados. Vancutsem y cols (1990) indicaron dosis de 4,5-6,7 mg/kg durante un periodo de 5-10 días en otitis externas, infecciones del tracto reproductor e infecciones cutáneas por *klebsiella* en perros. En gatos es muy eficaz en la resolución de lesiones producidas por infecciones oportunistas en gatos (Studdert & Hughes, 1992).

Enrofloxacin muestra excelente eficacia clínica en el tratamiento de infecciones en piel en perros y gatos (Paradis y cols., 1990; Koch & Peters, 1992a,b). Enrofloxacin puede ser una alternativa oral efectiva a fármacos parenterales como imipenem y amikacin para este tipo de infecciones por gram negativos. Aproximadamente un tercio de las infecciones de piel son causadas por microorganismos gram negativos (Miller, 1992). Vancutsem y cols. (1990) indicaron que la dosis de 5 mg/kg al día durante 10 días produce buenos resultados en el tratamiento de piodermas.

Otros autores dividen la administración de enrofloxacin en dosis de 2,5 mg/kg cada 12 horas; en perros con pioderma durante periodos que variaron entre 2 a 14 semanas (hasta 7-10 días después de la curación clínica) proporcionó una excelente respuesta en el 93% de los perros (Paradis y cols., 1990). Se presentaron recaídas en el 25% de los perros desde 1 a 4 meses posteriores a la curación. El único efecto adverso notado en el estudio fue somnolencia e incremento de la sed en un perro, que desapareció cuando cesó el tratamiento.

En un trabajo de Koch & Peters (1992a,b) utilizaron dosis de 5 mg/kg administrada por vía oral y diariamente. La respuesta favorable se presentó en el 83% de los casos, la respuesta fue regular en el 6% y no respondió en el 4% de los casos. La terapia fue discontinua en un 6% de los casos a causa de efectos indeseados. Un perro presentó diarrea que podría ser atribuida a enrofloxacin. La administración durante 1 semana llevó a la curación clínica de la pioderma superficial en perros y

fue necesario el tratamiento durante 2 semanas para la curación de la pioderma profunda. Aparecieron recidivas en el 23% de los casos entre 3 semanas a 4 meses después del tratamiento

Orsini y cols (1992) muestran la concordancia de la F.D.A. con las dosis anteriores (5 mg/ kg/día) para su uso en gatos logrando buenos resultados clínicos y experimentales en el tratamiento de infecciones respiratorias, digestivas, genitourinarias y de piel tras una administración del producto durante 5 días (ampliando a 10 en casos de infecciones crónicas y graves.).

En el caso de otitis bacterianas crónicas causadas por especies de *Pseudomonas*, se complican por factores que facilitan la penetración microbiana en piel o incluso en el organismo. Hay factores del hospedador que complican el tratamiento, como inmunidad local alterada o piel invaginada (Miller, 1992). En estos casos es necesaria la combinación de terapia antimicrobiana y apertura del canal auditivo. Enrofloxacin es generalmente efectiva frente a estas otitis crónicas en perros y gatos (Miller, 1992; Koch & Peters, 1992a,b). En un estudio realizado por Miller (1992) el 78% de los pacientes respondieron, mientras que el 22% tuvo una pobre o nula respuesta. A pesar de que enrofloxacin se distribuye bien en todos los tejidos, la hipertrofia crónica del canal auditivo y la invaginación de la piel pueden hacer necesario el uso tópico de preparaciones antimicrobiales junto con la terapia sistémica. No hay comercializadas preparaciones tópicas de enrofloxacin, pero algunas preparaciones caseras han sido recomendadas por los clínicos. El vehículo utilizado puede ser un producto ótico que contenga dimetilsulfóxido; se adiciona enrofloxacin para obtener una solución al 3% (30 mg/ml o 150 mg en un vial de 5 ml). La combinación de enrofloxacin vía tópica con terapia antimicrobiana enrofloxacin u otro antibiótico que no antagonice a enrofloxacin) suele tener éxito en el tratamiento de otitis crónicas externas refractarias a otras terapias. En pacientes con otitis agudas se recomienda aplicar el tratamiento al menos 3 veces al día; en casos crónicos es preferible aplicar también 3 veces al día aunque 2 veces puede resultar aceptable. La eficacia de enrofloxacin en el tratamiento de otitis o en alguna infección puede ser perjudicada en presencia de un medio ácido (Aucoin, 1990).

Dosis de 11 mg/kg 2 veces al día es efectiva para mantener concentraciones en suero y tejidos que exceden a la CMI del 90% de *P. aeruginosa* (Walker y cols., 1992).

En perros con problemas respiratorios y signos típicos de traqueo-bronquitis, cuando existe un componente bacteriano, éste suele ser *Bordetella bronchiseptica*. In vitro los test suelen indicar que las quinolonas son efectivas frente a especies de *Bordetella* (Boothe, 1994). Sin embargo su localización en los cilios del epitelio respiratorio pueden impedir que existan concentraciones efectivas de fármaco (Carmichael, 1993).

En otras infecciones de vías respiratorias bajas son más difíciles de saber los microorganismos implicados y por tanto predecir el antibiótico más adecuado (Stone & Pook, 1992; Hirsch, 1986; Boothe & McKiernan, 1992). Aunque normalmente los gérmenes más frecuentemente implicados suelen ser cocos gram positivos y bacilos gram negativos (Hirsch, 1986). Los cocos suelen ser sensibles a cefalosporinas, trimetoprim-sulfamidas y cloranfenicol (Thayer & Robinson, 1984; Hirsch, 1986; Jones, 1986). La sensibilidad de los bacilos es más difícil de predecir. Se suelen recomendar trimetoprim-sulfamidas y cefalosporinas (Hirsch, 1986; Jones, 1986). La administración de enrofloxacin por vía oral suelen ser tan efectiva como imipenem intravenoso, un derivado β -lactámico con un amplio espectro de acción frente a gram negativos asociados con neumonía.

En infecciones urinarias los patógenos más frecuentes suelen ser *E. coli*, *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus intermedius* y *Proteus spp*; y menos comunes son *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp*. Se recomienda enrofloxacin a dosis 2,5 mg/kg/12 h. de forma oral en perro y gato (Heysen, 1989; Aucoin, 1990; Dorfman y cols., 1995; Senior, 1996). Enrofloxacin ha sido usada profilácticamente en animales con predisposición a infecciones del tracto urinario a dosis de 1/3 de la dosis terapéutica administrada por la noche durante 3-6 meses (Osborne, 1992).

En tratamiento de infecciones prostáticas se recomienda dosis de 2,5-5 mg/kg/12h. vía oral durante 6-8 semanas (Cotard, 1996) consiguiéndose concentraciones de enrofloxacin en próstata y su

metabolito ciprofloxacina 1,5 y 30 veces respectivamente más altas que en suero.

En piómetras cerradas no es efectiva como terapia antimicrobiana única, porque normalmente los microorganismos implicados suelen ser anaerobios. Pero sí es efectiva enrofloxacin en piómetras abiertas (Neuman, 1988; Breitschwert, 1991).

Para evitar el desarrollo de cepas resistentes enrofloxacin debería ser utilizada solo en casos de infecciones causadas por organismos resistentes a gram negativos y *Pseudomonas spp*, casos de osteomielitis, prostatitis, pielonefritis, bronquitis o neumonía, endocarditis bacteriana, infección de heridas o enteritis causadas por *Campylobacter* o *Salmonella spp*, Boothe & McKiernan (1992) recomiendan amoxicilina con clavulánico como tratamiento inicial para la mayoría de las infecciones respiratorias. Por otro lado la mayoría de los bacilos son sensibles a enrofloxacin, y está recomendada para el tratamiento de infecciones por gram negativos (Green & Budsberg, 1993).a dosis de 2,5-5 mg/kg vía oral, intramuscular o endovenosa, cada 12 horas en función del germen presente. En el caso de infecciones por *Pseudomonas* es necesaria una dosis más alta, 11 mg/kg/12 h. (Walker y cols., 1992).

AVES:

Enrofloxacin en aves suele administrarse en el agua de bebida y está comercializada como solución al 10%. La buena palatabilidad y tolerancia de las quinolonas cuando se administran en el agua de bebida hace posible esta vía de administración (Bauditz, 1987c).

La dosis recomendada en pollos es 2,5-5 mg/kg cada 12-24 horas o 50-100 mg/l en el agua de bebida y para palomos 5 mg/kg subcutánea u oral cada 12-24 horas (Flammer, 1992; Dorrestein, 1992).

La dosis individual recomendada generalmente de enrofloxacin en aves domésticas ornamentales varía entre 5-15 mg/kg cada 12-24 horas por vía subcutánea, intramuscular u oral durante 7-10 días (Dorrestein, 1992). La dosis recomendada en psitáceas en concreto, es de 1,5-15 mg/kg oral o intramuscular cada 12-24 horas

(Dorrestein, 1992; Flammer, 1992). Los alimentos medicados para loros suelen contener 250-1000 ppm y 250 ppm para periquitos. Si enrofloxacin va vehiculada en el agua suelen contener 50-500 mg/l.

La aplicaci3n de 25 a 50 ppm en agua de bebida durante 5 d1as actúa positivamente contra gran cantidad de gérmenes propios de la explotaciones avícolas como: *E. coli*, *Mycoplasmas spp*, *Salmonellas spp*, *Haemophilus gallinarum*, *Pasteurellas spp* *Stafilococos spp* y *Erysipelotrix spp*. El empleo profiláctico muestra buena efectividad al aplicar 25 ppm en el agua de bebida (Brown y cols, 1986).

La eficacia de enrofloxacin frente a agentes patógenos de aves de corral tales como *Mycoplasma spp*, *E. coli*, *H. paragallinarum*, *Salmonella spp*, *P. multocida* y *E. rhusiopathiae* ha sido evaluada en infecciones experimentales (Bauditz, 1987c).

Según experiencias realizadas por Jordan y cols (1989) en el tratamiento de micoplasmosis en aves se obtuvieron buenos resultados al aplicar enrofloxacin frente a *Mycoplasma meleagridis* y *Mycoplasma iowae* a concentraciones entre 25 a 50 ppm en el agua de bebida durante 3-5 d1as. El mismo autor expone que en pavos la enrofloxacin logró la mayor protecci3n a concentraciones de 100 ppm durante 3 d1as respecto a tratamientos realizados con otros antibióticos como tiamulina.

En pollos y crías de pavo infectadas por *Mycoplasma gallisepticum* fueron tratadas con 12.5 ó 25 ppm en el agua de bebida durante 3-5 d1as. Enrofloxacin a cualquiera de estas concentraciones fue más efectiva que tiamulina o tilosina dada durante un periodo de tiempo similar. Enrofloxacin a 50 ppm elimina *M. gallisepticum* de tejidos pulmonares. En pollos la ingesti3n de 50 ppm durante 5 d1as no provoca mortalidad ni lesiones y logra mejoras en la ganancia de peso, además no se detecta la presencia de anticuerpos contra *Mycoplasma meleagridis* en suero tras el tratamiento (Hinz & Rottmann, 1990). Se utiliza en infecciones respiratorias y digestivas en pavo (Braunius, 1987). Dosis de 25 a 50 ppm durante 5 d1as fueron efectivas en tratamientos de infecciones experimentales de *E. coli* solo o con infecciones. *M. gallisepticum* o *S. typhimurium* (Bauditz, 1987c; Berg, 1988).

Behr y cols (1988) obtuvo suministrando 50-100 ppm en el agua de bebida a pollos y pavos buenos resultados frente a

salmonelosis para los primeros y frente a septicemia por colis para ambos. Y Redman (1989), utilizó dosis de 100 ppm en el agua de bebida durante 10 días frente a *Salmonella pullorum* en gallinas ponedoras.

Estudios en pavos con coriza (*Haemophilus gallinarum*) mostró su eficacia 50 ppm de enrofloxacin en el agua de bebida durante 3 días. En otros estudios con *P. multocida*, la enfermedad y mortalidad fue controlada con 25 ppm durante 5 días (Berg, 1988; McMillan y cols., 1986).

Infecciones experimentales con *Salmonella arizonae* en crías de pavos fueron tratadas con una inyección IM de enrofloxacin de 0,25 a 4 mg por animal consiguiendo que la mortalidad fuera sólo del 45% (Berg, 1988) y si era *Salmonella pullorum* se utilizaron 25-100 ppm durante 6 días superando y evitando la enfermedad en un 80% y sin embargo una peor respuesta en los casos tratados con flumequine y furazolidonas (Bauditz, 1987c).

Enrofloxacin es eficaz en psitáceas frente a *Escherichia coli* y especies de *Salmonella*, *klebsiella* y *Enterobacter* (Flammer, 1992; Dorrestein, 1992).

A pesar de la lenta aparición de resistencias a enrofloxacin y otras fluorquinolonas, una tendencia creciente hacia la resistencia ha sido señalada por Dorrestein (1992) para ciertos tipos de *E. coli* en aves exóticas. Sin embargo las especies de *Salmonella* son generalmente consideradas susceptibles.

La actividad de enrofloxacin frente a especies de *Mycoplasma* en psitáceas está descrita como excelente (Dorrestein, 1992). Los estudios de eficacia frente a *Pseudomana aeruginosa* son controvertidos (Boothe, 1994) aunque enrofloxacin es activa frente a este microorganismo (>2 µg/ml) es generalmente más alto que para otras bacterias gram negativas (Datafile, 1992). En un estudio realizado, la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* fueron susceptibles. Sin embargo, aproximadamente el 54% fueron resistentes a enrofloxacin en un segundo estudio (Dorrestein, 1992). Así que probablemente enrofloxacin no sea el antimicrobiano de primera elección frente a *Pseudomonas* en animales exóticos (Boothe, 1994). En cuanto a la sensibilidad a *Chlamydias*, un organismo intracelular, la aplicación de

enrofloxacin es menos obvia que para otros microorganismos (Dorrestein, 1992). La CMI de enrofloxacin para *Chlamydia psittaci* es 0,125 µg/ml, pero la mínima concentración bactericida es muy alta (50 a 75 µg/ml) (Dorrestein, 1992). La administración en el alimento durante 3 semanas podría ser suficiente para eliminar las clamidias en algunas especies o también, 500 mg/l en agua durante 14 días o más (Dorrestein, 1992). Hay que tener en cuenta que las aves en crecimiento consumen más agua por kg de peso que las adultas, y estas dosis podrían ser excesivas (Dorrestein, 1992). Sin embargo deben realizarse un mayor número de estudios sobre la seguridad y eficacia de enrofloxacin frente a clamidias (Dorrestein, 1992).

Flammer y cols (1990) utilizaron enrofloxacin para el tratamiento de diferentes procesos en animales exóticos tales como loros grises africanos, y observaron que su administración en el agua de bebida a concentraciones de 0,09 a 0,75 ppm fueron efectivas contra determinados agentes como *Escherichia coli*, *Kebsiella* y *Enterobacterias*. El uso de dosis más elevadas no lograron concentraciones plasmáticas superiores y se asociaron a efectos adversos. Los mismos autores indicaron que es inadecuado extrapolar pautas de dosificación a distintas especies aviares ya que mientras en el loro gris africano concentraciones de enrofloxacin en el agua de bebida entre 0,09 a 3 ppm lograron de 0,1 a 0,3 µg/ml en plasma, en broilers con 0,1 ppm se consiguieron concentraciones en plasma entre 0,8 y 1,3 µg/ml; con lo cual se pone de manifiesto la variación que existe en las distintas especies de aves.

ANIMALES DE LABORATORIO:

Las infecciones bacterianas son causa común en las enfermedades en pequeños roedores de laboratorio (Harkness, 1994), las infecciones respiratorias son causadas por *B. bronchiséptica*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus zooepidémicus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *P. multocida*.

P. multocida produce rinitis, neumonía, absesos, metritis, mastitis y peritonitis en conejos. También puede afectar a otros roedores. *P. pneumotrópica* causa problemas respiratorios en ratones,

ratas y hamsters. Causan diarrea bacteriana agentes como *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *S. enteritidis*, *Clostridium spiroforme* y *Y. pseudotuberculosis*. *Staphylococcus aureus* produce dermatitis nasal en jerbos y causa de abscesos en ratones, ratas y otros roedores.

Okerman y cols (1990) indicaron que la enrofloxacin a dosis de 5-10 mg/kg por vía oral es el antibiótico más eficaz de los probados (tetraciclina, espiramicina, eritromicina, sulfameracina-trimetoprim) en el tratamiento de infecciones en conejos producidas por *Pasteurella multocida*.

En cunicultura el tratamiento por vía intramuscular con 5 mg/kg de enrofloxacin cada 12 horas durante 14 días alcanza fácilmente niveles bactericidas contra *Pasteurella multocida* en el tracto respiratorio y es casi total su eliminación del resto del organismo. Aunque este fármaco posee una muy destacada actividad contra agentes gram negativos entéricos, presenta una menor actividad frente a la flora anaerobia gram positiva cuya supresión está implicada en el desarrollo de gastroenteritis en el conejo (Broome & Brooks, 1991). También se usa en infecciones de *Mycoplasma mulatta*, *Bordetella bubalus* y *P. multocida* a dosis de 50 mg/l en agua o 5 mg/kg cada 12 horas (Dorrestein, 1992).

La formulación oral (200 m/l) potencialmente puede ser un modo práctico y económico de tratar gran número de conejos y evitar los efectos irritativos ocasionales de la formulación inyectable. Sin embargo, aunque alivia los síntomas de infecciones respiratorias altas, no elimina totalmente a *Pasteurella multocida*.

En cuanto a los roedores, trabajos realizados por Scheer (1987a) demuestran que la administración oral de enrofloxacin a dosis de 1,25 a 2,5 mg/kg logra en 6 horas la eliminación total de los procesos infecciosos desarrollados en ratones blancos afectados por *E. coli*. Si la dosis es 5 mg/kg en las mismas condiciones llevan a la total eliminación del agente en 4 horas.

Dorrestein (1992) en estudios realizados en hamster demostró que *Pasteurella multocida*, *Shigella* y *Leptospira* son sensibles a enrofloxacin Y en cobayos ha demostrado su eficacia frente a infecciones con *Bordetella* a dosis de 5-10 mg/kg cada 12 horas o 100 µg/ml en el agua de bebida.

OTRAS ESPECIES: Peces, Anfibios y Reptiles.

La F.D.A. aprobó el empleo de oxitetraciclina y la combinación de sulfametoxacina-trimetoprim para el tratamiento de infecciones por *Aeromonas salmonicida* en salmónidos (Bowser y cols, 1994). Pero como la resistencia a estos compuestos se ha convertido en un problema en la producción acuicola (Rohovec, 1991) se ha hecho necesario buscar otras alternativas terapéuticas. Enrofloxacin ha resultado ser candidata para el tratamiento de infecciones bacterianas en acuicultura según Bragg & Todd (1988), Barnes y cols (1990), Bowser y cols (1990), Bowser & Babish (1991), Dalsgasard & Bjerregaard (1991).

Su uso en reptiles aporta muchas ventajas a los agentes quimioterápicos dado su efecto bactericida sobre gram negativos, poca resistencia y relativamente pocos efectos negativos asociados al régimen terapéutico (Prezant y cols., 1994) frente a los aminoglucósidos muy usados en reptiles que producen nefrotoxicidad (Caliguri y cols, 1990; Jacobson, 1976).

En quelonios las dosis suelen ser extrapoladas de otros reptiles o mamíferos (Bonnie y cols., 1994) ya que de los pocos estudios farmacocinéticos de antibacterianos realizados en reptiles, la mayoría han sido hechos en serpientes (Lawrence y cols., 1984a,b; Clark y cols., 1985; Hilf y cols., 1991) y de ellos un número muy pequeño los realizados sobre enrofloxacin (Prezant y cols., 1994; Spörle y cols., 1991; Bonnie y cols., 1994).

Para reptiles la dosis recomendada es de 5-10 mg/kg (Jacobson, 1995; Spörle, 1992; Raphael y cols., 1994). Y concretando para diferentes especies: 5 mg subcutáneo o intramuscular durante 5-7 días a días alternos en quelonios e iguanas y 5 mg/kg a días alternos en serpientes hasta que se resuelva la infección (Boothe, 1994). Otros autores sugieren 2,5-5 mg/kg vía intramuscular u oral cada 12 horas o 10 mg/kg a días alternos haciendo un total de 3 dosis (Dorrestein, 1992).

Como el consumo de alimentos en reptiles es irregular, y dicho consumo determina la actividad gastrointestinal y la absorción del fármaco se recomienda la vía parenteral (Dorrestein, 1992) para este grupo de animales.

Los principales gérmenes oportunistas en reptiles son las bacterias gram negativas (Boyer, 1995; Cooper 1981; Jacobson, 1995). En serpientes y lagartos *P. aeruginosa* es la bacteria más aislada en infecciones. Gobel & Schildger (1990) aislaron este organismo en 22 de 36 serpientes enfermas. Se ha aislado *Pseudomona spp* (por ejemplo, *P. stutzeri*, *P. cepacia*) de serpientes y lagartos con problemas gastrointestinales, respiratorios y de piel. Otros gram negativos aislados en reptiles a partir de procesos tales como estomatitis, procesos respiratorios, infecciones de piel, enteritis necrótica, septicemia etc. son *E. coli*, *Morganella morganii*, *Salmonella Arizona*, *Proteus*, *Providencia rettgeri*, *Klebsiella*, *Citrobacter* y *Enterobacter* (Boyer, 1995; Gobel & Schildger, 1990; Jacobson, 1995). *Mycoplasma agassizii* y *Pasteurella testudinis* se han asociado a enfermedades del tracto respiratorio en tortugas (*Xerobates agassizii*) (Jacobson y cols., 1991)

Hay que tener en cuenta a la hora de llevar a cabo una terapia antimicrobiana en reptiles que son animales poiquiloterms, esto es, que su metabolismo depende de la temperatura ambiental. La distribución, metabolismo y aclaramiento de un antiinfeccioso es directamente dependiente de la temperatura y a su vez la temperatura corporal es un factor de la función inmune en estos animales. Además hay que tener en cuenta que una bajada de temperatura de 6 °C puede doblar el tiempo de vida media de un fármaco (Dorrestein, 1992). Por ello es preferible mantener la temperatura ambiente constante durante el tratamiento e incluso para los reptiles enfermos es preferible que sean mantenidos en el punto más alto de su temperatura óptima para activar la respuesta inmune en animales inmuno-comprometidos y evitar la acumulación de droga.

En animales inmunodeprimidos, a veces no es posible controlar la infección si sólo usamos antibióticos bacteriostáticos; por ello Jacobson (1987) recomienda el uso de antibióticos bactericidas mejor que antibióticos bacteriostáticos.

A causa del sistema renal portal en reptiles, los antiinfecciosos deben ser administrados en la mitad craneal del cuerpo. En serpientes, y lagartos con extremidades pequeñas el lugar de elección es el músculo epaxial; en tortugas y el resto de los lagartos son

los músculos frontales del brazo. En pequeños reptiles de unos pocos gramos la vía de elección es la oral.

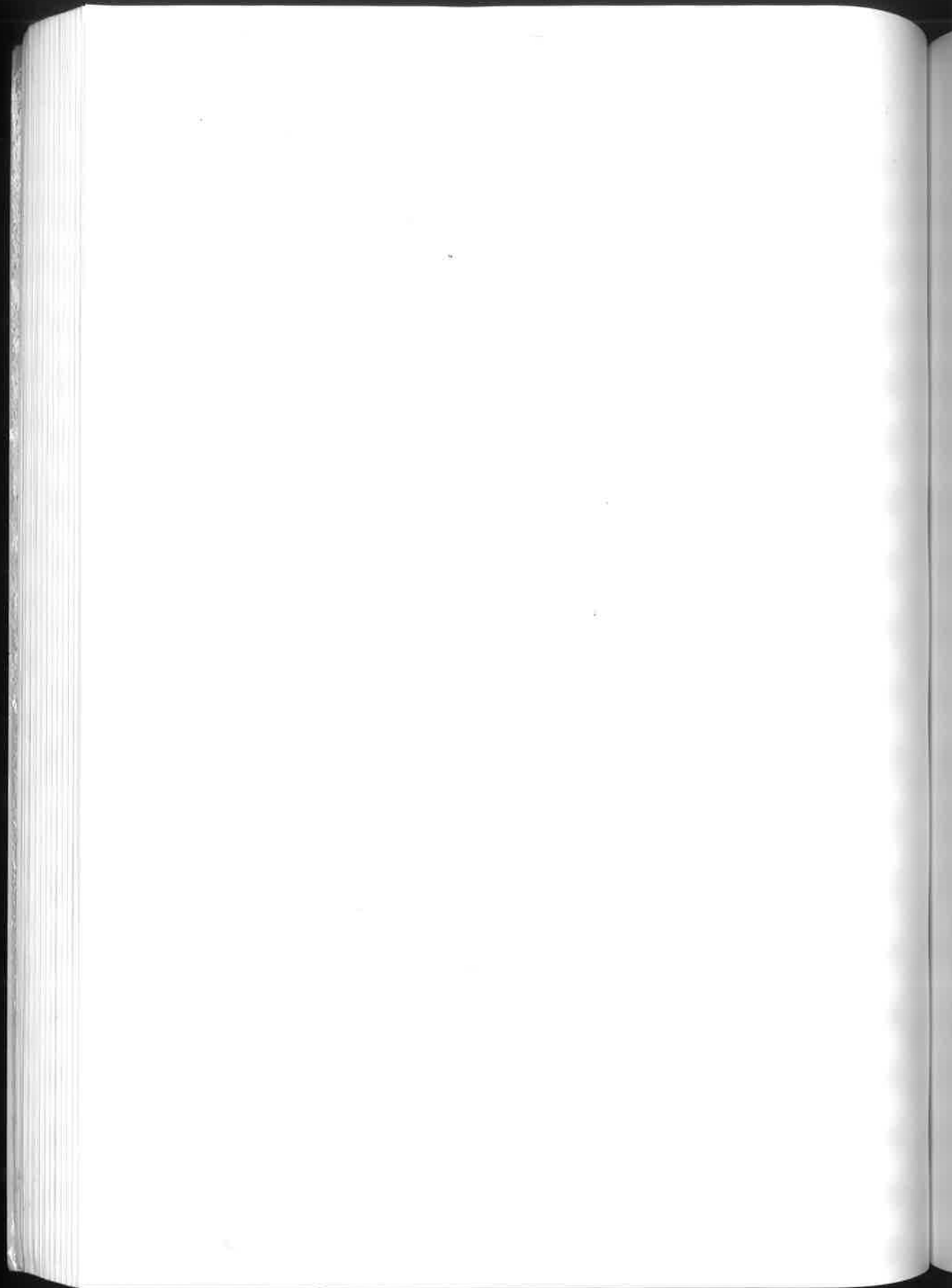
En el caso de anfibios los patógenos más frecuentes son *A. hydrophils*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Salmonella* y *Mycobacteria* (Marcus, 1981; Raphael, 1993). Factores predisponentes como temperatura ambiental por debajo de la temperatura óptima, intensidad de luz, calidad del agua, poca higiene, etc son factores importantes a tener en cuenta en enfermedades clínicas.

Se recomiendan en anfibios dosis de 1,5-10 mg/kg cada 24 horas por vía intramuscular o subcutánea, o también como concentración en el agua de 0.3 mg/ml (Raphael y cols., 1994).

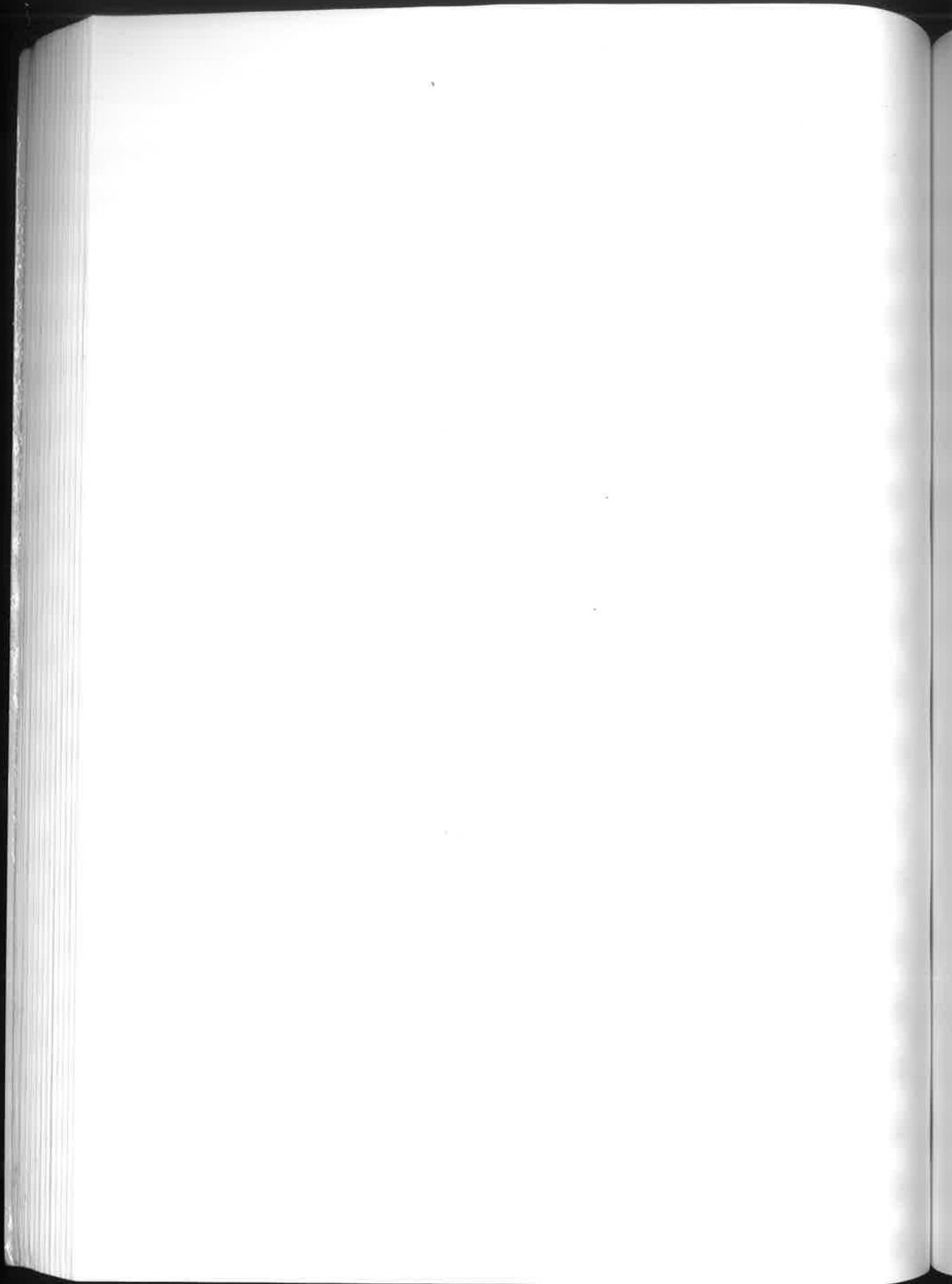
Al igual que en animales de laboratorio también se están empezando a utilizar marbofloxacin y orbifloxacin, pero tampoco existen datos disponibles acerca de ellos (Göbel, 1996).

En canguros y mamíferos marinos se han utilizado dosis de 2,5-5 mg/kg (Dorrestein, 1992).

En el macaco rhesus se recomienda una dosis de 2,5-5 mg/kg (Dorrestein, 1992).



2.3- ALOMETRIA



2.3.1.- INTRODUCCION

El término alometría fue utilizado inicialmente por Huxley y Tessier en 1936, este término en sentido literal significa "de una medida diferente", y proponen una ecuación del tipo $Y=BX^k$, para relacionar una variable dependiente Y con una variable independiente X. Alberch (1981) define alometría como la ciencia que estudia el crecimiento diferencial de los órganos o partes de una cosa, y permite demostrar como un cambio pequeño en el crecimiento relativo de un órgano, puede dar lugar a una importante modificación en el resto del organismo. Margaleff en 1977 la define como la falta de relación lineal entre diversas medidas tomadas en un individuo durante su crecimiento, y por extensión en individuos de diferentes medidas de la misma especie.

La aproximación alométrica ha sido usada en muchos campos incluyendo la paleontología (semejanzas entre especies actuales y extinguidas), fisiología comparada, zoología, farmacocinética, etc. Gould (1966) propone cinco tipos de alometría: ontogénica, de la evolución, intraespecífica que incluye miembros de una misma población o intraespecífica que incluye razas o subespecies y finalmente alometría interespecífica. A Galileo (1637) se le considera como el primer alometrista por analizar las relaciones entre el tamaño de los objetos y la estructura que los soportan.

2.3.2.- TAMAÑO CORPORAL

Cuando un animal decimos que es grande o pequeño, queremos expresar, que es mayor o menor que nosotros mismos. Consideramos grande el elefante porque nos sobrepasa y pequeño el ratón porque no nos llega al tobillo.

El mayor animal viviente y el mayor que jamás existió, es la ballena azul, que llega a medir mas de 22 m., y pesa mas de 100 Tm (su gran tamaño solo es posible porque es acuático ya que un animal terrestre de similar tamaño se colapsaría bajo su propio peso (McMahon & Bonner, 1986). El dinosaurio mas grande era el Brachiosaurus, y su peso se estima alrededor de solo 80 Tm (Colbert, 1962), y el más largo

el Diplodocus, con una longitud cercana a los 29 m. El mayor árbol es la secuoya gigante, que alcanza alturas por encima de los 100 m. (el peso de este árbol significa poco, puesto que la mayor parte de la masa de los árboles suele ser de madera muerta, pero la cantidad de "esqueleto de un árbol es mucho mayor que la encontrada en un vertebrado u otro animal cualquiera).

A partir de estos grandes animales vamos bajando a lo largo de la escala de tamaños pasando por mamíferos, anfibios, aves,... hasta los mayores protozoos...y los Mycoplasmas, que son los organismos más pequeños capaces de vivir y reproducirse por si mismos y representa el limite inferior al tamaño de los seres vivos por debajo nos encontramos ya a los virus.

La primera alusión al establecimiento de una relación entre los diferentes tamaños de los seres vivos se la debemos a Galileo Galilei (1637) que afirmó: "un perro puede transportar sobre su lomo a 2 ó 3 de sus congéneres; pero creo que un caballo solo puede transportar a otro del mismo tamaño que él mismo". Galileo se refirió con estas palabras al principio de la escala, el procedimiento que seguimos para comprender las consecuencias de los cambios en el tamaño del cuerpo, es decir, enunció el principio general de similitud. Dijo que si tratásemos de construir barcos, palacios o templos de enorme tamaño, nergas, vigas y tornillos dejarían de mantenerse unidos.

Arquimedes, argumentó a partir de la matemática elemental, que en figuras geométricas sólidas de distintos tamaños, la superficie aumenta proporcionalmente al cuadrado de las dimensiones lineales y, el volumen, proporcionalmente al cubo. Tompson, en su obra "Sobre el desarrollo y la forma" (1917), llamó a esa relación entre cuerpos grandes y pequeños, principio de similitud.

Volviendo al problema de la escala un saltamontes puede saltar una altura de mas de 50 veces la longitud de su propio cuerpo, mientras que un hombre, al realizar un salto estático, no puede superar un obstáculo de una altura similar a la suya. Sin tener en cuenta este principio de la escala, esta comparación podría llevarnos, erróneamente, a la conclusión de que en los insectos hay algo especial en relación con su musculatura. Para los entomólogos del siglo XIX, esta extraordinaria fuerza de los insectos, sin ningún género de duda,

se debía, en parte, a que su musculatura tenía una estructura y disposición peculiares, pero sobre todo a su extraordinario poder de contracción. Pero los músculos de los saltamontes no son más poderosos que los del hombre ya que los músculos tanto de los animales pequeños como de los grandes, ejercen la misma fuerza por unidad de superficie. Los saltamontes puede saltar por su pequeño tamaño, y no por poseer unos músculos superpoderosos. Estos autores del siglo XIX, incluso llegaron a sugerir que era una verdadera fortuna el que los animales de gran tamaño no fuesen tan fuertes como los insectos, ya que causarían la destrucción del mundo. Aunque es más probable que el ser tan poderoso hubiese sido la causa de su propia destrucción. Se necesita una musculatura propia de un Superman para poder realizar saltos proporcionalmente similares a los de los saltamontes. Ello requeriría la presencia de tendones, ligamentos y huesos de superhombre, para que pudiesen soportar unas contracciones musculares tan poderosas, y todo ello sin hacer mención del tremendo impacto que tendría que soportar al caer al suelo tras un salto así. Las proezas de Superman son totalmente imposibles de conseguir con los materiales estructurales disponibles en la tierra, y sólo son posibles gracias a los maravillosos materiales de los que disponen los habitantes del mítico planeta Krypton.

Como Galileo apreció en 1637, la capacidad de las extremidades para soportar su peso, va disminuyendo según va aumentando el tamaño de los propios animales. Imaginemos 2 animales, uno de ellos el doble de grande que el otro, pero cuyas proporciones corporales sean idénticas. El volumen (y el peso) del más grande será 8 veces mayor que el del más pequeño. No obstante, la resistencia de las extremidades del animal grande será sólo 4 veces mayor que la de las extremidades del pequeño, ya que la resistencia de los huesos, tendones y músculos es proporcional al área de sus respectivas secciones. Así, como Galileo apuntó, un peso 8 veces más grande ha de ser sustentado por unas extremidades solo 4 veces más resistentes. Ya que los huesos de los mamíferos tienen una resistencia por unidad de superficie, prácticamente uniforme, ¿cómo pueden los animales aumentar de tamaño sin que los huesos largos de sus extremidades tengan que sufrir unos esfuerzos insostenibles?. Una

solución evidente es hacer los huesos más sólidos y por tanto más resistentes. No obstante, el tipo de hueso en los mamíferos de diferentes tallas no cambia demasiado. En cambio los mamíferos han adaptado la postura de sus miembros, de forma que el sentido de la presión coincida con el eje longitudinal de los huesos, y no incida perpendicularmente sobre ellos. Los animales de tamaño pequeño como las ardillas, corren con sus patas recogidas, mientras que los grandes, como por ejemplo un caballo, lo hacen con las patas estiradas (Alexander, 1991). Los huesos y los músculos son capaces de soportar un peso más elevado, cuanto mas alineados están con respecto a la fuerza de la gravedad, tal y como sucede en las patas de los caballos. En este sentido, el esfuerzo máximo que soportan los huesos durante una actividad fuerte, no es mayor para un caballo galopando que para una ardilla o perro corriendo (McMahon & Bonner, 1986)

Los animales de tamaño superior a un caballo, no pueden obtener ventajas mecánicas adicionales mediante el cambio de posición de sus extremidades, ya que estas están totalmente rectas. En lugar de eso, los huesos largos de un elefante, que soportan un peso de 2.5 toneladas, y los del enorme dinosaurio *Apatosaurus*, que se estima que tenían que soportan 34 toneladas, son (eran) extraordinariamente densos y robustos proporcionando la suficiente seguridad que estos masivos animales necesitan (necesitaban). No obstante las velocidades máximas que los mayores mamíferos terrestres pueden correr va disminuyendo según aumenta el tamaño. Sin embargo, cálculos recientes sobre la resistencia de los huesos de los dinosaurios sugieren que, aunque eran enormes tenían una considerable agilidad. (Alexander, 1991).

En general, un esqueleto, es un sistema de soporte que proporciona rigidez al cuerpo, superficie para el anclaje de los músculos, y protección a los vulnerables órganos viscerales (Alexander, 1982). Existen 2 tipos de esqueletos rígidos: exoesqueleto (moluscos y artrópodos) y endoesqueleto (equinodermos y vertebrados). Para los animales de pequeño tamaño, el poseer un exoesqueleto como el de los artrópodos es bastante mejor que presentar un endoesqueleto como el de los vertebrados, ya que un tubo cilíndrico puede soportar mucho más peso sin doblarse que una varilla cilíndrica del mismo material y

peso. Así, los artrópodos pueden utilizar su exoesqueleto tanto como estructura de protección, como de soporte estructural. Pero para los animales de mayor tamaño el poseer un esqueleto cilíndrico y hueco resultaría totalmente imposible. Si se hiciese lo suficientemente grueso como para poder soportar el peso del cuerpo, sería demasiado pesado como para poder moverse; pero si se mantuviese delgado y ligero, sería extremadamente sensible a las flexiones y a los golpes además, ¿podría uno imaginarse la difícil situación ante la que se encontraría un animal del tamaño de un elefante si tuviese que mudar periódicamente su exoesqueleto?. Todo lo anteriormente expuesto podría ser la razón del pequeño tamaño de los insectos, de todas maneras parecen claras las limitaciones que supone poseer un exoesqueleto (McMahon & Bonner, 1986).

Hay muchas características estructurales y funcionales que se correlacionan con el tamaño. Podemos ver que la talla de un animal es una característica física importante. Un aumento de talla introduce cambios que no siempre son simples y proporcionales, por ejemplo duplicar la altura de un animal terrestre mientras mantiene las mismas proporciones corporales va acompañado por un aumento de la superficie en cuatro veces y de la masa en ocho veces (como ya hemos expuesto en páginas anteriores). Algunas consecuencias son inmediatamente evidentes para la anatomía y fisiología funcional de un animal. Podemos llevar a cabo un experimento mental imaginándonos a un ratón aumentado al tamaño de un elefante, pero teniendo proporciones corporales de ratón; obviamente, el imaginario ratón aumentado tiene proporciones distintas de las del elefante, y las patas relativamente más delgadas probablemente se plegarían bajo el peso de un cuerpo tan compacto. Cada duplicación de la altura del ratón imaginario incrementa, en definitiva, la masa por un factor de ocho (la altura al cubo), mientras que el área en sección transversal del hueso de la pata aumenta en un factor de solo cuatro (la altura al cuadrado). Es decir, conforme las dimensiones del animal aumentan, su volumen o peso se incrementan al cubo, mientras que el área superficial se eleva tan solo al cuadrado de la dimensión lineal. Esto significa que un tamaño significativamente mayor o menor que el que tienen los animales no les resulta funcional. Otro ejemplo similar al del ratón y

elefante es el caso de un gorrión que tuviese el tamaño de un buitre no tendría la suficiente área en las alas para sustentar el mayor peso del cuerpo. Un nematodo microscópico que habita entre las partículas del suelo y carece de branquias y de sistemas internos de transporte de nutrientes tendría un área superficial insuficiente para el intercambio de gases si fuera del tamaño de una lombriz de tierra. Por tanto, todo cambio en el tamaño de los organismos suele demandar algún cambio estructural. Dicho cambio puede ser un incremento desproporcionado en el tamaño de diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, la sección transversal de las patas de los elefantes debe ser desproporcionadamente mayor que la de otros mamíferos para poder sustentar la enorme masa de esos animales. Por ello la evolución estructural de los animales se ha visto grandemente influida por las limitaciones que impone el tamaño. (Schmidt-Nielsen, 1984).

Como hemos visto anteriormente conforme los animales aumentan de tamaño, la superficie corporal (cuadrado de la longitud) crece mucho más despacio que el volumen corporal (cubo de la longitud), lo que dificulta actividades que, desde la superficie, deben estar al servicio de la masa celular interna. Se requieren así sistemas especiales para el transporte de nutrientes, gases y productos de desecho entre las células y el medio externo. Esta disposición también protege al organismo frente a cambios ambientales. Un tamaño mayor permite una utilización mas eficaz de la energía metabólica. Un mamífero grande consume mas oxígeno que uno pequeño, pero el coste de mantener la temperatura corporal es menor, por gramo de peso, para el mamífero grande que para el pequeño. (Schmidt-Nielsen, 1984) Los animales grandes también se desplazan con un coste energético menor que los animales pequeños; un mamífero grande consume mas oxígeno al correr que otro de menor tamaño, pero el coste energético de mover 1 gramo de su cuerpo a lo largo de una distancia determinada es mucho menor para el animal grande que para el pequeño. Otra consecuencia importante del aumento de tamaño es la mayor protección ante depredadores. Por todas estas razones, las oportunidades ecológicas de los animales grandes son muy diferentes de las de los pequeños.

Como cierre de este apartado cabe decir que en los animales

terrestres el esqueleto impone límites bastante claros en cuanto al tamaño se refiere. Estos límites no se presentan en los animales acuáticos, pero sin embargo, animales del tamaño de la ballena no podrían, seguramente, vivir fuera del agua (Schmidt-Nielsen, 1984).

2.3.2.a.- TRANSFORMACION CARTESIANA DE D'ARCY THOMPSON.

Si los cambios de tamaño van acompañados de cambios de forma, habrá que buscar una forma de medirlos y un primer paso para hacerlo sería idear un modo de representar los cambios de las proporciones que nos conduciría a un método de su medición. Esto fue lo que hizo D'Arcy Thompson (1917) en su libro "On Growth and Form" llamándolo transformación cartesiana. Lo aplicó para medir diferencias en las proporciones entre especies emparentadas. El método consiste en situar una malla cartesiana o rectilínea sobre un dibujo bidimensional de un animal o planta. Para determinar en que diferirá este organismo de otro que pertenezca a una especie emparentada pero de proporciones diferentes se coloca una malla o trama comparable sobre un dibujo de un individuo de la segunda especie y se trazan las líneas sobre puntos homólogos.

Las esperanzas depositadas en el método quedaron en gran parte incumplidas porque se trata de un método analíticamente incómodo que resulta difícil utilizar con precisión para seguir los cambios cuantitativos de forma, porque se funda en representaciones bidimensionales de objetos tridimensionales y además visualiza muchos cambios a la vez (Medawar, 1958).

2.3.2.b.- FORMULAS ALOMETRICAS DE HUXLEY

En 1932 Huxley con aportaciones de Teissier (1931) desarrolló un método más sencillo que las transformaciones cartesianas que consistía en comparar mediante la siguiente expresión los tamaños relativos de un organismo:

$$Y = a X^b$$

$$\log Y = \log a + b \log X$$

donde a y b son constantes. El exponente b (pendiente) puede tener diferentes valores, dependiendo de la función considerada :

- caso a: donde $b=1$, la relación es una simple proporcionalidad. Esto ocurre en el volumen de sangre de mamíferos que es una fracción constante del peso.

- caso b: donde $b>1$, el esqueleto de los animales más grandes es relativamente más pesado que el de los pequeños animales, es decir, conforme se va incrementando el peso, el esqueleto se incrementa en mayor proporción que el peso.

- caso c: $b<1$, la variable dependiente aumenta menos que la independiente como es el caso de la tasa metabólica que aumenta en menor grado que el peso.

- caso d: $b=0$, es el caso en el que la variable no cambia con el peso. Un ejemplo es la concentración de hemoglobina en sangre que es similar en todos los mamíferos (hay alguna variación pero no está relacionada al peso).

- caso e: $b<0$. Caso en el que la función disminuye al aumentar el peso y por lo tanto la pendiente es negativa, como ocurre en los latidos cardiacos de los mamíferos. En un elefante late su corazón 25 ó 30 veces por minuto mientras que en un ratón late mas de 100. Para mamíferos en general el número de latidos cardiacos disminuye con el peso.

Cuando la ecuación anterior se usa para relacionar una dimensión X con otra Y , en una serie de organismos de diferentes tamaños se denomina fórmula alométrica (el término alométrico como ha quedado dicho significa literalmente "de una medida diferente" del griego *alloios* = diferente. Isométrico significa por contra "de la misma medida").

2.3.3.c.- ISOMETRIA (Semejanza geométrica)

El caso especial en el que el exponente de la ecuación alométrica es igual a 1 recibe el nombre de isometría o semejanza geométrica. Si X duplica su longitud Y hace lo propio. En otras palabras,

las proporciones permanecen constantes y no varían con el cambio de tamaño. Un ejemplo de ello sería una fotografía de un animal en tamaño pequeño y otra ampliada, donde las proporciones del animal serían las mismas en un caso y otro. Otro ejemplo sería el caso de 4 cubos de tamaños diferentes cuyas aristas miden 1, 2, 3 y 4 cm de longitud; las áreas de sus caras 1, 4, 9 y 16 cm² y los volúmenes 1, 8, 27 y 64 cm³.

El cambio de tamaño en cuerpos vivos que son semejantes en su geometría comporta múltiples efectos. Algunos dependen de la dimensión de longitud (L), pero la mayoría del cuadrado de la longitud (L²) y unos pocos dependen del cubo de la longitud (L³).

Longitud (L): Si partimos de dos parámetros que varían linealmente, altura y longitud (por ejemplo altura de los árboles y longitud de las patas de los animales corredores). Sea L la longitud de una de las patas del zapatero de agua, sabemos que los perímetros del pie y la pata varían según L en una serie de insectos geoméricamente semejantes. Dado que la fuerza ejercida por la tensión superficial depende del perímetro, aunque el peso que hay que soportar dependa de L³, los insectos minúsculos que posean un diseño adecuado pueden caminar sobre el agua (como es el caso del zapatero) en tanto que otros grandes de idéntico diseño se hundirían (McMahon & Bonner, 1986).

Longitud al cuadrado (L²): el intercambio de gases, especialmente oxígeno y anhídrido carbónico, tiene lugar a través de los pulmones, las agallas y otras superficies (en el caso de las plantas a través de las hojas). En los animales el alimento se absorbe a través de la superficie del intestino. La pérdida de calor se produce a través de la piel y a través de la superficie de la lengua y faringe. La fuerza de un hueso, de un músculo o incluso de la estructura inerte de un árbol es función del área de su sección transversal.... es decir, vemos como las proporciones relacionadas con las áreas de la superficie y la sección transversal de los organismos de diferentes tamaños abundan en la naturaleza (Schmidt-Nielsen, 1984).

Longitud al cubo (L³): aquí el factor más significativo es la masa. Cuanto mayor sea un animal o planta, mayor relevancia adquiere la gravedad y más importante es el papel de los mecanismos de soporte que le ayudan a compensar los efectos de la gravedad e inercia. Por estar L³ relacionada con la flotabilidad, un cuerpo flotante de escala

mayor flota exactamente igual que otro menor; la mayoría de los mamíferos flotan con aproximadamente la misma fracción de su cuerpo fuera del agua, ilustrando así el hecho de que todos los mamíferos vienen a poseer la misma densidad de masa (McMahon y Bonner, 1986).

En el caso de los cambios de tamaño isométrico la semejanza geométrica se mantiene sin modificaciones compensatorias en las mismas proporciones. Por ejemplo los organismos globulares, más o menos esféricos, suelen tener menos de 1 mm de diámetro y esto es debido a que el intercambio de oxígeno y anhídrido carbónico y asimilación de alimentos varía según el cuadrado de la dimensión lineal (L^2). La única posibilidad de que hubiera organismos esféricos grandes sería que cambiasen sus proporciones e incrementasen ampliamente el área de su superficie mediante grandes repliegues, de modo que el cociente superficie/volumen permaneciese constante, y así cada porción interna de la gran esfera tendría cerca alguna parte de la superficie replegada para el intercambio de gases y alimentos. Por ello la semejanza geométrica impone límites al rango de tamaños posibles para los organismos de un diseño particular (McMahon y Bonner, 1986).

Aunque las comparaciones entre especies suelen mostrar un cambio regular de forma al crecer el tamaño, las comparaciones entre individuos de distinta magnitud de una misma especie revelan, generalmente isometría. Por ejemplo Prange (1977) midió la anchura y longitud del cuerpo de la pata de la cucaracha *Periplaneta americana* y vio que todas ellas eran proporcionales a la longitud del segmento de la pata.

De acuerdo con las leyes de la isometría el área debe ser proporcional al cuadrado de la longitud. Para animales geoméricamente semejantes (isométricos), de la misma densidad, la masa corporal m es proporcional al cubo de la longitud de cuerpo (L^3), de modo que L es proporcional a la raíz cúbica de m . Se ahí surge el que las áreas deben seguir las mismas proporciones que las masas corporales elevadas a la potencia $2/3$.

En muchas especies, las áreas de la superficie corporal resultan ser proporcionales a la potencia $2/3$ de la masa.

Sin embargo al comparar animales o plantas terrestres de

tamaños muy diferentes, las proporciones cambian con el tamaño dejan de ser isométricas y para ser alométricas. La isometría solo sirve para comparaciones hechas dentro de un rango limitado de tamaños, dentro de la misma especie o en otras circunstancias particulares (McMahon & Bonner, 1986). Además estos cambios alométricos suelen ser compensaciones frente a necesidades dependientes del área superficial (difusión, fricción y pérdida de calor), del área de la sección transversal (resistencia a la tracción y transporte convectivo) y del volumen (masa corporal, volumen de metabolitos y flotabilidad).

2.3.2 d.- SEMEJANZA ELASTICA

Según McMahon (1973, 1975 a,b) los animales si los comparamos por especies no son geométricamente iguales. Es la regla de proporcionalidad alternativa a la isometría (semejanza isométrica).

Esta regla utiliza 2 escalas de longitud en lugar de una. Las distancias en sentido longitudinal, proporcionales a la escala de longitud L , se miden a lo largo de los ejes de los huesos largos y, generalmente, a lo largo de la dirección en la que actúan las tensiones musculares. La escala de longitud transversal d , se define a lo largo de la dirección en la que actúan las tensiones musculares. La escala de longitud transversal d , se define a lo largo de una línea que forma ángulo recto con L , de modo que los diámetros de huesos y músculos serán proporcionales a d (L y d reemplazan a la escala de longitud única L utilizada en la semejanza geométrica).

Cuando hacemos la transformación de morfología de un animal pequeño a uno grande, todas las longitudes se multiplican por el mismo factor que multiplica la longitud L y todos los diámetros se multiplican por el factor que multiplica el diámetro básico además hay una regla que relaciona L con d , es decir, $d \propto L^{3/2}$ (donde \propto significa proporcional).

La semejanza elástica se dedujo a partir de las comparaciones entre animales terrestres de masas muy diferentes. Por ello no puede aplicarse entre miembros de una misma especie (cuya diferencia de masa no suele superar un factor de 10) ya que estos guardan una proporcionalidad isométrica (McMahon, 1973).

Tampoco puede aplicarse a comparaciones entre jóvenes y adultos, puesto que los cambios inherentes a la madurez sexual, ocasionan alteraciones sustanciales en la morfología somática y la fuerza muscular.

La columna vertebral, el sistema respiratorio y el cardiovascular siguen las reglas de la semejanza elástica. Las garras, uñas, manos y pezuñas de ratones, gatos, humanos y caballos no obedecen a ninguna estricta ley alométrica (McMahon & Bonner, 1986).

2.3.2.e.- LEY DE KLEIBER

Esta teoría que relaciona el tamaño del cuerpo con su tasa metabólica puede derivarse del principio de la semejanza elástica (McMahon, 1983)

Suponemos que la forma de un animal se representa mediante una serie de elementos cilíndricos adosados, suponemos que cada segmento contribuye con cierta fracción a la masa total del cuerpo; si tomamos un segmento particular de diámetro d y longitud L , con una masa que es una fracción de la masa corporal total, vemos que el producto del diámetro al cuadrado por la longitud será proporcional a la masa corporal total ($d^2 L \propto m$)

Según las leyes de la isometría $d \propto L$ y por tanto la ecuación anterior significa que $L^3 \propto m$, de modo que la longitud de un segmento es proporcional a la raíz cúbica de la masa corporal. Sin embargo según las leyes de la semejanza elástica $d \propto L^{3/2}$, y la ecuación anterior toma una de las formas siguientes, según se resuelva para d o para L :

$$d \propto m^{3/8}$$

$$L \propto m^{1/4}$$

Si nos fijamos en $3/8$ ($=0,375$) es mayor que $1/3$ ($=0,33$), mientras que $1/4$ ($=0,25$) es menor que $1/3$.

Esto demuestra que el diámetro aumenta con el tamaño del cuerpo más deprisa de lo que lo hace en la isometría, mientras que la dimensión longitudinal lo hace más despacio.

En 1883, Max Rubner estudió las relaciones entre la tasa

metabólica basal (utilización de oxígeno y producción de calor) en perros de varios tamaños (3-31 kg; escala 1:10) Encontró que la tasa metabólica por unidad (kg) de peso se incrementaba mientras que el peso disminuía. Esto sugería que los animales más pequeños requieren una mayor utilización de oxígeno.

Por otro lado, cuando Rubner calculó la tasa metabólica basal por unidad de área superficial encontró una relación constante entre tasa metabólica y área superficial. A partir de estos estudios estableció la ley de la superficie. En 1916 Du Bois & Du Bois también estudiaron el área superficial como factor de escala en el tamaño, que actualmente está todavía vigente en pediatría y oncología (Holford, 1996).

Su propuesta fue que la tasa metabólica se hallaba limitada por el área superficial del cuerpo (el oxígeno entra y sale a través de superficies proporcionales al área total del cuerpo). Sin embargo el área superficial total del cuerpo, medido en mamíferos, de musarañas a ballenas, guarda proporción con un exponente de masa alométrico y diferente del correspondiente a la tasa metabólica basal.

La superficie total del cuerpo de los animales segmentados (como veíamos antes) es proporcional al área cilíndrica de cualquiera de sus segmentos y es a su vez proporcional al producto de la longitud por el diámetro. En animales isométricos, el producto varía proporcionalmente a $m^{2/3}$, mientras que en animales con semejanza elástica dicho producto es proporcional a $P^{1/4} \cdot P^{3/8} = P^{0,625}$. Esto no concuerda con la idea de que las tasas metabólicas están limitadas por el área de la superficie corporal. Una posibilidad alternativa es que el área de la sección transversal del cuerpo sea el factor condicionante y no la superficie total. La semejanza elástica predice que el área de la sección transversal de cualquier rasgo anatómico del cuerpo es proporcional a d^2 o $P^{3/4}$ (3/4 es el exponente de la Ley de Kleiber).

Los mamíferos mantienen una temperatura corporal elevada entre 36,5-39,5 °C (Morrison & Ryser, 1962); y prácticamente constante por medio de producción de calor metabólico. El calor se disipa al ambiente en proporción a la superficie del cuerpo. Como todos los objetos geométricos similares, la relación del área superficial al volumen corporal a la masa del cuerpo, decrece con el aumento de la talla; la tasa metabólica de los endotermos debe ser proporcional a la

superficie corporal porque la tasa de transferencia de calor entre dos compartimentos (es decir, el cuerpo caliente del animal y el ambiente frío) es proporcional, si todo lo demás es igual al área de contacto mutuo. La superficie de un objeto de determinada densidad y contorno isométrico (o sea, proporciones invariables) cambia según la potencia 0,67 (o $2/3$) de su masa, dado que la masa aumenta como la dimensión lineal al cubo y la superficie incrementa como su cuadrado. Esta relación es válida para una serie de animales de diferentes masas solo si las proporciones corporales se mantienen constantes. Este requisito generalmente lo cumplen solo individuos adultos de distinta talla pero de la misma especie, pues tienden a obedecer al principio de isometría, es decir, una proporcionalidad de contorno independiente de la talla. En este caso resulta evidente que la superficie corporal variará como la masa corporal elevada a 0,67. Sin embargo, la isometría no se cumple en el caso de individuos de distinta talla pertenecientes a especies relacionadas pero diferentes. Estas tienden a seguir, por el contrario, el principio de alometría, que cambia la sistemática de las proporciones corporales al aumentar el tamaño de la especie. Si tomamos como ejemplo la clásica gráfica ratón-elefante al comparar las relaciones superficie-masa en mamíferos de especies diferentes se observó que las superficies eran proporcionales a la potencia 0,63 de la masa corporal. La pendiente de la línea da un exponente de 0,63 y no del 0,67 predicho según una escala isométrica (es decir proporcional). La relación de escala alométrica (o sea no proporcional) surge del hecho de que al aumentar el tamaño de la especie hay un progresivo engrosamiento relativo de partes del cuerpo (es decir, huesos músculos etc.) (McMahon, 1983) por lo que una especie grande tiene una superficie relativamente menor de lo que puede predecirse con la escala isométrica.

Si ahora consideramos la disipación de calor vemos que los animales mayores disipan menos calor al ambiente por unidad de peso que los animales más pequeños, y de ello se deduce que los animales mayores necesitan producir menos calor por unidad de peso. El argumento es completamente viable. Primero se estima que la pendiente se sitúa alrededor de 0.67 para los mamíferos (Heusner, 1982), y la superficie se espera se incremente con la potencia $2/3$ del

peso para objetos de una simetría similar (para ilustrarlo, el peso (o el volumen) de una esfera es proporcional a r , donde r es el radio. El área de la superficie de una esfera es proporcional a r^2 . Puesto que $(r^3)^{2/3}=r^2$, se comprueba que el área de la superficie es proporcional a la potencia $2/3$ del peso). Por ello, se ha pensado que el metabolismo se incrementa en proporción directa con la superficie, justamente como la ley de la superficie predecía. Esta hipótesis obtuvo el apoyo de numerosas observaciones en que la tasa metabólica de los homeotermos es aproximadamente proporcional a la superficie corporal. Un ejemplo de ello es la correlación especialmente elevada al comparar las tasas metabólicas de conejillos de indias adultos (todos de la misma especie pero diferentes tamaños), que son proporcionales a la masa elevada a 0.67, todo ello porque son animales cuya escala es proporcional (Wilkie, 1977), asumiendo isometría de contorno a la superficie del animal.

2.3.3.- TASA METABOLICA Y PESO CORPORAL

Lavoisier, en la última parte del siglo XVIII, fue el primero en examinar los sistemas vivos termodinámicamente y en establecer relaciones entre la energía liberada en forma de calor y la que penetraba en los animales con el alimento. En el sentido termodinámico, el calor producido en el metabolismo es una pérdida de energía libre. Cuanto más ineficaz es el proceso, mayor es la reacción de energía libre que se desperdicia como calor. La producción de calor puede usarse como medida de la tasa metabólica, tal como descubrió Lavoisier hace casi 200 años.

En 1830, Rameaux & Sarrus se percataron de que los animales perdían calor a través de la superficie corporal, en tanto que su capacidad de producción de calor estaba relacionada con el volumen, y siguiendo a Arquímedes se deducía que, cuanto mayor fuera el animal, mayor sería su producción de calor en relación con su pérdida.

La producción de calor es un atributo importante de la vida, y todos los animales producen calor. Aunque las aves y mamíferos producen calor y mantienen sus cuerpos calientes en virtud de la

producción del mismo, existe la errónea creencia general de que las ranas, lamelibranquios y peces no producen calor. Sus cuerpos son fríos al tocarlos y a menudo están a igual temperatura que el aire o el agua. La temperatura del cuerpo no es, por el contrario, una indicación de la tasa de producción de calor, si bien es cierto que la adición de calor a un objeto inanimado o a un ser vivo elevará su temperatura. Sin embargo, los organismos no solo producen calor sino que lo disipan en el ambiente, y su temperatura es una función dinámica de la tasa de producción de calor y de varios factores que afectan a la pérdida de calor; una rana, un lamelibranquio o un pez, producen calor más lentamente que un ave o un mamífero de tamaño equivalente y su pérdida hay que achacarla al aislamiento insuficiente y, por lo general la producción de calor metabólico se reduce a una ligera elevación de la temperatura corporal respecto a la temperatura ambiente reinante. El que sus cuerpos no estén más calientes no significa que ellos no produzcan calor (Bligh, 1973). Una carpa dorada de 90 g de peso, en reposo, en una temperatura ambiente de 15°C, puede producir 18 cal/h, y un sapo de 60 g de peso en reposo y a 15°C, produce 16 cal/h (Hill, 1980). Así pues, esta producción de calor se llama tasa metabólica que mide la conversión de energía química a calor (energía liberada como calor por unidad de tiempo).

La conversión de alimentos en los metabolitos activos del cuerpo también requiere energía. Así, tras la ingestión del alimento, existe un exceso de producción de calor asociado al funcionamiento de la situación post-absortiva. Rubner (1883) descubrió esto en sus primeros estudios sobre el metabolismo de los perros y denominó al fenómeno como "acción dinámica específica" (SDA). También se llama efecto calorigénico o incremento de calor de la ración. Brody (1945) estudió los primeros trabajos de Rubner y muchos trabajos posteriores y vio que los valores precisos del SDA varían con la dieta, el plan de nutrición y un cierto número de condiciones fisiológicas y ambientales. La ingestión de proteínas puede elevar la liberación de energía basal de un ave o de un mamífero de un 15 a un 40%. El SDA para las grasas es aproximadamente un 12% y el de los carbohidratos 5%. Los animales de sangre caliente pueden utilizar este incremento de calor de la ración para mantener la temperatura corporal, pero en ambiente

termoneutro (zona termoneutra es la zona en la cual la tasa metabólica no varía con la temperatura), o en los poiquilotermos, es calor que se desperdicia. El SDA no se atribuye al proceso de digestión sino a las interconversiones y almacenamiento metabólico de las moléculas alimenticias.

La tasa metabólica está influenciada por dos clases de factores que la modifican: las relacionadas con el medio ambiente siempre cambiante y aquellas relacionadas con la constitución fisiológica o genética de los animales. En este segundo caso existen factores como: edad, sexo, condición reproductora, equilibrio hormonal, estrés psicológico, condición nutricia, hora del día, raza y disponibilidad de oxígeno. Además de todos los factores que afectan a cada especie, existen fuertes diferencias entre las especies. En reposo, por ejemplo, los peces y anfibios tienen tasa metabólicas inferiores a las de los mamíferos y aves de tamaños comparables. De acuerdo con ello, tienen requerimientos alimenticios más bajos y como individuos, presentan menores exigencias energéticas con el ecosistema. El efecto de la escala tiene una gran importancia en aspectos fisiológicos del animal tales como la tasa metabólica. Por ejemplo, las necesidades metabólicas de una musaraña de agua sumergida (que es muy pequeña) comparada con la de una ballena sumergida, aunque ambas se sumergen, normalmente una ballena puede permanecer bajo el agua conteniendo la respiración mucho más tiempo que una musaraña. Esta observación ilustra el principio general de que los animales pequeños respiran a una velocidad superior a la de los grandes. De hecho, existe una relación inversa entre la tasa de consumo de oxígeno por gramo de masa corporal y la masa total del animal (McMahon & Bonner, 1986).

Aunque la tasa metabólica se incrementa uniformemente con el peso, no se incrementa en proporción con el peso. Los animales grandes tienen mayor tasa metabólica basal (TMB=tasa de un individuo en reposo y ayunas en la zona termoneutra) que los animales pequeños, pero no es proporcionalmente más alta. Un mamífero de 10 g. de peso, presentará una TMB cerca de 20 ml O_2 /h , un mamífero de 100 g. debería tener una TMB de cerca de 200 ml O_2 /h, pero realmente la TMB media de un mamífero de 100 g. es próxima a 110 ml O_2 /h. Esta

misma tendencia persiste a lo largo de toda la escala de peso de los mamíferos. Así, dando una TMB de 110 ml O_2/h para un animal de 100 g., cabría esperar que un animal de 400 g. tuviera una TMB de 440 ml O_2/h , basándose en esta proporcionalidad, pero un animal de peso medio de 400 g. tendrá, de hecho, una TMB de sólo 300 ml O_2/h (Hill, 1980).

La relación exponencial entre tamaño y tasa metabólica ha llamado la atención de los fisiólogos desde que fue observada por primera vez hace un siglo, y se ha puesto mucho interés en darle una explicación racional para esta relación exponencial entre masa corporal y metabolismo. Una teoría atractiva ha sido la de la hipótesis de la superficie, propuesta por Max Rubner en 1883 como la Ley de la Superficie (que ya hemos visto en páginas anteriores).

Cuando la tasa metabólica de individuos de diferentes especies se representa frente a su masa corporal, el exponente de la relación se ha visto que es aproximadamente 0,75. El primero en observar el exponente 0,75 al relacionar la tasa metabólica con la masa corporal fue Max Kleiber (1932 y 1975), y a menudo se le cita como Ley de Kleiber (vista anteriormente). El exponente 0,75 es significativamente superior al predicho por la hipótesis de la superficie, recordando que la superficie de mamíferos de varias especies de distinto tamaño es proporcional a la masa corporal elevada al exponente 0,63. La diferencia entre los exponentes 0,63 y 0,75 es estadísticamente significativa. Así, al comparar especies distintas, la diferencia entre las tasas metabólicas no se corresponden con diferencias de superficie corporal. La segunda objeción importante a la hipótesis de la superficie surge al descubrir que los animales que permiten que sus temperaturas corporales varíen con las condiciones ambientales (poiquiloterms) presentan el mismo tipo de relación entre el metabolismo y el peso que los mamíferos. Hemmingsen (1950) obtiene una pendiente de 0,73 en homeotermos y poiquiloterms. Por otro lado Bertalanffy (1948, 1951 y 1953) observó que muchos poiquiloterms (peces, almejas, ascaris) dan una $x=0,66$ y que otros, (algunas larvas y adultos de insectos) dan una $x=1$, esto es que el metabolismo es proporcional al peso, mientras que otros son intermedios. Los argumentos involucrados en la ley de la superficie son claramente no aplicables a tales animales, pues ellos no

conservan calientes sus cuerpos por medio de la producción de calor metabólico. No hay razón evidente de por qué la tasa metabólica de los poiquilotermos ha de relacionarse causalmente con la superficie corporal por medio de la pérdida de calor, dado que se gasta relativamente poca o ninguna energía metabólica en calentar a un poiquilotermo por encima de la temperatura ambiente y, por ello, no puede haber un flujo neto de calor a través de la superficie de un poiquilotermo que está en equilibrio térmico con el ambiente.

Actualmente resulta difícil evaluar la ley de la superficie, especialmente porque aún no se ha explicado de forma satisfactoria la relación entre el metabolismo y el peso en ningún grupo de animales. Mientras que las aves y los mamíferos pequeños necesitan inexcusablemente producir más calor por unidad de peso que las aves y mamíferos mayores, con el fin de mantener una temperatura corporal alta, la situación de la relación metabolismo-peso en el reino animal podría sugerir una explicación en aves y mamíferos más fundamental que la postulada por la ley de la superficie. Existe la posibilidad, por otro lado, de que la relación metabolismo-peso encuentre diferentes explicaciones en distintos grupos de animales. Ludwig (1956) indicó que existe correlación entre el metabolismo y el tipo de mecanismo respiratorio. En los que respiran por branquias (bivalvos, caracoles etc) el consumo de oxígeno es proporcional a la superficie (longitud^2); en insectos con tráqueas y en caracoles pulmonados es proporcional al peso (longitud^3); en animales con dos tipos de respiración se han registrado representaciones intermedias. Diversos valores desde 0,45 a 1 se encontraron en caracoles pulmonados (Berg, 1952 y 1958).

Son numerosas las hipótesis que pueden tener más amplia aplicación que la ley de la superficie. Una, por ejemplo, enuncia que si los tejidos de los animales grandes necesitaran tanto oxígeno por unidad de peso como los animales pequeños, se podría requerir un excesivo desarrollo de las estructuras respiratorias y circulatorias necesarias para abastecer el oxígeno se puede ilustrar este argumento de una manera elemental con referencia a los pulmones: si un animal fuera 4 veces el peso de otro y si la tasa metabólica por unidad de peso tuviera que ser la misma para ambos, el animal mayor requeriría 4 veces más oxígeno que el animal más pequeño, siendo iguales los

otros factores, éste podría necesitar 4 veces más superficie para el intercambio respiratorio en los pulmones. Puesto que la superficie aumenta menos rápidamente que el volumen en las estructuras geométricas similares, los pulmones de los animales mayores podrían ser, entonces, unas 4 veces mayores, en volumen, que los de los animales pequeños y, en consecuencia, tener que apropiarse de mayor parte del volumen corporal total. Tal circunstancia tal vez resultaría insostenible en términos de unos requerimientos totales sobre espacio utilizable en los animales mayores.

Es difícil interpretar las correlaciones del tamaño corporal con el metabolismo. En los organismos unicelulares, el consumo de oxígeno es proporcional a la superficie celular, y quizá el tamaño es limitado por la superficie. Los animales multicelulares tienen un metabolismo más elevado, y el consumo de oxígeno no guarda relación con la superficie externa. Una explicación de la disminución del metabolismo al aumentar el tamaño corporal es el aumento desproporcionado de los tejidos de índice metabólico bajo: esqueleto, grasa, y tejidos conectivos en términos generales.

Por desgracia, existen muchas complejidades en estimar la aplicabilidad de este tipo de razonamiento al mundo real. En cualquier caso la tasa metabólica de un gramo de tejido de un animal pequeño es superior a la de un animal grande, tanto en el caso de homeotermos como poiquilotermos (Günther, 1973). Las diferencias de intensidad metabólica de animales de distintos tamaños presentan una correlación con el número de mitocondrias por unidad de volumen tisular, y las células de un mamífero pequeño contienen más mitocondrias y enzimas mitocondriales en un volumen dado de tejido que en las células de un animal grande (Eckert y cols., 1994). Esta correlación no sorprende, puesto que las mitocondrias son el lugar de la respiración oxidativa. Sin embargo aun permanece sin respuesta el problema de como la intensidad metabólica se relaciona funcionalmente con la talla corporal.

McMahon (1973) en un interesante trabajo sobre las razones funcionales de las relaciones alométricas que hay entre la tasa metabólica (igual que otras variables) y tamaño del animal indican que es el área en sección transversal más que la superficie del cuerpo (o mejor de sus partes) la que refleja más estrechamente la relación de

escala de la tasa metabólica a la masa corporal. El área en sección transversal de cualquier parte del cuerpo en una serie de animales de tamaños crecientes será proporcional a la potencia 0,75 de la masa corporal debido a los principios de alometría que condicionan el que la pata de un elefante sea más gruesa proporcionalmente que la de un ratón. Quizá el área en sección transversal y la tasa metabólica son programadas genéticamente de forma independiente por la presión selectiva (o sea, la evolución) hasta conseguir su adaptación óptima en relación con el tamaño del animal.

Si examinamos la tasa metabólica por unidad de peso corporal, denominada tasa metabólica específica del peso se observa que disminuye regularmente a medida que se incrementa el peso. En condiciones basales, un elefante de 3.700 kg produce tan solo el 40% del calor metabólico por gramo, de un hombre de 60 kg, y sólo un 5% de un ratón de 20 g. Indicado de forma diferente, y harto gráfica, el coste es muy inferior en un elefante para mantener un gramo de elefante que para un ratón mantener un gramo de ratón.

El hecho que la tasa metabólica específica del peso disminuya gradualmente con el peso dentro de un grupo taxonómico determinado, tiene numerosas consecuencias prácticas. Los animales pequeños requieren más alimentos por unidad de su peso corporal que los animales grandes relacionados. Así algunas musarañas pequeñas necesitan diariamente una cantidad de alimentos (peso húmedo) equivalente a su peso corporal, pero, ciertamente, los seres humanos no necesitan de 40 a 80 Kg de alimentos diarios. Quien desconociera esto cabría que esperara que las necesidades del metabolismo energético de 3.500 ratones, de 20 g de peso cada uno (peso total: 70.000 g), en un ecosistema de un bosque terrestre no representarían mayores demandas energéticas que un simple ciervo de 70.000 g. A causa de que la tasa metabólica basal específica de un ratón de 20 g será unas 8 veces mayor que la del ciervo, el metabolismo basal de solo 440 ratones ya equivaldría al del ciervo.

La tasa metabólica total aumenta obviamente con la masa corporal, mientras que la tasa metabólica específica (tasa metabólica por unidad de masa tisular) disminuye al aumentar la masa corporal. Si la ecuación $M = a P^b$ la dividimos por P ambos miembros obtenemos, M/P

= $a P^{(b-1)}$, la expresión del primer miembro M/P es la tasa metabólica específica del peso. Puesto que b para este caso suele variar entre 0,6 y 0,9, $(b-1)$ acostumbra ser negativo y oscila de -0,4 a -0,1. El valor negativo $(b-1)$ significa, que la tasa metabólica específica del peso disminuye al incrementarse el peso corporal. Los coeficientes a y b dependen del grupo animal en cuestión. En aquellos organismos (poiquilotermos) que permiten que su temperatura corporal varíe con las condiciones ambientales, la tasa metabólica estandar es una función de la temperatura corporal dominante; y a veces b , solo depende de la citada temperatura corporal.

Para determinar a y b para un grupo animal concreto, se obtienen los datos metabólicos de los animales en un amplio margen de tallas y posteriormente se determina por procedimientos estadísticos, los valores de a y b que se adapten mejor, a la ecuación $M = a P^b$ para los datos del animal. La ecuación resultante, cuando se expresa en una gráfica, nunca pasará a través de todos los datos; es simplemente la media estadística que mejor se adapta a ellos. De acuerdo con esto, aunque la ecuación para un grupo pueda utilizarse para tener una idea de la tasa metabólica esperada para un animal de un determinado tamaño, no es el sustituto para los datos reales del animal. Puesto que a y b se determinan estadísticamente usando los datos disponibles, también ellos siempre estarán sujetos a revisión cuando se obtengan nuevos datos (Peters, 1983).

Si se toman logaritmos en ambos miembros de la ecuación $M = a P^b$, se tiene:

$$\log M = \log a + b \log P$$

Esto indica que será lineal la relación del $\log M$ con el $\log P$, por lo que si se hace que $Y = \log M$ y $X = \log P$, se obtiene $Y = \log a + b X$, ecuación lineal (b y $\log a$ son constantes). Igualmente, la relación de $\log (M/P)$ es en función de $\log P$ será lineal.

El metabolismo global de los animales más grandes es mayor, pero el índice metabólico de los pequeños es más elevado. Un colibrí consume 85 ml de $O_2/g/h$ cuando está revoloteando y aproximadamente 14 ml cuando está despierto; sus reservas son

insuficientes para este índice metabólico en la noche; en consecuencia, su temperatura corporal desciende. En los mamíferos que hibernan el consumo de oxígeno está en relación con el peso corporal no con la superficie corporal (Kayser, 1950).

Los homeotermos adaptados a ambientes fríos han desarrollado una serie de mecanismos, temporales y permanentes, que le ayudan a mantener el calor corporal. Por ejemplo, un animal que detecte pérdida de calor en un lugar ventoso erizará el pelaje y se desplazará a una zona resguardada. Estos mecanismos se dan en toda la escala de tamaños, pero además hay que considerar la conductancia específica (parámetro que describe la facilidad con que fluye el calor por conducción, bajo un gradiente de temperatura, a través de una sustancia o un objeto) de estos animales homeotermos, la cual varía dentro de un intervalo muy amplio y se relaciona con la talla corporal. Los animales mayores presentan además menores pérdidas calóricas en climas fríos porque tienen superficies relativamente menores. Por ello, una de las adaptaciones de los homeotermos a las latitudes frías es el aumento de superficie corporal. Una excepción es la de los animales pequeños y de los inmaduros que tienen a menudo plumas o pelos más ahuecados y en consecuencia, menor conductividad por unidad de espesor. Esto es evidente, por ejemplo, en pollitos o en cachorros de perro.

Como resumen cabe decir que no existen diferencias importantes entre la capacidad generadora de calor de las especies tropicales y árticas. La evolución de la vida homeotérmica en los ambientes extremos se realizó primordialmente por medio de la regulación física de la disipación del calor mas bien que a través de los procesos químicos que implican producción del mismo.

La capacidad de los animales para generar calor varía grandemente. Medida en términos de cal/kg y por día, la producción de energía de un canario es mil veces mayor que la de un esturión. Dentro de los homeotermos la capacidad presenta una variación de 20 veces en términos de producción energética por kg y por día. La tasa metabólica basal de los animales adultos está relacionada al tamaño corporal. Un caballo adulto (500 kg) producirá mas calor en 24 horas que una rata adulta (0,5kg). Si la misma comparación la hacemos por kg

de peso, el caballo produce un calor basal de 15 kcal/kg, y la rata aproximadamente 80 kcal/kg. Entre las especies domésticas de caballos parecen haber pequeñas diferencias en la tasa metabólica basal. Sin embargo, el sexo y el estado fisiológico podría ser más importante que estas diferencias entre especies. Mitchell (1964) notó que la tasa metabólica basal de los machos era mayor que en las hembras de humanos, pollos y ratas.

En todas las especies estudiadas, la tasa metabólica basal disminuye con la edad. Al nacer la tasa metabólica por unidad de tamaño corporal es generalmente baja y aumenta rápidamente alcanzando un pico a los pocos días o semanas después del nacimiento y luego disminuye a través de la vida (Mitchell, 1964). Al mes de edad la rápida producción de calor en ternero es aproximadamente 135% que en una vaca de 2-5 años. (Blaxter, 1962), valores similares han sido encontrados por Wesley y cols (1970) para el antílope joven y adulto.

2.3.4.- OTRAS VARIABLES FISIOLÓGICAS

Además de relacionar las tasas metabólicas con el tamaño corporal y encontrar unas ecuaciones que representen esta correlación, obviamente hay muchas otras variables que pueden ser también relacionadas al tamaño del cuerpo. Por ejemplo aunque el corazón del caballo pesa mucho mas que el de un ratón, en ambas especies el corazón es aproximadamente 0,6% de la masa total del cuerpo (M). Si expresamos esto en una ecuación general obtenemos:

$$\text{Peso corazón} = 0,006 P^{1,0}$$

Esta ecuación se basa en las mediciones de centenares de pesos de corazones de diferentes mamíferos y muestra que el peso del corazón de mamíferos es proporcional al peso del cuerpo (exponente de $p=1,0$) y que excepto por el tamaño son similares todos los corazones de mamíferos (desde 1-2 g de corazón en rata a 100 kg en la ballena) (Stahl, 1967).

El ritmo cardiaco, entre los vertebrados, depende del nivel metabólico y del tamaño del cuerpo. El bacalao, un animal de sangre

fría, tiene un ritmo cardiaco de aproximadamente unos 30 latidos por minuto; en un conejo, de sangre caliente, el ritmo es de unos 200 latidos por minuto. El ritmo es mayor en los animales de pequeño tamaño que en los grandes, así, en un minuto, el corazón de un elefante late unas 25 veces, el de un hombre unas 70, el de un gato 125 y el de un ratón 400. En la musaraña pigmea, el mamífero más pequeño, con aproximadamente 4 gramos de peso, el ritmo cardiaco está próximo a la asombrosa cifra de 800 latidos por minuto. Resulta impresionante que el corazón de la musaraña sea capaz de soportar un ritmo tan frenético, incluso aunque la vida media de este animal sea muy corta. La velocidad del latido cardiaco de los animales pequeños es muy alta y desciende con el tamaño del cuerpo como indica la pendiente negativa de -0,25 de la ecuación:

$$\text{Velocidad latido cardiaco (min}^{-1}\text{)} = 241 P^{-0,25}$$

Esto nos muestra que la velocidad del latido cardiaco y, por tanto el gasto cardiaco, están en realidad ajustados proporcionalmente para bombear la sangre a la velocidad necesaria para la tasa metabólica.

El volumen de sangre de los mamíferos equivale normalmente del 5,5% del peso total del cuerpo. En los mamíferos el volumen relativo de la sangre disminuye al aumentar el tamaño del cuerpo, y además es mayor en los jóvenes que en los adultos (Gregersen, 1959). En aves y anfibios las relaciones de volumen de sangre con respecto a su tamaño son similares a las de los mamíferos (Klement, 1955). En elasmobranquios el volumen de sangre es aproximadamente el 5%, y en teleósteos 1,5-3%.

Los animales terrestres con una tasa metabólica muy elevada necesitan mucho oxígeno. Los mamíferos pequeños con sus niveles relativamente altos de metabolismo necesitan mas oxígeno, por ello han adquirido evolutivamente hemoglobina cuyas curvas de disociación de oxígeno se encuentran desplazadas hacia la derecha. Cuando la tensión de oxígeno en los tejidos es de 40 mm Hg, la sangre de un elefante está saturada en un 85%, y un ratón apenas 30%, lo que significa que los tejidos de ratón reciben una mayor cantidad de ese

gas.

Un caso curioso es la llama que tiene una hemoglobina con una alta afinidad para el oxígeno que le permite captarlo con mayor facilidad en la atmósfera enrarecida de las altas zonas de los Andes en que vive (Hall y cols., 1936).

El volumen pulmonar de los mamíferos está relacionado en proporción simple con el tamaño del cuerpo. La línea de regresión tiene una pendiente de 1,02, que quiere decir, que los mamíferos tienen pulmones que son aproximadamente una proporción constante del volumen del cuerpo. Por tanto, como regla general los pulmones de los mamíferos están reducidos a una escala general similar y su volumen es de alrededor del 6.3% del peso corporal:

$$\text{Volumen pulmonar} = 0,063 P^{1,02}$$

Si en vez de estudiar el volumen pulmonar, estudiamos la superficie del pulmón de los mamíferos, encontramos que esta variable está más relacionada directamente en el consumo de oxígeno del animal que no el tamaño del cuerpo. Esto tiene un significado fisiológico, puesto que el consumo de oxígeno está relacionado con el peso corporal elevado a la potencia 0,75 y por lo tanto la superficie también está relacionada con la potencia 0,75. Por ello el tamaño de los pulmones de los mamíferos y su superficie están realmente ajustados a las necesidades metabólicas de oxígeno (Adolph, 1949).

Igual que el volumen pulmonar está relacionado directamente con el tamaño del cuerpo, también lo está el volumen de intercambio en reposo:

$$\text{Volumen de intercambio (I)} = 0,0062 P^{1,01}$$

Si dividimos la ecuación del volumen de intercambio por la ecuación para el volumen pulmonar obtenemos una expresión del volumen de intercambio con respecto al volumen pulmonar. Los exponentes del tamaño del cuerpo son tan próximos que el exponente obtenido de 0,01 es insignificante comparado con la inexactitud inherente de las mediciones utilizadas para establecer las ecuaciones

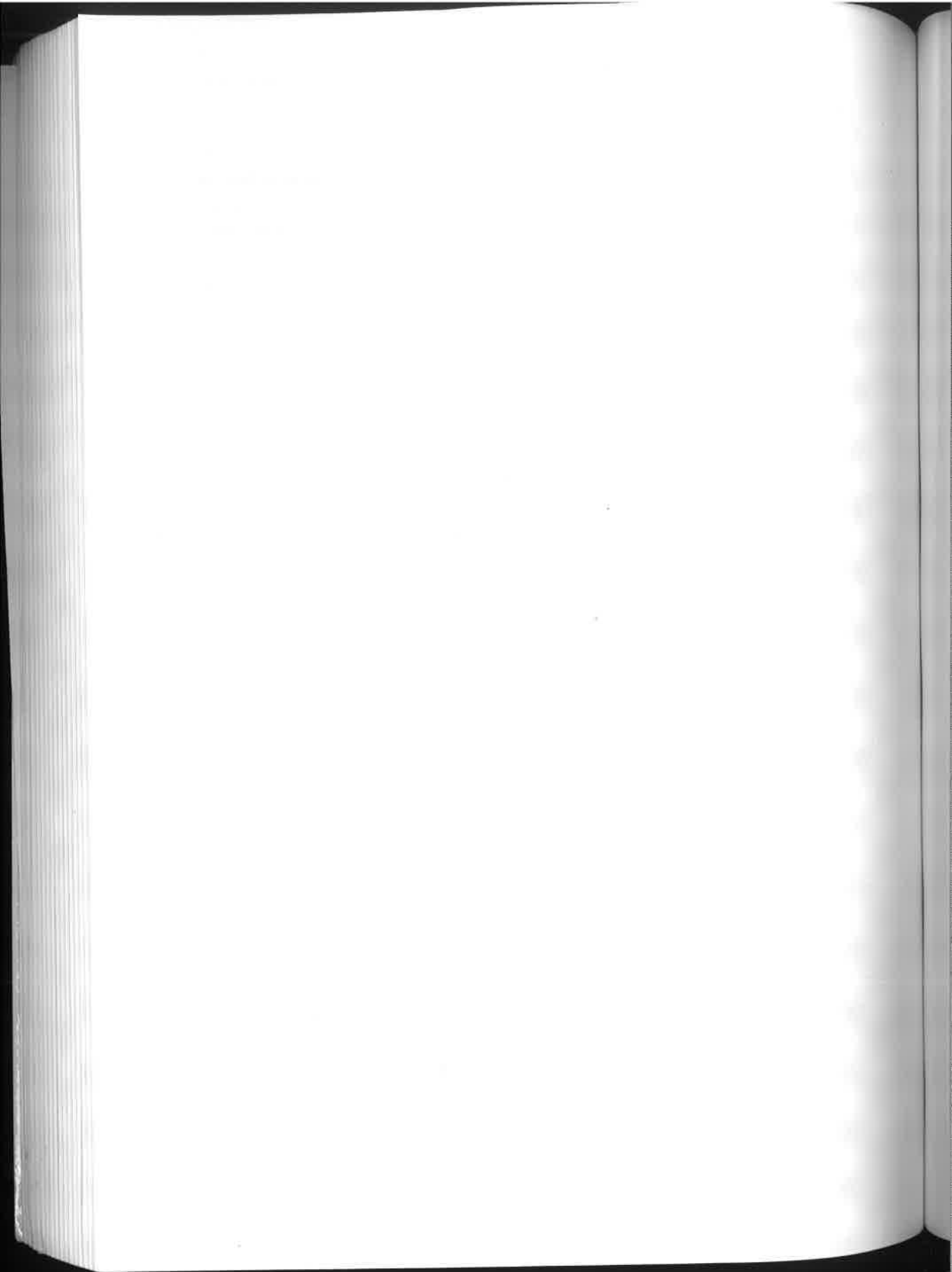
originales. así obtenemos el valor $0,0062/0,063 =$ muy próximo a 0,1. Este número sin dimensión predice que los mamíferos en general tienen un volumen de intercambio de 1/10 de su volumen pulmonar, independiente del tamaño corporal (Adolph, 1949). Aunque hay desviaciones de esta patrón general, esta afirmación tiene un valor predictivo útil. Podemos considerar una rata o un perro y predecir sus parámetros fisiológicos esperados y ver si coinciden con la tendencia general o se desvían de la misma.

Para el tamaño del riñón y del hígado las ecuaciones son:

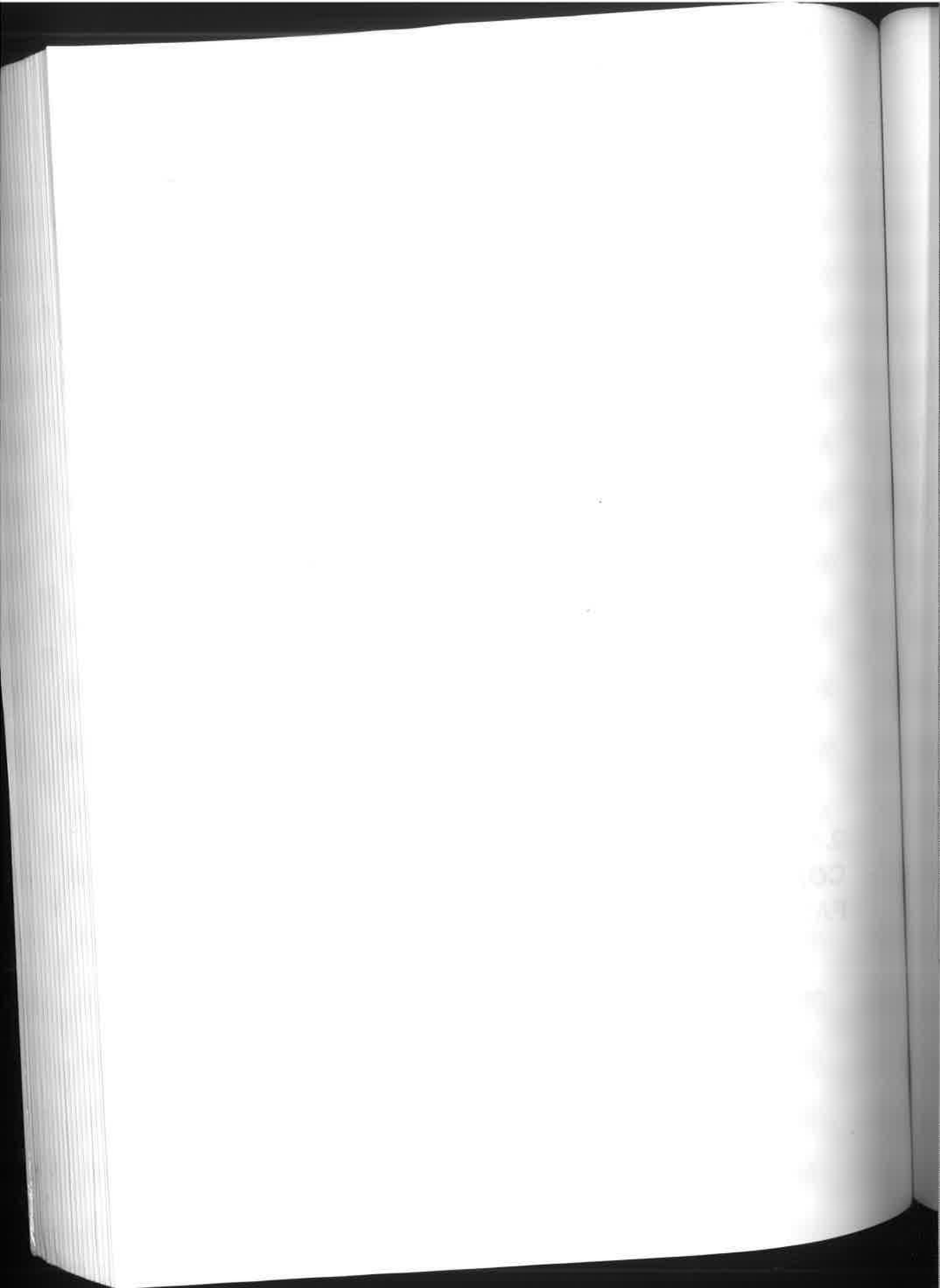
$$\text{Peso riñón} = 0,021 P^{0,85}$$

$$\text{Peso hígado} = 0,082 P^{0,87}$$

Ambos órganos son muy importantes desde el punto de vista metabólico, pero no son proporcionales al peso del cuerpo, son relativamente más pequeños en los animales mayores. Por otro lado, tampoco son proporcionales a la tasa metabólica, ya que sus incrementos de tamaño tienen un exponente superior al de 0,75 para la tasa metabólica. Podemos concluir que la proporcionalidad de los animales, sus órganos y sus funciones fisiológicas, no es siempre una función simple del tamaño del cuerpo, y de que hay que tener en cuenta consideraciones más complejas que intervienen en lo que resulta necesario para poder formar un organismo integrado y funcional.



2.4.- METODOS GENERALES DE COMPARACION DEL COMPORTAMIENTO FARMACOCINETICO



2.4.1.-INTRODUCCION

La comparación del comportamiento farmacocinético de un medicamento en diferentes especies animales puede abordarse desde dos puntos de vista generales conocidos como aproximación fisiológica (Gerlowski & Jain, 1983; Rowland, 1985) y aproximación alométrica (Boxenbaum, 1980 y 1986; Rowland, 1985).

Mordenti (1986b), Boxenbaum & D'Souza (1990) han comparado estos dos métodos, y señalan que la aproximación alométrica exige el desarrollo de las ecuaciones alométricas para los parámetros farmacocinéticos mas representativos (V_d , Cl , $T_{1/2}$) y no precisa de un exacto o detallado conocimiento de la distribución orgánica, pero debe sin embargo dar por sentado que la farmacocinética del producto que se está estudiando es de orden uno, que el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es similar en las especies en las que se está realizando el estudio, los procesos de eliminación son biliares o renales, y se disponen de datos suficientes para realizar el correspondiente análisis de regresión.

La aproximación fisiológica exige cálculos precisos de flujo sanguíneo a los diferentes órganos, detallada descripción de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los distintos fármacos y un exacto conocimiento de las conexiones vasculares de todas los compartimentos mas importantes (cerebro, corazón, hígado, riñón, músculo y grasa.)

2.4.2 MODELO FISIOLÓGICO

El modelo fisiológico se ha usado con éxito para describir situaciones donde la cinética farmacológica es no lineal o cuando la respuesta biológica no es función de la concentración plasmática libre o unida a proteínas. Hay numerosas revisiones de este método, Chen & Gross (1979), Himmelstein & Lutz (1979), Gerlowski & Jain (1983), Rowland (1985), Boxenbaum & D'Souza (1990). Básicamente el modelo asume que órganos y tejidos con unas características similares se pueden agrupar en compartimentos y conectarse por un determinado flujo de sangre. Cada compartimento puede considerarse constituido

por tres subcompartimentos, vascular, intersticial y celular (Gerlowski & Jain, 1983) donde deben considerarse aspectos como mecanismos de transporte, grado de unión tisular, excreción y metabolismo del fármaco.

Himmelstein y Lutz (1979) señalan que es necesario el conocimiento de cuatro tipos de datos: anatómicos (volumen de los órganos), fisiológicos (flujo sanguíneo, reacciones enzimáticas), termodinámicos y de transporte (permeabilidad de membranas), aspectos corroborados por Hildebrand (1994). Ritschel & Banerjee (1986) lo definen como aquel en el que los diferentes procesos farmacológicos que caracterizan la disposición de un medicamento en el organismo están definidos por parámetros relacionados con su fisiología, anatomía y bioquímica. Los procesos que ocurren en cada órgano, tejido o grupos de tejidos cinéticamente relacionados son descritos en función del tamaño de los órganos, perfusión vascular, permeabilidad de las membranas tisulares del medicamento, fijación o reparto del medicamento entre los componentes sanguíneos y tisulares y cualquier proceso de eliminación que tenga lugar en los diferentes órganos. La extensión a todos los tejidos, incorporando las correspondientes relaciones anatómicas entre ellos, constituye el modelo fisiológico completo.

Los valores o parámetros que Hildebrand (1994) señala como fundamentales para el desarrollo de la aproximación fisiológica, pueden ser obtenidos en la mayor parte de los casos de la literatura y cuando no están disponibles pueden ser determinados experimentalmente, deducidos alométricamente o simulados con el modelo. Otros pueden ser determinados mediante métodos "in vivo" o "in vitro" (Lin y cols., 1982). En los métodos in vivo los coeficientes se calculan en el estado de equilibrio estacionario o bien a partir de la fase terminal de la curva de niveles plasmáticos (Gibaldi & Perrier, 1982). Los métodos in vitro se basan en las técnicas de diálisis de equilibrio y ultrafiltración que utilizan diversos fluidos corporales y tisulares, preparaciones de células aisladas, homogenados tisulares, etc.

Cuando la eliminación es lineal, se usa el análisis del área bajo la curva de niveles sanguíneos para el cálculo del aclaramiento sanguíneo de un órgano específico. Cuando se dispone de datos en el estado de equilibrio estacionario el valor de aclaramiento se calcula a

partir de la velocidad de administración del fármaco y la concentración en el estado de equilibrio. Los aclaramientos renales pueden ser también calculados a partir de concentraciones sanguíneas y la velocidad de excreción urinaria (Gibaldi & Perrier, 1982).

Una vez definido el modelo se obtienen las ecuaciones diferenciales de balance de masas que describen los procesos de entrada y salida de cada uno de los compartimentos. En los órganos en los cuales no se producen procesos de eliminación y su distribución está limitada por el flujo, solo son necesarios los valores de los flujos sanguíneos. En los órganos en los que se produce la eliminación del fármaco será necesario añadir parámetros adicionales.

Este tipo de modelo tiene la ventaja de que pueden ser fácilmente adaptados a determinadas situaciones tales como: unión tisular no lineal, eliminación del tipo Michaelis-Menten, inducción e inhibición enzimática, recirculación biliar, barreras difusionales a través de membrana, etc. Esto último puede suceder como consecuencia de unos bajos coeficientes de permeabilidad de membrana o bien por transporte facilitado saturable. La primera situación ha sido demostrada para la recaptación de actinomicina D por los testículos en perro (Lutz y cols., 1977) y la segunda aparece en el transporte de metotrexato en la médula ósea (Dedrick y cols., 1973b).

El escalar un modelo fisiológico de una especie a otra requiere una consideración detallada de las similitudes y diferencias existentes entre los distintos organismos (D'Souza & Boxenbaum, 1988). En primer lugar se realizará la reestructuración anatómica del modelo (por ejemplo, la rata y caballo a diferencia de muchos animales y el hombre no tienen vesícula biliar). Después se modifican los volúmenes tisulares y flujos sanguíneos. Respecto a la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas, distribución en glóbulos rojos (si existe) y coeficiente de reparto entre plasma/sangre es mejor determinarlos experimentalmente. Un problema siempre presente es extrapolar los coeficientes de reparto tisulares desde los animales al hombre. En cuanto a escalar los parámetros que definen los procesos de eliminación del fármaco se calculan a partir de concentraciones plasmáticas y urinarias.

Ejemplos de la utilización de modelos fisiológicos para predecir las características de disposición de un medicamento en una especie a partir de los resultados obtenidos en otra hay muchos: Lin y cols (1982) escalaron la farmacocinética de la etoxibenzamida desde ratas a conejos utilizando solamente datos obtenidos "in vitro". King y cols (1986) extrapolaron a partir de un modelo desarrollado en rata de los niveles plasmáticos totales, libres y filtrables de cisplatino a humanos diagnosticados de cancer.

La aproximación fisiológica constituye el método de elección en diversas situaciones (Mordenti, 1986b):

- si la distribución juega un papel importante en la acción del fármaco
- si el compartimento central no es el lugar de acción
- si el fármaco es altamente liposoluble y ampliamente metabolizado
- si el fármaco tiene una fuerte y/o no lineal unión a proteínas plasmáticas
- si el comportamiento farmacocinético del fármaco puede ser evaluado solamente en una especie animal

La aproximación fisiológica es en relación con la aproximación alométrica, de más elaborada y costosa realización incluyendo el tiempo; en general su uso básico está en relación con la existencia de procesos dinámicos saturables, esto puede suceder para la existencia de una finita capacidad de unión a proteínas plasmáticas o tisulares o por saturación de los sistemas de metabolización.

2.4.3.- MODELO ALOMETRICO

2.4.3.a.-INTRODUCCION

La utilidad de la alometría en farmacocinética ha sido demostrada por diversos autores (Adolph, 1949; Mellet, 1969; Dedrick y cols., 1970; Boxenbaum, 1980 y 1982b; Peters, 1983; Mordenti, 1986b; Paxton y cols., 1993; Lave y cols., 1995).

Boxenbaum (1982a) señala que la alometría es el estudio de las variaciones anatómicas y fisiológicas entre especies como una función del peso corporal o de un órgano determinado.

Los cambios en el tamaño de los seres vivos (a cualquier nivel), como hemos visto en páginas anteriores, tienen consecuencias tanto a nivel estructural como funcional. Por tanto debido a que el tamaño es una de las características más importantes de los seres vivos, no es de extrañar que un número considerable de variables morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y farmacocinéticas puedan ser escaladas en función del peso corporal (Adolph, 1949; Huxley, 1932; Kleiber, 1950; Schelling, 1954; Gunter & Guerra, 1955; Stahl, 1962; Calabrese, 1983; Calder, 1984; Schmidt-Nielsen, 1984).

Son numerosos los ejemplos de relaciones alométricas entre el peso corporal de distintas especies y una serie de parámetros que definen diversas funciones fisiológicas como aclaramiento de urea, inulina, creatinina, hipurato y propiedades fisiológicas como flujo sanguíneo, función hepática, función renal, gasto cardiaco (Adolph, 1949; Stahl, 1965; White y cols., 1968; Edwards, 1975; Lindstedt & Calder, 1981).

Boxenbaum (1980) obtiene relaciones alométricas entre el peso del hígado y flujo sanguíneo hepático de varias especies y comprueba que en todas las especies de mamíferos estudiados el flujo hepático era aproximadamente igual a 1,5 ml/min/kg de hígado.

Igual que una variable fisiológica, anatómica o bioquímica (Y) puede ser escalada en función del peso corporal de diferentes especies (P) mediante una ecuación alométrica, también puede hacerse con una variable farmacocinética (Calder, 1984; Dedrick, 1973);

$$Y = a P^x$$

$$\log Y = \log a + x \cdot \log P$$

Donde a es el coeficiente alométrico y x es el exponente alométrico. El coeficiente alométrico a es el valor de la variable farmacocinética (Y) para esa unidad de peso. El signo y magnitud del exponente indica como varía el parámetro farmacocinético en función del peso (Mordenti y cols., 1991).

Esta técnica ha sido extendida y revisada por Boxenbaum (1982a,b y 1984) y otros como Mordenti (1986b) y Rowland (1985).

En las últimas décadas los criterios de alometría utilizados en fisiología se han ido introduciendo en los estudios cinéticos de los fármacos; en un primer momento, los estudios de las variaciones entre especies en farmacocinética se habían considerado tan solo como un conocimiento de tipo descriptivo o empírico.

Generalmente las drogas se administran a dos o más especies animales, se miden los niveles en sangre y orina, y sobre ellos se calculan los parámetros farmacocinéticos correspondientes. Después se buscan las correlaciones, y los resultados, de algún modo, pueden ser extrapolados a otras especies, en concreto al hombre, y así se establecen los perfiles básicos del fármaco que será posteriormente utilizado en la clínica humana y animal.

Teóricamente pequeños y grandes animales deberían tener el mismo comportamiento cinético frente a un fármaco, por ello cuando se establece un perfil del comportamiento de un fármaco en una especie animal, cabe esperar que este se adapte a todas las especies animales. Sin embargo las particularidades biológicas existentes entre las diversas especies animales pueden explicar las diferencias observadas a nivel de absorción, difusión, biotransformación y eliminación de un medicamento (Fehri y cols., 1988).

Para correlacionar y comparar parámetros farmacocinéticos entre diferentes especies animales, se hace necesario buscar las equivalencias entre las edades de cada una de ellas, por este motivo, en los estudios alométricos se debe tener en cuenta la longevidad, medida como esperanza media de vida (MLP) para cada especie estudiada.

Las variaciones entre especies en farmacocinética generalmente están correlacionadas con el tamaño corporal y la longevidad (Boxenbaum & Ronfeld, 1983). Los tejidos corporales y órganos (excluyendo grasa, esqueleto, corazón, pulmón y sangre) así como funciones fisiológicas tales como ventilación y producción de agua tienden a correlacionarse con el peso con un exponente entre 0,65 y 0,95 (Adolph, 1949). Por otro lado muchos procesos fisiológicos tienden a correlacionarse con $P^{0,75}$ (Adolph, 1949; Boxenbaum, 1980 y

1982a; Brody, 1964; Drabkin, 1959; Gould, 1966; Kleiber, 1975; Lindstedt y cols., 1981; Weiss y cols., 1977). Esta relativa uniformidad del exponente puede estar relacionada con la velocidad a la cual el oxígeno y materias oxidables son repartidas a células metabólicamente activas (Coulson y cols., 1977; Gould, 1966), de forma que la oxigenación podría limitar algunas reacciones metabólicas. Pero no todos los órganos y procesos pueden ser ajustados al peso con un exponente de 0,75. El hígado y riñón lo hacen aproximadamente con un exponente de 0,86 (Adolph, 1949; Boxenbaum, 1982a). El flujo hepático lo hace con un exponente de 0,89 (Boxenbaum, 1982a).

2 4.3.b.- TIEMPO CRONOLOGICO, TIEMPO BIOLOGICO Y TIEMPO FARMACOCINETICO

Muchas de las variaciones entre especies en farmacocinética son habitualmente la consecuencia de que las diferentes especies viven el tiempo de forma diferente (Boxenbaum & Ronfeld, 1983)

El tiempo cronológico es el tiempo dado por la rotación de la Tierra alrededor de su eje y medido por un reloj. Este tiempo cronológico constituye una de las variables más importantes en farmacocinética.

En general, los pequeños animales eliminan los fármacos de su organismo más rápidamente (tiempo cronológico) por unidad de peso que los animales de mayor tamaño (Boxenbaum, 1980; Adolph, 1949). Pero si se considera la eliminación de un fármaco de acuerdo con un reloj interno imaginario para cada especie (tiempo biológico) vemos que los animales extraen el fármaco de su organismo al mismo ritmo (Boxenbaum, 1982a,b; Gould, 1979; Stahl, 1963; Gunter & Leon de la Barra, 1966).

Cada especie, está dotada de un "reloj farmacocinético" propio, considerando que el tiempo farmacocinético es el tiempo cronológico necesario para desarrollar un fenómeno farmacocinético independientemente de la especie utilizada (Boxenbaum, 1982a,b).

Pero la elección del tiempo en farmacocinética es arbitrario. Los organismos generalmente utilizan un "sistema de coordenadas o reloj interno". Este tiempo se llama tiempo biológico o fisiológico (Carrel,

1931; Brody, 1937; Fisher, 1966). El tiempo cronológico puede ser transformado en tiempo biológico resultando una nueva variable que es independiente de la especie y va a permitir superponer la evolución de los niveles plasmáticos de un fármaco obtenidos en diversas especies animales (Boxenbaum, 1982a).

El primer autor en emplear la transformación del tiempo cronológico a tiempo fisiológico en farmacocinética fue Dedrick y cols (1970). Superpuso las concentraciones de metotrexato de 5 especies animales dividiendo el tiempo cronológico por un factor de $P^{0,25}$, a esto se le llamó transformación de Dedrick. Pero esta corrección del tiempo de methotrexato se basó en un exponente alométrico (0,25) elegido empíricamente (Boxenbaum & Ronfeld, 1983). Además relacionó el aclaramiento del metotrexato con la cantidad de nefronas de acuerdo con Adolph:

$$N=188 P^{0,62} \quad (N=n^{\circ} \text{ total nefronas en mamíferos})$$
$$P=\text{peso en kg}$$

$$Cl_{Mxt} = 10,9 P^{0,69}$$

$$\text{Dividiendo el } Cl/N \text{ obtuvo: } Cl_{Mxt} / N = 5,8 \times 10^{-5} P^{0,07}$$

donde el exponente 0,07 es llamado exponente residual o RME (Stahl, 1963) cuyo valor se aproxima a cero y por tanto P es aproximadamente igual a 1, quedando la ecuación: $Cl_{Mxt} / N = 5,8 \times 10^{-5}$ que indica que para cada 100.000 nefronas de mamíferos el aclaramiento de methotrexato es aproximadamente igual a 5,8 ml/min. Esto sugiere que los glomérulos de los diferentes mamíferos son similares anatómica y fisiológicamente, y esto se apoya en la demostración de que la longitud de los capilares glomerulares es constante e igual a 733 μm independientemente del tamaño del animal (Holt & Rhode, 1976)

Posteriormente Boxenbaum (1982 a y b, 1984) demostró que el fundamento teórico de la transformación del tiempo cronológico en este nuevo tiempo farmacocinético se encuentra en las relaciones alométricas existentes entre el volumen de distribución y el aclaramiento

plasmático. En el caso de este trabajo fue posible obtener las ecuaciones alométricas para los parámetros farmacocinéticos:

$$Cl = a P^X$$

$$V = b P^Y$$

Suponiendo que la disposición fuera monoexponencial la constante de velocidad de eliminación de primer orden vendría dada por la ecuación:

$$K = Cl / V = (a/b) P^{X-Y}$$

y la evolución de los niveles plasmáticos del fármaco estarían definidos por la expresión:

$$C = (D / V) e^{-Kt} = (D/b P^Y) e^{-(a/b) (P^{X-Y})t}$$

donde D=dosis. Si tomamos $y=1$, y partiendo de la ecuación anterior se puede calcular la concentración plasmática dividida por la dosis por unidad de peso y representarla en función del tiempo dividido por P^{1-x} :

$$C / (D/P^{1.0}) = (1/b) e^{-(a/b) (t/P^{1-x})}$$

la pendiente de la recta representada a escala semilogarítmica es igual a $(-a/b)$ y la ordenada en el origen es igual a $(1/b)$.

Y si ahora hacemos la $b=0,75$ la ecuación anterior quedará como sigue:

$$C / (D/P^{1.0}) = (1/b) e^{-(a/b) (t/0.25)}$$

Este ajuste fue denominado por Boxembaum (1982a,b) como Plot de Dedrick y para distinguirlo de otros ajustes alométricos más complejos lo denominó "ajuste elemental de Dedrick".

De esta forma el factor de transformación del tiempo cronológico en tiempo farmacocinético, P^{1-x} , utilizado por Dedrick puede ser deducido matemáticamente y la unidad de tiempo obtenida el llamada KALINOCRON (palabra que viene del griego "kallyno" y significa embellecer, favorecer, limpiar y de "cronus" que era el dios griego del tiempo) o tiempo necesario para que todas las especies aclaren el mismo volumen de plasma por kg de peso corporal.

$$Kln = \text{tiempo} / P^{1-x}$$

El kalinocron es una función del exponente alométrico del aclaramiento. Si tenemos un kalinocron de ratón y un kalinocron de perro ambas especies aclaran el mismo volumen de fármaco por kg de peso.

En el caso de que la y no sea igual a 1 con el ajuste elemental de Dedrick no se pueden obtener curvas superponibles y se deberá hacer otra nueva transformación. El valor de y diferente de 1 significa que el volumen de distribución no es directamente proporcional al peso.

En este caso lo que se hace es dividir las concentraciones plasmáticas por la dosis y por P^y y representarlas frente a los tiempos divididos por P^{y-x} :

$$C / (D/P^y) = (1/b) e^{-(a/b) (t/P^{y-x})}$$

Este nuevo ajuste se llama "ajuste complejo de Dedrick".

Este comportamiento ha sido demostrado para el clordiazapóxido (Boxembaum, 1984) y ketamina (Pedraz y cols., 1988) y la nueva unidad de tiempo obtenida se conoce con el nombre de APOLISICRON ("apolysis" pertenece al griego clásico y se podría traducir como "liberación desde"), tiempo en que cada una de las especies consideradas ha eliminado la misma fracción de medicamento del organismo y ha aclarado el mismo volumen de plasma por kg de peso corporal.

Para aquellos medicamentos en los que el fenómeno de la neotenia afecta a su comportamiento farmacocinético Boxembaum

(1984) definió 2 nuevas unidades de tiempo DIENETICRONES y SYNDESICRONES. Estas unidades son similares a los apolisicrones con la excepción de que se incorporan el máximo potencial de vida (MLP) y el peso cerebral.

Ambas unidades definen el tiempo empleado por cada especie para eliminar una misma fracción de fármaco o lo que es lo mismo para depurar el mismo volumen de plasma por peso corporal (PY).

El dieneticron (viene del griego "diene" que significa continuo, ininterrumpido) e incorpora el concepto MLP. Este prefijo quiere indicar que cualquier fenómeno que transcurre en una unidad de tiempo es una secuencia dentro de una continuidad que va desde el nacimiento a la muerte.

Para calcular los dieneticrones partimos de la ecuación:

$$CI \times MLP = T7 \text{ PT8}$$

donde I7 y I8 son las constantes correspondientes a la ordenada en el origen y la pendiente de la ecuación alométrica de CI x MLP respecto al peso (I7 y I8 fueron las denominaciones utilizadas por Boxenbaum).

Asumiendo que el volumen de distribución se caracteriza por la ecuación:

$$V = b PY$$

obtenemos:

$$C / (D/PY) = (1/b) e^{-(T7/Y) (Y/MLP) (1/PY-T8)}$$

donde el tiempo será $(t/MLP) (PY-T8)$, esta unidad es especialmente interesante ya que el dieneticron es independiente del tiempo cronológico. El MLP viene calculado en años.

El Syndesicron (proviene del griego "syndes" y significa una unión a la vez) utiliza para su cálculo la expresión general del MLP de

Sacher (1959), con la única diferencia que Boxembaum cita las diferentes constantes como T9, T10 y T11.

$$MLP = T9 C^{T10} P^{T11}$$

y se combina con la ecuación:

$$CI \times MLP = T7 P^{T8}$$

así se obtiene:

$$CI = T12 C^{T13} P^{T14}$$

$$\text{donde: } T12 = T7 / T9$$

$$T13 = -T10$$

$$T14 = T8 - T11$$

teniendo en cuenta la expresión para el volumen de distribución utilizado para los Dieneticrones obtenemos:

$$C / (D/Py) = (1/b) e^{-(T12/T15) (PT14-y) (CT-13)t}$$

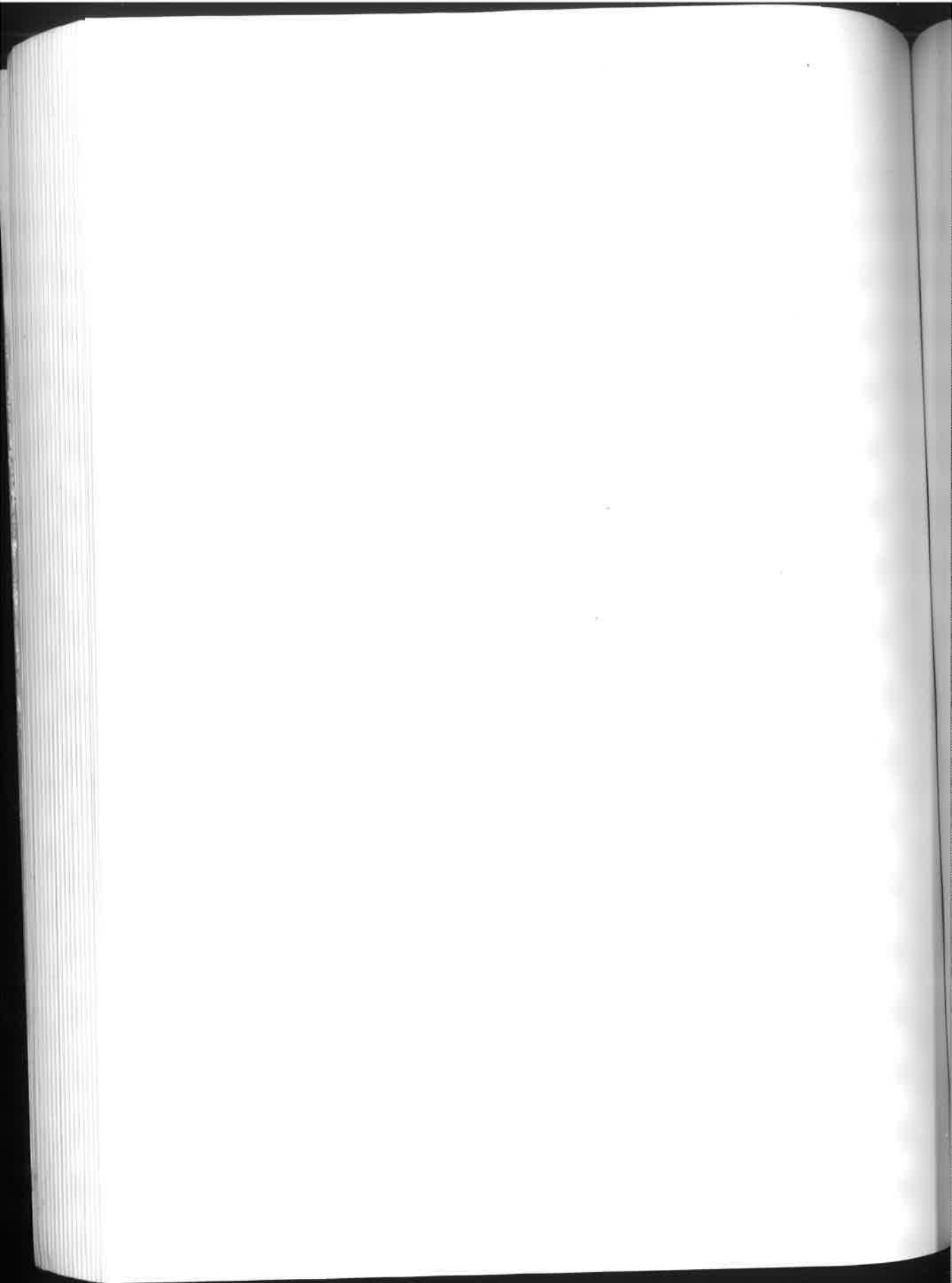
donde el tiempo será $t(10^2)(PT14-y)(C(T-13))^t$, y vendrá dado en Syndesicrones.

La transformación del tiempo biológico en tiempo farmacocinético también se puede realizar en función de determinadas variables fisiológicas. Zaharko en 1972 demostró que la eliminación del metrotexato ocurría a una velocidad 16 veces mayor en el ratón que en la raya. Al mismo tiempo comprobó que la velocidad de circulación sanguínea era 16 veces mayor en el ratón que en el pez. ajustando las escalas de tiempo por este factor logró superponer las concentraciones de esta sustancia en ambas especies.

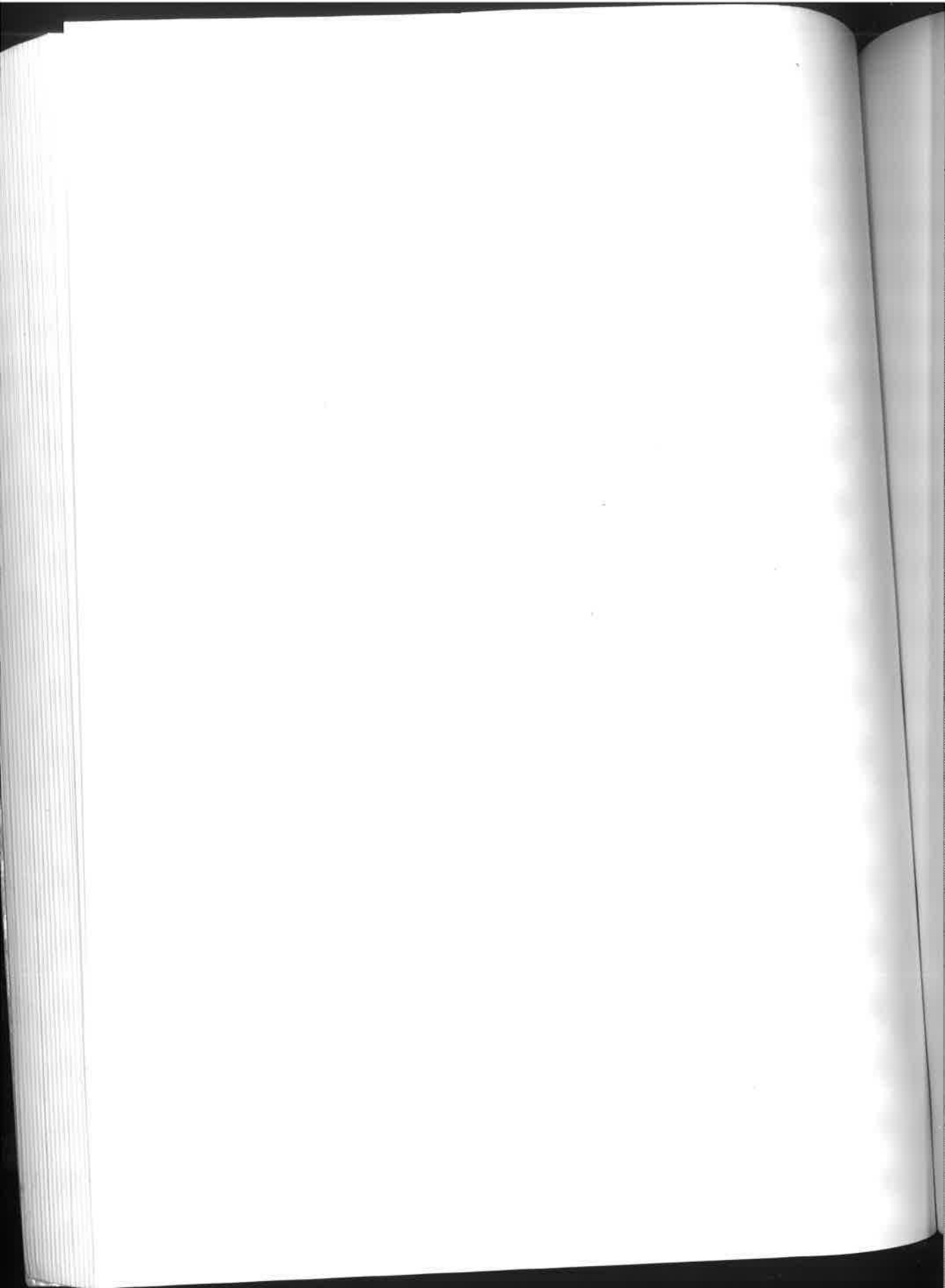
Mordenti en 1985 (a,b) y 1986 (b) demostró que cuando se utilizaba el tiempo cronológico la semivida de eliminación de la ceftizoxima mostraba una gran variabilidad en función de la especie animal considerada; no obstante, cuando el valor de este parámetro se

medía en función de un parámetro fisiológico endógeno como es la frecuencia cardíaca comprobamos que la semivida de esta cefalosporina resultaba ser independiente de la especie mostrando un valor aproximadamente 7.200 latidos cardiacos. Se han encontrado resultados semejantes para otros medicamentos como el cefmetazol, donde el 50% de la dosis es eliminada aproximadamente en 79 ciclos de circulación sanguínea.

Estas experiencias han permitido establecer la denominada teoría de la similitud farmacocinética (Boxenbaum & Ronfeld, 1983), la cual postula que los procesos fisiológicos y farmacocinéticos están biológicamente relacionados y gobernados por mecanismos de sincronización. Por tanto el comportamiento farmacocinético de diferentes especies puede caracterizarse mediante parámetros constantes. Esto significa que cuando procesos fisiológicos en diferentes especies se miden mediante cronos biológicos, estos ocurren a tiempos equivalentes. Esta equivalencia, denominada sincronismo entre especies, se demuestra por el hecho de que cada mamífero vive aproximadamente el mismo número de latidos cardiacos o ciclos respiratorios. Por tanto la extensión de la vida del ratón y del elefante es aproximadamente la misma cuando se miden en función de tiempos biológicos (por ejemplo ritmo cardíaco), pero su extensión difiere significativamente cuando esta se mide en años.



2.5.- APLICACIONES EN FARMACOCINETICA



La aplicación de todos los conceptos vistos hasta ahora en el campo de la farmacocinética no es un simple juego matemático, tiene un importante fundamento tanto desde el punto de vista clínico en medicina humana como veterinaria demostrando la conveniencia de la utilización de los estudios alométricos para predecir los parámetros farmacocinéticos en humanos o en otras especies de interés.

Para hacer un estudio alométrico no se necesita conocer todos los detalles de la distribución tisular, es suficiente conocer las concentraciones del fármaco en plasma, pudiéndose utilizar tal y como hemos señalado anteriormente siempre que:

- el fármaco tenga una cinética de primer orden en todas las especies
- el porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas sea similar y lineal para el intervalo de concentraciones utilizadas corrientemente en todas las especies y si no es así hay que hacer las correcciones pertinentes y utilizar la fracción libre para los cálculos (Sawada y cols., 1984a,b y 1985; Mitsuhashi y cols., 1990).
- los procesos de eliminación del fármaco se realicen fundamentalmente por mecanismos de naturaleza física, como por ejemplo excreción renal y biliar.
- se disponga de suficientes datos para establecer las regresiones adecuadas.

Los parámetros escalados alométricamente suelen ser el aclaramiento, volumen de distribución y semivida biológica (Dedrick y cols., 1973a,b; Sawada y cols., 1984a,b y 1985; Bonati y cols., 1984; Mordenti, 1985a; Kirkwood & Merriam, 1990; Kirkwood & Widdowson, 1990; Lashev & Pashov, 1992; Jezequel, 1994).

Según Weiss y cols (1977) es posible estimar los parámetros farmacocinéticos entre especies apartir de ecuaciones alométricas. Y desde el punto de vista teórico sugiere que la eliminación de fármacos a través del hígado se correlaciona con el peso mediante el exponente alométrico 0,73, la eliminación renal con 0,82 y el metabolismo hepático está limitado por el flujo sanguíneo que está relacionado con el exponente 0,25.

Gunther (1975) observó que la relación entre la actividad de los enzimas hepáticos y el peso era $P^{0,73}$, y Krasovskij (1976) observó que la correlación era muy elevada para las 12 especies estudiadas, incluyendo el hombre, para sustancias como: aminopirina demetilasa, anilina hidroxilasa, citocromo P-450, 3-dihidrobutilato dehidrogenasa, NAD dehidrogenasa, diamino-oxidasa, citocromo c, fenilalanina piruvato oxidasa, piruvato oxidasa, citocromo oxidasa, succinico dehidrogenasa, ornitina transcarbamilasa, monoamino oxidasa, fosfatasa, y proteína mitocondrial.

Walker (1978) ha recopilado las diferencias entre especies en relación a la actividad de la enzima monooxigenasa de los enzimas microsomales y su relación con la semivida biológica. Existe una clara relación entre especies, si se exceptúa a la especie humana.

Mellet (1969) estableció correlaciones entre especies para la dosis de ciclofosfamida y el área bajo la curva de concentración y Dedrick y cols (1970) demostraron que los niveles plasmáticos de metotrexato podían ser superpuestos ajustando por la dosis y el tiempo cronológico dividido por el peso corporal elevado a la potencia 0,25. Continuando con este trabajo en 1976 Klotz, Antonin, y Bieck, correlacionaron el aclaramiento plasmático de diazepam al área de la superficie corporal. En 1980, Boxembaum usó ecuaciones alométricas para caracterizar los valores del peso del hígado entre especies ($P^{0,85}$), flujo sanguíneo hepático ($P^{0,89}$) y aclaramiento de antipirina.

En el caso de fármacos eliminados principalmente a través del hígado mediante reacciones oxidativas en fase I, la ecuación alométrica funciona razonablemente bien para todas las especies animales con excepción del hombre. Esto se debe a que la especie humana biotransforma los fármacos a una velocidad considerablemente menor (aproximadamente 1/7) que la que le correspondería en función de su peso corporal (Boxembaum, 1980). Un ejemplo de esto es el aclaramiento intrínseco en función del peso corporal de fenitoína donde el hombre se desvía del comportamiento general del resto de las especies. La razón de esta disminución en la capacidad de biotransformación de fármacos y xenobioticos por parte del hombre parece ser que está ligada al fenómeno de la neotenia (Yates & Kugler, 1986).

En 1983, Swabb y Bonner realizan un estudio con aztreonam (un nuevo antibiótico β -lactámico) y establecieron una buena correlación para sus parámetros farmacocinéticos en ratón, rata, conejo y mono, y extrapolaron estos datos para el hombre.

Sawada y cols (1984a) llevaron a cabo un estudio de 6 antibióticos β -lactámicos, cuya eliminación es fundamentalmente renal y con una baja capacidad de fijación a proteínas plasmáticas y también encontraron una buena correlación, como ya había encontrado Adolph (1949) para el aclaramiento de urea, inulina, p-aminopurato y creatinina, y Dedrick y cols (1973a) para el arabinofuranosilitosina. Sawada y cols (1984a) a partir de los resultados obtenidos en ratón, rata, conejo, perro, mono y hombre calcularon varios parámetros farmacocinéticos ($t_{1/2}$, Cl, Cl_u , Cl_{int} , V_d y V_{dfu}).

En ese mismo año, 1984, Sawada y cols (b) realizaron otro estudio alométrico con el V_d de 10 fármacos de diferente naturaleza todos ellos básicos. Bonati y cols, también en 1984, llevaron a cabo un extenso estudio sobre cafeína en 7 especies animales, donde se calcularon el $t_{1/2}$, Cl y V_d y se establecieron las correlaciones entre dichos parámetros y el peso, pero corrigiendo por el máximo potencial de vida (MLP).

Un año más tarde, 1985, Mordenti (a) obtuvo los $t_{1/2}$ para 10 cefalosporinas en diferentes especies de mamíferos y a partir de estos datos predijo el $t_{1/2}$ para el hombre. Solo un antibiótico, cefotetan, no ajustaba bien a los resultados esperados, según el autor posiblemente debido a las diferentes formas tautómeras de su estructura química.

En otro trabajo Mordenti (1985b), llevó a cabo la predicción de los parámetros farmacocinéticos en el hombre a partir de los datos obtenidos de un estudio de ratón, rata, mono y perro para el ceftizoxima. Y observó que si la unión a proteínas plasmáticas era baja o similar para los animales, como sucedía en su caso, no había diferencias en escalar los parámetros con las concentraciones en suero totales o libres.

Para intentar estudiar las propiedades farmacocinéticas en la especie humana de una familia de fármacos a través de un estudio alométrico, Duthu en 1985 realizó un trabajo con macrólidos (eritromicina, oleandomicina y tilosina) en varias especies de mamíferos

estableciendo las correspondientes ecuaciones alométricas. Pero a pesar de la concordancia entre los valores observados y esperados para dichos fármacos el modelo en el hombre no aseguraba la validez del modelo, ya que diferencias metabólicas y fisiológicas podían ser minimizadas con la transformación logarítmica y aparecer como funciones escalables.

Sawada y cols (1985), a partir de 9 fármacos ácidos débiles (fenitoína, hexobarbital, pentobarbital, fenibutazona, warfarina, tolbutamida, valprato, fenobarbital y amobarbital) y 6 fármacos básicos débiles (quinidina, clorpromacina, propanolol, pentozocina, diazepam y antipirina) estableció los parámetros farmacocinéticos $t_{1/2}$, Cl, Clu, Vd y Vdfu obtenidos de la literatura de ratas y hombres, y a partir de ellos obtuvo la correlación de Cl y Vd corregidas y sin corregir por la fracción libre; observando diferencias según fuera el compuesto ácido y por tanto fuertemente unido a la albúmina sérica y débilmente unido a tejidos, o fuera básico y estuviera unido no solo a albúmina sino también a lipoproteínas. Y estudió que no solo las diferencias entre especies deben ser atribuidas a la fracción libre sino que es necesario aclarar muchos mas aspectos para poder llevar a cabo la extrapolación al hombre.

Posteriormente, en 1987, Owens y cols llevaron a cabo un estudio alométrico de fenciclidina en mamíferos (obtuvieron de la literatura datos de 5 especies de mamíferos) y en paloma comprobando que era posible llevarlo a cabo cuando corregían por el MLP. Como vemos se comienza a realizar estudios en animales de diferente clase taxonómica.

En el año, 1988, McGovern y cols, realizaron un estudio de acivicina (agente antineoplásico) en ratón, perro y mono, obteniendo unos ajustes aceptables, representando las concentraciones plasmáticas según el ajuste elemental de Dedrick.

Sangalli y cols (1988), tal y como había hecho Owens y cols (1987) introdujo como factor corrector MLP en el ajuste alométrico que realizó en ciclosporina (agente inmunosupresor) obteniendo una representación gráfica adecuada.

También en 1988, Bonati & Garattini hicieron un estudio sobre cafeína en varias especies animales y en el hombre

representando las concentraciones según el ajuste elemental de Dedrick. Pero como la cafeína es metabolizada en hígado era más apropiado llevar a cabo el estudio alométrico con el aclaramiento intrínseco libre que con el aclaramiento total, aplicando además el MLP. También Pedraz y cols (1988) utilizaron el aclaramiento intrínseco y el MLP en un estudio de ketamina en 4 especies animales obteniendo el tiempo farmacocinético en apolisicrones.

Tal y como dijo en 1990 Mitsuhashi y cols, el metabolismo y excreción renal de un fármaco depende de la concentración plasmática libre. En el estudio realizado por él examinó si las diferencias entre los valores observados y predichos pueden ser explicadas por las diferencias en la unión a proteínas plasmáticas. La representación gráfica la llevó a cabo con las concentraciones libres tanto en la gráfica general de evolución de concentraciones como en el plot de Dedrick.

En 1990, Gaspari & Bonati, al igual que hicieron Bonati y Garattini (1988) para la cafeína, hicieron un extenso estudio sobre teofilina, fármaco también ampliamente metabolizado en hígado, utilizando el aclaramiento intrínseco y lo corregían por MLP, representando la ecuación mediante el ajuste elemental de Dedrick.

Otra forma de abordar los estudios alométricos ha sido el realizado por Láznicek y cols (1990) que a partir de 9 ácidos orgánicos (derivados del ácido benzoico, fenilacetico e hipúrico) en ratones, ratas y conejos han estudiado la relación entre la estructura y el aclaramiento plasmático total. En este caso todas los fármacos son eliminados principalmente por vía renal, tanto los compuestos originales como los metabolitos, y en cuanto a la unión a proteínas plasmáticas no encontró que fuera un factor limitante para la eliminación. En cuanto al aclaramiento total era dependiente de la lipofilidad y de su estructura molecular.

Otro tipo de estudios alométricos muy interesantes son los realizados a lo largo de la escala taxonómica. Existen 4.072 especies de mamíferos (McDonald, 1984), 8.805 especies de aves (Perrins & Middleton, 1985), cerca de 5.000 especies de reptiles y 3.000 especies de anfibios (Porter, 1972). Como podemos ver es altamente improbable que la farmacocinética de las drogas pueda ser estudiada en mas de un pequeña fracción del total de especies en cada clase de animales. Por

ello es muy importante el problema de la estimación de una dosis para especies de las cuales no se tiene datos de la disposición de un determinado fármaco. Por este motivo Kirkwood & Merriam (1990) y Kirkwood & Widdowson (1990) para gentamicina y oxitetraciclina respectivamente realizaron un estudio alométrico del $t_{1/2}$ en diferentes especies de mamíferos, aves y poiquilothermos y observaron el efecto del peso y la taxonomía. En el caso de gentamicina no encontraron diferencias significativas entre aves y mamíferos (con la excepción del camello) pero no ajustaron con los poiquilothermos cuyos $t_{1/2}$ fueron mucho más largos para homeotermos; poniéndose de manifiesto la posible influencia de la variación en la tasa metabólica en relación al peso corporal en la cinética de disposición de las drogas ya expresadas por autores como Kleiber (1961), Weiss y cols (1977), Dedrick & Bischoff (1980), Boxenbaum (1982a,b), Mordenti (1985a). Para el caso de la oxitetraciclina los autores encontraron bastante variación en el $t_{1/2}$ a pesar de que el exponente alométrico fue aproximadamente 0,20 que no difiere significativamente de 0,25 (Mordenti, 1985a); y esto no puede ser relacionado al peso (el peso puede justificar solo el 36% del total de la variación entre especies).

Siguiendo la misma línea, Dorrestein & Verbug (1990) en su trabajo de revisión de farmacocinética y terapéutica en aves comenta que el gran deseo de los veterinarios de extrapolar los regímenes de dosificación de especies domésticas o humanos a aves o animales exóticos presenta bastantes dificultades puesto que la información sobre los niveles plasmáticos y $t_{1/2}$ es muy pequeña y la extrapolación de dosis basándose solo en el peso del animal es a menudo inadecuada. En aves exóticas se suele emplear la tasa metabólica específica como elemento corrector de la dosificación.

Mordenti y cols (1991) en vez de estudiar compuestos exógenos al organismo hace un estudio alométrico de 5 proteínas humanas (relaxina, hormona de crecimiento, CD4 inmunoglobulina G, CD5 recombinada) y ajustando el Vd y Cl a la ecuación alométrica dentro del rango observado para dichos parámetros por otros autores. Matiza además que todas estas aproximaciones son ciertas para fármacos y metabolitos que son eliminados por procesos físicos (biliar, renal o excreción pulmonar) pero si son metabolizados hay que aplicar

las ecuaciones con cierta cautela, y de igual forma cuando la farmacocinética no sea lineal o bien la unión a proteínas plasmáticas dependa de la especie.

Travis & Bowers (1991) en un estudio de 11 anestésicos volátiles en varias especies animales incluido el hombre, abordan la alometría desde la premisa de estudio de "dosis al órgano diana", es decir, los procesos farmacodinámicos podrían ser constantes en las especies si la dosis al órgano diana para diferentes especies es constante en el tiempo fisiológico. Y observa que la concentración alveolar necesaria para producir anestesia es constante a lo largo de las especies.

En 1992, Lashev & Pashov siguiendo el mismo postulado que los trabajos de Kirkwood & Merriam (1990) y Kirkwood & Widdowson (1990) llevaron a cabo un estudio sobre las variaciones de $t_{1/2}$ de ampicilina, amoxicilina, sulfadimidina y sulfacetamida. Para ello utilizaron datos procedentes de mamíferos y aves e intentaron obtener una ecuación alométrica única del $t_{1/2}$. Lo consiguieron para ampicilina, amoxicilina y sulfadimidina. Pero no para sulfacetamida. Esto puede ser debido a que para la sulfacetamida había disponibles menor número de datos y las considerables variaciones entre especies en el $t_{1/2}$ debidas a los diferentes métodos aplicados en la investigación. Otro estudio similar realizó el mismo año Lashev y cols para kanamicina y apramicina en varias especies animales obteniendo la ecuación alométrica para el $t_{1/2}$ de la kanamicina pero no para la apramicina.

Tsunekawa y cols (1992) en un estudio para emprofilina y MPX (2 nuevos broncodilatadores derivados de la xantina) observó que mientras emprofilina era principalmente excretada sin cambios por orina; MPX sigue una ruta de eliminación no renal y es biotransformada, influyendo esto en la obtención de ecuaciones alométricas. Para emprofilina encontró relación para el Cl y V_{dss} , pero para MPX solo encontró relación para V_{dss} , sugiriendo que para fármacos metabolizados en hígado es un parámetro farmacocinético más adecuado el aclaramiento intrínseco.

Hinderling y cols (1993) a partir de sematilide (antiarrítmico de clase III) investigó la existencia de correlaciones entre especies y predicciones desde animales al hombre; todo ello a partir de datos de

rata, conejo, perro y hombre. El error en la predicción de valores fue $\geq \pm 60\%$ usando tan solo 3 especies, a diferencia de otros autores que usaron datos de 4-6 especies y la predicción de error fue de $\leq \pm 50\%$ (Sawada y cols., 1984a,b) o menos de 50% (Mordenti, 1985b; Duthu, 1985; Sangalli y cols., 1988).

Otro estudio de extrapolación de datos de animales al hombre fue hecho por Paxton y cols (1993) para la acridina-4-carboxamida en rata.

En 1994, Jezequel realizó un estudio de fluconazol para varias especies animales (unos sacados de la literatura y otros realizados para este trabajo) y obtuvo ecuaciones alométricas para el Cl, Vd y $t_{1/2}$. El Cl del producto se realiza por vía renal y hay una moderada lipofilidad y unión a proteínas plasmáticas.

La escalificación de parámetros farmacocinéticos entre especies es un método de inter y extrapolación basado en las similitudes fisiológicas, bioquímicas y anatómicas en mamíferos (Mordenti, 1986a,b); esto permite extrapolar datos animales a humanos bajo algunas condiciones, predecir la actividad, eficacia y toxicidad en humana con mayor exactitud y disminución del número de animales requeridos para la experiencia (Gascón y cols., 1994). Estos autores realizan un estudio de la interacción de cimetidina y teofilina, utilizando el aclaramiento intrínseco y el MLP obteniendo el tiempo en apoliscrones.

Según Baggot (1994) el Cl y Vd y con menos confianza el $t_{1/2}$ pueden ser utilizados para predecir valores en otras especies. En su trabajo utiliza ratón, rata, conejo, mono, perro, oveja y hombre; lleva a cabo un estudio de bispyridinium oxime III-6 (posee eliminación renal principalmente) obteniendo unas buenas correlaciones y para hacer las predicciones en humana fueron excluidos las ratas y ratones a consecuencia de su rápido aclaramiento.

e ≥
que
0%
hu,

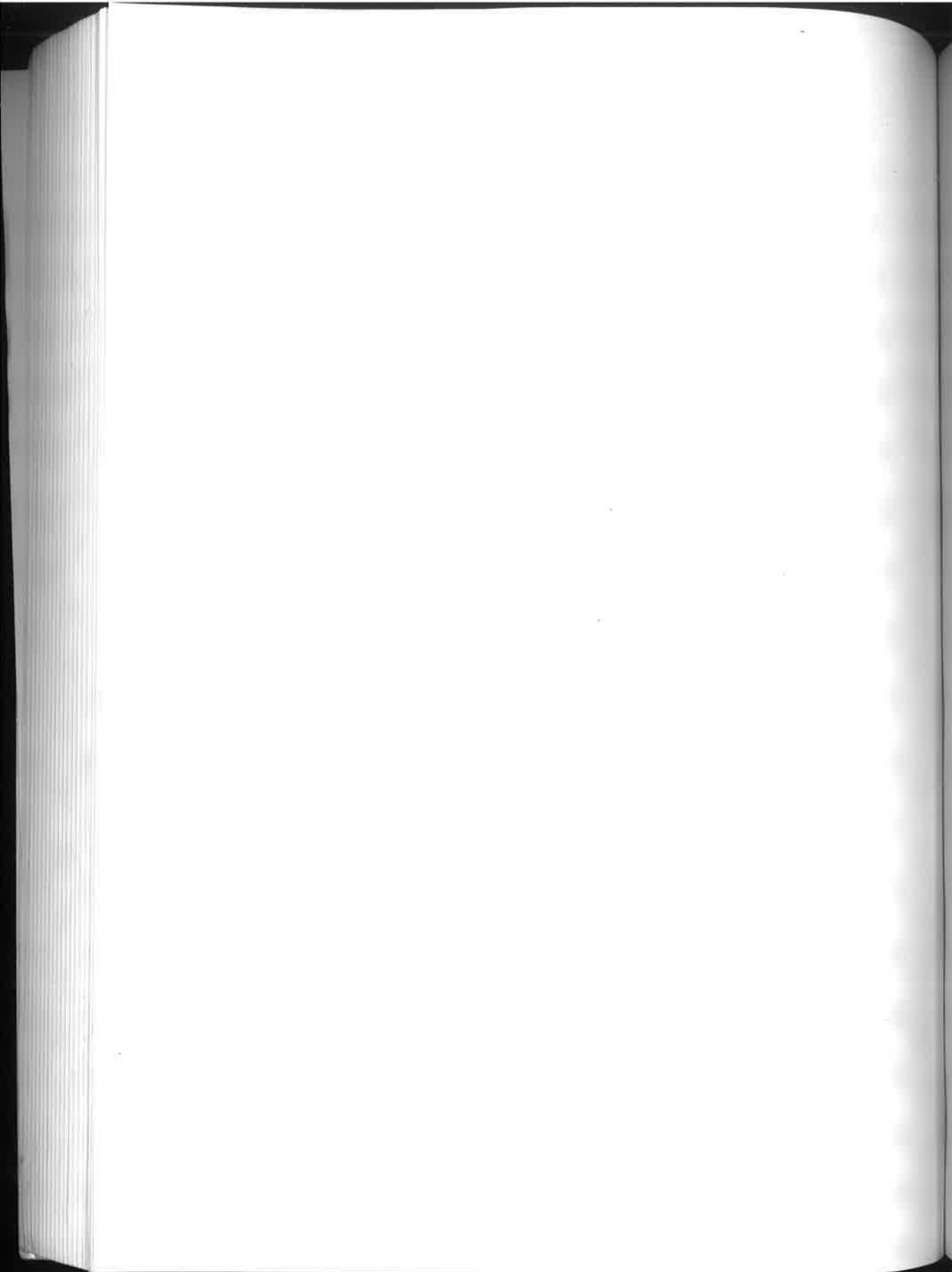
al
-4-

ira
os
el
na

re
as
os
os
n
s
s
o
n

2
u
a
il
s
a

3.- MATERIAL Y METODOS



3.1.- MATERIAL

3.1.1.- MATERIAL BIOLOGICO

En este trabajo se han utilizado cinco especies animales: ratón, rata, conejo, oveja y vaca. Todas ellas han sido hembras y adultas, lo más uniformes en cuanto a edad y peso, aportadas por el servicio de experimentación animal de la facultad de veterinaria de la Universidad de Zaragoza (SAE).

Antes de comenzar la experiencia todos los animales se sometieron a un ayuno de 12 horas, y fueron sometidos a una analítica sanguínea y urinaria completa para conocer su estado sanitario.

Las características de la raza, peso y número de animales empleados se reflejan en la tabla siguiente:

ESPECIE	RAZA	PESO (kg)	S.D.	C.V.	n
ratón	Albina	0,031	0,002	9%	47
rata	Winstar	0,291	0,37	13%	5
conejo	N. Zelanda	4	0,34	9%	5
oveja	Segureña	45	4,43	10%	4
vaca	Frisona	713	35	5%	5

3.1.2.- FARMACO

El producto utilizado ha sido Enrofloxacin con un grado de pureza 100%, suministrada por Laboratorios Bayer Leverkusen como producto puro para la preparación de estándares químicos. La administración a los animales se realizó utilizando el producto comercial Baytril® al 5 y 10%.

3.1.3 MATERIAL DE LABORATORIO E INSTRUMENTACION

INSTALACIONES Y EQUIPOS

- Balanza de precisión Sartorius
- Magnetoagitador SBD A-06
- Microcentrifuga MSE
- Centrífuga Beckman (Mod J2-21) equipada con rotor de ángulo fijo JA-21 (ángulo de 4). Beckman Instruments Inc. Fullerton, CA. USA.
- Sistema Centricón 10 Microconcentrator, cutoff: 10.000 MW (Adimoc Division, Berverly, MA, USA).
- pHmetro digital Hanna Instruments HI 9021
- Congelador Zanusi****
- Sistema de purificación de agua Milli-Q. Millipore.
- Equipo de cromatografía líquida (HPLC) integrado por:
 - + Columna μ Bondapak 5 mm, ODS-PR (5.0 x 15.0 ocm), Waters Associates. Mildford (MA). USA.
 - + Precolumna μ Bondapak 5 μ m. Waters Associates. Mildford (MA).USA.
 - + Detector de Fluorescencia (Mod. 420 y 420 AC) Waters. Associates. Mildford (MA). USA.
 - + Sistema de integración formado por un ordenador ACER 710 con el programa de integración INT 450. Kontron Instruments.
 - + Dos bombas de alta presión (Mod. 45 y 6000) Waters Associates (MA). USA.
 - + Programador de gradientes.
 - + Inyector Automático Mod. 717 Waters Associates Mildford MA. USA.
 - + Inyector manual Reodyne.

EQUIPO INFORMATICO

- Ordenador personal Apple Mcintosh LCIII.
- Ordenador personal Apple Mcintosh Classic.
- Impresora Image Writer II.
- Impresora Laser

REACTIVOS

- Acetonitrilo. Lab-Scan (HPLC).
- Acido tricloroacético. Panreac (PA).
- Fosfato potásico. Scharlau (HPLC).
- Bromuro de Tetraetilamonio. Sigma (HPLC).
- Acido fosfórico. Scharlau. (HPLC)
- Solución salina IBYS
- Eter etílico. Panreac (PA).
- Heparina sódica: QCA

El material usado se completa con jeringas y agujas, tubos Eppendorf, guantes, pipetas automáticas, material de vidrio diverso, jaulas de contención y alojamiento.

3.2 METODOS

3.2.1 RECEPCION Y ADAPTACION DE LOS ANIMALES

Las ovejas y vacas se alojaron en nuestras instalaciones y durante un periodo de 15 días. Antes de la experiencia se sometieron a un control sanitario, realizando una analítica urinaria y sanguínea completa.

Los ratones, ratas y conejos permanecieron 2 días bajo observación antes de comenzar la experiencia. Durante la realización de la prueba experimental se alojaron en jaulas especiales de contención.

Ambos grupos de animales fueron alimentados con agua y pienso estandar ad libitum.

3.2.2.- ADMINISTRACION DEL FARMACO Y TOMA DE MUESTRAS

A/ RATONES:

- la dosis de enrofloxacin administrada fue 10 mg/kg
- la vía de administración fue la vena de la cola
- el número de animales utilizados fue 47, usando un mínimo de tres ratones por tiempo farmacocinético
- la toma de muestras fue por punción intracardiaca previa ligera anestesia con eter a los tiempos: 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 240, 300 y 360 minutos.

B/ RATAS:

- la dosis de enrofloxacin administrada fue 7,5 mg/kg
- la vía de administración fue la vena de la cola
- el número de animales fue 5
- la toma de muestras se hizo a partir de una cánula previamente insertada en la arteria carótida bajo anestesia con eter. Tras la recuperación del animal los tiempos de muestreo fueron: 15, 30, 60, 90, 120, 150, 240, 360 y 480 minutos.

C/ CONEJOS:

- la dosis de enrofloxacin administrada fue 7,5 mg/kg
- la vía de administración fue a través de la vena marginal de la oreja
- el número de animales fue 5
- la toma de muestras se hizo a partir de la arteria mediana de la oreja con una aguja Sterican de 23 G a los tiempos: 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 y 480 minutos.

D/ OVEJAS:

- la dosis de enrofloxacin administrada fue 2,5 mg/kg
- la vía de administración fue a través de la vena yugular izquierda
- el número de animales fue 4
- la toma de muestras se hizo a partir de la vena yugular del lado derecho a los tiempos: 5, 10, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480 y 720 minutos.

E/ VACAS:

- la dosis de enrofloxacin administrada fue 2,5 mg/kg
- la vía de administración fue a través de la vena yugular izquierda
- el número de animales fue 5
- la toma de muestras se hizo a partir de la vena yugular derecha a los tiempos: 5, 15, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480 y 720 minutos.

3.2.3.- TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS Y METODO ANALITICO

PREPARACION DE LAS MUESTRAS

Las muestras tras su obtención fueron inmediatamente centrifugadas a 13.000 r.p.m. durante 10 minutos recogándose el plasma. Las muestras de plasma fueron almacenadas y congeladas a -20°C.

Antes de ser analizadas las muestras de plasma fueron desproteinizadas por adición de ácido tricloroacético (TCA) al 40% (100 µl de TCA por cada 200 µl de plasma). Tras agitar manualmente, se centrifugaron a 13.000 rpm durante 10 minutos recogándose el sobrenadante. Antes de ser inyectadas, las muestras (75 µl) fueron

diluidas con un volumen igual de fase móvil, quedando preparadas para ser introducidas en el sistema analítico.

METODO ANALITICO

El análisis y cuantificación de enrofloxacin en las muestras de plasma se realizó utilizando la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). El método analítico descrito por Nilsson-Ehle (1987) y Nix y cols, (1987) está basado en la modificación de la fase reversa por medio de la utilización de un reactivo de par iónico. En este estudio, hemos utilizado este método básico con las modificaciones realizadas en nuestro laboratorio por Abadía (1991), en cuanto a proporción de los componentes de la fase móvil y el reactivo de par iónico, que en nuestro caso, fue el bromuro de tetraetilamonio.

Las condiciones analíticas fueron las siguientes:

- Fase móvil: Acetonitrilo tampón fosfato 0,025 M, pH=3 conteniendo bromuro de tetraetilamonio 0,005M; (22:78 v/v) .
- Flujo: 1,5 ml/min.

at seven
Todos los solventes se filtraban a través de una membrana de 0,45 mm, antes de ser introducidos en el cromatógrafo. El volumen de muestra inyectado fue siempre de 75 µl. La detección se realizó por fluorescencia usando una longitud de onda de excitación y de emisión de 440 y 270 nm respectivamente. En estas condiciones, enrofloxacin eluye a los 5,4 minutos.

En una fase previa a este estudio se realizaron pruebas de recuperabilidad, linealidad, límite de detección y reproducibilidad para comprobar la exactitud del método (Aramayona y cols., 1994). El límite de detección fue 0,01 µg/ml y una recuperabilidad del 78%; las precisiones inter e intra análisis, determinadas por inyección de estándares control fueron de 5 y 7%.

3.2.4.- UNION A PROTEINAS PLASMATICAS

La unión a proteínas plasmáticas de enrofloxacin se determinó in vitro por ultrafiltración usando el sistema Centricón 10

Microconcentrator, cutoff: 10.000 MW (Adimoc Division, Berverly, MA, USA).

Las muestras de plasma procedentes de animales de cada especie fueron descongeladas a temperatura ambiente y centrifugadas para eliminar el material fibroso.

Se añadieron 100 µl de una solución de 100 µg/ml de enrofloxacin a 2 ml de cada muestra de plasma para conseguir una concentración en cada muestra de 5 µg/ml e incubados a 37 °C bajo agitación continua durante 4 horas. Posteriormente, el pH fue ajustado a 7,4 con NaOH o HCL 0.05M. Las muestras fueron centrifugadas a 3000 rpm durante 15 minutos a 37 °C usando una centrífuga Beckman modelo J2-21 (Beckman Instruments inc.) equipada con un rotor de ángulo fijo (JA-21, ángulo 40°). El ultrafiltrado recogido supuso un 15-20% del volumen inicial de muestra.

El porcentaje de fármaco libre fue calculado como:

$$ENR_n = 100 * C_n / C_p$$

donde ENR_n es el porcentaje de enrofloxacin no unido a proteínas plasmáticas, C_n es la concentración de fármaco sin unir determinada en el ultrafiltrado y C_p es la concentración total de fármaco en el plasma.

3.2.5. METODOLOGIA ESTADISTICA Y AJUSTE DE DATOS

Las curvas de concentración plasmática obtenidas tras la administración intravenosa de enrofloxacin a las diferentes especies estudiadas, fueron sometidas a un análisis estadístico con el fin de determinar la homogeneidad de la población y obtener una curva media de las concentraciones observadas.

Para realizar el análisis estadístico de los diferentes resultados se usaron parámetros de centralización y dispersión tales como medias, desviaciones estandard y coeficientes de variación. Para comparar los resultados se utilizó el análisis de regresión y el test "t de Student" considerando significativas probabilidades menores de 0,05.

El ajuste de los datos de nivel plasmático, se realizó utilizando la teoría compartimental clásica. Los datos de concentración plasmática se analizaron usando un programa de regresión no lineal (Easyfit®, Matteo Vaccari y Maurozio Rocchetti) con objeto de ajustarlos a una ecuación poliexponencial del tipo:

$$C = \sum_{i=1}^n C_i e^{-\lambda_i t}$$

donde C representa la concentración de enrofloxacin en plasma a tiempo t, C_i es el coeficiente del i ésimo término exponencial y λ_i es el exponente del i ésimo término exponencial. Se aplicó en todos los casos un factor de ponderación de $1/C^2$.

El número de exponentes necesarios para describir las curvas de concentración de enrofloxacin en plasma en las diferentes especies fue determinado por la disminución de la suma de los cuadrados ponderados y el aumento del coeficiente de correlación entre los distintos ajustes.

Los parámetros farmacocinéticos más importantes (tiempo de vida media, aclaramiento corporal, volumen de distribución etc...) se calcularon según las ecuaciones clásicas asociadas al análisis compartimental (Gibaldi & Perrier, 1982).

El área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC_{0-n}) fue calculada usando la regla de los trapecios. La parte de la curva extrapolada al infinito se calculó usando la ecuación:

$$AUC_{n-\infty} = C_n / \lambda_z$$

donde C_n es la concentración en el último tiempo de muestreo y λ_z es la pendiente de la fase terminal. Ya que la parte extrapolada de la curva resultó ser menor del 10%, fue posible estimar el AUC desde tiempo 0 hasta tiempo infinito.

El aclaramiento plasmático fue calculado según la ecuación:

$$Cl = D / AUC_{0-\infty}$$

donde D es la dosis expresada en mg/kg.

También se ha realizado el cálculo del tiempo medio de residencia (MRT) aplicando la siguiente ecuación (Yamaoka y cols., 1978):

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot C_p \cdot dt}{\int_0^{\infty} C_p \cdot dt}$$

donde C_p es la concentración plasmática al tiempo t .

3.2.6 METODOLOGIA DEL ESTUDIO ALOMETRICO

3.2.6.a.- CALCULO DE LAS ECUACIONES ALOMETRICAS

Para la obtención de las ecuaciones alométricas de los parámetros farmacocinéticos se calculó la recta de regresión de cada parámetro con un programa de regresión con los pesos medios correspondientes a las diferentes especies estudiadas y se obtuvo una ecuación del tipo:

$$\log Y = \log a + b \log P$$

que podemos escribir también como:

$$Y = a P^b$$

descrita como ecuación simple alométrica (Huxley, 1932; Adolph, 1949; Boxenbaum, 1982,a; Boxenbaum & Ronfeld, 1983). Donde Y es el parámetro farmacocinético; a el coeficiente alométrico (es el punto que corta la recta de regresión con el eje Y); P es el peso en kg y b el exponente alométrico o pendiente de la recta de regresión.

Una vez obtenidas las ecuaciones para el $t_{1/2}$, Cl y Cl_{fu} , V_d y $V_{d_{fu}}$ se procede a su representación gráfica

3.2.6.b.- CALCULO DE TIEMPO FARMACOCINETICO

El cálculo del tiempo farmacocinético se ha utilizado los kalinocrones y el plot simple de Dedrick (Boxembaum & Ronfeld, 1983) para transformar el tiempo cronológico en tiempo biológico lo que permitirá observar el grado de superposición en la evolución de los niveles plasmáticos de enrofloxacin obtenidos en las diferentes especies (Boxembaum, 1982a):

- el tiempo cronológico se ha normalizado:

$$k_{ln} = \text{tiempo} / P^{1-x}$$

- las concentraciones plasmáticas se han normalizado por la dosis en mg/kg

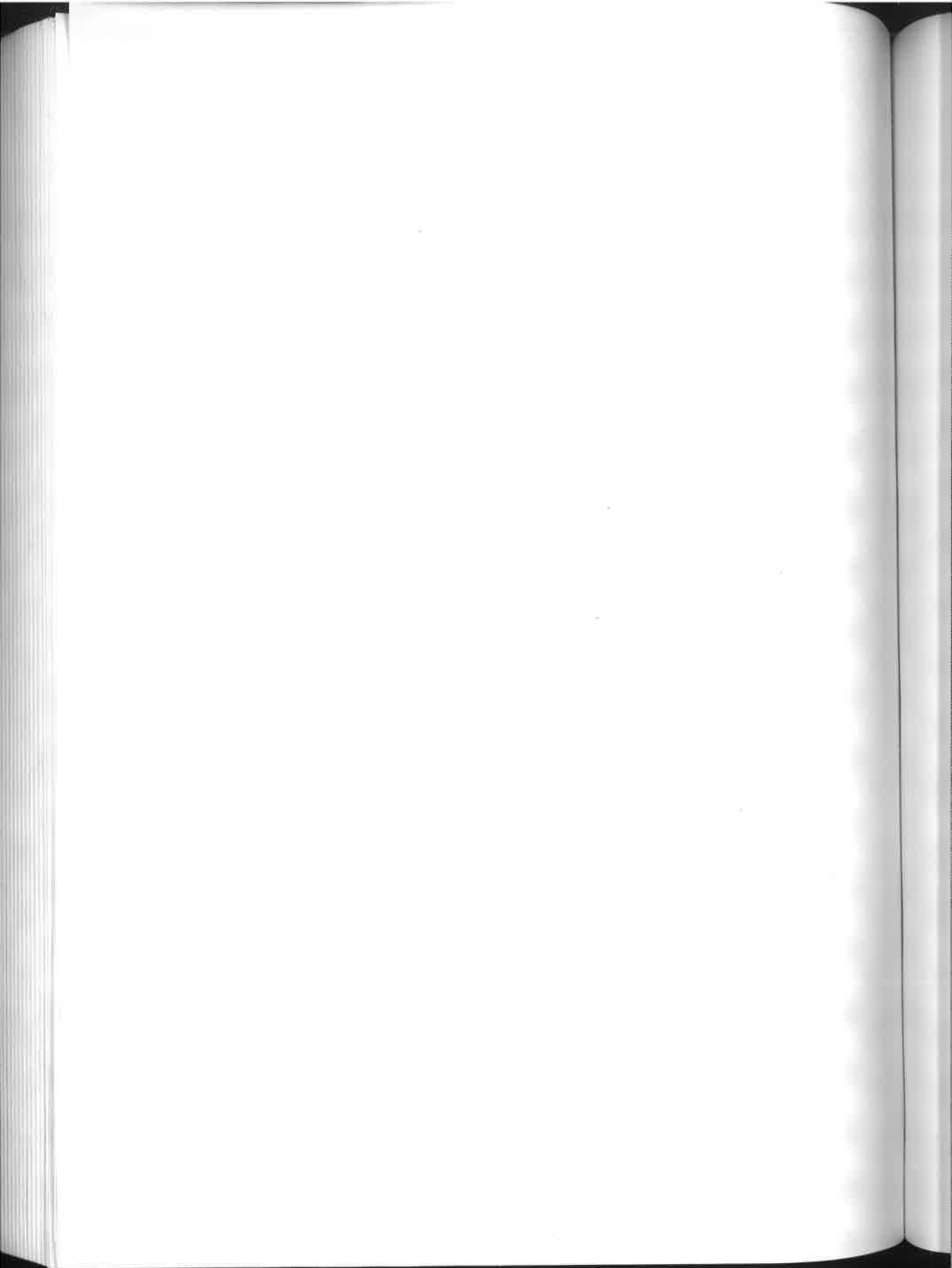
Una vez obtenidos los tiempos en Kalisicrones para las diferentes especies y las concentraciones corregidas se analizaron usando un programa de regresión no lineal (Easyfit®, Matteo Vaccari y Maurozio Roccheti) con objeto de ajustarlos al mejor modelo ~~b~~icompartmental; posteriormente estos nuevos datos se han representado gráficamente.

do los
1983)
o que
de los
entes

or la

las
aron
tri y
elo
an

4.- RESULTADOS



4.1.-ANALISIS FARMACOCINETICO DE LAS DISTINTAS ESPECIES

Como ya se ha señalado en el apartado de material y métodos se han utilizado 5 especies animales a las cuales se ha administrado por vía endovenosa una dosis única de enrofloxacin: 10 mg/Kg en ratón, 7,5 mg/kg en rata y en conejo, 2,5 mg/kg en oveja y en vaca.

Los datos de concentración plasmática con sus desviaciones estandar se muestran en las tablas 11-15. Los valores de concentración en los primeros tiempos de muestreo variaron entre 3,43 y 4,87 µg/ml, siendo el mínimo para ratón a los 10 minutos y el máximo para conejo a los 5 minutos. Las concentraciones a los 5 minutos para ovejas y vacas fueron muy similares, 4,43 y 4,20 µg/ml.

Tabla 11.- Concentraciones plasmáticas medias y D.S de ENROFLOXACINA en RATONES tras la administración de una dosis única por vía IV de 10 mg/Kg

TIEMPO (min)	MEDIA (µg/ml)	D.S.
10	3,43	0,85
15	2,04	0,23
30	1,00	0,13
60	0,46	0,16
90	0,29	0,05
120	0,18	0,03
150	0,15	0,04
240	0,09	0,06
300	0,05	0,11
360	0,03	0,03

Tabla 12.- Concentraciones plasmáticas medias y D.S de ENROFLOXACINA en RATAS tras a administración de una dosis única por vía IV de 7,5 mg/Kg

TIEMPO (min)	MEDIA ($\mu\text{g/ml}$)	D.S.
15	4,24	0,77
30	2,85	0,47
60	1,87	0,51
90	1,17	0,26
120	0,65	0,18
150	0,45	0,09
240	0,19	0,07
360	0,06	0,02
480	0,03	0,01

Tabla 13.- Concentraciones plasmáticas medias y D.S de ENROFLOXACINA en CONEJO tras la administración de una dosis única por vía IV de 7,5 mg/Kg

TIEMPO (min)	MEDIA ($\mu\text{g/ml}$)	D.S.
5	4,87	1,60
10	4,00	0,52
15	3,38	0,46
30	2,71	0,54
45	2,18	0,27
60	1,60	0,28
90	1,12	0,09
120	0,75	0,17
180	0,40	0,19
240	0,20	0,03
300	0,14	0,02
360	0,09	0,05
480	0,05	0,01

Tabla 14.- Concentraciones plasmáticas medias y D.S de ENROFLOXACINA en OVEJA tras la administración de una dosis única por vía IV de 2,5 mg/Kg

TIEMPO (min)	MEDIA ($\mu\text{g/ml}$)	D.S.
5	4,43	0,47
10	3,42	0,17
20	3,00	0,39
30	2,60	0,27
45	2,10	0,41
60	1,69	0,29
120	1,35	0,28
180	1,10	0,25
240	0,70	0,08
300	0,54	0,14
360	0,37	0,10
420	0,32	0,06
480	0,20	0,07
720	0,10	0,05

Tabla 15.- Concentraciones plasmáticas medias y D.S de ENROFLOXACINA en VACA tras la administración de una dosis única por vía IV de 2,5 mg/Kg

TIEMPO (min)	MEDIA ($\mu\text{g/ml}$)	D.S.
5	4,20	0,37
15	3,20	0,49
30	2,36	0,45
45	1,95	0,26
60	1,48	0,29
120	0,70	0,17
240	0,24	0,03
360	0,07	0,01
480	0,04	0,01
720	0,02	0,01

En la tabla 16 se pueden observar los datos medios de concentración para las 5 especies estudiadas. Las concentraciones plasmáticas máximas oscilan entre 4,87 y 4,20 $\mu\text{g/ml}$ a los 5 minutos y las mínimas fueron de 0,02-0,05 $\mu\text{g/ml}$ a los 480-720 minutos. Se puede observar un acusado descenso en las concentraciones plasmáticas en los primeros tiempo de muestreo, a partir de unos niveles iniciales de 3,43- 4,24-4,87-4,43- y 4,20 $\mu\text{g/ml}$ en ratón, rata, conejo, oveja y vaca respectivamente, indicando una rápida distribución desde el compartimento central. Una vez finalizada esta fase, los niveles descienden de modo más lento. En todos los casos, los datos experimentales se ajustaron con exactitud a los valores estimados a partir del modelo ($r>0,998$, $p<0,05$).

TABLA 16.-Concentraciones plasmáticas medias de enrofloxacin tras la administración endovenosa en ratón (D= 10 mg/kg), rata (D= 7,5 mg/kg), conejo (D= 7,5 mg/kg), oveja (D= 2,5 mg/kg) y vaca (D= 2,5 mg/kg). (el tiempo viene expresado en minutos y la concentración en $\mu\text{g/ml}$)

TIEMPO	RATON	RATA	CONEJO	OVEJA	VACA
5	-	-	4,87	4,43	4,20
10	3,43	-	4,00	3,42	-
15	2,04	4,24	3,38	-	3,20
20	-	-	-	3,00	-
30	1,0	2,85	2,71	2,60	2,36
45	-	-	2,18	2,10	1,95
60	0,46	1,87	1,60	1,69	1,48
90	0,29	1,17	1,12	-	-
120	0,18	0,65	0,75	1,35	0,70
150	0,15	0,45	-	-	-
180	-	-	0,40	1,10	-
240	0,09	0,19	0,20	0,70	0,24
300	0,05	-	0,14	0,54	-
360	0,03	0,06	0,09	0,37	0,07
420	-	-	-	0,32	-
480	-	0,03	0,05	0,20	0,04
720	-	-	-	0,10	0,02

Tras el correspondiente ajuste y la posterior aplicación del test de AKAIKE, el modelo bicompartimental con eliminación de primer orden desde el compartimento central obtuvo un menor valor para AIC ($p < 0,05$) para las 5 especies descritas.

Los parámetros farmacocinéticos individuales junto con sus medias y D.E. se hallan recogidos en las tablas 17-21, siendo la tabla 22 la que recoge los datos paramétricos medios.

La representación gráfica de los valores de concentración plasmática medios de cada especie junto con su desviación estándar, quedan reflejados en la gráfica 1, y la gráfica 2 es la representación semilogarítmica de los datos medios de concentración plasmática, corregidos por la dosis, ajustados al modelo bicompartimental de las cinco especies, junto con las correspondientes desviaciones estándar.

En las gráficas individuales se puede observar un acusado descenso de las concentraciones plasmáticas durante los primeros minutos tras la administración, indicando una rápida distribución tisular. Una vez finalizada la fase de distribución los niveles se mantienen hasta aproximadamente 400 minutos en ratón, 480 minutos en rata y conejo y 720 minutos en oveja y vaca. Si observamos la gráfica de las 5 especies corregida por la dosis administrada podemos observar que la fase de eliminación ha sido más acusada para ratón, seguida de rata y conejo que son muy similares. En cuanto a oveja y vaca, donde cabría pensar que debería ser más rápida en oveja que en vaca, sucede a la inversa.

Los parámetros relacionados con la distribución son λ_1 cuyos valores han sido de 0.0670 min^{-1} , $0.0204 \pm 0.0083 \text{ min}^{-1}$, $0.0189 \pm 0.0060 \text{ min}^{-1}$, $0.0460 \pm 0.0048 \text{ min}^{-1}$ y $0.0170 \pm 0.0058 \text{ min}^{-1}$ y el tiempo de vida medio ($T_{1/2\lambda_1}$) en esta fase de distribución ha sido 10, 33, 35, 15 y 40 minutos para ratones, ratas, conejos, ovejas y vacas respectivamente. Esta distribución ha sido rápida para ratón ($\lambda_1 = 0.0670 \text{ min}^{-1}$), y oveja ($\lambda_1 = 0.0460 \pm 0.0048 \text{ min}^{-1}$) y para rata ($\lambda_1 = 0.0204 \pm 0.0083 \text{ min}^{-1}$), conejo ($0.0189 \pm 0.0060 \text{ min}^{-1}$) y vaca ($0.0170 \pm 0.0058 \text{ min}^{-1}$) más lenta. Encontramos diferencias significativas para λ_1 entre todas las especies ($p < 0,001$) excepto para rata y conejo. Y para $t_{1/2} \lambda_1$ encontramos diferencias significativas

entre todos ($p < 0,01$) menos entre rata y conejo nuevamente y entre ratón y oveja.

La determinación de las microconstantes permite valorar la distribución relativa de los procesos de distribución y eliminación. El cociente entre las microconstantes K_{12} y k_{21} fue igual a 1,67; 0,31; 0,43; 0,80 y 0,84 para ratón, rata, conejo, oveja y vaca respectivamente. También encontramos diferencias significativas entre especies para las microconstantes k_{10} , k_{12} , k_{21} ($p < 0,001$).

El volumen de distribución de área ($V_{d\text{área}}$) ha sido 10,50; $4,79 \pm 0,66$; $4,98 \pm 1,09$; $1,53 \pm 0,15$ y $2,98 \pm 1,03$ l/Kg para ratones, ratas, conejos, ovejas y vacas respectivamente. Los volúmenes han sido muy altos en todos los casos pero sobre todo en el caso del ratón. Nuevamente encontramos diferencias significativas entre los volúmenes de distribución de las diferentes especies en conjunto ($p < 0,001$) excepto entre rata y conejo.

Las constantes híbridas de eliminación (λ_n) (que controla la disposición y eliminación del fármaco durante la fase terminal) han sido de $0,0079 \text{ min}^{-1}$, $0,0064 \pm 0,0007 \text{ min}^{-1}$, $0,0052 \pm 0,0007 \text{ min}^{-1}$, $0,0046 \pm 0,0008 \text{ min}^{-1}$ y $0,0041 \pm 0,0016 \text{ min}^{-1}$ para ratón, rata, conejo, oveja y vaca respectivamente; la semivida de eliminación de dicha fase ($t_{1/2\lambda_n}$) ha sido 89, 108, 133, 150 y 169 minutos para ratones, ratas, conejos, ovejas y vacas respectivamente. El estudio estadístico en este caso ha dado diferencias significativas tanto en conjunto como entre todos ellos ($p < 0,001$).

El aclaramiento total ha sido 68,1; $22,1 \pm 0,3,2$; $23,0 \pm 4,5$; $4,6 \pm 0,6$ y $8,1 \pm 1,4$ ml/Kg/min para ratones, ratas, conejos, ovejas y vacas respectivamente. Ha sido muy alto para ratón, medio para rata y conejo, y entre oveja y vaca ha sido mayor para la primera. También hemos encontrado diferencias estadísticas ($p < 0,001$).

Los AUCs han sido 147; 339 ± 27 ; 331 ± 31 ; 539 ± 100 y 317 ± 51 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ para ratones, ratas, conejos, ovejas y vacas respectivamente. En el estudio estadístico conjunto existieron diferencias significativas ($p < 0,001$) pero entre grupos no existieron diferencias entre ratón, rata y conejo.

El porcentaje de unión de proteínas plasmáticas ha sido 42 ± 6 , 50 ± 6 , 50 ± 2 , 69 ± 2 y $60 \pm 3\%$ para ratones, ratas, conejos, ovejas y

vacas respectivamente. Existieron diferencias significativas entre todos, excepto entre rata y conejo ($p < 0,05$).

Tabla 17.- Peso y parámetros farmacocinéticos de enrofloxacin en ratones tras la administración de una dosis única por vía IV de 10 mg/Kg

Parametro		Individuo
		MEDIA
Peso	(Kg)	0,031
C ₁	($\mu\text{g/ml}$)	4,8
λ_1	(min^{-1})	0,0670
C _n	($\mu\text{g/ml}$)	0,5
λ_n	(min^{-1})	0,0079
$T_{1/2} \lambda_1$	(min^{-1})	10
$T_{1/2} \lambda_n$	(min^{-1})	89
K ₁₀	(min^{-1})	0,0387
K ₁₂	(min^{-1})	0,0224
K ₂₁	(min^{-1})	0,0134
V _c	(l/kg)	1,76
V _p	(l/Kg)	8,74
V _{darea}	(l/Kg)	10,50
V _{darea}	(l)	0,33
AUC	($\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$)	147
MRT	(min)	66
Cl _b	ml/Kg/min	68,1
Cl _b	(ml/min)	2,1
fp _u	%	58

Tabla 18.- Peso y parámetros farmacocinéticos medios de enrofloxacin en ratas tras la administración de una dosis única por vía IV de 7,5 mg/Kg

Parámetros	Individuos							
	1	2	3	4	5	MEDIA	D.S.	
Peso	(Kg)	0,325	0,255	0,309	0,319	0,248	0,291	0,04
C ₁	(µg/ml)	4,7	4,3	4,4	4,6	5,6	4,7	0,5
λ ₁	(min ⁻¹)	0,0330	0,0205	0,0220	0,0110	0,0155	0,0204	0,0083
C _n	(µg/ml)	0,6	0,6	0,4	0,8	0,8	0,6	0,2
λ _n	(min ⁻¹)	0,0067	0,0055	0,0058	0,0070	0,0069	0,0064	0,0007
T _{1/2} λ ₁	(min ⁻¹)	29	37	36	34	32	33*	-
T _{1/2} λ _n	(min ⁻¹)	95	120	116	105	105	108*	-
k ₁₀	(min ⁻¹)	0,0172	0,0136	0,0150	0,0160	0,0193	0,0162	0,0022
k ₁₂	(min ⁻¹)	0,0035	0,0040	0,0016	0,0020	0,0015	0,0025	0,0012
k ₂₁	(min ⁻¹)	0,0095	0,0119	0,0064	0,0077	0,0048	0,0081	0,0028
V _c	(l/Kg)	1,37	1,27	1,48	1,19	1,38	1,34	0,11
V _p	(l/Kg)	3,71	3,58	4,00	2,51	3,43	3,45	0,56
V _d area	(l/Kg)	5,08	4,85	5,48	3,70	4,81	4,79	0,66
V _d area	(l)	1,65	1,24	1,63	1,18	1,19	1,39	0,24
AUC	(µg.min/ml)	3333	352	331	376	302	339	27
MRT	(min)	76	85	96	65	75	79,	12
C _{1b}	ml/Kg/min	25,7	19,9	23	17,1	21,6	22,1	3,2
C _{1b}	(ml/min)	8,4	5,1	7,1	5,5	5,4	6,4	1,4
f _{pu}	%	-	-	47	50	54	50	5,77

* media armónica

Tabla 19.- Peso y parámetros farmacocinéticos medios de enrofloxacin en conejo tras la administración de una dosis única por vía IV de 7,5 mg/Kg

Parámetros	Individuos					MEDIA	D.S.
	1	2	3	4	5		
Peso (Kg)	4,0	3,9	4,1	4,2	3,9	4,0	0,13
C1 (µg/ml)	4,0	3,5	5,1	4,5	3,6	4,1	0,7
λ_1 (min ⁻¹)	0,0130	0,0122	0,0220	0,0230	0,0250	0,0189	0,0060
Cn (µg/ml)	0,2	0,2	0,7	0,5	1,2	0,6	0,4
λ_n (min ⁻¹)	0,0043	0,0051	0,0060	0,0047	0,0058	0,0052	0,0007
T _{1/2} λ_1 (min ⁻¹)	46	42	23	39	33	35*	
T _{1/2} λ_n (min ⁻¹)	151	136	116	147	122	133*	
k10 (min ⁻¹)	0,0100	0,0160	0,0115	0,0146	0,0190	0,0142	0,0036
k12 (min ⁻¹)	0,0040	0,0049	0,0019	0,0023	0,0018	0,0030	0,0014
k21 (min ⁻¹)	0,0085	0,0105	0,0054	0,0070	0,0030	0,0069	0,0029
V _c (l/Kg)	1,7	1,7	1,8	1,2	1,4	1,60	0,25
V _p (l/Kg)	4,62	4,10	3,13	2,55	2,50	3,38	0,95
V _{darea} (l/Kg)	6,32	5,8	4,93	3,75	3,9	4,98	1,09
V _{darea} (l)	25,28	22,62	20,21	15,75	15,21	19,92	4,25
AUC (µg.min/ml)	299	348	298	340	369	331	31
MRT (min)	78	77	85	109	149	100	31
Cl _b ml/Kg/min	29,0	26,4	18,8	24,5	19,0	23,5	4,5
Cl _b (ml/min)	116	103	77	103	74	92	18
f _{pu} %	-	-	48	51	52	50	1,69

* media armónica

Tabla 20.- Peso y parámetros farmacocinéticos medios de enrofloxacin en oveja tras la administración de una dosis única por vía IV de 2,5 mg/Kg

Parámetros	Individuos					MEDIA	D.S.
	1	2	3	4			
Peso	(Kg)	40	42	50	46	45	4
C1	($\mu\text{g/ml}$)	2,8	2,2	2,0	3,2	2,6	0,6
λ_1	(min^{-1})	0,0480	0,0394	0,0460	0,0505	0,0460	0,0048
Cn	($\mu\text{g/ml}$)	2,1	2,5	1,6	2,2	2,1	0,4
λ_n	(min^{-1})	0,0040	0,0042	0,0045	0,0057	0,0046	0,0008
$T_{1/2} \lambda_1$	(min^{-1})	14	17	15	13	15*	
$T_{1/2} \lambda_n$	(min^{-1})	170	163	154	122	150*	
k10	(min^{-1})	0,0088	0,0080	0,0092	0,0105	0,0091	0,0010
k12	(min^{-1})	0,0138	0,0280	0,0177	0,0150	0,0186	0,0065
K21	(min^{-1})	0,0174	0,0338	0,0254	0,0163	0,0232	0,0081
Vc	(l/Kg)	0,52	0,56	0,49	0,45	0,51	0,05
VP	(l/Kg)	0,96	1,18	0,94	0,99	1,02	0,11
Vdarea	(l/Kg)	1,48	1,74	1,43	1,44	1,53	0,15
Vdarea	(l)	59,20	73,08	71,50	64,86	68,67	6,4
AUC	($\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$)	605	642	470	439	539	100
MRT	(min)	200	209	190	174	193	15
C1b	ml/Kg/min	4,2	4,1	5,0	5,2	4,6	0,6
C1b	(ml/min)	168	172	250	239	209	43
fpu	%	-	29	33	31	31	1,86

* media armónica

Tabla 21.- Peso y parámetros farmacocinéticos medios de enrofloxacin en vaca tras la administración de una dosis única por vía IV de 2,5 mg/Kg

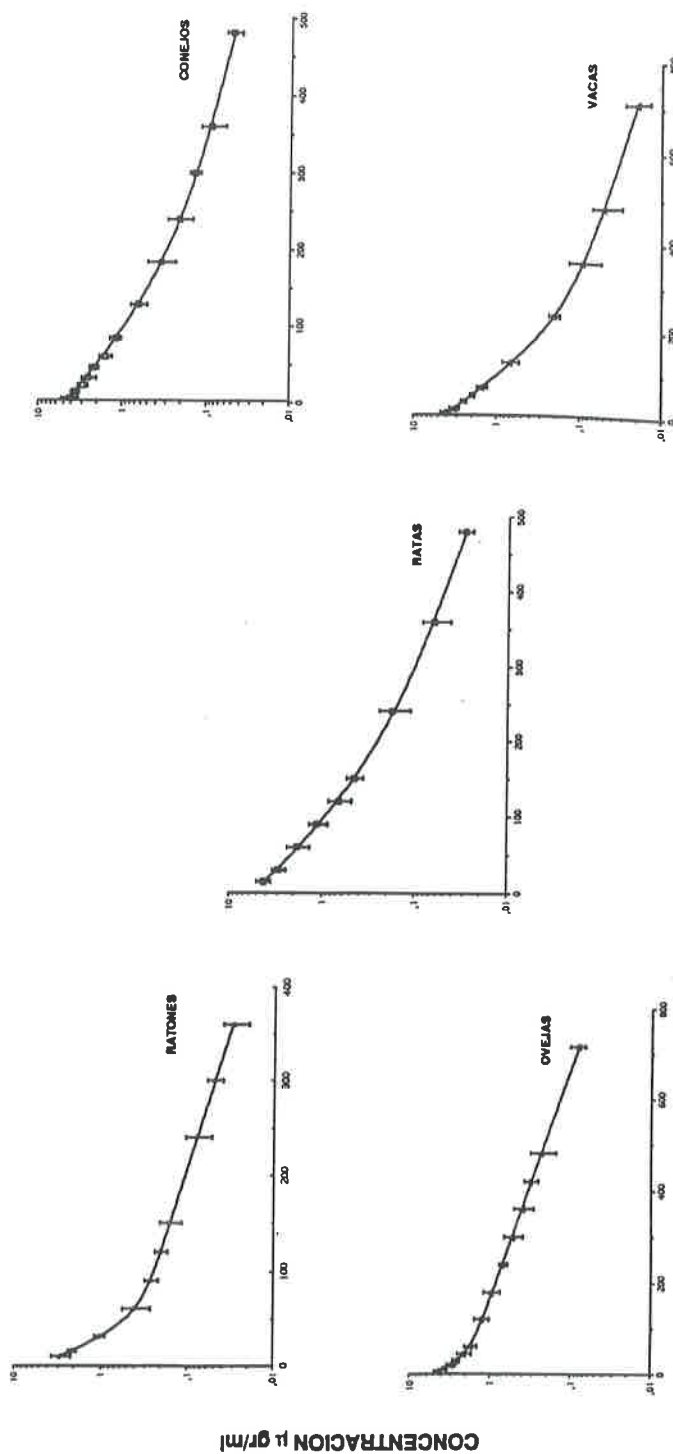
Parámetros	Individuos							MEDIA	D.S.
	1	2	3	4	5				
Peso (Kg)	691	767	690	731	688			713	35
C1 (µg/ml)	3,7	3,3	3,6	3,9	3,5			3,6	0,2
λ_1 (min ⁻¹)	0,0270	0,0140	0,0130	0,0140	0,0170			0,0170	0,0058
Cn (µg/ml)	1,0	0,2	0,1	0,3	0,5			0,4	0,3
λ_n (min ⁻¹)	0,0063	0,0044	0,0020	0,0035	0,0025			0,0041	0,0016
T _{1/2} λ_1 (min ⁻¹)	24	51	50	50	41			40*	
T _{1/2} λ_n (min ⁻¹)	110	157	340	198	161			169*	
k ₁₀ (min ⁻¹)	0,0165	0,0120	0,0112	0,0119	0,0153			0,0134	0,0024
k ₁₂ (min ⁻¹)	0,0076	0,0010	0,0016	0,0015	0,0012			0,0026	0,0028
k ₂₁ (min ⁻¹)	0,0011	0,0050	0,0024	0,0042	0,0026			0,0031	0,0015
V _c (l/Kg)	0,50	0,68	0,64	0,55	0,67			0,61	0,08
V _p (l/Kg)	1,32	1,84	3,48	1,88	3,34			2,37	0,97
V _{darea} (l/Kg)	1,82	2,52	4,12	2,43	4,01			2,98	1,03
V _{darea} (l)	1258	1933	2843	1776	2773			2125	679
AUC (µg.min/ml)	301	308	353	379	246			317	51
MRT (min)	100	99	145	114	93			110	21
Cl _b ml/Kg/min	8,3	8,1	7,1	6,6	10,2			8,1	1,4
Cl _b (ml/min)	5735	6213	4899	4825	7018			5775	922
fpu %	-	-	43	38	37			40	3,24

* media armónica

Tabla 22.- Peso y parámetros farmacocinéticos medios de enrofloxacin en ratón, rata, conejo, oveja y vaca tras la administración de una dosis única por vía IV de 10; 7,5; 7,5; 2,5 y 2,5 mg/Kg

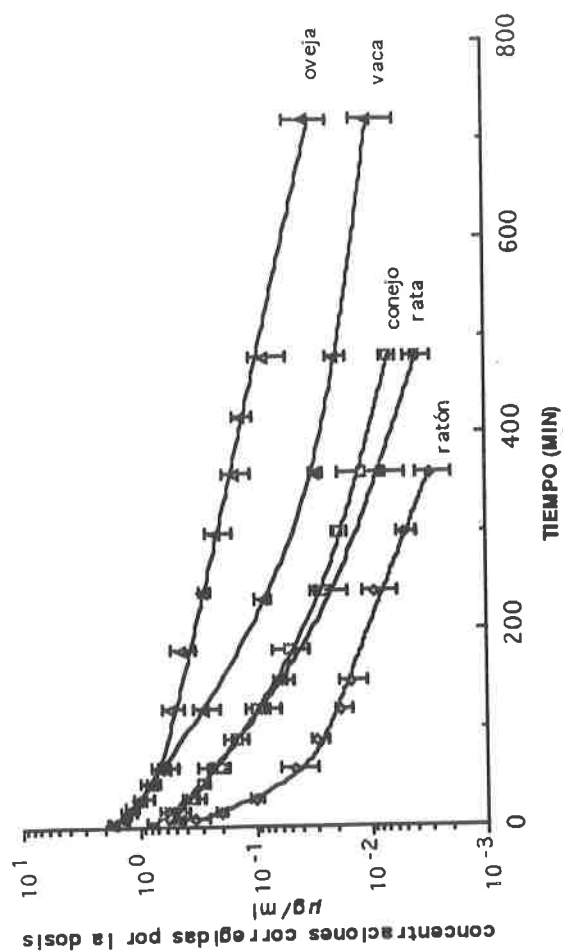
Parámetros	Individuos				
	ratones	ratas	conejos	ovejas	vacas
Peso	(Kg)				
C ₁	(µg/ml)				
λ ₁	(min ⁻¹)				
C _n	(µg/ml)				
λ _n	(min ⁻¹)				
T _{1/2} λ ₁	(min ⁻¹)				
T _{1/2} λ _n	(min ⁻¹)				
k ₁₀	(min ⁻¹)				
k ₁₂	(min ⁻¹)				
k ₂₁	(min ⁻¹)				
V _c	(l/kg)				
V _p	(l/kg)				
V _{darea}	(l/kg)				
V _{darea}	(l)				
AUC	(µg·min/ml)				
MRT	(min)				
Cl _b	ml/Kg/min				
Cl _b	(ml/min)				
fpu	%				
	58	50	50	31	40

* media armónica



TIEMPO (MIN)

Gráfica 1.- Curvas de concentración plasmática de las distintas especies estudiadas, el trazo continuorepresenta los datos ajustados



Gráfica 2.- Curvas de concentración plasmática de las 5 especies estudiadas corregidas por la dosis. El trazo continuo representa los datos ajustados.

4.2.-ECUACIONES ALOMETRICAS DE LOS PRINCIPALES PARAMETROS FARMACOCINETICOS.

A partir de los parámetros obtenidos según las ecuaciones clásicas asociadas al modelo bicompartimental, y utilizando el aclaramiento y el volumen de distribución normalizados por el peso (parámetro multiplicado por el peso corporal medio), según se indica en la siguiente tabla:

ESPECIE	PESO kg	T1/2 min	CL ml/min	Vd litros
ratón	0,031	89	2,1	0,33
rata	0,291	108	6,4	1,39
conejo	4	133	92	19,92
oveja	45	150	209	68,67
vaca	713	169	5.775	2.125

Hemos calculado las correspondientes ecuaciones alométricas, junto con los correspondientes coeficientes de determinación que a continuación se detallan:

CL = 23,0 P^{0,77}	r²= 0,973
Vd = 5,21 P^{0,86}	r²= 0,982
T1/2= 115,6 P^{0,06}	r²= 0,976

Los datos paramétricos corregidos por la fracción libre plasmática (dividiendo cada parámetro por la fracción libre plasmática) se presentan en la siguiente tabla:

ESPECIE	PESO	f_u	CL_{fu}	Vd_{fu}
ratón	0,031	0,58	3,6	0,57
rata	0,291	0,50	12,8	2,78
conejo	4	0,50	184	47,84
oveja	45	0,31	674	221,52
vaca	710	0,40	14.438	5.313

Las ecuaciones alométricas obtenidas para los parámetros aclaramiento plasmático y volumen de distribución corregidos por la fracción libre, junto con los correspondientes coeficientes de determinación han sido las siguientes:

$CL_{fu} = 47,9 P^{0,82}$	$r^2 = 0,992$
$Vd_{fu} = 10,87 P^{0,90}$	$r^2 = 0,988$

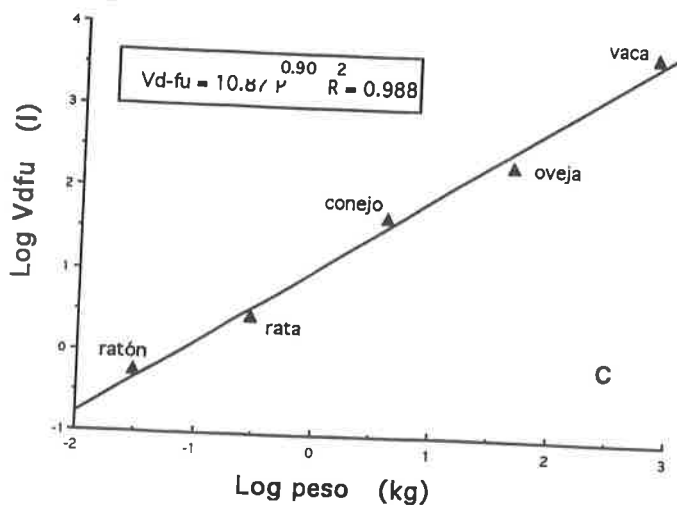
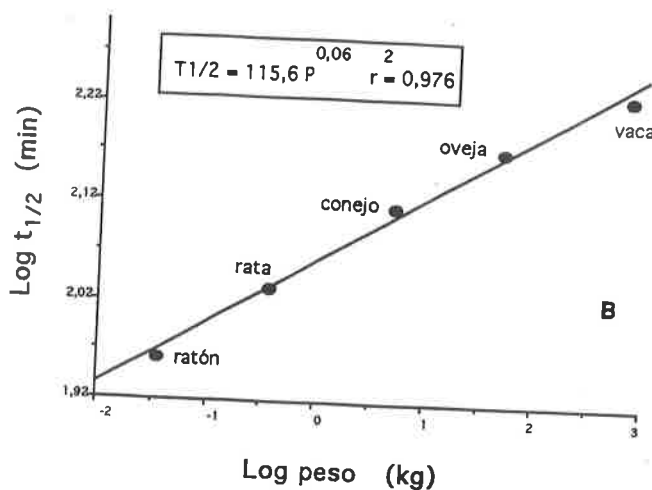
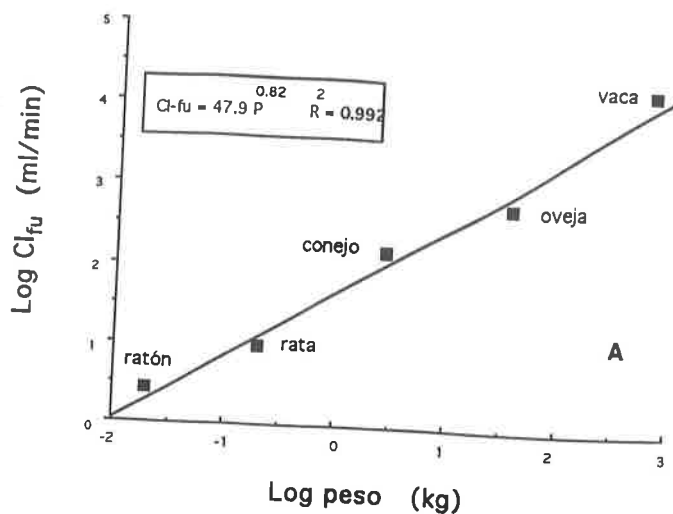
En la gráfica 3 podemos ver las relaciones alométricas descritas anteriormente para el tiempo de vida media, aclaramiento plasmático y volumen de distribución frente al peso corporal de las cinco especies estudiadas corregidas por la fracción libre de enrofloxacin en plasma frente al peso corporal de las cinco especies estudiadas.

4.3.- TIEMPOS FARMACOCINETICOS. KALINOCRONES

Además del tiempo cronológico, común para todos los seres vivos, existe un tiempo farmacocinético, diferente para cada especie y que mide el intervalo en el que se lleva a cabo cualquier proceso de tipo farmacocinético dentro de esa especie.

En la gráfica 4 se puede observar la evolución de los niveles plasmáticos de concentración obtenidos tras la administración de

Resultados



Gráfica 3. Representación logarítmica del Aclaramiento (A),Tiempo de vidamedia(B), Volumen de distribución(C), frente al peso corporal de las cinco especies estudiadas

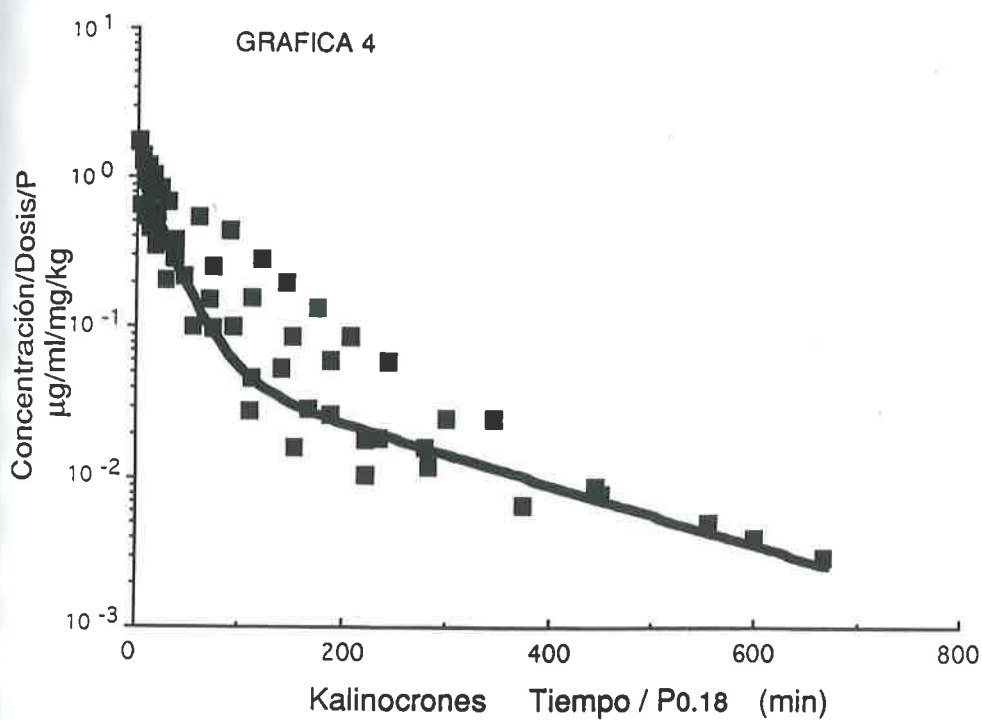
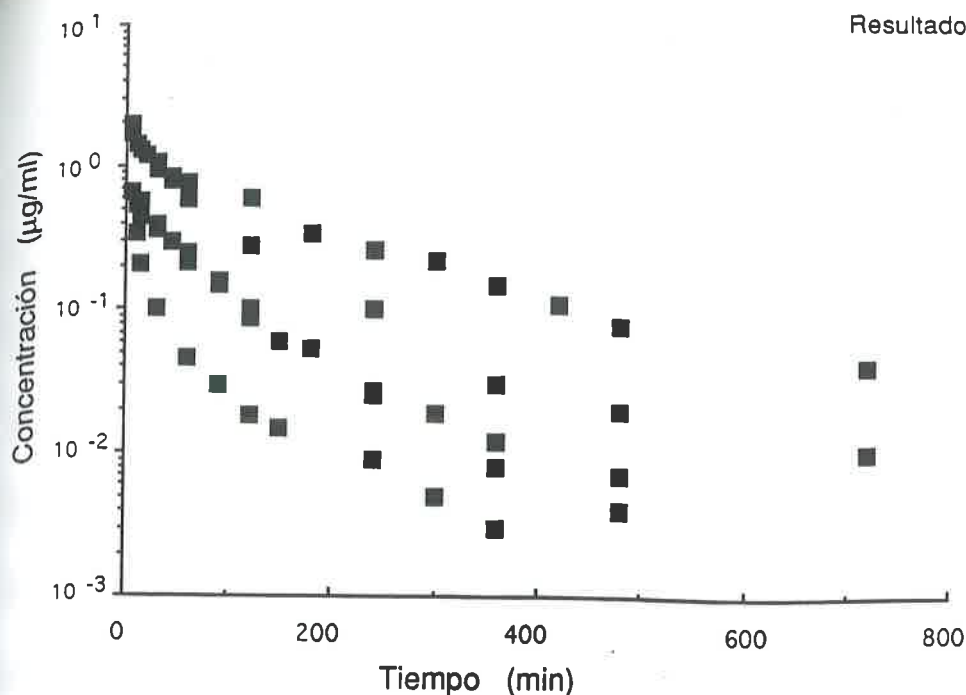
enrofloxacin a las cinco especies que han sido objeto de nuestro trabajo.

Si todas las especies siguen una misma dinámica de distribución y eliminación del fármaco, aunque los procesos parezcan discurrir a velocidades desiguales al medirse en una escala de tiempo cronológico, cuando transformamos este tiempo en un tiempo intrínseco o biológico, debe obtenerse una superposición de los diferentes procesos cinéticos en las distintas especies.

Si normalizamos los datos de concentración plasmática dividiendo por la dosis por unidad de peso y la variable tiempo la normalizamos dividiendo por el tiempo equivalente que es proporcional al peso corporal elevado a la potencia 0,18, exponente calculado como la diferencia entre la unidad y el exponente de la ecuación alométrica del aclaramiento plasmático corregido por la fracción libre, realizamos lo que se denomina Ajuste Elemental de Dedrick, y la nueva unidad de tiempo se denomina kalinocron.

La gráfica 5 corresponde al ajuste elemental de Dedrick, buscando un perfil farmacocinético común en base a la superponibilidad de las curvas representadas. El rango de peso es 0,031 a 713 kg; dosis de 2,5 a 10 mg/kg y rangos de concentración plasmática que van de 0,02 a 4,87 $\mu\text{g/l}$, corrigiendo los datos correspondientes (tiempos y concentraciones) para realizar el correspondiente ajuste de Dedrick.

Para 0,031 kg de ratón (un rápido eliminador de enrofloxacin) $P^{0,18}$ es 0,54 y para una vaca de 713 kg de peso (eliminador lento de enrofloxacin) $P^{0,18}$ es de 3,26. El cociente $0,54/3,26$ nos da un valor de 0,17 y la proporción será de 0,17 a 1. Por lo tanto 1 minuto de tiempo cronológico de vaca es equivalente a 0,17 minutos de tiempo cronológico de ratón. Esto significaría que el ratón depuraría el mismo volumen de enrofloxacin por kg de peso en 0,17 minutos que la vaca en un minuto.



GRAFICA 5

GRAFICA 4. Representación semilogarítmica de las concentraciones de enrofloxacin en plasma corregidas por la dosis.

GRAFICA 5. Representación semilogarítmica de las mismas concentraciones corregidas pero el tiempo está expresado en kalisicrones.

4.4.-INTERPOLACION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS PARA CADA UNA DE LAS ESPECIES.

Las tres primeras tablas que a continuación se presentan son la aplicación de las ecuaciones alométricas anteriormente calculadas, para el aclaramiento, volumen de distribución y semivida biológica sin corregir por la fracción libre de plasma, y el cálculo del valor teórico de cada parámetro junto con el tanto por ciento de variación de la diferencia entre el valor experimental y teórico. Las dos tablas siguientes representan lo mismo que las anteriores pero, efectuadas las correcciones de los parámetros por la fracción libre plasmática.

ESPECIE	valor exp. Cl (ml)	valor teor. Cl (ml)	% variación
ratón	2,1	1,6	31
rata	6,4	8,9	28
conejo	92	67	37
oveja	209	431	52
vaca	5.775	3.619	60

ESPECIE	valor exp. Vd	valor teor. Vd (litros)	% variación (litros)
ratón	0,33	0,26	27
rata	1,39	1,80	23
conejo	19,92	17,13	16
oveja	68,67	137,33	50
vaca	2.125	1.478	44

ESPECIE	valor exp. t _{1/2}	valor teor. t _{1/2} (min.)	% variación (min.)
ratón	89	94	5
rata	108	107	1
conejo	133	126	6
oveja	150	145	4
vaca	169	173	2

ESPECIE	valor exp. Cl-fu	valor teor. Cl-fu (ml)	% variación (ml)
ratón	3,6	2,8	29
rata	12,8	17,4	26
conejo	184	149	24
oveja	674	1.086	38
vaca	14.438	10.468	38

ESPECIE	valor exp. Vd-fu	valor teor. Vd-fu (litros)	% variación (litros)
ratón	0,57	0,48	19
rata	2,78	3,58	22
conejo	47,84	37,85	26
oveja	221,52	334,29	34
vaca	5.313	4.018	32

La aplicación de las ecuaciones alométricas obtenidas a datos previamente descritos en la bibliografía, permite realizar una valoración de la capacidad de predicción que las ecuaciones calculadas pueden tener en distintas especies animales; hemos aplicado dichas ecuaciones a la obtención de distintos parámetros a perro, caballo y camello.

Resultados

P. PK		Valor exp.*	valor extrap.	% var.
T1/2	(min)	144	144	0
Cl	(ml/min)	364	402	10
Vd	(litros)	95,14	112,36	18

*Kung et al, 1993 en perros

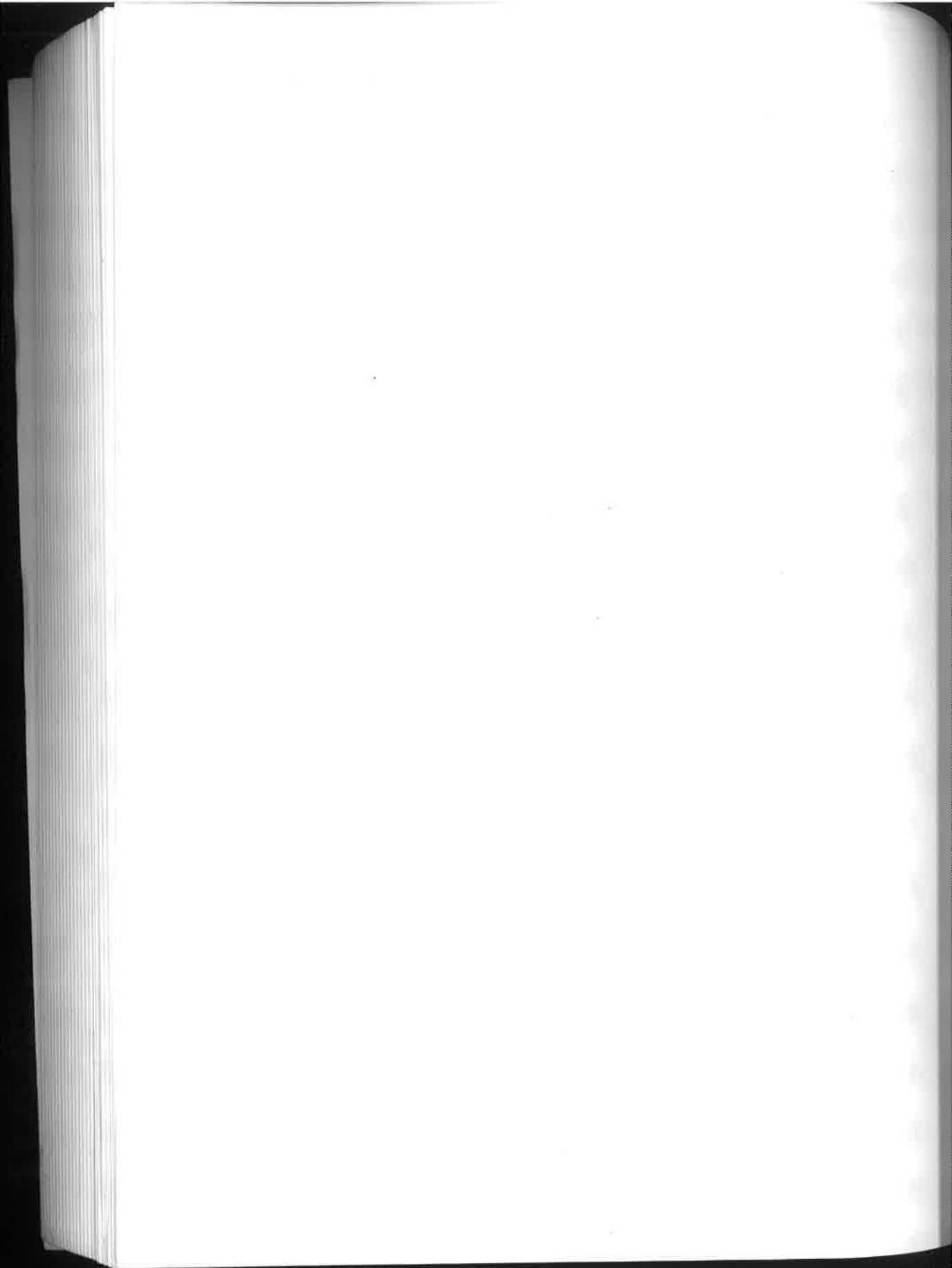
P. PK		Valor exp.	valor extrap.	% var.
T1/2	(min)	264	169	56
Cl	(ml/min)	4.675	8.461	45
Vd	(litros)	1.265	3.181	60

Pyorala y cols (1996) en caballos

P. PK		Valor exp.	valor extrap.	% var.
T1/2	(min)	216	167	29
Cl	(ml/min)	2.088	7.217	71
Vd	(litros)	512	2.671	81

Gavrielli y cols (1995) en camellos

5.- DISCUSSION



Las fluorquinolonas son un grupo de antibioticos análogos al ácido nalidíxico, inicialmente aislado por Leshner de un destilado durante la síntesis de la cloroquina; ésta, junto con el ácido oxolínico, ácido pipemídico y cinoxacina forman el grupo de derivados quinolónicos de primera generación.

La segunda generación de quinolonas (fluorquinolonas) incluye norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, amifloxacin, danofloxacin, ciprofloxacina, enrofloxacin, marbofloxacina y sarafloxacin entre otras, con mayor potencia in vitro, y más amplio espectro de actividad que los compuestos originales; buena absorción oral, vidas medias relativamente largas y buena y amplia distribución.

Las quinolonas de tercera generación, las de desarrollo más reciente, lomefloxacina, fleroxacin, esparfloxacina entre otras, mejoran aspectos de efectividad y de farmacocinética en relación a los compuestos inicialmente desarrollados.

Enrofloxacin es la primera quinolona de segunda generación aprobada para uso veterinario, no usada en medicina humana y estructuralmente similar a ciprofloxacina, de la que se diferencia únicamente por la presencia de un grupo etilo en el anillo piperazínico de su molécula.

El estudio cinético realizado por nosotros en ratones, ratas, conejos, ovejas y vacas tras la administración de una dosis única de 10 mg/kg, 7,5 mg/kg, 7,5 mg/kg, 2,5 mg/kg y 2,5 mg/kg respectivamente, por vía endovenosa, responde a un modelo bicompartimental, para todas ellas, caracterizado inicialmente por la evolución de las concentraciones plasmáticas que descienden rápidamente en los tiempos iniciales de muestreo, periodo de tiempo en el que predominan los procesos de distribución y posteriormente descienden de una forma mas lenta, donde predominan los procesos de eliminación.

Las características de bicompartimentalidad han sido comprobadas tal y como ha quedado expresado anteriormente por la realización del test de Akaike y corroboradas por la relación entre λ_1/λ_n que toma valores de 8,48; 3,18; 3,63; 10,0 y 4,15 para ratón, rata, conejo, oveja y vaca respectivamente, que al tomar valores superiores a la unidad indican que el fármaco se distribuye con arreglo a un modelo bicompartimental (Pla Delfina y Del Pozo, 1974, Wagner, 1983).

No existen datos en la literatura para poder contrastar nuestros datos de pequeños roedores; Meinen y cols realizan en 1995 un trabajo con ratones y enrofloxacin en animales sanos y neutropénicos, mas dirigido a aspectos de eficacia que a aspectos farmacocinéticos, administrando por vía subcutánea, siendo esta la única referencia de la utilización de enrofloxacin en esta especie que hemos encontrado; y Matsunaga y cols en 1991 realizan un minucioso estudio con una quinolona de tercera generación, esparfloxacin tras la administración oral; son obviamente resultados poco comparables con nuestros datos; para otras quinolonas tampoco hemos encontrado apenas datos, tan solo la aplicación de ciprofloxacina en ratas y ratones (Siefert y cols.,1986) que nuevamente ajustaba a una modelo bicompartimental.

Nakamura (1990) trabaja con pequeños roedores (ratones y ratas) en un estudio dirigido a caracterizar farmacocinéticamente una nueva quinolona (AT-4140), concluyendo un comportamiento bicompartimental para la quinolona objeto de su trabajo.

En relación al conejo, el perfil farmacocinético presentado en nuestro trabajo coincide con los datos obtenidos por otros autores, así Broome y cols.(1991), Cabanes y cols.(1992), Mora (1995) y Aramayona y cols (1996) coinciden en señalar un perfil farmacocinético bicompartimental.

En ovejas, Pugliese y cols (1991) y Mengozzi y cols (1996) señalan que enrofloxacin se distribuye de acuerdo a un modelo bicompartimental, así como en vacas (Kartinen y cols.,1995).

Richez y cols (1994) señalan que en cerdo, una ecuación triexponencial describe mejor la evolución de las concentraciones plasmáticas tras la administración endovenosa de enrofloxacin. Respecto al perro, no se puede concluir nada ya que Küng y cols (1993a y 1994) realizan un análisis no compartimental en sus trabajos.

El análisis de las microconstantes que rigen el paso de este fármaco del compartimento central al periférico (k_{12}) y del periférico al central (k_{21}) y en concreto del cociente entre ambas toma los valores de 1,6; 0,31; 0,43; 0,8 y 0,8 para ratón, rata, conejo, oveja y vaca respectivamente; en el ratón, esta relación indica un ligero predominio del primer proceso frente al segundo, pero sin una especial capacidad

de retención; en rata y conejo, el valor de la relación es menor que la unidad lo que indica un menor grado de retención, menor que el indicado por Cabanes y cols (1992) en su trabajo en conejos en el que señala un valor de la relación próximo a la unidad, pero que de cualquier manera indica, lo mismo que nuestros datos que el grado de retención en depósitos intracelulares no acuosos no es demasiado importante, manteniéndose esta idea para ovejas y vacas cuyos valores de estas relaciones están próximos a la unidad.

Scheer (1987b) realiza un estudio dirigido a determinar las concentraciones de enrofloxacin en suero y distintos órganos y tejidos de distintas especies animales indicando la no acumulación en tejidos incluso cuando el intervalo entre aplicaciones es corto.

El volumen de distribución es elevado para todas las especies objeto de estudio en la presente memoria: 10,50; 4,79; 4,98; 1,53 y 2,98 l/kg para ratones, ratas, conejos, ovejas y vacas respectivamente; hecho que desde el punto de vista global coincide con el análisis farmacocinético de otras fluorquinolonas; así 2-3 l/kg para danofloxacin en vacuno (Giles y cols., 1991, Grimshaw, 1990) o 3,5 l/kg para ciprofloxacina en caballos (Dowling y cols., 1995) o 1,47 l/kg para norfloxacina en perros (Brown y cols., 1990).

Desde el punto de vista concreto de nuestros datos para los pequeños roedores (ratones y ratas), no hemos encontrado datos en la literatura que hemos revisado en relación a estas dos especies, en condiciones comparables, pero si podemos hacer referencia a los datos que en rata, y para ciprofloxacina publicó Siefert y cols (1986) en referencia al volumen de distribución en estado estacionario (4,6 l/kg).

Los datos obtenidos en conejo por Cabanes y cols (1992), Mora (1995) y Aramayona y cols (1996), coinciden con nuestros datos; el volumen de distribución calculado por Broome y cols (1991) es sensiblemente inferior (2,12 l/kg) aunque al igual que para todo este grupo de fármacos denota una amplia distribución.

La oveja presenta un volumen de distribución de 1,53 l/kg, volumen sensiblemente inferior al resto de las especies, pero similar, aunque algo mas bajo, que el señalado por Pugliese y cols (1991), (2,7 l/kg) y más bajo que el señalado por Mengozzi y cols (1996) (3,02 l/kg); finalmente, en relación al ganado vacuno, nuestros datos dan

lugar a un volumen de distribución de 2,98 l/kg, frente al volumen de distribución que de los datos de Kaartinen y cols (1995) se deducen (1,63l/kg), siendo este valor mas pequeño que el obtenido para danofloxacin en esta especie (2-3 l/Kg). Richez y cols (1994) trabajando en vacuno adulto obtienen un valor para el volumen de distribución de enrofloxacin de 1,4 l/Kg.

En relación a otras especies Richez y cols (1994) en cerdos apuntan un volumen de distribución en estado estacionario de 6,1 l/kg. Pyörälä y cols (1994), en caballo encuentran valores del volumen de distribución en estado estacionario de 2,3 l/kg y Giguère y cols (1996) en esta misma especie de 1,22 l/kg. Finalmente Kung y cols (1993a,b y 1994) encuentran valores para el volumen de distribución en estado estacionario de aproximadamente 7 l/kg.

El tiempo de vida media de eliminación ha sido de 89, 108, 133, 150 y 169 minutos para ratón, rata, conejo, oveja y vaca. La falta de datos para ratones y ratas no nos permite realizar comparación alguna; pero, hemos encontrado datos para rata y ciprofloxacina, donde el tiempo de vida media en la fase terminal ha sido un poco más largo, de 132 min, (Siefert y cols., 1986). Para una quinolona en estudio E-4441 en ratas y ratones el tiempo de vida media ha sido de 28 y 224 min en ratón y rata (Martinez y cols., 1990), como podemos ver bastante dispares con nuestros resultados. En relación al conejo, nuestros datos coinciden con los datos de Broome y cols (1991), Cabanes y cols (1992), Mora (1995) y Aramayona y cols (1996) (150,130,112 y 112 minutos)

La semivida biológica para ovinos obtenidos por nosotros es más prolongada que la obtenida por Pugliese y cols (1991) (87 minutos) y similar a la obtenida por Mengozzi y cols (1991) (142 min) aunque algo inferior al calculado por este mismo autor en 1996 (224 min); en vacuno, el tiempo de vida media obtenido por nosotros ha sido de 169 minutos, valor parcialmente coincidente con el encontrado por Davidson y cols (1986a) de 162 minutos; valor que no coincide con los calculados por Kaartinen y cols (1994 y 1995), (44 y 100 minutos respectivamente) o Richez y cols (1994) de 138 minutos o el valor obtenido por Scheer (1987b) de 324 minutos.

Los valores de semivida biológica calculados por distintos autores en otras especies animales han sido mas prolongados, merece especial mención Richez y cols (1994) que en cerdos obtiene valores de 16 horas o el de Scheer (1987b) que en pequeños animales obtiene valores en torno a los 240 minutos, y finalmente en caballos, Pyörälä y cols (1994) que obtienen valores para el tiempo de vida media de 264 minutos y de 357 minutos en esta misma especie por Giguère y cols (1996).

Si comparamos con otras quinolonas podemos apreciar que los tiempos de vida media para vacas en otras quinolonas oscila desde 135 min (Ziv y cols., 1986) hasta 360-420 min (Mevius y cols., 1990) para flumequine; para danofloxacin varía desde 174 min (Mann & Frame, 1992), 210-270 min (Grimshaw y cols., 1990; Giles y cols., 1991) hasta un máximo de 444 min (Friis, 1993) pero en este último caso los animales eran terneros de 47-78 kg y fue ajustado a un modelo tricompartmental; y para ciprofloxacina fue de 144 min (Nouws y cols., 1988).

La depuración plasmática ha dado lugar a valores de 68,1; 22,1; 23,0; 4,6 y 8,1 ml/kg/min para ratones, ratas, conejos, ovejas y vacas. Al igual que para los otros datos cinéticos obtenidos no nos es posible comparar los resultados obtenidos en pequeños roedores, a excepción de los datos publicados por Siefert y cols (1986) para ciprofloxacina (26,7 ml/kg/min); en conejo, nuestros valores coinciden con los datos publicados por Cabanes y cols (1992) y por Mora (1995) con valores próximos a los 25 ml/kg/min y más elevado en relación al trabajo publicado por Broome y cols (1991) (10 ml/kg/min).

El dato de aclaramiento plasmático publicado por Pugliese y cols (1991) en ovinos es de 21,9 ml/kg/min y el publicado por Mengozzi y cols (1996) es 9,1 ml/kg/min, ambos valores superiores al calculado por nosotros; en vaca, Kaartinen y cols (1994), obtienen valores de 13 ml/kg/min, los mismos autores en 1995 obtienen valores de aclaramiento corporal próximos a 11 ml/kg/min, valores superiores a los calculados por nosotros (8,1 ml/kg/min), más próximo al calculado por Richez y cols (1994) de 9,4 ml/kg/min.

En relación a otras especies, en cerdo, Richez y cols (1994) obtienen un valor de aclaramiento corporal de 5,93 ml/kg/min, en

caballos, Pyörälä y cols (1994) de 8,5 ml/kg/min y sensiblemente inferior a 2,3 ml/kg/min (Giguère y cols., 1996) en la misma especie; Kung y cols (1993 y 1994) obtienen en perros de 27,1 ml/kg/min, en ambos artículos; este valor del aclaramiento obtenido por este autor, es mucho más elevado que el obtenido en perros por Prescott y Baggot (1993), 8,6 ml/kg/min y por Küng y Wanner (1994), 10,3 ml/kg/min.

El aclaramiento calculado por Kaartinen y cols (1995), Pugliese y cols (1991), Küng y cols (1993a) al que nos hemos referido, se calculó utilizando el método microbiológico para el cálculo de las concentraciones con lo que se determinó el aclaramiento de todas las sustancias con actividad microbiológica.

Küng y cols (1993) indican que si un agente antibacteriano se metaboliza a productos con actividad antibacteriana y tienen propiedades farmacocinéticas diferentes en relación a la sustancia original, los ensayos microbiológicos, permiten una aproximación al estudio cinético de la droga, y los parámetros farmacocinéticos no pueden determinarse con exactitud; esta idea podría explicar algunas discrepancias en la farmacocinética de enrofloxacin descrita por algunos autores respecto a nuestro trabajo.

El análisis global de las cinco especies analizadas en relación a la semivida biológica proporciona valores crecientes conforme el peso de las distintas especies aumenta, obteniéndose un valor mínimo para el ratón de 89 minutos y máximo para la vaca de 169 minutos.

En relación al aclaramiento corporal, este varía desde 68,1 ml/kg/min para el ratón a 8,1 ml/kg/min para el ganado vacuno, el resto de las especies toman valores intermedios, únicamente rata y conejo toman valores muy próximos (22 y 23 ml/kg/min). Si revisamos otras quinolonas no hemos encontrado datos de una misma quinolona para todas las especies de nuestro trabajo, no pudiendo por tanto ver si siguen el mismo orden encontrado por nosotros. De forma general, estos datos concuerdan con lo indicado por Boxenbaum (1982a,b) de que los animales de menor tamaño, generalmente eliminan los fármacos de sus organismos más rápidamente por unidad de peso que los animales de mayor tamaño.

Tal y como ha quedado reflejado anteriormente, todas las especies han expresado un alto volumen de distribución, dato comparable globalmente con la tendencia de amplia distribución que es común para todas las quinolonas, los datos son bastante homogéneos para todas las especies a excepción del ratón, probablemente derivados de la homogeneidad de la unión a proteínas plasmáticas entre todas las especies, que aunque el análisis comparativo realizado arroja diferencias significativas entre las distintas especies ($p < 0,05$), la realidad es que los datos son bastante homogéneos y no muy elevados. En este sentido, Sawada y cols (1984a) achacan a diferencias en el grado de unión a proteínas plasmáticas, las diferencias en los volúmenes de distribución cuando se analiza un grupo de animales de distintas especies, o Mordenti (1985a y 1986b) que indica que cuando la unión a proteínas plasmáticas de un compuesto es baja; o similar para un grupo de mamíferos, no ejerce una influencia importante en la disposición de ese compuesto.

La unión a proteínas plasmáticas (fracción libre) varía entre un mínimo del 31% en oveja hasta 58% en ratón. Todos los valores obtenidos por nosotros han sido más bajos que los obtenidos por otros autores: Scheer (1987b) obtiene entre el 85-75% (fracción libre) en diversas especies, Petzinger (1991) en perro obtienen valores que oscilan entre 85-75% (fracción libre), Kaartinen y cols (1995) obtienen una fracción libre en vacas en lactación de 65-55% (frente al 40% hallado por nosotros) y en conejos, Mora (1995) y Aramayona (1996) que obtienen valores para la fracción libre plasmática próximos al 94% (frente al 50% en nuestro caso).

Los valores encontrados por nosotros representan una baja unión a proteínas plasmáticas, ya que únicamente cuando es superior al 80% puede considerarse que influye en la distribución y eliminación de un fármaco (Baggot, 1977).

La escalificación interespecífica ha sido ampliamente usada para establecer analogías y diferencias entre especies y para predecir el perfil farmacocinético de un fármaco en una especie no ensayada. La aproximación alométrica aplicada en nuestro trabajo, relaciona el parámetro farmacocinético de un fármaco con un peso corporal (P) de

acuerdo a una ecuación, que tiene la forma $Y = a P^x$. La aproximación alométrica se ha usado en muchos compuestos tales como antibióticos (Swabb & Bonner, 1993; Sawada y cols, 1984a,b; Chung y cols, 1985; Duthu, 1985; Mordenti, 1985a y 1986b), benzodiazepinas (Boxembaum, 1982b), antipirina (Boxembaum, 1980; Boxembaum & Fertig 1984), fenitoina (Boxembaum, 1980), digoxina (Boxembaum, 1982b), hexobarbital (Boxembaum, 1982b), fenilbutazona (Boxembaum, 1982b), oximas (Baggot, 1994).

Basándonos en gran número de referencias bibliográficas, en las que a partir de datos experimentales en distintas especies animales, estos se aplican a la especie humana, y de forma particular en los artículos que Mordenti realiza en 1986a,b, donde indica la posibilidad de utilizar la metodología de escalificación entre especies para predecir el perfil farmacocinético de una especie no estudiada, hemos intentado en este trabajo, predecir el perfil farmacocinético de enrofloxacin en perro, caballo y camello, basándonos en los datos experimentales de Kung y cols (1993a,b), Pyörälä y cols (1994) y Gavrieli y cols (1995). Gould (1966) señala que las ecuaciones alométricas obtenidas suelen ser especialmente útiles cuando se extrapolan pesos de los rangos obtenidos y Duthu (1985), indica que la obtención de una buena correlación en los parámetros farmacocinéticos respecto al peso no es señal inequívoca de la validez de las ecuaciones obtenidas, por ello hemos querido comprobar la validez de nuestras ecuaciones alométricas en tres especies de las cuales existían referencias bibliográficas para el comportamiento farmacocinético de enrofloxacin.

Así, utilizando la aproximación alométrica basada en las ecuaciones obtenidas para el tiempo de vida media, aclaramiento corporal y volumen de distribución, poder comprobar la predicción, a través del porcentaje de variación observado entre el valor experimental y el predicho y quizá poder llegar a predecir la farmacocinética en animales salvajes de más difícil accesibilidad para un planteamiento experimental; esto es un aspecto difícil de asumir si consideramos que existen en el mundo mas de 4.000 especies de mamíferos. Baggot (1994) señala este inconveniente en un trabajo realizado con una oxima, pero argumenta que el volumen de

distribución, el aclaramiento corporal y el tiempo de vida media pueden ser razonablemente predichos para muchas especies de mamíferos.

Por otra parte, enrofloxacin se une a proteínas plasmáticas en ratón, rata, conejo oveja y vaca, pero el grado de unión no es muy elevado, aunque si existen diferencias significativas entre algunas de las especies en estudio. Es por esta razón, por la que hemos realizado las ecuaciones alométricas de los parámetros elegidos, corregidas y sin corregir por la fracción libre plasmática; Mitsuhashi y cols (1990), y Sawada y cols (1984a,b y 1985) indican que suele ser mas apropiado corregir los valores de los parámetros farmacocinéticos dividiendo por la fracción libre, cuando la unión a proteínas plasmáticas es muy elevada o existe una gran variabilidad entre especies; nuestro caso es un caso intermedio y por ello las ecuaciones alométricas sin corregir los parámetros por la fracción libre y los corregidos por la fracción libre dan lugar a coeficientes de determinación $r^2=0,973$ para el Cl_b y $r^2=0,982$ para el Vd_{area} para las ecuaciones no corregidas y $r^2=0,992$ para el Cl_{bfu} y $r^2=0,988$ para el Vd_{areafu} ; examinados ambos tipos de ecuaciones en función de la capacidad de predecir los distintos parámetros de las especies objeto de estudio en este trabajo, se obtuvieron porcentajes de variación algo menores cuando los parámetros se corrigieron por la fracción libre plasmática. Ello nos llevó a concluir que éstas eran unas ecuaciones mejores en cuanto a su capacidad de predicción y fueron las elegidas por nosotros.

Las ecuaciones alométricas entre las variables farmacocinéticas y el peso corporal de los mamíferos cuya farmacocinética ha sido analizada, son en este trabajo:

$$T_{1/2} = 115,6 P^{0,06}$$

$$Cl_b = 47,9 P^{0,82}$$

$$Vd_{area} = 10,87 P^{0,90}$$

Correspondiendo a la representación de la ecuación $Y=a P^x$ donde si P está expresado en kg, a es el valor de Y para un teórico kg de animal y x es también una constante, pudiendo variar habitualmente desde 0,67 (si es proporcional al área superficial del animal), 0,75 (si es proporcional a la tasa metabólica) o 1 (si es proporcional al peso).

Boxenbaum y Rondfeld en 1983, señalaron que las variaciones entre especies en farmacocinética, generalmente no son debidas al azar sino que hay un sistema básico farmacocinético donde las especies de mamíferos tienden a disponer los fármacos de acuerdo con sus necesidades, las cuales pueden ser relacionadas al tamaño corporal y longevidad, aunque por supuesto puede haber excepciones a esto. Se pueden relacionar desde tejidos corporales y masas de órganos (excluyendo grasa, esqueleto) y funciones fisiológicas a exponentes que varían desde 0,65 a 0,95 (Adolph, 1949).

Muchos procesos fisiológicos tienden a escalar a $P^{0.75}$ (Adolph, 1949; Boxenbaum, 1980, 1982a,b; Brody, 1964; Gould, 1966; Kleiber, 1975; Weiss y cols., 1977). Esta relativa uniformidad del exponente puede estar relacionada con la velocidad a la cual el oxígeno y materiales oxidables son repartidos a las células (Coulson y col., 1977; Gould, 1966). Pero no todos los órganos y procesos pueden ser relacionados mediante un exponente de aproximadamente 0,75. El hígado y riñón lo hacen aproximadamente a 0,86 (Adolph, 1949; Boxenbaum, 1982a,b) y el flujo hepático está relacionado con un exponente de 0,89 (Boxenbaum, 1982a,b).

El tiempo de vida media, es el parámetro, mas habitualmente utilizado para describir y comparar los sistemas de eliminación de fármacos (Gaspari y Bonati 1990).

El exponente alométrico de la ecuación que nosotros hemos calculado ha sido 0.06, valor bastante bajo, ya que de forma habitual el exponente de los tiempos metabólicos del organismo se aproxima a 0,25 (Boxenbaum 1982a; Stahl, 1963; Weiss y cols., 1977; Lindstedt & Calder, 1981), similar al que relaciona el gasto energético en mamíferos. Kleiber (1975) y Günther (1973) señalan también que la mayoría de los procesos biológicos ocurren en espacios de tiempo, representados con coeficientes próximos a 0,25, haciendo referencia a procesos tales como frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, frecuencia peristáltica etc..

Varias posibilidades podrían ser tenidas en cuenta para tratar de explicar ese bajo exponente alométrico; podría considerarse en primer lugar, que estas desviaciones del valor teórico indican que la farmacocinética de enrofloxacin se ha podido relacionar de forma

casual o fortuita al peso corporal, o tal vez pudiera existir una relación alométrica más compleja (Boxembaun, 1984). Tal vez pudiera haber habido problemas metodológicos en el planteamiento del trabajo y no existieran suficientes datos para la realización del planteamiento alométrico realizado; sin embargo en este sentido, son muy numerosas las referencias que validan el uso de tres o cuatro especies para el desarrollo de una aproximación alométrica (Gascon y cols., 1994, Pedraz y cols., 1988, Mitsuhashi y cols., 1990, McGovren y cols., 1988, Duthu, 1985, Hinderling y cols., 1993). Diferencias en el metabolismo podrían tenerse en cuenta para explicar este bajo exponente alométrico, como han señalado numerosos autores (Kleiber 1961; Weiss y cols., 1977; Dedrick & Bischoff 1980; Boxembaum, 1982a,b, Kirkwood, 1983; Mordenti, 1985a; Kirkwood & Widdowson, 1990).

Finalmente, como el tiempo de vida media es un parámetro híbrido, podría no ser el más apropiado para usar como parámetro farmacocinético más significativo, para la realización de una aproximación alométrica (Boxembaum, 1982b). El tiempo de vida media es función de dos variables independientes: V_B y Cl_B y por tanto puede esperarse que exista una importante variabilidad (Owens y cols., 1987). Boxembaum (1982b) encontró que el exponente para nueve diferentes fármacos era de 0,22 y sin embargo previamente se había señalado que muchos periodos de tiempo biológico (tiempo circulación, máximo potencial de vida...) estaban relacionados al peso mediante una potencia de 0,25 (Stahl 1963; Weiss y cols., 1977; Lindstedt & Calder, 1981). Otros autores, también han encontrado que el tiempo de vida media puede ser relacionado al peso con un exponente diferente: 0,21 para kanamicina (Lashev y cols., 1992), 0,27 para gentamicina (Kirkwood & Merriam, 1990) además de los citados anteriormente. En nuestro caso (con un valor de 0,06) podría sugerir que el efecto del peso en el tiempo de vida media de enrofloxacin es menor que para otros fármacos.

Si para un determinado fármaco el mecanismo de eliminación es fundamentalmente renal, la escalificación del aclaramiento podrá realizarse con mayores probabilidades (Duthu 1985; Mordenti 1985a y 1986a,b; Boxembaum 1982b), y que cuando el principal mecanismo de eliminación del fármaco es por

biotransformación, es más difícil poder establecer esa relación, ya que en las diferentes especies pueden producirse diferentes metabolitos, en diferentes proporciones y grado (Dedrick & Bischoff, 1980). También surgen problemas en fármacos excretados por vía biliar, ya que la excreción biliar puede ser variable en las diferentes especies (Klaasen y cols., 1984; Mitzen & Woodnutt, 1988). Por otro lado hay que tener en cuenta que en el estudio de fármacos que sufren un alto grado de metabolización hay que establecer cual es el factor más importante en el sistema metabólico: la desaparición del compuesto original, la aparición y eliminación del metabolito o la ruta de metabolismo (Mordenti, 1985b).

La mayoría de los exponentes de las ecuaciones alométricas que relacionan el aclaramiento corporal con el peso varían entre 0,6 y 0,89 (Adolph, 1949; Dedrick y cols., 1970; Boxenbaum, 1984; 1985; Davidson y cols., 1986b; Ritschel & Banerjee, 1986; Mitsuhashi y cols., 1990). Aunque se han encontrado valores menores (0,54 y 0,41) para antibióticos β -lactámicos, cefotetan y cefpiramida, sugiriendo que un menor exponente podría ser característico de excreción biliar (Sawada y cols., 1984a). El que el exponente sea <1 indica que la capacidad del organismo de aclarar un fármaco decrece con el incremento del tamaño (Owens y cols., 1987).

Weiss y cols (1977) han señalado que para fármacos eliminados fundamentalmente por vía renal el exponente alométrico del aclaramiento se sitúa en valores próximos a 0,82 y 0,84 para Bischoff y cols (1971); y para fármacos eliminados en distinto grado a través de metabolismo, el exponente toma valores inferiores a este valor; en este mismo sentido Adolph (1949) señala que para describir las relaciones alométricas del aclaramiento de creatinina, calcula ecuaciones con un exponente alométrico de 0,69. Calder (1984) señala que, la relación entre la tasa de filtración glomerular y el peso corporal, viene representada por una ecuación alométrica cuyo exponente es 0,72; Baggot (1994) señala que el exponente alométrico para el aclaramiento de una oxima es de 0,76, siendo un fármaco que se elimina fundamentalmente por procesos de excreción renal.

El exponente encontrado por nosotros para el aclaramiento ha sido 0,82, sugiriendo que la principal vía de eliminación de

enrofloxacin puede ser la vía renal, con excepción de la oveja, que tiene aproximadamente el mismo valor de aclaramiento que la tasa de filtración glomerular (GRF) de mamíferos, 4,8 ml/kg/min (Dorrestein, 1991; Adolph, 1949) en el resto de las especies estudiadas, es posible además la existencia de mecanismos renales de secreción tubular.

El coeficiente de determinación para la ecuación que relaciona el aclaramiento corporal con el peso es de 0,992, frente a un r^2 de 0,976, como coeficiente que relaciona con el peso el tiempo de vida media. Por eso Baggot (1994) supone que el aclaramiento sistémico es el parámetro que parece mas adecuado para comparar la tasa de eliminación de enrofloxacin en las distintas especies. Un posible factor de confusión es la influencia de la unión reversible a proteínas plasmáticas (Hayton, 1989) puesto que el aclaramiento implica filtración o excreción de sustancia y esto depende de la fracción libre en el fluido estudiado (sangre o plasma). En nuestro caso, como ya se ha señalado en páginas anteriores a pesar de que la unión a proteínas plasmáticas es baja, los datos han sido significativamente diferentes entre especies hemos optado por utilizar la fracción libre para la obtención de las ecuaciones alométricas, obteniéndose una cierta mejora en el coeficiente de determinación. Otro factor que puede alterar el aclaramiento es el contenido graso corporal (Holford, 1996).

De los parámetros farmacocinéticos estudiados, el volumen de distribución suele ser el parámetro para el cual se obtiene la relación más satisfactoria. Los exponentes de la ecuación alométrica de la mayoría de los fármacos estudiados (metotrexato, ciclofosfáido, fenciclidina, antipirina,...) son $\geq 0,9$ (próximos a la unidad), indicando que el volumen de distribución es casi directamente proporcional al peso corporal, (Boxenbaum, 1980 y 1984; Swabb & Bonner, 1983; Ritschel & Banerjee, 1986; Owen y cols., 1987; Holford, 1996). En nuestro caso, el exponente alométrico para el volumen de distribución ha sido 0,9 y por tanto, casi proporcional al peso, indicando que este parámetro se incrementa conforme se incrementa el peso, y puede reflejar una adicional unión a tejidos o depósitos grasos conforme se incrementa el tamaño corporal. El contenido graso tal vez pueda influir en el volumen de distribución, tal y como ha sugerido Abernethy y cols

(1981) puesto que el contenido graso puede variar de forma no alométrica entre especies (Hayton, 1989).

A partir de nuestras ecuaciones alométricas y teniendo como referencia los datos bibliográficos de enrofloxacin en perros (Kung, 1993a), caballos (Pyörälä, 1994) y camellos (Gavrielli y cols., 1995), cuyos datos han sido obtenidos en condiciones bastante similares similares a las nuestras, hemos obtenido los valores teóricos que deberían tener estas tres especies según nuestros datos, así como el porcentaje de error entre los valores reales y teóricos, los cuales han variado entre 7 y 18 % en perros, 45 y 60 % en caballos y 29 y 81% en camellos. Los valores de porcentaje de error en camellos han sido los más altos y quizá pueda ser atribuido a las peculiaridades fisiológicas de esta especie. El mejor ajuste ha sido para perro resultado esperado por nosotros, puesto que se encuentra en la parte central de la recta y no en los extremos como caballo y camello. No hemos podido realizarlo en el otro extremo de la recta puesto que no existía en la literatura ninguna especie menor o similar a los 30 g de ratón.

Estos valores numéricos del error entre valor experimental y valor calculado son similares a los calculados para estudios realizados para una serie de antibióticos β -lactámicos (Sawada y cols., 1984a, Efthymiopoulos y cols., 1991); valores inferiores al 50%, en cuanto a la capacidad de predicción se han descrito para la eritromicina y ceftizoxima (Mordenti y cols., 1985a), oleandomicina (Duthu, 1985; Sangalli y cols., 1988). Hinderling y cols (1993), en un estudio comparativo de sematilide en cuatro especies señalan como diferencias aceptables en la predicción valores entre el 50% y el 60%. Todo ello teniendo en cuenta que los valores de los parámetros farmacocinéticos determinados en poblaciones comparables de la misma especie pueden variar de un estudio a otro en distintos porcentajes, (Bekersky y cols., 1977; Vu y cols., 1983; Bonati y cols., 1984; Klotz & Antonin, 1977).

La existencia entre especies de una escala de tiempo biológico variable ha sido analizada por numerosos autores desde Huxley (1927), Carrell (1931), Brody (1945), Adolph (1949), Hill (1950), Dedrick (1973), Boxenbaum (1982a,b), Mordenti (1986b), Yates & Kugler (1986) siendo las variaciones entre especies en farmacocinética

habitualmente la consecuencia de que los organismos viven el tiempo de forma diferente (Boxenbaum & Ronfeld, 1983).

Hill en 1950, sugirió que el tamaño corporal servía como "indicativo" de un reloj biológico interno, dando lugar a que los fenómenos biológicos fueran constantes cuando se comparan por ese hipotético tiempo biológico, fisiológico o también denominado tiempo equivalente. Esta idea inicial de Hill, ha sido seguida por numerosos autores, casi al mismo tiempo, Adolph (1949), y posteriormente Stahl (1967), Gunter & León de la Barra (1966), Calder (1968), Dedrick y cols (1973a,b), Lindstedt & Calder (1981), Boxenbaum (1982b y 1986), Mordenti (1986a,b), Lindstedt (1987), quienes dijeron que mientras que el tiempo cronológico (tiempo dado por la rotación de la Tierra alrededor de su eje y medido por un reloj) es igual para todas las especies, el tiempo fisiológico es diferente para cada una de ellas. Por tanto, había que conseguir transformar este tiempo cronológico en un tiempo biológico. Esto fue realizado por Dedrick y cols (1970) en su clásico trabajo sobre metotrexato en diferentes especies, siendo el primero en conseguir una nueva variable de tiempo, independiente de la especie y que llamó tiempo equivalente. Con la utilización de esta nueva medida de tiempo farmacocinético Dedrick consiguió una mayor superposición de las curvas de niveles plasmáticos para todas las especies (Boxenbaum, 1982b) quien llamó a esta aproximación "gráfica de Dedrick", apareciendo modificaciones posteriores realizadas por Boxenbaum (1984) donde la nueva unidad de tiempo farmacocinético se llamó kalinocron.

Esta aproximación demostró las analogías básicas entre especies en relación a procesos farmacocinéticos. Distintos autores han realizado distintas transformaciones, así McGovern y cols (1988) realizan una transformación similar usando acivicina, estableciendo excepciones para ratones machos y para ratones tratados con testosterona, en cuanto a la superponibilidad a una única ecuación; Gascón y cols (1994) en un artículo en el que analiza las interacciones de cimetidina y teofilina, en donde el tiempo equivalente lo calcula corrigiendo por el exponente del volumen de distribución y el aclaramiento (tiempo equivalente, apolisicrones), obteniendo una cinética superponible para todas las especies cuando hace este tipo de

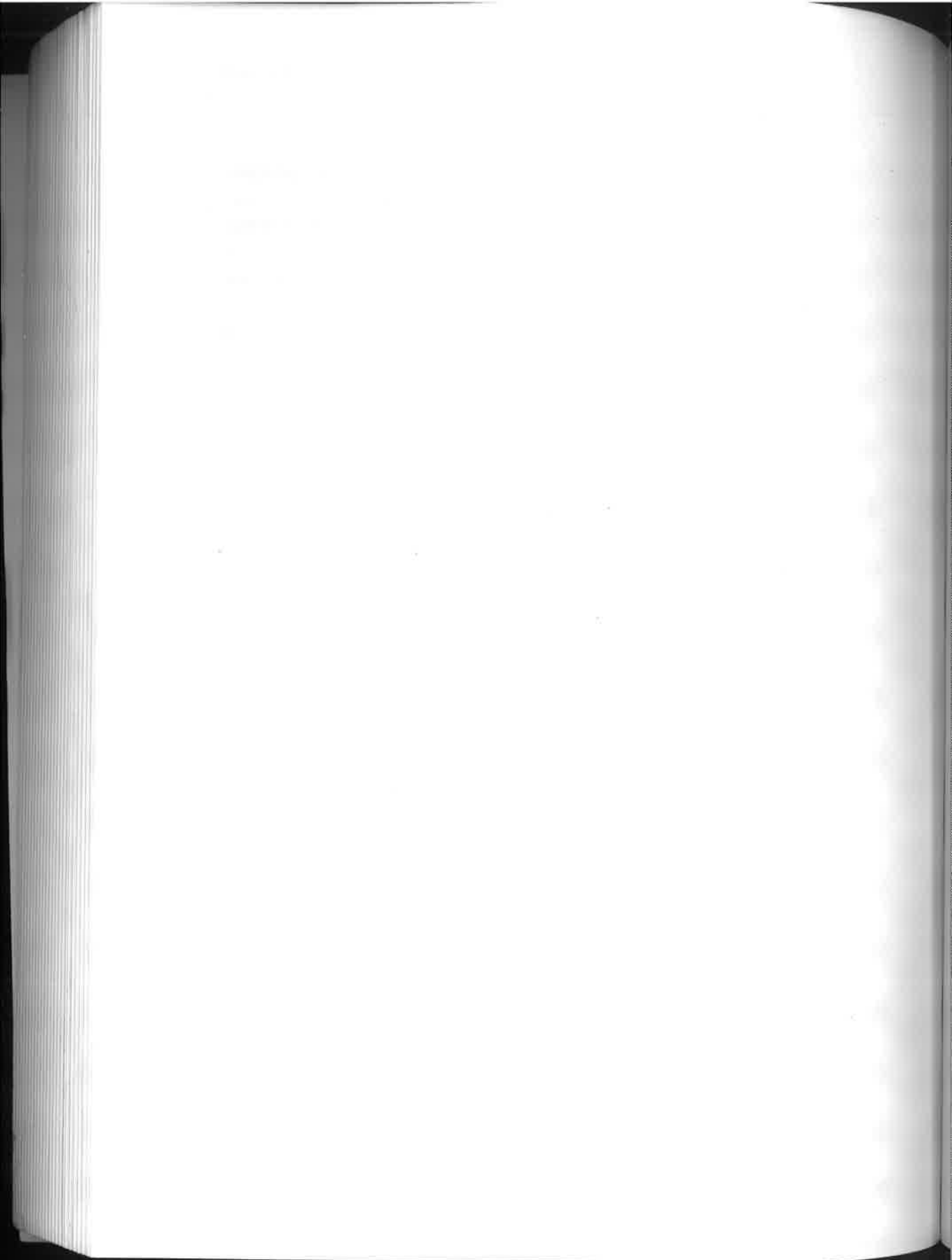
transformación; Puigdemont (1989 y 1991) en un estudio alométrico de propafenona, realiza un cálculo para los distintos tiempos equivalentes y analiza la superponibilidad de las curvas en cada caso; transformaciones similares, han sido realizadas por Gaspari y Bonati (1990) y por Mitsuhashi y cols (1990).

Nosotros hemos aplicado esta técnica, inicialmente, dividiendo únicamente las concentraciones plasmáticas por la dosis por kg de peso. Realizada esta modificación se intentó ajustar a algún modelo pero resultó imposible debido a la gran dispersión de los datos (gráfica 4).

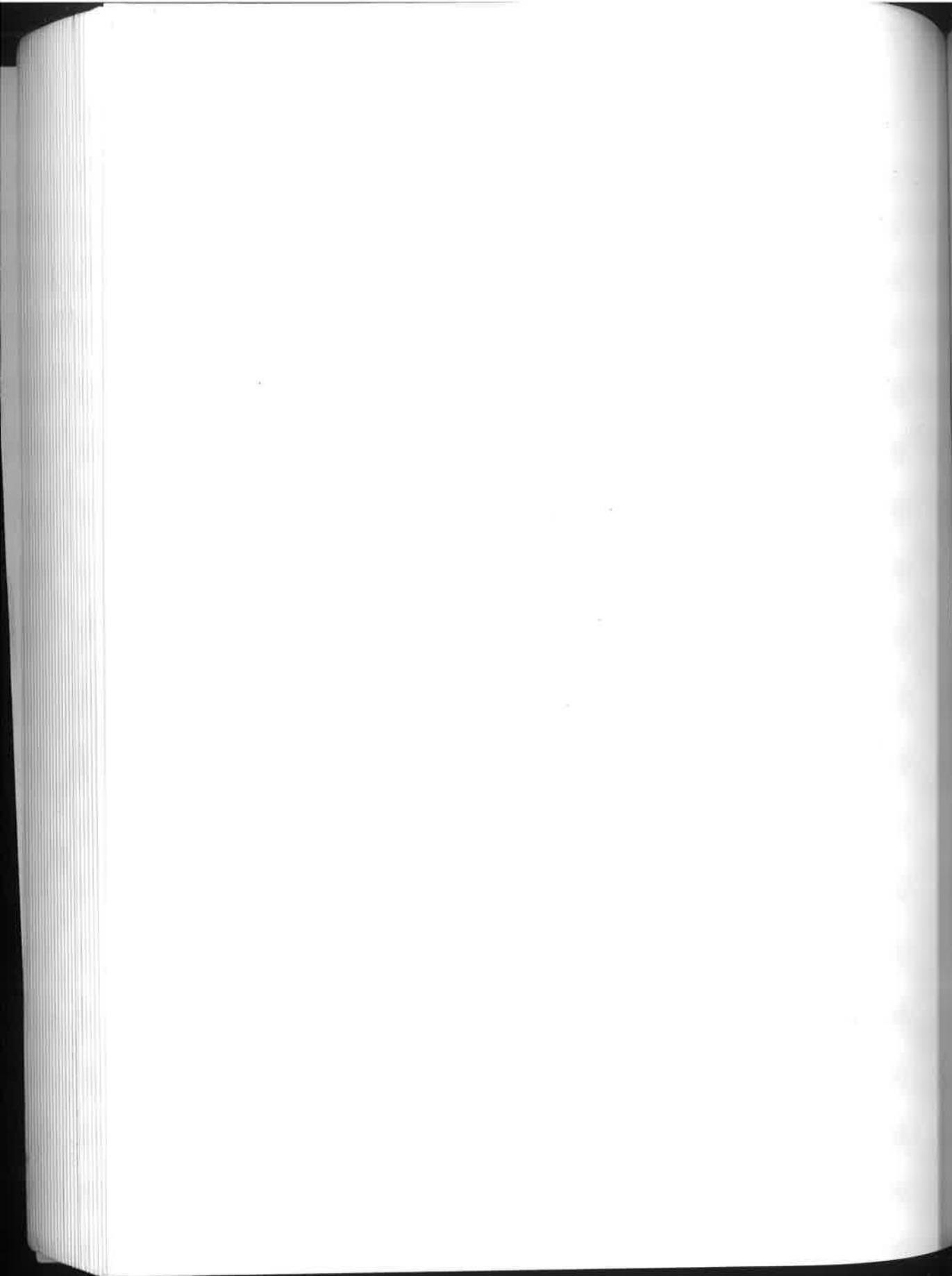
Como el exponente de la ecuación alométrica para el volumen de distribución es una fracción constante del peso (su valor es próximo a la unidad) y el aclaramiento también puede ser relacionado al peso, podemos usar el plot de Dedrick a fin de obtener una única cinética para las especies investigadas (Gaspari & Bonati, 1990). Así al corregir los datos de concentración de la misma forma que en la gráfica 4, pero además corrigiendo el tiempo cronológico elevado a la potencia 0,18 ($1-x$, siendo x el exponente alométrico de la ecuación del aclaramiento), se pudo ajustar a un modelo bicompartimental como se puede ver en la gráfica 5. Este concepto de tiempo equivalente fue introducido por Boxenbaum y Ronfeld (1983) como una nueva unidad de tiempo nominado el kalinocron y calculado tal y como se ha expresado anteriormente. En un kalinocron, las especies aclaran el mismo volumen de plasma por kg de peso (Mordenti 1986a,b), o que para nuestros resultados, un minuto de tiempo cronológico en la vaca es aproximadamente 0,17 minutos de tiempo cronológico en el ratón.

No hemos usado otras transformaciones para la obtención de otros tiempos equivalentes ya que al considerar que el exponente alométrico del volumen de distribución es igual a la unidad (o próximo a uno) no era preciso obtener los apolisicrones, tiempo cronológico que corrige el peso teniendo en cuenta el exponente alométrico del aclaramiento y del volumen de distribución, y finalmente al no considerar a la especie humana en nuestro trabajo no ha sido de gran interés el cálculo de otros tiempos equivalentes, donde se tiene en cuenta el peso cerebral y la esperanza media de vida.

La gráfica 5 muestra el trazado simple de Dedrick, con una menor dispersión de los datos de concentración alrededor de un ajuste bicompartimental; este trazado gráfico muestra una cierta similitud para el comportamiento farmacocinético de todas las especies, aunque este agrupamiento no sea perfecto. Es común encontrar trazados en los que aparecen excepciones al agrupamiento de los datos a un trazado único; así McGovren y cols (1988), trabajando con diversas especies animales en un estudio dirigido a establecer comparaciones de la farmacocinética de acivizina establece excepciones con ratas y ratones; Efthymiopoulos y cols (1991) señalan que si los valores del exponente alométrico para aclaramiento y volumen de distribución se corresponden con variables fisiológicas (0,75 y 1 respectivamente), los perfiles tiempo concentración corregidos según la transformación de Dedrick puede representarse ajustándose a un único trazado; aquellas especies en las que la disposición de la droga no sigue esta correlación con el peso no se ajustara a ese trazado único. Van Miert (1989) indica, en referencia al análisis conjunto de datos farmacológicos de distintas especies animales la importancia de la clase a la que pertenecen las especies que se están estudiando; así, indica la posible aparición de errores en el ajuste cuando se comparan datos entre animales de distintas clases, haciendo referencia a aspectos el alto volumen que ocupa el aparato digestivo de los herbívoros en relación a los carnívoros, o la características de la orina, alcalina en herbívoros en contraposición a carnívoros, o la distinta composición de la dieta que puede originar cambios importantes en la actividad metabólica celular hepática; por todo ello, señala que la extrapolación de datos es segura cuando se realiza dentro del mismo grupo de animales.



6.- CONCLUSIONES



1- Tras la administración de una dosis endovenosa de enrofloxacin de 10; 7,5; 7,5; 2,5 y 2,5 mg/kg en ratón, rata, conejo, oveja y vaca, ésta se distribuye de acuerdo a un modelo bicompartimental.

2.- El tiempo de vida media se incrementa con el peso del animal, siendo el valor mínimo para el ratón (89 min) y máximo para la vaca (169 min), tomando valores intermedios en el resto de las especies.

3.- El aclaramiento plasmático toma el valor más alto para el ratón, 68,1 mg/kg/min, intermedio para rata y conejo (22,1 y 23,0 mg/kg/min), y toma los valores más bajos para oveja y vaca (4,6 y 8,1 mg/kg/min).

4.- Todos los valores calculados para el aclaramiento plasmático son superiores a la tasa de filtración glomerular, excepto en oveja.

5.- Los valores calculados para el volumen de distribución son altos para cada una de las especies estudiadas, siendo especialmente elevado en ratón (10,5 l/kg), tomando valores próximos a 5 l/kg en ratas y conejos, próximo a 3 l/kg en vacas, y siendo el valor más bajo en ovejas (1,5 l/kg).

6.- El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es del 42, 50, 50, 69 y 60 % para ratón, rata, conejo, oveja y vaca, existiendo diferencias significativas ($p < 0,05$) entre todas las especies, excepto entre rata y conejo.

7.- Tiempo de vida media, aclaramiento y volumen de distribución pueden representarse utilizando ecuaciones alométricas del tipo $Y = aP^x$ (siendo P el peso corporal). *donde $r^2 > 0.90$*

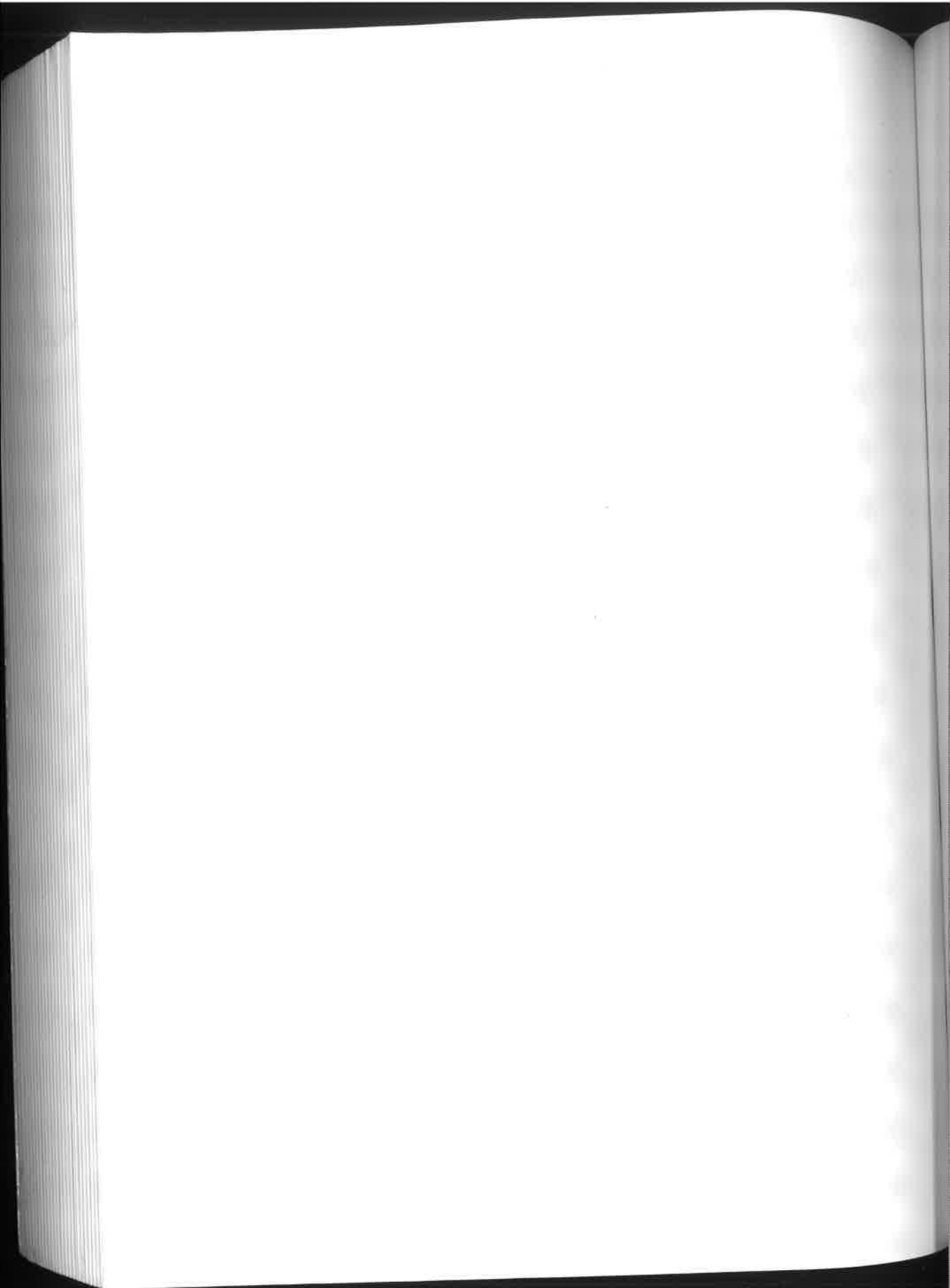
8.- Los coeficientes de determinación (r^2) de las ecuaciones alométricas mejoran cuando los distintos parámetros se corrigen por la fracción libre plasmática, aunque desde el punto de vista estadístico esa mejora no es significativa ($p > 0.05$), sí hay una reducción en el porcentaje de variación entre los parámetros experimentales y teóricos cuando esa corrección se realiza.

9.- La conversión del tiempo cronológico en tiempo farmacocinético (kalinocrones, tiempo en el que las especies aclaran el mismo volumen de plasma), muestra una mejor superposición de las curvas de niveles plasmáticos de las cinco especies; no pudiendo concluir que el trazado sea único y señalando que posiblemente existan excepciones entre las especies analizadas.

10.- La comparación entre los resultados obtenidos a partir de las ecuaciones alométricas calculadas y los datos obtenidos bibliográficamente en perros, caballo y camello dan lugar a porcentajes de variación inferiores o iguales al 60% para perros y caballo y algo más elevados para camello.

11.- A la vista de los resultados obtenidos creemos que la extrapolación alométrica en especies de más difícil experimentación, dentro del rango de pesos por nosotros estudiado, puede aplicarse al análisis farmacocinético y establecimiento de pautas posológicas.

7.- BIBLIOGRAFIA



1. ABADIA AR(1991). Estudio farmacocinético de quinolonas: ciprofloxacina en perro. Tesis Doctoral.
2. ABADIA AR, ARAMAYONA JJ, MUÑOZ MJ, PLA DELFINA JM, SAEZ MP, BREGANTE MA (1994). Disposition of ciprofloxacin following intravenous administration in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 17: 384-388.
3. ABERNETHY DR, GREENBLATT DJ, DIVOLL M, HARMATZ JS, SHADER RI (1981). Alterations in drug distribution and clearance due to obesity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 217: 681-685.
4. ACAR JR & GOLDSTEIN FW (1991). Disk susceptibility testing. En: Antibiotics in Laboratory. Lorian V (Ed) pp 17-52. Williams & Wilkins, Baltimore.
5. ACETO MD, HARRIS LS, LESHER GY, PEARL L, BROWN TG. (1967). Pharmacologic studies with 7-benzyl-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 158: 286-293.
6. ADOLPH EF (1949). Quantitative relations in the physiological constitutions of mammals. *Science* 109: 579-585.
7. AKAHANE K, SEKIGUCHI M, UNE T, OSADA Y (1989). Structure-epileptogenicity relation-ship of quinolones with special reference to their interaction γ -aminobutyric acid receptor sites. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 1704-1708.
8. AKERELE JO & IKHAMAFE (1991). Influence of oral co-administered metallic drugs on ofloxacin pharmacokinetics. *J. Antimicrob. Chemother.* 28: 87-94.
9. ALBERCH P (1981). The Mismeasure of Man. XVII-XVIII Gould, S.J. New York (USA).

Bibliografía

10. ALEXANDER RM (1982). Optima for animals. Edward Arnold, London.
11. ALEXANDER RM (1991). How dinosaurs ran. *Sci. Am.* 264(April): 130-136.
12. ALTREUHER P (1987). Data on chemistry and toxicology of Baytril®. *Vet. Med. Rev.* 2: 87-89.
13. ALTREUHER P (1992). Safety and Tolerance of enrofloxacin in dogs and cats. Proc. 1st Int Baytril Symp. Bonn, Germany.
14. ALLAIS JM, PREHEIM LC, CUEVAS TA, ROCCAFORTE JS, MELLENCAMP MA, BITTNER MJ (1988). Randomized, double-blind comparision of ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole for complicated urinary tract infections. *Antimicrob. Agents Ch.* 32: 1327-1330.
15. ALLON M, LOPEZ EJ, MIN KW (1990). Acute renal failure due to ciprofloxacin. *Arch. Intern. Med.* 150: 2187-2189.
16. AMORENA M, OLIVA G, DE LUNA R, CRESCENZO G, CIARAMELLA P, DE VINCENTIIS L (1992). Farmacocinetica ematica dell'enrofloxacin (Baytril) nel bufalo (*Bubalus bubalus*). Atti della Società Italiana di Buiatria XXIV: 605-613.
17. ANADON A, MARTINEZ-LARRAÑAGA MR, DIAZ MJ, BRINGAS P, MARTINEZ MA, FERNANDEZ-CRUZ ML, FERNANDEZ MC, FERNANDEZ R (1995). Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. *Am. J. Vet. Res.* 56(4): 501-506.
18. ANASTASIO GE, MENCERE LITTLE JM (1988). Norfloxacin and seizures. *Ann. Intern. Med.* 109: 169-170.
19. ANONYMOUS (1991). Quinolones. *Compend. Vet. Pract.* 1: 105-106.

20. ARAMAYONA JJ, GARCIA MA, FRAILE L, ABADIA AR, BREGANTE MA (1994). Placental transfer of enrofloxacin and ciprofloxacin in rabbits. *Am. J. Vet. Res* 55(9): 1313-1318.
21. ARAMAYONA JJ, MORA J, FRAILE L, GARCIA MA, ABADIA AR, BREGANTE MA (1996). Penetration of enrofloxacin and ciprofloxacin into breast milk, and pharmacokinetics of the drugs in lactating rabbits and neonatal offspring. *Am. J. Vet. Res.* 57(4): 547-553.
22. ARCIERI GM, BECKER N, ESPOSITO B, GRIFFTH E, HEYD A, NEUMAN C, O'BRIEN B, SCHACHT P (1989). Safety of intravenous ciprofloxacin. A review. *Am. J. Med.* 87(Suppl. 5A): 92-97.
23. ARCHIMBAULT PH & AMBROGGI B (1987). L'acide oxolinique chez la volaille. Biodisponibilité sérique et pulmonaire, étude de résidus, après administration orale. *Rec. Med. Vet.* 163(10): 879-883.
24. ARLET G, SANSON-LePORS MJ, COSIN IM, ORTENBERG M, PEROL Y.(1987). In vitro susceptibility Of 96 Capnocytophaga strains, including a beta-lactamase producer, to new beta-lactam antibiotics and six quinolones. *Antimicrob. Agents Ch* 31: 1283-1284.
25. ASAHARA M, TSUJI A, GOTO S, MASUDA K, KIUCHI A (1989). In vitro and in vivo activities of QA-241, a new tricyclic quinolone derivative. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 1144-1152.
26. ATEF M, EL-GENDI AYI, EL-SAYED MGA, RAMADAN A (1987). Some pharmacokinetic and microbiologic aspects of flumequine in chickens. *Arch. Geflügelk.* 51(3): 88-92.

Bibliografía

27. AUCOIN D (1990). Fluorquinolone antimicrobials: Use in companion animal medicine. Proc Symp on quinolones. Eastern States Veterinary Conference, Orlando, pp13-23.
28. AUCOIN D (1992). Comparision of Enrofloxacin vs. Other extended Spectrum Antimicrobial: In vitro and in vivo Activity Against Common Bacterial Pathogens in the dog. Proc. 1st Int. Baytril Symp. Bonn, Germany.
29. AZNAR J, CABALLERO MC, LOZANO MC, DeMIGUEL C, PALOMARES JC, PEREA EJ (1985). Activities of new quinolone derivatives against genital pathogens. *Antimicrob. Agents Ch.* 27: 76-78.
30. BABISH J, DAVIDSON J, CONZELMANN G, BAGGOT J, LING G, SCHULTZ R (1987). The comparative pharmacokinetics of a new quinolone Bay-Up 2674 in chickens, turkeys, calves, dogs and horses. Proc. XXIIIrd World Vet. Congress, Motreal.
31. BAGGOT JD (1977). Drug disposition in domestic animals: the basis of veterinary clinical pharmacology. WB. Saunders (Ed), Philadelphia.
32. BAGGOT JD (1994). Application of interspecies scaling to the bispyridium oxime HI-6. *Am J. Vet. Res.* 55(5): 689-691.
33. BAILEY RR, NATALE R, LINTON AL (1972). Nalidixic acid arthralgia. *Can. med. Assoc. J.* 107: 604-605.
34. BAILEY RR, KIRK JA, PEDDIE BA (1983). Norfloxacin induced rheumatic disease. *New. Zel. Med. J.* 96: 590.
35. BALL P (1989). Adverse reactions and interactions of fluorquinolones. *Clin Invest. Med.* 12: 28-34.

36. BANSAL M.B & THADEPALLI H (1987). Activity of difloxacin (A-56619) and A-56620 against clinical anaerobic bacteria in vitro. *Antimicrob. Agents Ch.* 31: 619-621.
37. BARNES AC, LEWIN CS, HASTINGS TS, AMYES GB (1990). In vitro activities of 4-quinolones against the fish pathogen *Aeromonas salmonicida*. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 1819-1820.
38. BARRE J, HOUIN G, TILLEMENT JP (1984). Dose dependent pharmacokinetic study of pefloxacin, a new antibacterial agent, in humans. *J. Pharm. Sci.* 73: 1379-1382.
39. BARRIERE SL, CATLIN DH, ORLANDO PL, NOE A, FROST RW (1990). Alteration in the pharmacokinetic disposition of ciprofloxacin by simultaneous administration of azlocillin. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 823-826.
40. BARRY AL & FUCHS PC (1991a). Antistaphylococcal activity of the fluorquinolones CI-960, PD 131628, sparfloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin. *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.* 10: 168-171.
41. BARRY AL & FUCHS PC (1991b). In vitro activities of sparfloxacin, tosufloxacin, ciprofloxacin and fleroxacin. *Antimicrob. Agents Ch.* 35: 955-960.
42. BARRY AL & JONES RN (1989). In vitro activities of temafloxacin, tosufloxacin (a-61827) y five other fluorquinolone agents. *J. Antimicrob. Chemother* 23: 527-535.
43. BARZA M (1991). Use of Quinolones for treatment of ear and eye infections. *European J. Clin. Microb. Infect. Dis.* 10: 296-303.

Bibliografía

44. BATES SA & ELDER MG (1988). An evaluation of pelvic tissue concentrations after oral administration of enoxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 21(Suppl. B): 79-85.
45. BAUDITZ R (1987a). Results of clinical studies with Baytril in calves and pigs. *Vet. Med. Rev.* 2: 122-129.
46. BAUDITZ R (1987b). Results of clinical studies with Baytril in poultry. *Vet. Med. Rev.* 2: 130-136.
47. BAUDITZ R (1987c). Results of clinical studies with Baytril in dogs and cats. *Vet. Med. Rev.* 2: 137-140.
48. BAUDITZ R (1992a). Resultados obtenidos en la comprobación clínica de Baytril en terneros y cerdos. *Vet en praxis* 7(1): 11-18.
49. BAUDITZ R (1992b). Resultados de la comprobación clínica con Baytril en las aves. *Vet. en praxis* 7(1): 6-9.
50. BEDNARCZYK EM, GREEN JA, NELSON AD, LEISURE GA, LITTLE D, ADLER LP, BERRIDGE MS, NANACEK EA, MIRALDI FD (1991). Comparison of the effect of temafloxacin, ciprofloxacin, or placebo on cerebral blood flow, glucose, and oxygen metabolism in healthy subjects by means of positron emission tomography. *Clin. Pharmacol. Ther.* 50: 165-171.
51. BEHR KP von, FRIEDERICKS M, HINZ KH, LIIDERS H, SIEGMANN O (1988). Klinische Erfahrungen mit dem Chemotherapeutikum enrofloxacin in Hühner und Putenherden. *Tierärztl Umschau* 43: 507-515.
52. BEKERSKY I, MAGGIO AC, MATTALIANO V, BOXEMBAUM HG, MAYNARD DE, COHON PA, KAPLAN SA (1977). Influence of phenobarbital on the disposition of clonazepam and antipyrine in the dog. *Pharmacokinet. Bipharm* 5: 507-511.

53. BERG JN (1988). Clinical indications for enrofloxacin in domestic animals and poultry. Proc. West. Vet. Conference. Las Vegas.
54. BERG K (1952). Oxygen consumption by fresh-water snails. *Hydrobiologia* 4: 225-267.
55. BERG K (1958). Oxygen consumption by fresh-water snails and limpets. *J. Exp. Biol.* 3: 43-73.
56. BERLIN OGW, YOUNG LS, BRUCKNER DA (1987). In vitro activity of six fluorinated quinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 19: 611-615.
57. BERTALANFFY L von (1948). *Nature* 116: 156.
58. BERTALANFFY L von (1951). Relation between total and tissue metabolism and body size and growth type. *Am. Naturalist* 85: 111-117.
59. BERTALANFFY L von (1953). Relation between tissue metabolism and body size and growth type. *Biol. Bull* 106: 240-256.
60. BIANCO TM, BUSSEY HI, FARNETT LE, LINN WD, ROUSH MK, JAMES-WONG YW (1992). Potential warfarin-ciprofloxacin interaction in patients receiving long-term anticoagulation. *Pharmacotherapy* 12: 435-439.
61. BISCHOFF KB, DEDRICK RL, ZAHARCO DS, LONGSTRETH JA (1971). Methotrexate pharmacokinetics. *J. Pharm Sci* 60: 1128-1133.
62. BLACK JR, LONG JM, ZWICKL BE, RAY BS, VERDON MS, WETHERBY S, HOOK EW III, HANDFIELD HH (1989). Multicenter randomized study of single dose ofloxacin versus amoxicillin-

Bibliografia

probenecid for treatment of uncomplicated gonococcal infection. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 167-170.

63. BLAXTER KL (1962). The energy metabolism of ruminants. Springfield.

64. BLIGH J (1973). Temperature regulation in mammals and other vertebrates. North-Holland Publishing Company, Amsterdam.

65. BLOOMER R, BRUCH K, KRAUSS H, WACHECK W (1986). Safety of ofloxacin adverse drug reactions reported during phase II studies in Europe and in Japan. *Infection* 14(Suppl. 4): S332-S334.

66. BLUM RA, SCHULTZ RW, SCHENTAG JJ (1990). Pharmacokinetics of lomefloxacin in renally compromised patients. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 2364-2368.

67. BOECKH M, LODE H, DEPPERMAN KM, GRINEISEN S, SHOKRY F, HELD R, WERNICKE K, KOEPPE P, WAGNER J, KRAEMANN C, BORNER, K (1990). Pharmacokinetics and serum bactericidal activities of quinolones in combination with clindamycin, metronidazole and ornidazole. *Antimicrob. Agents Ch* 34: 2407-2414.

68. BOISVERT A & BARBEAU G (1981). Nalidixic acid induced photodermatitis after minimal sun exposure. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 15: 126-127.

69. BONATI M & GARATTINI S (1988). Pharmacokinetics of caffeine. *ISI Atlas of Science: Pharmacology* 2: 33-39.

70. BONATI M, LATINI R, TOGNONI G (1984). Interspecies comparison of in vivo caffeine pharmacokinetics in man,

monkey, rabbit, rat and mouse. *Drug Metab. Rev.* 15: 1355-1383.

71. BONNIE LR, PAPICH M, COOK RA (1994). Pharmacokinetics of enrofloxacin after a single intramuscular injection in Indian star tortoises (*Geochelone elegans*). *J. Zoo Wildl. Med.* 25(1): 88-94.

72. BOOTHE DM (1994). Enrofloxacin revisited. *Vet. Med.* (Agosto):744-753.

73. BOOTHE DM & McKIERNAN BC (1992). Respiratory therapeutics. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 22: 1231-1258.

74. BOURGUIGNON CJ, LEVITT M, STERNGLANZ R (1973). Studies on the mechanism of action of nalidixic acid. *Antimicrob. Agents Ch.* 4: 479-486.

75. BOWIE WR, WILLETTS V, JEWESSON PJ (1989). Adverse reaction in a dose-ranging study with a new long-acting fluorquinolone, fleroxacin. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 1778-1782.

76. BOWLES SK, POPVSKI Z, RYBAK MJ, BECKMAN HB, EDWARDS DJ (1988). Effect of norfloxacin on theophylline at steady state. *Antimicrob. Agents Ch.* 32: 510-513.

77. BOWSER PR. & BABISH JG (1991). Enrofloxacin in salmonids. *Vet. Hum. Toxicol.* 33(1): 46-48.

78. BOWSER PR, SCHACHTE JH Jr., WOOSTER GA, BABISH JG (1990). Experimental treatment of *Aeromonas salmonicida* infections with enrofloxacin and oxolinic acid: field trials. *J. of Aquatic Animal Health* 2: 198-203.

Bibliografia

79. BOWSER PR, WOOSTER GA, HSU H-M (1994). Laboratory efficacy of Enrofloxacin for the control of *Aeromonas salmonicida* infection in rainbow trout. *J. of Aquatic Animal Health* 6: 288-291.
80. BOWSER PR, WOOSTER GA, LEGER J St, BABISH J.G (1992). Pharmacokinetics of enrofloxacin in fingerling rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 15: 62-71.
81. BOXEMBAUM H (1980). Interspecies variation in liver weight, hepatic flow, and antipyrine intrinsic clearance: extrapolation of data to benzodiazepines and phenytoin. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 8: 165-176.
82. BOXEMBAUM H (1982a). Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *J. Pharmacokin. Biop.* 10 (2): 201-227.
83. BOXEMBAUM H (1982b). Comparative pharmacokinetics of benzodiazepines in dog and man. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 10: 411-436.
84. BOXEMBAUM H (1984). Interspecies pharmacokinetic scaling and the evolutionary-comparative paradigm. *Drug Metab. Rev.* 15: 1071-1121.
85. BOXEMBAUM H (1986). Time concepts in physics, biology and pharmacokinetics. *J. Pharm. Sci.* 75: 1053-1061.
86. BOXEMBAUM H & RONFELD R (1983). Interspecies pharmacokinetic scaling and the Dedrick plots. *Am. J. Physiol.* 245: 768-775.
87. BOXEMBAUM H & FERTIG JB (1984). Scaling of antipyrine intrinsic clearance of unbound drug in 15 mammalian species. *Eur. J. Drug Metab. Ph.* 9: 177-183.

88. BOXEMBAUM H & D'SOUZA RW (1990). Interspecies pharmacokinetic scaling, biological design and neoteny. En: *Advances in drug research*. B. Testa (Ed). 19: 139-196. Academic Press, London.
89. BOYER TH (1995). Reptilian microbiology. *Proc. North Am. Vet. Conference*, Orlando, pp641-643.
90. BRAGG RR & TODD JM (1988). In vitro sensitivity to Baytril of some bacterial pathogenic to fish. *Bul. Eur. Assoc fish Path.* 8: 5-6.
91. BRANIUS WW (1987). *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, ISBN 112:9.
92. BREGANTE MA, ABADIA AR, MORA J, ARAMAYONA JJ, GARCIA MA, FRAILE L (1994). Milk transfer of enrofloxacin and ciprofloxacin in the rabbit. *Proc. 6th Int. Congress Eur. Association. Vet. Pharmacology and Therapeutics*, Edinburg, August.
93. BREITSCHWERDT EB (1991). Efficacy of Chloranphenicol, Enrofloxacin, and tretacycline for Treatment of Experimental Rocky Mountain Spotted Fever in Dogs. *J. Antimicrob. Agents Ch.* 35(11): 2375-2381.
94. BRODY S (1937). Relativity of physiologic time and physiologic weight. *Growth* 1: 60-67.
95. BRODY S (1945). *Bioenergetics and growth*. Hafner Press, New York & Collier MacMillar Publishers, London.
96. BRODY S (1964). *Bioenergetics and Growth*. Hafner Press, New York, pp352-403.

Bibliografía

97. BROGARD JM, PARIS-BOCKEL D, JEHL F, BLICKLE JF, MONTEIL H (1987). Anciennes (et surtout) nouvelles quinolones. Ire partie: des modifications structurales à l'origine d'un "deuxième souffle". *J. Méd. Strasbourg*. 18(9): 503-509.
98. BROOME R, BROOKS DL, BABISH J, COPELAND D, CONZELMAN G (1991). Pharmacokinetics properties of enrofloxacin in rabbits. *Am. J. Vet. Res.* 52(11): 1835-1841.
99. BROOME RL & BROOKS DL (1991). Efficacy of enrofloxacin in the treatment of respiratory pasteurellosis in rabbits. *Lab. Anim. Sci.* 41(6): 572-576.
100. BROWN SA (1996). Fluorquinolones in animal health. *J. Vet Pharmacol. therap.* 19: 1-14.
101. BROWN MP, RONALD R, GTRONWALL D, MARTINEZ S, BEAL C (1986). Pharmacokinetics of amikacin in pony foals after a single intramuscular injection. *Am. J. Vet. Res.*, 47(2): 453-454.
102. BROWN SA, COOPER J, GAUCE JJ, GRECO DS, WEISE DW, BUCK JM (1990). Pharmacokinetics of norfloxacin in dogs after single intravenous and single and multiple oral administrations of the drug. *Am. J. Vet. Res.* 51: 1065-1070.
103. BROWSER PR, WOOSTER GA, LEGER J St, BABISH JG (1992). Pharmacokinetics of enrofloxacin in fingerling rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 15: 62-71.
104. BRYAN JP, WATERS C, SHEFFIELD J, KRIEG RE, PERINE PL, WAGNER K (1990). In vitro activities of tosfloxacin, temafloxacin, and A-56620 against pathogens of diarrhea. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 368-370.

105. BRYAN LE & BEDARD J (1991). Impermeability to quinolones in gram-positive and gram-negative bacteria. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 10: 232-239.
106. BRYSKIER A & LABRO MT (1990). Quinolones and malaria: an avenue for the future. *Quinolones Bull.* 6: 1-4.
107. BURKHARDT JE, HILL MA, CARLTON WW, KESTERSON JW (1990). Histologic and histochemical changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin, a fluorquinolone. *Vet. Pathol.* 27: 162-170.
108. CABANES A, ARBOIX M, GARCIA ANTON JM, REIG F (1992). Pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous and intramuscular injection in rabbits. *Am. J. Vet. Res.* 53(11): 2090-2093.
109. CAIN DB & O'CONNOR ME (1990). Pseudomembranous colitis asociated with ciprofloxacin. *Lancet* 336: 946.
110. CALABRESE EJ (1983). Principles of Animal Extrapolation. John Wiley & Sons, New York.
111. CALDER WA (1968). Respiration and heart rates of birds at rest. *Condor* 70: 358-365.
112. CALDER III WA (1984). Size, function and life story. Harvard University Press, Cambridge.
113. CALIGIURI R, KOLLIAS GV, JACOBSON E, McNAB B, CLARK CH, WILSON RC (1990). The effects of ambient temperature on amikacin pharmacokinetics in gopher tortoises. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 13: 287-291.
114. CAMBAU E & GUTMANN L (1993). Mechanism of resistance to quinolones. *Drugs* 45(Suppl. 3): 15-23.

Bibliografia

115. CAMBAU E, BORDON F, COLLATZ E, GUTMANN L (1992). Anovel *gyrA* point mutation confers resistance to fluoroquinolones but not to nalidixic acid in *Escherichia coli*. Abstract 96. General Meeting of ASM, New Orleans.
116. CAMPBELL NR, KARA M, HASINOFF BB, HADDARA WM, McKAY DW (1992). Norfloxacin interaction with antacids and minerals. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 33: 115-116.
117. CAMPOLI-RICHARDS DM, MONK JP, PRICE A, BENFIELD P, TODD PA, WARD A (1988). Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 35: 373-447.
118. CARMICHAEL L (1993). Personal Communication. The Baker Institute. college of Veterinary Medicine. Cornell University. Ithaca. N.Y.
119. CARREL A (1931). Physiological time. *Science* 74: 618-621.
120. CELESK RA & ROBILLARD NJ (1989). Factors influencing the accumulation of ciprofloxacin in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 1921-1926.
121. CESANA M, BROCCALI G, IMBIMBO BP, CREMA A (1991). Effect of single doses of rufloxacin on the disposition of theophylline and caffeine after single administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 294: 133-138.
122. CLARK CH. ROGERS ED, MILTON DL (1985). Plasma concentration of chloramphenicol in snakes. *Am. J. Vet. Res.* 46: 2654-2657.
123. COHEN SP, HOOPER DC, WOLFSON JS, SOUZA KS, McMURRY LM, LEVY SB (1988). Endogenous active efflux of norfloxacin in

susceptible *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Ch.* 32: 1187-1191.

124. COHEN SP, McMURRY LM, HOOPER DC, WOLFSON JS, LEVY SB (1989). Cross-resistance to fluorquinolones in multiple antibiotic resistant (Mar) *Escherichia coli* selected by tetracycline or chloramphenicol: decreased drug accumulation associated with membrane changes in addition to OmpF reduction. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 1318-1325.

125. COLBERT EH (1962). The weights of dinosaurs. *Amer. Mus. novitates*, 2076: 1-16.

126. COLLINS CH & UTTLEY HC (1985). In vitro susceptibility of mycobacteria to ciprofloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 16: 575-580.

127. COOK WA, DEITZ WH, GOSS WA (1966). Mechanism of action of nalidixic acid on *Escherichia coli*. IV. Effects on stability of cellular constituents. *J. Bacteriol.* 91: 774-779.

128. COOPER JE (1981). Bacteria. In Cooper. En: *Diseases of the Reptilia*. Academic Press (Ed) pp: 165-192. Cooper & Jackson. London .

129. CORRADO ML, STRUBLE WE, PETER C, HOAGLAND V, SABBAJ J (1987). Norfloxacin: review of safety studies. *Am. J. Med.* 82(Suppl. 6B): 22-26.

130. COTARD JP (1996). Treatment of prostatic infections in the dog. *Proc. 2nd. Int. Vet. Symp. Baytril®*. 18(2 Feb): 84-88.

131. COULSON RA, HERNANDEZ T, HERBERT JD (1977). Metabolic rate, enzyme kinetics in vivo. *Comp. Biochem. Phys.* A56:251-262.

132. COVINO JM, CUMMINGS M, SMITH B, BENES S, DRAFT K, McCORMACK W (1990). Comparision of ofloxacin and ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea caused by penicillinase producing and non penicillase producing strains. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 148-149.
133. CRAIG WA (1991). Postantibiotic Effect. En: *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Lorian V (Ed). pp: 402-431. Williams & Wilkins, Baltimore.
134. CRIST W, LEHNERT T. ULBRICH B (1988). Specific toxicologic aspects of the quinolones. *Rev. Infect. Dis.* 10(Suppl. 1): 141-146.
135. CRUCIANI M, DI PETRI G, CONCIA E, BASSETTI D, NAVARRA A NESPOLI L (1989). Use of quinolones in chilhood. *J. Pediatr.* 115: 1022-1023.
136. CRUMPLIN GC & SMITH JT (1976). Nalidixic acid and bacterial chromosome replication. *Nature* (London) 260: 643-645.
137. CRUMPLIN GC, KENWRIGHT M, HIRST T (1988). Investigations into the mechanism of action of the antibacterial agent norfloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 13 (Suppl. B): 9-23.
138. CULLEN ME, WYKE AW, KURODA R, FISHER LM (1989). Cloning and characterization of a DNA gyrase A gene from *Escherichia coli* that confers clinical resistance to 4-quinolones. *Antimicrob. Agents Ch.* 33(6): 886-894.
139. CHANG T, BLACK A, DUNKY A, WOLF R, SEDMAN A, LATTS J, WELLING PG (1988). Pharmacokinetics of intravenous and oral enoxacin in healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* 21(Suppl. B): 49-56.

140. CHAO L (1978). An unusual interaction between the target of nalidixic acid and novobiocin. *Nature* 271: 385-386.
141. CHAPMAN JS, BERTASSO A, GEORGOPAPADAKOU NH (1989). Fleroxacin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 239-241.
142. CHAUDHRY AZ, KNAPP CC, SIERRA-MADERO J, WASHINGTON JA (1990). Antistaphylococcal activities of sparfloxacin (CI-978, AT-4140), afloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 1843-1845.
143. CHEN HG & GROSS JF (1979). Estimation of tissue-to-plasma partition coefficients used in physiological pharmacokinetic models. *J. Pharmacokinetic. Biop.* 7:117-125.
144. CHIN NX.& NEU HC (1991). In vitro activity of WIN 57273 compared to the activity of the other fluorquinolones and two beta-lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 27: 781-791.
145. CHIN NX, FIGUEREDO VM, NOVELLI A, NEU HC (1988). In vitro activity of temafloxacin, a new difluoro quinolone antimicrobial agent. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 7: 58-63.
146. CHRIST W (1990). Central nervous system toxicity of quinolones: human and animal findings. *J. Antimicrob. Chemother.* 26(Suppl.B): 219-225.
147. CHUNG M, RADWANSKI E, LOEBENBERG D, LIN CC, ODEN E, SYMCHOWICZ S (1985). Interspecies pharmacokinetic scaling of Sch 34343. *J. Antimicrob. Chemother.* 15(Suppl. C): 227-233.
148. DALSGAARD I.& BJERREGAARD J (1991). Enrofloxacin as antibiotic in fish. *Acta Vet. Scand* 87(Suppl): 300-302.

Bibliografía

149. DARHOFF A & WEIDNER W (1984). Diffusion of ciprofloxacin into prostatic fluid. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3: 360-362.
150. DATAFILE BAYTRIL (1992). Product Information. Bayer AG. Bonn, Germany.
151. DAVIDSON. JN, CONZELMAN GM, BAGGOT JD (1986a). Pharmacokinetics of 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4 dihidro-4-oxo-7 (4-ethyl-1-piperaziny)-3 quinoline carboxylic acid (CEPQ) in pre-ruminant and ruminant calves. *Proc. Ewst Pharmacol. Soc.* 29: 129-132.
152. DAVIDSON IWF, PARKER JC, BELILES RP (1986b). Biological basis for extrapolation across mammalian species. *Regul. Toxicol. Pharm.* 6: 211-237.
153. DAVIES BI & MAESEN PV (1989). Drug interactions with quinolones. *Rev. Infect. Dis* 11(Suppl. 5): 1083-1090.
154. DEDRICK RL (1973). Animal scale-up. *J. Pharmacokinetic. Biop.* 10 (2): 435-461.
155. DEDRICK RL & BISCHOFF KB (1980). Species similarities in pharmacokinetics. *Fed. Proc.* 39: 54-59.
156. DEDRICK RL, BISCHOFF KB, ZAHARKO DZ (1970). Interspecies correlation of plasma concentration history of methotrexate (NSC-740). *Cancer Chemother. Rep. Part I*, 54: 95-101.
157. DEDRICK RL, FORRESTER DD, CANNON JN, DAREER SM, MELLET LB (1973a). Pharmacokinetics of 1-β-D-arabino-furanosylcytosine (ARA-C) deamination in several species. *Biochem. Pharmacol.* 22: 2405-2417.

158. DEDRICK RL, ZAHARKO DS, LUTZ RJ (1973b). Transport and binding of methotrexate in vivo. *J. Pharm. Sci.* 62: 882-890.
159. DEKKER AW, ROZENBERG-ARSKA M, VERHOEF J (1987). Infection prophylaxis in acute leukemia: a comparison of ciprofloxacin with trimethoprim-sulfamethoxazole and colistin. *Ann. Intern. Med.* 106: 7-12.
160. DELORON P, LEPERS JP, RAHARIMALALA L, DUBOIS B, COULANGES P, POCIDALO JJ (1991). Pefloxacin for falciparum malaria: only modest success. *Ann. Intern. Med.* 114: 874-875.
161. DE LUNA R, CRESCENZO G, AMORENA M, OLIVA G, CONSALVO F, CIARAMELLA P (1991). Cinetica ematica ed escrezione mammaria dell'enrofloxacin somministrato per via endouterina nel bufalo. SIB, Alghero.
162. DICKGIESSER N (1984). Wirkungsweise und Resistenzmechanismen der Gyrasehemmer. *Immun. Infekt.* 12: 298-302, 1984.
163. DIVO A, SARTORELLI AC, PATTON CL, BIA FJ (1988). Activity of fluorquinolone antibiotics against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Antimicrob. Agents Ch* 32: 1182-1186.
164. DORFMAN M, BARSANTI J, BUDSBERG SC (1995). Enrofloxacin concentrations in dogs with normal prostate and dogs with chronic bacterial prostatitis. *Am. J. Vet. Res.* 56: 386-390.
165. DORNBUSCH K & THE EUROPEAN STUDY ON ANTIBIOTIC RESISTANCE (1990). Resistance to β -lactam antibiotics and ciprofloxacin in gram negative bacilli and staphylococci isolated from blood: a European collaborative study. *J. Antimicrob. Chemoth.* 26: 269-278.

Bibliografía

166. DORRESTEIN GM (1991). The pharmacokinetics of avian therapeutics. *Vet. Clin. N. Am. Small* 21(6): 1241-1263.
167. DORRESTEIN GM (1992). Enrofloxacin in pet avian and exotic animal therapy. Proc. 1st Int. Baytril Symp. Bonn, Germany.
168. DORRESTEIN G & VERBUG E (1988). Pharmacokinetics of enrofloxacin in himing-pigeons. 4th Congress Eur. Association Vet. Pharmacology, Budapest, August-Sept.
169. DORRESTEIN GM & VERBURG E (1990). Pharmacokinetics of enrofloxacin in homing pigeons. En: *Veterinary Pharmacology, Toxicology and Therapy in Food Producing Animals*. pp: 27-30. University of Veterinary Science-Unipharma Co. Budapest. Hungary.
170. DOWLING PM, WILSON RC, TYLER JW, DURAN SH (1995). Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ponies. *Pharmacol. Therapeut.* 18: 7-12.
171. DOWN J, CHAZAL J, FRYDMAN AM, JANNY P, WOEHRLE R, DJEBBAR F, GAILLOT J (1986). Transfer kinetics of pefloxacin into cerebro-spinal fluid after one hour iv infusion of 400 mg in man. *J. Antimicrob. Chemoth.* 17(Suppl. B): 81-87.
172. DRABKIN DL (1959). Imperfection: biochemical phobias and metabolic ambivalence. *Perspect. Biol. Med.* 2: 473-517.
173. DRLICA K (1984). Biology of bacterial deoxyribonucleic acid topoisomerases. *Microbiol. Rev.* 48: 273-289.
174. DRUSANO G, STANDIFORD HC, PLAISANCE K, FORREST A, LESLIE J, CALDWELL (1986). Absolute oral bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Ch.* 30: 444-446.

175. DRUSANO G, FORREST A, PLAISANCE K, GASJIAN P, YUEN G, EGORIN M, DIDOLKAR M, STANDIFORD HC (1987). Program Abstr. 27th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Ch, abstr. 1269.
176. D'SOUZA RW & BOXEMBAUM H (1988). *Toxicol. Ind Health* 4: 151.
177. DU BOIS D & DU BOIS EF (1916). Clinical calorimetry. Tenth paper. A formula to estimate the approximate surface area if height be known. *Arch. Intern. Med.* 17: 863.
178. DUTHU GS (1985). Interspecies comparison of the pharmacokinetics of erythromycin, oleandomycin and tylosin. *J. Pharm. Sci.* 74(9): 943-946.
179. EANDI M, VIANO I, DINOLA F, LEONE L, GENAZZANI E. (1983). Pharmacokinetics of norfloxacin in healthy volunteers and patients with renal and hepatic damage. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2: 253-259.
180. ECKERT R, RANDALL D, AUGUSTINE G (1994). Fisiología animal. Mecanismos y adaptaciones. Interamericana (Ed). McGraw-Hill, Madrid.
181. EDWARDS NA (1975). Scaling of renal functions in mammals. *Comp. Biochem. Phys.* 52A: 63-66.
182. ELIOPOULOS GM & ELIOPOULOS CT (1989). Quinolone antimicrobial agents: activity in vitro. En: Quinolone Antimicrobial Agents. Wolfson & Hooper (Ed), pp: 35-70. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
183. ELIOPOULUS GM, KLIMM K, RICE LB, FERRARO MJ, MOELLERING RC Jr (1990). Comparative in vitro activity of WIN 57173, a new fluorquinolone antimicrobial agent. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 1154-1159.

Bibliografía

184. ELIOPOULOS GM, MOELLERING RC (1991). Antimicrobial Combinations. En: *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Lorian V (Ed), pp: 432-449. Williams & Wilkins, Baltimore.
185. EFTHYMIPOULOS C, BATTAGLIA R, STROLIN BENEDETTI M (1991). Animal pharmacokinetics and interspecies scaling of FCE 22101, penem antibiotic. *J. Antimicrob. Chemoth.* 27: 517-526.
186. ELIOPOULOS GM & ELIOPOULOS CT (1993). Quinolone antimicrobial agents: activity in vitro. En: *Quinolone Antimicrobial Agents*. Hooper & Wolfson (Ed), pp: 161-193. American Society for Microbiology, Washington, D.C..
187. ELTON RA & TAYLOR J (1988). Possible interaction of ciprofloxacin with cyclosporin A. *J. Antimicrob. Chemoth.* 21: 679-680.
188. ENG RHK, SMITH SM, CORRADO ML, GADEBUSCH HH (1982). Antifungal activity of norfloxacin (MK 0366) and anphotericin B in combination. Program Abstr. 22nd Intersci. Conf. Antimicrob. Abstr 479. Agents Chemother.
189. ERICSSON CD, JOHSON PC, DUPONT HL, MORGAN DR, BITSURA JAM, de la CABADA FJ (1987). Ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for travelers' diarrhea: a placebo-controlled, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 106: 216-220.
190. ESPINASSE J, COLLAS R, VISO M, TIGEOT P, CANTEGREL O, DELVAUX G, PETIT PH, LE LAYEC C, HERVY A, LAMBERT PH (1983). Mise au point d'un modèle expérimental de colibacillose néonatale chez le veau. Application à l'étude de l'activité clinique de la flumequine. *Rec. Méd. Vét.* 159(1): 33-39.

191. ESPINASSE J, DELLAC B, DELANNOY J, SILMI A, KHELEF D, GOUCEM R, VISO M (1988). Ensayo de una nueva quinolona, la enrofloxacin, en un modelo experimental de Pasteurellosis respiratoria en terneros. *Med. Vet.* 5(10): 481-484.
192. ESPINASSE J, DELLAC B, SILMI A, POMMELET C, VISO M (1992). Ensayo de una nueva quinolona, Baytril®, en la salmonelosis experimental bovina debida a *Salmonella typhimurium*. *Vet. en praxis* 7(2): 35-36.
193. ESPINOZA AM, CHIN NX, NOVELLI A, NEU HC (1988). Comparative in vitro activity of a new fluorinated 4-quinolone, T-3262 (A-60969). *Antimicrob. Agents Ch.* 32: 663-670.
194. ETESSE-CARSENTI H, GARRAFFO R, GIAUME F, BARBARIN A, LEVEAUX G, BERNARD E, LAPALUS P, ARGENSON C, DRUGEON H (1989). Diffusion kinetics of pefloxacin in human bone following a single infusion (abstract). *Rev. Infect. Dis.* 11(Suppl. 5): S1265-S1266.
195. FASHING CE, TENOVER FC, SLAMA TG, FISHER LM, SREEDHARAN S (1990). GyrA mutations in ciprofloxacin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from Indiana, Minnesota and Tennessee. *J. Infect. Dis.* 164: 976-979.
196. FEHRI B, AIACHE JM, BOUKEF K (1988). Extrapolation des resultats de la pharmacocinetique d'une espeeie a una autri. *J. Pharm. Beig.* 43(5): 382-389.
197. FILLASTRE JP, HANNEDOUCHE T, LEROY A, HUMBERT G (1984). Parmacokinetics of norfloxacin in renal failure. *J. Antimicrob. Chemoth.* 14: 439.
198. FISHER R (1966). Biological time. En: The Voices of time. Fraser (Ed), pp: 357-382. New York.

Bibliografia

199. FLAMMER K (1992). Clinical use and pharmacokinetics of Baytril in caged birds. Proc. 1st Int. Baytril Symp. Bonn. Germany.
200. FLAMMER K, AUCOIN DP, WHITT DA, PRUS SA (1990). Plasma concentrations of enrofloxacin in african grey parrots treated with medicated water. *Avian. Dis.* 34: 1017-1022.
201. FLAMMER K, AUCOIN DP, WHITT DA (1991). Intramuscular and oral disposition of enrofloxacin in african grey parrots following single and multiple doses. *J. Vet Pharmacol. Ther.* 14: 359-366.
202. FLIEGELMAN RM, PETRAK RM, GOODMAN LJ, SEGRET J, TRENHOLME GM, KAPLAN RL (1985). Comparative in vitro activities of twelve antimicrobial agents against *Campylobacter* species. *Antimicrob. Agents Ch.* 27: 429-430.
203. FLOR S, GUAY DRP, OPSAHL JA, TACK K, MATZKE GR (1990). Effects of magnesium-aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on bioavailability of ofloxacin. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 2436-2438.
204. FORNARA P, SCHOLLMAYER E, SEELMANN R (1990). The penetration of temafloxacin into prostatic tissue. Abstr. 339. Book Abstr. 3rd Int. Symp. New Quinolones.
205. FORREST A, WEIR M, PLAISANCE KI, DRUSANO GL, LESLI J, STANDIFORD HC (1988). Relationship between renal function and disposition of oral ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Ch.* 32: 1537-1540.
206. FOSTER T & BLOUIN R (1989). The effect of antacid timing on lomefloxacin bioavailability. Program Abstr. 29th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Ch.

207. FRIIS C (1993). Penetration of danofloxacin into the respiratory tract tissues and secretions in calves. *Am. J. Vet. Res.* 54(7): 1122-1127.
208. FROST RW, CARLSON JD, DIETZ AJ, HEYD A, LETTIERI JT (1989). Ciprofloxacin pharmacokinetics after a standard high-fat/high calcium breakfast. *J. Clin. Pharmacol.* 29: 953-955.
209. FROYMAN R (1992). Enrofloxacin, Pharmacodynamic Properties Proc. 1st Int. Baytril Symp. Bonn, Germany.
210. FUCHS PC, BARRY AL, PFALLER MA, ALLEN SD, GERLACH EH (1991). Multicenter evaluation of the in vitro activities of three new quinolones, sparfloxacin, CI-960, and PD 131,628, compared with the activity of ciprofloxacin against 5,252 clinical bacterial isolated. *Antimicrob. Agents Ch.* 35: 764-766.
211. FUNG-TOME J, DESIDERIO JV, TSAI YH, WARR G, KESSLER RE (1989). In vitro and in vivo antibacterial activities of BMY 40062, a new fluoronaphthyridone. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 906-914.
212. GALILEO G (1637). Dialogues concerning two new sciences. En : H. Crew and A. De Salvio (1950 Ed). Northwestern University Press, Evanston, OH.
213. GASCON AR, CALVO B, HARNANDEZ RM, DOMINGUEZ-GIL A, PEDRAZ JL (1994). Interspecies scaling of cimetidine-theophylline pharmacokinetic interactions. *Pharmaceut. Res.* 11(7): 945-950.
214. GASPARI F & BONATI M (1990). Interspecies metabolism and pharmacokinetic scaling of theophylline disposition. *Drug Metab. Rev.* 22: 179-207.

Bibliografia

215. GAVRIELLI R, YAGIL R, ZIV G, CREVELD CV, GLICKMAN A (1995). Effect of water deprivation on the disposition kinetics of enrofloxacin in camels. *J. Vet Pharmacol Therap.* 18: 333-339.
216. GELLET M, MITZUUCHI K, O'DEA MH, ITOH T, TOMIZAWA, J (1977). Nalidixic acid resistance: a second genetic character involved in DNA gyrase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74: 4772-4776.
217. GENTRY LO, RODRIGUEZ GG (1990). Oral ciprofloxacin compared with parenteral antibiotics in the treatment of osteomyelitis. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 40-43.
218. GENTRY LO & RODRIGUEZ-GOMEZ G (1991). Ofloxacin versus parenteral therapy for chronic osteomyelitis. *Antimicrob. Agents Ch* 35: 538-541.
219. GERLOWSKI LE & JAIN RK (1983). Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications. *J. Pharm. Sci.* 72: 1103-1106.
220. GIBALDI M & PERRIER D (1982). *Farmacocinética*. Reverte S.A. (Ed), Barcelona.
- 221 GIGUERE S, SWEENEY RW, BELANGER M (1996). 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. Vet. Res.* 57(7): 1025-1030.
222. GILES CJ, MAGONIGLE .A, GRINSHAW WTR, TANNER AC, RISK J.E, LYNCH MJ, RICE JR (1991). Danofloxacin. *J. Vet Pharmacol Therap.* 14: 400-404.

223. GÖBEL T (1996). Clinical use of fluorquinolones in exotic animals and small mammals. *Poc. 2nd Int. Vet. Symp on Baytril®*. ISBN: 18(2Feb): 49-57.
224. GÖBEL T, SCHILDGER BJ (1990). Bakterielle infektionen bei Reptilien. *Verhandlungs Bericht 32nd Int. Symp. Weber Erkrankungen der Zootiere. Eskilstuna*, 205-210.
225. GOOTZ TD & MARTIN BA (1991). Characterization of high-level quinolone resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob. Agents Ch.* 35: 840-845.
226. GOUGH A, BARSOUM NJ, MITCHELL L, McGUIRE EJ, de la IGLESIA FA (1979). Juvenile canine drug-induced arthropathy: clinico-pathological studies on articular lesions caused by oxolinic and pipemidic acids. *Toxicol. Appl. Pharm.* 51: 177-187.
227. GOULD SJ (1966). Allometry and size in ontogeny and phylogeny. *Bio. Rev.* 41: 587-640.
228. GOULD SJ (1979). One standard life span. *New Scientist* 81: 388-389.
229. GRANNEMAN R, BRAECKMAN R, CARPENTIER P, PERNET AG (1991). Pharmacokinetics of temafloxacin after single intravenous 100, 200, 400, 600 and 800 mg doses. *Abstr. 383. book Abstr. 17th Int. Congr. Chemother.*
230. GRASELA TH, SCHENTAG JJ, SEDMAN AJ, WILTON JH, THOMAS DJ, SCHULTZ RW, LEBSACK ME, KINKEL AW (1989). Inhibition of enoxacin absorption by antacids or ranitidine. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 615-617.
231. GREEN CE & BUDSBERG SC (1993). Veterinary use of quinolones. *En: Quinolone Antimicrobial Agents*. Hooper, D.C. &

Bibliografia

- Wolfson, J.S. (Ed 2sd). American Society for Microbiology. Washington.
232. GREGOIRE SL, GRASELA TH, FREER JP, TACK KJ, SCHENTAG JJ (1987). Inhibition of theophylline effects. *Antimicrob. Agents Ch.* 31: 375-378.
233. GREGERSEN MI (1959). Blood volume. *Physiol. Rev.* 39: 307-342.
234. GRENIER B (1989). Use of the new quinolones on cystic fibrosis. *Rev. Infect. Dis.* 11(Suppl. 5): 1245-1252.
235. GRIMSHAW WTR, MAGONIGLE RA, GILES CJ, TANNER AC, RISK JE, LYNCH MJ, RICE JR (1990). The pharmacokinetics of danofloxacin in cattle. XVI World Buiatrics Congress. Salvador. Bahia, Brasil.
236. GÜNTHER B (1973). Physiological time and its evolution. En: Biogenesis Evolution Homeostasis. A. Locker (Ed.) pp: 127-133, Springer-Verlag, Heidelberg.
237. GUNTHER BN (1975). On theories of biological similarity. Fortschritt der experimentellen und theoretischen. Biophysik, 19th ed. Beier, Leipzig.
238. GUNTHER B & GUERRA E (1955). Biological similarities. *Acta Physiol. Lat. Am.* 5: 169-186.
239. GUNTHER B & LEON DE LA BARRA B (1966). One of the space-time continuum in biology. *Acta Physiol. Lat. Am.* 16: 221-231.
240. GUTMANN L, WILLIAMSON R, MOREAU N, KITZIS M, COLLATZ E (1985). Cross-resistance to nalidixic acid, trimethoprim and chloramphenicol associated with alterations

in outer membrane proteins of Klebsiella, Enterobacter and Serratia. *J. Infect. Dis.* 151: 501-507.

241. HACKMANN F & SCHIERZ G (1992). El empleo del nuevo antiinfeccioso Baytril® en la práctica veterinaria de los animales de compañía. *Vet. en praxis* 7(1): 23-25.

242. HÄCHLER H, COHEN SP, LEVY SB (1991). MarA, a regulated locus which controls expression of chromosomal multiple antibiotic resistance in Escherichia coli. *J. Bacteriol.* 173: 5532-5538.

243. HAEMERS A, LEYSEN DC, BOLLAERT W, ZHANG M, PATTYN SR (1990). Influence of N substitution on antimycobacterial activity of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 496-497.

244. HALKIN H (1988). Adverse effects of the fluoroquinolones. *Rev. Infect. Dis.* 10(Suppl. 1): 258-261.

245. HALLET P & MAXWELL A (1991). Novel qinolone resistance mutations of the Escherichia coli DNA gyrase A protein: enzymatic analysis of the mutant proteins. *Antimicrob. Agents Ch* 35: 335-340.

246. HANDSFIELD HH, JUDSON FN, HOLMES KK (1981). Treatment of uncomplicated gonorrhea with rosoxacin. *Antimicrob. Agents Ch.* 20: 625-629.

247. HANNAN PC, O'HANLON PJ, ROGERS NH (1989). In vitro evaluation of various quinolone antibacterial agents against veterinary mycoplasmas and porcine respiratory bacterial pathogens. *Res. Vet. Sci.* 46: 202-211

248. HARDER S, STAIB AH, BEER C, PAENBURG A, STILLE W, SHAH PM (1988). 4-Quinolones inhibit biotransformation of caffeine. *Eur. J. Pharmacol.* 35: 651-656.

Bibliografía

249. HARDER S, FUHR U, STAIB AH, WOLFF T (1989). Ciprofloxacin-cafeine: a drug interaction established using in vivo and in vitro investigations. *Am. J. Med.* 87(Suppl. 5A): 89-91.
250. HARKNESS JE (1994). Small rodents. *Vet. Clin. N. Am. Small.* 24(1): 89-102.
251. HAYTON WL (1989). Pharmacokinetic parameters for interspecies scaling using allometric techniques. *Health Physics* 57(1): 159-164.
252. HEMMINGSEN AM (1950). Relation of standard metabolism to total mass of microorganism, plants and animals. *Rep. Steno. Hosp.* 4: 7-58.
253. HEUSNER AA (1982). Energy metabolism and body size 1. Is the 0,75 mass exponent of Kleiber's equation a stadistical Aartefact. *Resp. Physiol.* 48: 1-12.
254. HEYSEN DC (1989). Mycobacteria and the new Quinolones. *Antimicrob. Agents Ch.* 33(1): 1-5.
255. HILDEBRAND M (1994). Inter-species extrapolation of pharmacokinetic data of three Prostacyclin-mimetics. *Prostaglandins* 48: 297-312.
256. HILF MS, SWANSON D, WAGNER R, YU VL (1991). Pharmacokinetics of piperacillin in blood pythons (*Python curtus*) and in vitro evaluation of efficacy against aerobic gram-negative bacteria. *J. Zoo Wildlife. Med.* 22: 199-203.
257. HILL AV (1950). The dimensions of animals and their muscular dynamics. *Proc. R. Inst. Great Britain* 34: 450-471.

258. HILL AV (1980). Fisiología animal comparada. Reverte S.A. (Ed), Barcelona.
259. HIMMELSTEIN KJ & LUTZ RJ (1979). A review of the applications of physiologically based pharmacokinetic modelling. *J. Pharmacokinet Biop.* 7: 127-145.
260. HINDERLING PH, DILEA C, KOZIOL T, MILLIGTON G (1993). Comparative kinetics of sematilide in four species. *Drug Metab. dispos.* 21(4): 662-669.
261. HINZ KH & ROTTMANN S (1990). Studies in vivo on the efficacy of enrofloxacin against *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian. Pathol.* 19: 511-522.
262. HIRAI K., AOYAMA H, SUZUE S, IRIKURA T, IYOBE S, MITSUHASHI S (1986). Isolation and characterization of norfloxacin-resistant mutants of *Escherichia coli* k-12. *Antimicrob. Agents Ch.* 30: 248- 253.
263. HIRSCH DC (1986). Bacteriology of the lower respiratory tract. En: Current Veterinary Therapy IX. Kirk RW (Ed), pp: 247-250. W.B. Saunders, Philadelphia.
264. HOF H, EHRHARD I, TSCHÄPE H (1991). Presence of quinolone resistance in a strain of *Salmonella typhimurium*. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 10: 747-749.
265. HÖFFKEN G, BORNER K, GLATZEL PD, KOEPPE P, LODE H (1985a). Reduced enteral absorption of ciprofloxacin in the presence of antacids. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 4: 325.
266. HÖFFKEN G, LODE H, PRINZING C, BORNER K, KOEPPE P (1985b). Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrob. Agents Ch.* 27: 375-379.

Bibliografia

267. HOLFORD NHG (1996). A size standard for pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 30(4): 329-332.
268. HOLT JP, & RHODE EA (1976). Similarity of renal glomerular hemodynamics in mammals. *Am. Heart. J.* 92: 465-472.
269. HOOPER DC & WOLFSON JS (1989a). Treatment of genitourinary infections with fluorquinolones: clinical efficacy in genital infections and adverse effects. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 1662-1667.
270. HOOPER DC & WOLFSON JS (1989b). Bacterial resistance to the quinolone antimicrobial agents. *Am. J. Med.* 87(Suppl. 6C): 17S-23S.
271. HOOPER DC & WOLFSON JS (1991a). Mechanism of bacterial resistance to quinolones. En: *Quinolone Antimicrobial Agents*. J.S. Wolfson and D.C. Hooper (Ed), pp: 97-118. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
272. HOOPER DC & WOLFSON JS (1991b). Fluorquinolone antimicrobial agents. *New. Engl. J. Med.* 324: 384-394.
273. HOOPER DC, WOLFSON JS (1991c). the Quinolones: Mode of Action and Bacterial Resistance. En: *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Lorian V (Ed 3rd.), pp: 665-690. Williams & Wilkins. Baltimore.
274. HOOPER DC, WOLFSON JS, SOUZA KS, TUNG C, McHUGH GL, SWARTZ MN (1986). Genetic and biochemical characterization of norfloxacin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Ch.* 29: 639-644.

275. HOOPER DC, WOLFSON JS, YANG E, SWARTZ MN (1987). Mechanisms of action and resistance to ciprofloxacin. *Am. J. Vet.* 82(4A): 12-20.
276. HOOPER DC, WOLFSON JS, SOUZA KS, NG EY, McHUGH GL (1989). Mechanism of quinolone resistance in *Escherichia coli*: characterization of *nfxB* and *cfxB*, two mutant resistance loci decreasing norfloxacin accumulation: *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 283-290.
277. HOOPER DC, WOLFSON JS, BOZZA MA, NG EY (1992). Genetics and regulation of outer membrane protein expression by quinolone resistance loci *nfxB*, *nfxC* and *cfxB*. *Antimicrob. Agents Ch.* 36: 1151-1154.
278. HOOTON TM, ROGERS ME, MEDINA TG, KUWAMURA LE, EWERS C, ROBERTS PL, STAMM WE (1990). Ciprofloxacin compared with doxycycline for nongococcal urethritis. *J. Am. Med. Assoc.* 264: 1418-1421.
279. HORIE M, SAITO K, NOSE N, NAKAZAWA H (1994). Simultaneous determination of benofloxacin, danofloxacin, enrofloxacin and ofloxacin in chicken tissues by highperformance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 653: 69-76.
280. HORMAZABAL V & YNDESTAD M (1994). Rapid assay for monitoring residues of enrofloxacin in milk and meat tissues by HPLC. *J. Liq. Chromatogr.* 17(17): 3775-3782.
281. HUGHES PJ, WEBB DB, ASSCHER AW (1984). Pharmacokinetics of norfloxacin (MK 366) in patients with impaired kidney function-some preliminary results. *J. Antimicrob. Chemother.* 13(Suppl. B): 55-57.

Bibliografía

282. HUXLEY JS (1927). On the relation between egg-weight in birds. *J. Linn. Soc. Zool.* 36: 457-466.
283. HUXLEY JS (1932). Problems in Relative Growth. Londres Methuen.
284. HUXLEY JS & TEISSIER G (1936). *Nature* 137: 780-781.
285. ISHII H, SATO K, HOSHINO K, SATO M, YAMAGUCHI A (1991). Active efflux of ofloxacin by a high quinolone-resistant strain of *Proteus vulgaris*. *J. Antimicrob. Chemoth* 28: 827-836.
286. JACKSON JA, DAVIDSON JN, TERHUNE TN, MAGONIGLE RA (1990). A dose response study of the fluorquinolone, danofloxacin, against induced bovine pneumonic pasteurellosis. XVI World Buiatrics Congress. Salvador, Bahia, Brasil.
287. JACOBSON ER (1976). Gentamicin-related visceral gout in two boid snakes. *Vet. Clin. N. Am. Small.* 71: 361-363.
288. JACOBSON ER (1987). Reptiles. *Vet. Clin. N. Am.-Small.* 17: 1203-1225.
289. JACOBSON ER (1995). Use of antimicrobial therapy in reptiles. Proc. Int. Symp. Antimicrobial Therapy in Caged Birds and Exotic Pets. The North American Veterinary Conference, Orlando, pp29-37.
290. JACOBSON ER, GASKIN JM, BROWN MB, HARRIS RK (1991). Chronic upper respiratory tract disease of free-ranging desert tortoises (*Xerobates agassizii*). *J. Wildl. Dis.* 27: 296-316.
291. JENKINS W & FRIEDLANDER L (1988). The pharmacology of the quinolone antibacterial agents. En: Quinolones: A new class of antimicrobial agents for use in Veterinary Medicine: 25-34. Mobay Corp. Animal Health Division. Shawnee. Kansas.

292. JENKINS WL (1990). The Pharmacology of the Quinolones. En: Veterinary Learning Systems, Trenton, N.J.: 5-12.
293. JEZEQUEL SG (1994). Fluconazole: interspecies scaling and allometric relationships of pharmacokinetic properties. *J. Pharm. Pharmacol.* 46: 196-199.
294. JONES BM, GEAR I, LEE ME, DUERDEN BI (1986). Activity of pefloxacin and thirteen other antimicrobial agents in vitro against isolates from hospital and genitourinary infections. *Antimicrob. Agents Ch.* 17: 739-746.
295. JONES RN & BARRY AL (1990). In vitro evaluation of WIN 57273, a new broad-spectrum fluoroquinolone. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 306-313.
296. JONES SD (1986). Lower respiratory tract disease in the dog: bacterial cultures and sensitives. Proc. 6th Vet. Respiratory Symp. Chicago, The Comparative Respiratory Society, pp16.
297. JOOS B, LEDERGERBER B, FLEPP M, BETTEX JD, LUTHY R, SIEGENTHALER W (1985). Comparision of high-pressure liquid chromatography and bioassay for determination of ciprofloxacin in serum and urine. *Antimicrob. Agents Ch.* 27: 353-356.
298. JORDAN FTW, HORROCKS BK, JONES SK, COOPER AC, GILES CJ (1993). A comparision of the efficacy of danofloxacin and tylosin in the control of Mycoplasma gallisepticum infection in broiler chicks. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 16: 79-86.
299. JORDAN FTW, GILBERT S, KNIGHT DL, YAVARI CA (1989). Effects of Baytril, tylosin and tiamulin on avian mycoplasmas. *Avian. Pathol.* 18: 659-673.

Bibliografía

300. JÜNGST G & MOHR R (1988). Overview of postmarketing experience with ofloxacin in Germany. *J. Antimicrob. Chemoth.* 22(Suppl. C): 167-175.
301. KAARTINEN L, ÄLLI L, PYÖRÄLÄ S (1994). Pharmacokinetics of enrofloxacin in lactating cows. Proc. 6th EAUP Congress. Edinburgh, Scotland (August), pp232.
302. KAARTINEN L, SALONEN M, ÄLLI L, PYÖRÄLÄ S (1995). Pharmacokinetics of enrofloxacin after single intravenous, intramuscular and subcutaneous injections in lactating cows. *J. Vet Pharmacol Therap.* 18: 357-362.
303. KAATZ GW & SEO SM (1992). Up-regulation of norA 1199 results in fluoroquinolones (FQ) resistance in *Staphylococcus aureus* (SA). Abstract. 1481: 357, 32nd ICAAC, Anaheim, USA.
304. KAATZ GW, SEO SM, RUBLE CA (1991). Mechanism of fluorquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Infect. Dis.* 163: 1080-1086.
305. KAIN KC & KELLY MT (1989). Antimicrobial susceptibility of *Plesiomonas shigelloides* from patients with diarrhea. *Antimicrob. Agents. Ch.* 33: 1609-1610.
306. KARABALUT N & DRUSANO GL (1993). Pharmacokinetics of the quinolone antimicrobial agents. En: *Quinolone Antimicrobial Agents*. D. C. Hooper and J.S. Wolfson (Ed), pp: 195-223, American Society for Microbiology, Washington, D.C.
307. KATO M & ONEDERA T (1988a). Effect of ofloxacin on the uptake of (3H)thymidine by articular cartilage in the rat. *Toxicol. Lett.* 44: 131-142.

308. KATO M & ONODERA T (1988b). Morphological investigation of cavity formation in articular cartilage induced by ofloxacin in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 11: 110-119
309. KAYSER C (1950). Oxygen consumption of cold blooded vertebrates and hibernating and nonhibernating mammals. *Arch. Sciences Physiol.* 4: 361-378.
310. KEMPF I, GESBERT F, GUITTET M, BENNEJEAN G (1992). Efficacy of danofloxacin in the therapy of experimental mycoplasmosis in chicks. *Res. Vet. Sci.* 53: 257-259.
311. KING FG, DEDRICK RL, FARRIS FF (1986). *J. Pharmacokinet. Biop.* 14: 131-133.
312. KIRKWOOD JK (1983). Influence on body size in animals on health and disease. *Vet. Rec.* 113: 287-290.
313. KIRKWOOD JK & WIDDWSON MA (1990). Interspecies variation in plasma halflife of oxytetracycline between species in relation to bodyweight. *Res. Vet. Sci.* 48: 180-183.
314. KIRKWOOD JK & MERRIAM J (1990). Variation in plasma halflife of gentamicin between species in relation to bodyweight and taxonomy. *Res. Vet. Sci.* 49: 160-165.
315. KLAASEN CD & WATKINS JB (1984). Mechanisms of bile formation, hepatic uptake, and urinary excretion. *Pharmacol. Rev.* 36: 1-69.
316. KLEIBER M (1932). Body size and metabolism. *Hilgardia* 6: 315-353.
317. KLEIBER M (1950). Physiological meaning of regression equations. *J. Appl. Physiol.* 2: 417-423.

Bibliografía

318. KLEIBER M (1961). The fire of life. En: Wiley (Ed), pp: 177, New York.
319. KLEIBER M (1975). Metabolic turnover rate: a physiological meaning of the metabolic rate per unit body weight. *J. Theor. Biol.* 53: 199-204.
320. KLEMENT AW (1955). Blood volume goat. *Am. J. Physiol* 181: 15-18.
321. KLEVAN L & WANG JC (1980.). DNA gyrase-DNA complex containig 140 bp of DNA and a λ 282 protein core. *Biochemistry* 19: 5229-5234.
322. KLOPMAN G, MACINA OT, LEVINNON ME, ROSENKRANZ HS (1987). Computer automated structure evaluation of quinolone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Ch.* 31(11): 1831-1839.
323. KLOTZ U, ANTONIN KH, BIECK PR (1976). Pharmacokinetics and plasma binding of diazepam in man, dog, rabbit, guinea pig and rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 199: 67-73.
324. KLOTZ V & ANTONIN KH (1977). Pharmacokinetics and bioavaility of sodium valproate. *Clin Pharmacol. Ther.* 21: 736-743.
325. KOCK H & PETERS S(1992a). Use and Effect of Enrofloxacin in Canine Bacterial Skin Infections (Pyodermas). Proc. 1st Int. Baytril Symp. Bonn, Germany.
326. KOCH HJ, PETERS S (1992b). Einsatz und Wirkung vor Enrofloxacin bei bakteriellen Hauterkrankungen (Pyodermien) des Hundes. *Prakt. Tierarzt* 12: 1126-1138.

327. KOGA H, ITOH A, MURAYAMA S, SUZUE S, IRIKURA T (1980). Structure-activity relationships of bacterial 6,7 and 7,8 disubstituted 1-alkyl-1, 4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.* 23:1358-1363.
328. KOTERA Y, WATANABE M, YOSHIDA S, INOUE M, MITSUHASHI S (1991). Factors influencing the uptake of norfloxacin by *Escherichia coli*. *J. Antimicrob Chemoth.* 27: 733-739.
329. KRASOVSKIJ GN (1976). Extrapolation of experimental data from animals to man. *Environ. Health Perspect.* 13: 51-58.
330. KREUZER KN & COZZARELLI NR (1979). *Escherichia coli* mutants thermosensitive for deoxyribonucleic acid gyrase subunit A: effects on deoxyribonucleic acid replication, transcription and bacteriophage growth. *J. Bacteriol.* 140: 424-435.
331. KUMADA T & NEU HC (1985). In vitro activity of ofloxacin, a quinolone carboxylic acid compared to other quinolones and other antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemoth.* 16: 563-574.
332. KÜNG K, RIOND M, WANNER M (1993a). Pharmacokinetics of Enrofloxacin and its metabolite Ciprofloxacin after intravenous and oral administration of Enrofloxacin in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 16: 462-468
333. KÜNG K, RIOND JL, WOLFFRAM S, WANNER M (1993b). comparison of an HPLC and bioassay method to determine antimicrobial concentrations after intravenous and oral administration of enrofloxacin in four dogs. *Res. Vet. Sci.* 54: 247-248.

334. KÜNG K & WANNER M (1994). Pharmakokinetik von Baytril® (enrofloxacin) beim hund. *Schweiz. Arch. Tierh.* 136(10): 329-334.
335. KURZYNSKI TA, BOEHM DM, ROTT-PETRI JA, SCHELL RF, ALLISON PE (1988). Antimicrobial susceptibilities of Bordetella species isolated in a multicenter pertussis surveillance project. *Antimicrob. Agents Ch.* 32: 137-140.
336. LASHEW LD & PASHOV DA (1992). Interspecies variations in plasma half-life of ampicillin, amoxycillin, sulphadimidine and sulphacetamide related to variations in body mass. *Res. Vet. Sci.* 53: 160-164.
337. LASHEW LD, PASHOV DA, MARINKOV TN (1992). Interspecies differences in the pharmacokinetics of kanamycin and apramycin. *Vet. Res. Commun.* 16: 293-300.
338. LAVE T, SCHMITT-HOFFMAN AH, COASSOLO P (1995). A new extrapolation method from animls to man: application to a metabolized compound, mofarotene. *Life Sci.* 56(19): 473-478.
339. LAWRENCE K, MUGGLETON PW, NEEDHAM Jr (1984a). Preliminary study on the use of ceftazidime, a broad spectrum cephalosporin antibiotic in snakes. *Res. Vet. Sci.* 36: 16-20.
340. LAWRENCE K, NEEDHAM JR, PALMER GH, LEWIS JC (1984b). A preliminary study on the use of carbanicillin in snakes. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 7: 119-124.
341. LAZNICEK M, LAZNICOVA A, STETOVSKA M, KVETINA J (1990). Interspecies pharmacokinetic scaling of some oidinated organic acids. *J. Pharm. Pharmacol.* 42: 496-499.

342. LEBREC D, GAUDIN C, BENHAMOU JP (1992). Pharmacokinetics of lomefloxacin in patients with cirrhosis. *Am. J. Med.* 92(Suppl. 4A): 41-44.
343. LEBSACK ME, NIX D, RYERSON B, TOOTHAKER RD, WRLAGE L, NORMAN A, SCHENTAG JJ, SEDMAN AJ (1992). Effect of gastric acidity on enoxacin absorption. *Clin. Pharmacol. Ther.* 52: 252-256.
344. LEKEUX P & ART T (1988). Effect of enrofloxacin therapy on shipping fever pneumonia in feedlot cattle. *Vet. Rec.* 123: 205-207.
345. LEWIN CS, HOWARD BMA, SMITH JT (1991). Protein and RNA-synthesis independent bactericidal activity of ciprofloxacin that involves the A subunit of DNA gyrase. *J. Med Microbiol.* 34: 19-22.
346. LIN JH, SUGIYAMA Y AWAZU S, HANANO M (1982). Physiological pharmacokinetics of ethoxybanzamide based on biochemical data obtained in vitro as well as on physiological data. *J. Pharmacokinet. Biop.* 10: 649-661.
347. LINDSTEDT SL (1987). Allometry: body size constraints in animal design. In: Drinking water and health, pharmacokinetics in risk assessment. National Academy Press (Ed) 8: 65-79. Washington, D.C.
348. LINDSTEDT SL & CALDER III WA (1981). Body size, physiological time, and longevity of homeothermic animal. *Q. Rev. Biol.* 56: 1-16.
349. LODE H, HOOFFKEN G, PRINZING C (1987a). Comparative Pharmacokinetics of new quinolones. *Drugs* 34(Suppl. 1): 21-25.

350. LODE H, HOOFFKEN G, OLSCHESKI P, SIEVERS B, KIRCH A, BORNER K, KOEPPE, P (1987b). Pharmacokinetics of ofloxacin after parenteral and oral administration. *Antimicrob. Agents Ch.* 31: 1338-1342.
351. LUCAIN C, REGAMEY P, BELLIDO P, PECHERE J (1989). Resistance emerging after pefloxacin therapy of experimental *Enterobacter cloacae* peritonitis. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 937-943.
352. LUCET JC, TILLY H, LEREBOURS G, GRES JJ, PIGUET H (1988). Neurological toxicity related to pefloxacin. *J. Antimicrob. Chemoth.* 21: 811-812.
353. LUDWIG Y (1956). Metabolism and brody size of various animals, especially insects and mollusc. *Ztschr. Verl. Physiol.* 39: 84-88.
354. LUMIGIGANON P, PENGSAK K, SOOKPRANEE T (1991). Ciprofloxacin in neonates and its possible adverse effect on teeth. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 10: 619-620.
355. LUTZ RJ, GALBRAITH WM, DEDRICK RL, SHRAGER R, MELLETT LB (1977). A model for the kinetics of distribution of actinomycin-D in the beagle dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 200: 469-478.
356. MAESEN FPV, DAVIES BI, GERAEDTS WH, BAUR C (1987). The use of quinolones in respiratory tract infections. *Drugs* 34(Suppl. 1): 74-79.
357. MANN & FRAME GM (1992). Pharmacokinetic study of danofloxacin in cattle and swine. *Am. J. Vet. Res.* 53(6): 1022-1026.

358. MANT TKG (1992). Multiple doses pharmacokinetics of lomefloxacin: rationale for once a day dosing. *Am. J. Med.* 92(Suppl. 4A): 26-32.
359. MAQUEDA S, NARANJO P, ALVEREZ MJ, GARCIA de LOMANA MT, MUÑOZ MC, SIERRA A (1980). Tratamiento con ácido nalidíxico intravenoso en infecciones por microorganismos Gram negativos. *Rev. Clin. Esp.* 159(5): 345-
360. MARCUS LC (1981). Veterinary and biology and medicine of captive reptiles and amphibians. Philadelphia, Lea & Febiger.
361. MARGALEFF R (1977). Ecología. (Ed 2). Omega. Barcelona.
362. MARTINEZ L, CARASA I, DORDAL A, SAGARRA R, VILAGELIU J (1990). A pharmacokinetic study of E-4444, a new quinolone, in the rat, mouse and Cynomolgus monkey. 4th Eur. Congress Biopharm. Pharmacokin. Geneva. Abstr. 32625.
363. MARTINSEN B, OPPEGAARD H, WIEHSTRON R, MYHR E (1992). Temperature-dependent in vitro antimicrobial activity of four 4-quinolones and oxytetracycline against bacteria pathogenic to fish. *Antimicrob. Agents Ch.* 36: 1738-1743.
364. MASECAR BL, CELESK RA, ROBILLARD NJ (1990). Analysis of acquired ciprofloxacin resistance in a clinical strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 281-286.
365. MASECAR BL & ROBILLARD NJ (1991). Spontaneous quinolone resistance in *Serratia marcescens* due to a mutation in gyrA. *Antimicrob. Agents Ch* 35: 898-902.
366. MATSUNAGA Y, MIYAZAKI H, OH-E Y, NAMBU K, FURUKAWA H, YOSHIDA K, HASHIMOTO M (1991). Disposition

Bibliografía

and metabolism of (^{14}C) sparfloxacin in the rat. *Arzneimittel.-Forsch.* 41(7): 747-759.

367. McCURDY H.D (1993). Miles Animal Health, Shawnee, Kan., Personal communication.

368. McDONALD D (1984). The encyclopaedia of mammals. George Allen & Unwin (Ed), pp: 2, Londres.

369. McGOVREN JP, WILLIAMS MG, STEWART JC (1988). Interspecies comparison of acivicin pharmacokinetics. *Drug Metab. Dispos.* 16: 18-22.

370. McMAHON TA (1973). Size and shape in biology. *Science* 179: 1201-1204.

371. McMAHON TA (1975a). Allometry and biomechanics: limb bones in adult ungulates. *American Naturalist* 109: 547-563

372. McMAHON TA (1975b). Using body size to understand the structural design of animals: quadrupedal locomotion. *J. Appl. Physiol.* 39: 619-627.

373. McMAHON TA (1983). Muscles, Reflexes, and Locomotion. Princenton University Press (Ed). Princenton. New Jersey.

374. McMAHON TA & BONNER JT (1986). Tamaño y vida. Scientific American Books (Ed). New York.

375. McMILLAN R, DAVOSON J, COPELAND D, COUNZELMAN G, BAGGOT J (1986). The pharmacological basis and therapeutic application of a new antimicrobial agent in turkeys. West. Poultry Dis. Conf 12-13.

376. McQUEEN C & WILLIAMS J (1987). Effects of quinolone antibiotics in test for genotoxicity. *Am. J. Med.* 82 (Suppl. 4A): 94-96.
377. MEDAWAR PB (1958). Postscript: D'Arcy Thompson and growth and form. En: D'Arcy wentworth Thompson, de Ruth D'Arcy Thompson. Oxford University Press (Ed), pp: 219-233, Londres.
378. MEINEN JB, McCLURE JT, ROSIN E (1995). Pharmacokinetics of enrofloxacin in clinically normal dogs and mice and drug pharmacodynamics in neutropenic mice with *Escherichia coli* and *Staphylococcal* infections. *Am. J. Vet. Res.* 56(9): 1219-1224.
379. MELLET LB (1969). Comparative drug metabolism. *Prog. Drug. Res.* 13: 136-169.
380. MENGOZZI G, GAZZANO A, DELLA CROCE G, INTORRE L (1991). Enrofloxacin: parametri farmacocinetici nella pecora. Sisvet, Palermo.
381. MENGOZZI G, INTORRE L, BERTINI S, SOLDANI G (1996). Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and intramuscular administrations in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 57(7): 1040-1043.
382. MERRKDT M, PATEL B, AMTSBERG G (1986). Efficacy of the quinolone derivative BAY Vp 2674 (Baytril) in latent *Salmonella* infection in pigs. Proc. 9th Congr Int Pig. Soc. pp 163.
383. MEVIUS DJ, BREUKINK HJ, VAN MIERT ASJPAM (1990). In vitro activity of flumequine in comparison with several other antimicrobial agents against five pathogens isolated in calves in the Netherlands. *Vet. Quart.* 12(4): 212-220.

Bibliografía

384. MICHEA-HAMZAHPOUR M, LUCAIN C, PECHERE JC (1991). Resistance to pefloxacin in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Ch.* 35: 512-518.
385. MILATOVIC D & BRAVENY I (1987). Development of resistance during antibiotic therapy. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 6: 234-244.
386. MILLER WH (1992). Use of Enrofloxacin in Canine and Feline Pyodermas and Otitis in Dogs. Proc. 1st Int. Baytril Symp. Bonn, Germany.
387. MITCHEL C, GERARD JP, FOUBERT B, COLLAS R, CHEVALIER R (1980). Emploi de la fluméquine contre la forunculose des salmonides: essais thérapeutiques et perspectives pratique. *Bull. Fr. Pisciculture* 52: 154-162.
388. MITCHELL HH (1964). Comparative nutrition the man and domestic animals. Academic press (Ed), vol.2, New York.
389. MITSUHASHI Y, SUGIYAMA Y, OZAWA S, NITANAI T, SASAHARA K, NAKAMURA K, TANAKA M, NISHIMURA T, INABA M, KOBAYASHI, T (1990). Prediction of ACNU plasma concentration-times profiles in humans by animal scale-up. *Cancer Chemoth Pharm.* 27: 20-26.
390. MITZEN L & WOODNUTT GA (1988). A critique of animal pharmacokinetics. *J. Antimicrob. Chemoth* 21: 273-280.
391. MONK JP & CAMPOLI-RICHARDS DM(1987). Ofloxacin, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 33: 346-391.
392. MONTAY G, GOUFFON Y, ROGQUET F (1984). Absorption, distribution, metabolic fate, and elimination of pefloxacin

mesylate in mice, rat, dogs, monkeys and humans. *Antimicrob. Agents. Chemoth.* 25: 463-472.

393. MONTAY G, JACQUOT C, BARIETY J, CUNCI R (1985). Pharmacokinetics of pefloxacin in renal insufficiency. *Eur. J. Clin Pharmacol.* 29: 345-349.

394. MORA J (1995). Penetración en leche de enrofloxacin y ciprofloxacina y farmacocinética en coneja lactante y neonatos. Tesis de Licenciatura. Zaragoza.

395. MORDENTI J (1985a). Forecasting cephalosporin and monolactam antibiotic half-lives in humans from data collected in laboratory animals. *Antimicrob. Agents Ch.* 27: 887-891.

396. MORDENTI J (1985b). Pharmacokinetic scale-up: accurate prediction of human pharmacokinetic profiles from animal data. *J. Pharm. Sci.* 74:1097-1099.

397. MORDENTI J (1986a). Dosage regimen design for pharmaceutical studies conducted in animals.: *J. Pharm Sci.* 75(9): 852-857.

398. MORDENTI J (1986b). Man versus beast: pharmacokinetic scaling in mammals. *J. Pharm. Sci.* 75(11): 1028-1039.

399. MORDENTI J, CHEN SA, MOORE JA, FERRAILOLO BL, GREEN JD (1991). Interspecies scaling of clearance and volume of distribution data for five therapeutic proteins. *Pharmaceut Res* 8(11): 1351-1359.

400. MORIKAWA K, NAGATA O, KUBO S, KATO H, YAMAMOTO K (1987). Prog. Abstr. 27th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Ch., abstr. 255.

Bibliografia

401. MORRISON PJ, MANT TGK, NORMA GT, ROBINSON J, KUNKA RL (1988). Pharmacokinetics and tolerance of lomefloxacin after sequentially increasing oral doses. *Antimicrob. Agents Ch.* 32: 1503-1507.
402. MORRISON PR & RYSER FA (1962). Weight and body temperature in mammals. *Science* 116: 231-232.
403. MUKHERJEE A, DUTTA P, LAHIRI M, SINHA S, MITRA AK, BHATTACHRYA SK (1990). Benign intracranial hypertension after nalidixic acid overdose in infants. *Lancet* 335: 1602.
404. MURRAY BE (1989). Impact of fluorquinolones on the gastrointestinal flora. *Rev. Infect. Dis.* 11(Suppl. 5): 1372-1378.
405. NAKAMURA S, MINAMI A, NAKATA K, KUROBE N, KOUNO K, SAKAGUCHI Y, KASHIMOTO S (1989). In vitro and in vivo antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 1167-1173.
406. NAKAMURA S, KUROBE N, OHUE T, HASHIMOTO M, SHIMIZU M (1990). Pharmacokinetics of a novel quinolone, AT-4140, in animal. *Antimicrob. Agents Ch.* 34(1): 89-93.
407. NAKANISHI N, YOSHIDA S, WAKEBE H, INOUE M, YAMAGUCHI T (1991). Mechanisms of clinical resistance to fluorquinolones in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Ch.* 35: 2562-2567.
408. NEU HC (1988). Quinolones: a new class of antimicrobial agents with wide potential uses. *Med. Clin. N. Am.* 72: 623-636.
409. NEUMAN M (1987). Relationship between chemical structure of antibiotics and pharmacokinetics. *Drug Exp. Clin. Res.* XIII(3): 115-124.

410. NEUMAN M (1988) Clinical pharmacokinetics of the New antibacterial 4-quinolones. *Clin. Pharmacol.* 14: 96-121.
411. NEUVONEN PJ, KIVISTO KT, LEHTO P (1991). Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 50: 498-502.
412. NILSSON-EHLE I (1987). Assay of ciprofloxacin and norfloxacin in serum and urine by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 416: 207-211.
413. NIX DE, SANDS MF, PELOQUIN CA, VARI AJ, CUMBO TJ, VANCE JW, FRACASSO JE, SCHENTAG JJ (1987). Dual individualization of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. *Am. J. Med.* 82(Suppl. 4A): 352-356.
414. NIX DE & SCHENTAG JJ (1988). The quinolones: an overview and comparative appraisal of their pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J. Clin. Pharmacol.* 28: 169-178.
415. NIX DE, SCHULTZ RW, FROST RW, SEDMAN AJ, THOMAS DJ, KINKEL AW, SCHENTAG JJ (1988). The effect of renal impairment and haemodialysis on single dose pharmacokinetics of oral enoxacin. *J. Antimicrob. Chemoth.* 21(Suppl. B): 87-95.
416. NIX DE, WATSON WA, LENER ME, FROST RW, KROL G, GOLDSTEIN H, LETTIERI J, SCHENTAG JJ (1989). Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 46: 700-705.
417. NIX DE, WILTON JH, RONALD B, DISTLERATH L, WILLIAMS VC, NORMAN A (1990). Inhibition of norfloxacin absorption by antacids. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 432-435.

Bibliografía

418. NOUWS JFM, MEVIUS DJ, VREE TB, BAARS AM, LAURENSEN J (1988). Pharmacokinetics, renal clearance and metabolism of ciprofloxacin following intravenous and oral administration to calves and pigs. *Vet. Quart.* 10(3):156-163.
419. OHSHITA Y, HIRAMATSU K, YOKOTA T (1990). A point mutation in *norA* gene is responsible for quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 172: 1028-1034.
420. OKERMAN L, DEVRIESE LA, GEVAERT D, UYTTERBROECK E, HAESBROUCK F (1990) In vivo activity of orally administered antibiotics and chemotherapeutics against acute septicemic pasteurellosis in rabbits. *Lab. Anim.* 24: 341-344.
421. ORR E & STAUDENBAUER WL (1981). An *Escherichia coli* mutant thermosensitive in the B subunit of DNA gyrase: effect on the structure and replication of the colicin E1 plasmid in vitro. *Mol. Gen. Genet.* 181: 56-56.
422. ORSINI J, WIDENER GD, PERKONS S (1992). The Fluoroquinolones: clinical applications in veterinary medicine. *The Compendium, Small Animal* 1491-1496.
423. OSADA Y. & OGAWA H (1983). Antimycoplasmal activity of ofloxacin (DL-8280). *Antimicrob. Agents Ch.* 23: 509-511.
424. OSBORNE CA (1992). The efficacy of Enrofloxacin in the treatment and control of recurrent urinary tract infections. *Proc. 1st Int. Baytril Symp. Bonn, Germany.*
425. OWENS SM, HARDWICK WC, BLACKALL D (1987). Phencyclidine pharmacokinetic scaling among species. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 242(1): 96-101.

426. PAGANONI R, HERZOG C, BRAUNSTEINER A, HOHL P (1988). Fleroxacin: in vitro activity worldwide against 20,807 clinical isolates and comparison to ciprofloxacin and norfloxacin. *J. Antimicrob. Chemoth.* 22 (Suppl. D): 3-17.
427. PARADIS PM, LEMAY S, SCOTT DW (1990). Efficacy of enrofloxacin in the treatment of canine bacterial pyoderma. *Vet. Derm.* 1: 123-127.
428. PATOIA L, GUERCIOLINI R, MENICHETTI F, BUCANEVE G, DEL FAVER A (1987). Norfloxacin and neutropenia. *Ann. Intern. Med.* 107: 788-789 (Letter).
429. PAXTON JW, YOUNG D, ROBERTSON IG (1993). Pharmacokinetics of acridine-4-carboxamide in the rat, with extrapolation to humans. *Cancer Chemoth Pharm.* 32(4): 323-325.
430. PEDRAZ JL, LANA O JM, DOMINGUEZ-GIL A (1988). Estudio alométrico de ketamina. *Rev. Farmacol. Clin. Exp.* 5(3): 331-336.
431. PELOQUIN CA, NIX DE, SEDMAN AJ, WILTON JH, TOOTHAKER RD, HARRISON NJ, SCHENTAG JJ (1989). Pharmacokinetics and clinical effects of caffeine alone and in combination with oral enoxacin. *Rev. Infect. Dis.* 2: 1095.
432. PERRINS CM & MIDDLETON ALA (1985). The encyclopaedia of birds. George Allen & Unwin. (Ed), pp: 2, Londres.
433. PERTUISET E, LENOIR G, JEHANNE M, DOUCHAIN F, GUILLOT M, MENKES CJ (1989). Tolérance articulaire de la péfloxacin et de l'ofloxacine chez des enfants et adolescents atteints de mucoviscidose. *Rev. Rhum.* 56: 735-740.

Bibliografía

434. PETERS RH (1983). En: The ecological implications of body size. Cambridge University Press (Ed). Cambridge.
435. PETERSON LR. (1993). Quinolone resistance in clinical practice: occurrence and importance. En: Quinolone Antimicrobial Agents. J.S. Wolfson and D.C. Hooper (Ed), pp: 119-137, American Society for Microbiology, Washington, D.C.
436. PETZINGER E (1991). Inhibitors of gyrase, new compound in chemotherapy. *Tierärztliche Praxis* 19(1): 14-20.
437. PIDDOCK LJ, HALL MC, WALTERS RN (1991). Phenotypic characterisation of quinolone-resistant mutants of Enterobacteriaceae selected from wild type, gyrA type and multiply-resistant (marA) type strains. *J. Antimicrob. Chemoth.* 28: 185-198.
438. PIDDOCK LJ & ZHU M (1991). Mechanism of action of sparfloxacin against and mechanism of resistance in gram-negative and gram-positive bacteria. *Antimicrob. Agents. Ch.* 35: 2423-2427.
439. PLA-DELFINA JM & DEL POZO OJEDA (1974). Manual de iniciación a la biofarmacia (Farmacocinética aplicada). Romargraf (Ed). Barcelona.
440. POLK RE, HEALY DP, SAHAI J, DRWAL L, RACHT E (1989). Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 1841-1844.
441. PORTER KR (1972). Herpetology. W.B. Saunders (Ed), pp: 113-238, Philadelphia, London, Toronto.
442. POWER EGM, MUÑOZ-BELLIDO JL, PHILLIPS I (1992). Detection of Ciprofloxacin resistance in Gram-negative bacteria

- due to alterations in *gyrA*. *J. Antimicrob. Agents Chemoth* 29: 9-17.
443. PRANGE HD (1977). The scaling and mechanics of arthropod exoskeletons. En: Scale effects in animal locomotion. Pedley TJ (Ed), pp: 168-181, Nueva York/Londres.
444. PRESCOTT JF & YIELDING KM (1990). In vitro susceptibility of selected veterinary bacterial pathogens to ciprofloxacin, enrofloxacin and norfloxacin. *Can. J. Vet. Res.* 54: 195-197.
445. PRESCOTT JF & BAGGOT JD (1993). Fluorquinolones. En: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Iowa State University Press.
446. PREZANT RM, ISAZA R, JACOBSON ER (1994). Plasma concentrations and disposition kinetics of enrofloxacin in Gopher Tortoises (*Gopherus Polyphemus*). *J. Zoo Wildlife. Med.* 25(1): 82-87.
447. PUGDEMONT A (1989). Estudio alométrico de propafenona. Tesis Doctoral.
448. PUGDEMONT A, GUITART R, DE MORA F, ARBOIX M (1991). Prediction of the disposition of propafenone in humans and dogs from pharmacokinetic parameters in other animal species. *J. Pharm. Sci.* 80(12): 1106-1109.
449. PUGLIESE A, NACCARI F, PIZZIMENTI FC, NIUTTA PP, PAGANO A, ALONZO V, CATARSINI O (1991). Farmacocinetica di enrofloxacin negli ovini. *Documenti Veterinari* 12:51-54.
450. PYÖRÄLÄ S, PANU S, KAARTINEN L (1994). Single-dose pharmacokinetics of enrofloxacin in horses. Proc. 6th EAVPT Congress. Edinburgh, Scotland (August): 45-46.

Bibliografia

451. QUENTIN R, KOUBAA N, CATTIER B, GAVIGNET M, GOUDEAU A (1988). In vitro activities of five new quinolones against 88 genital and neonatal haemophilus isolates. *Antimicrob. Agents Ch.* 32: 147-149.
452. RAMEAUX & SARRUS (1830). En: Fisiología animal comparada. HILL AV. Reverte S.A. (Ed 1980), Barcelona.
453. RAMON J, DAUTREY S, FERINOTI R, CARBON C, RUBENSTEIN E (1994). Intestinal elimination of ciprofloxacin in rabbits. *Antimicrob. Agents Ch.* 38: 757-760.
454. RANDALL C, WALKER MD, ALAN J, WRIGHT MD (1991). The fluorquinolones. *Mayo Clin. Proc* 66: 1249-1259.
455. RAOULT D, YEAMAN MR, BACA OG (1989). Susceptibility of *Coxiella burnetti* to pefloxacin and ofloxacin in ovo and in persistently infected L929 cells. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 621-623.
456. RAOULT D, BRES P, DRANCOURT M, VESTRIS G (1991). In vitro susceptibilities of *Coxiella burnetti*, *Rickettsia rickettsii*, and *Rickettsia conorii* to the fluoroquinolone sparfloxacin. *Antimicrob. Agents Ch.* 35: 88-91.
457. RAPHAEL BL (1993). Amphibians. *Vet. Clin. N. Am. Small* 23(6): 1271-1287.
458. RAPHAEL BL, PAPICH M, COOK RA (1994). Pharmacokinetics of enrofloxacin after a single intramuscular injection in Indian star tortoises (*Geochelone elegans*). *J. Zoo Wildlife Med.* 25: 88-94.
459. RASTOGI N & GOH KS (1991). In vitro antivity of the new difluorinated quinolone sparfloxacin (AT-4140) against *Mycobacterium tuberculosis* compared with activities of

ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Ch.* 35: 1933-1936.

460. REDMANN von (1989). Therapieversuch mit enrofloxacin (Baytril) in einer legehennherde mit pullorum-Salmonellase. *Deut. Tierarztl. Woch.* 96(3 März): 85: 137-138.

461. RIBARD P, AUDISIO F, KAHN MF, de BANDT M, JORGENSEN C, HAYEM G, MEYER O, PALAZZO E (1992). Seven Achilles tendinitis including 3 complicated by rupture during fluoroquinolone therapy. *J. Rheumatol.* 19: 1479-1481.

462. RICHEZ P, DELLAC B, FROYMAN R (1994). Pharmacokinetics of Enrofloxacin in pigs after single and repeated in-feed medication with Baytril I.E.R. 2,5%. Proc. 6th EAUPT Congress. Edinburgh, Scotland (August): 207-208.

463. RITSCHER WA & BANERJEE PS (1986). Physiological pharmacokinetic models: principles, applications, limitations and outlooc. *Method Find. Exp. Clin.* 8: 603-614.

464. RIZK E (1992). The U.S. clinical experience with lomefloxacin, a new once daily fluorquinolone. *Am. J. Med.* 92(Suppl. 4A): 130-135.

465. ROBBINS MJ, BASKERVILLE AJ, SANGHRAJKA M, MUMTAZ G, FELMINGHAM D, RIDGWAY GL, GRUNEBERG RN (1989). Comparative in vitro activity of lomefloxacin, a difluoroquinolone. *Diagn. Micr. Infec. Dis.* 12: 65-76.

466. ROBILLARD NJ & SCARPA AL (1988). Genetic and physiological characterization of ciprofloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* PAO. *Antimicrob. Agents Ch.* 32: 535-539.

Bibliografía

467. ROCCI ML, VLASSES PH, DISTLERATH LM, GREGG MH, WHEELER SC, ZING W, BJORNSSON TD (1990). Norfloxacin does not alter warfarin's disposition or norfloxacin does not alter warfarin's disposition or anticoagulant effect. *J. Clin. Pharmacol.* 30: 728-732.
468. RODRIGUEZ-NORIEGA E, ANDRADE-VILLANUEVA J, AMAYA-TAPIA G (1989). Quinolones in the treatment of Salmonella carriers. *Rev. Infect. Dis* 11(Suppl. 5): 1179-1187.
469. ROHOVEC RS (1991). Overview of selected diseases and drug needs for salmonids. *Vet. Hum. Toxic.* 33(1): 24-29.
470. ROLSTON KVI, NGUYEN H, MESSER M, LEBLANC B, HO DH, BODE GP (1990). In vitro activity of sparfloxacin (CI-978, AT-4140) against clinical isolates from cancer patients. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 2263-2266.
471. ROMAGNOLI A, BIAGI G, CARDINI G, CERRI D (1992). Uso de un nuevo antibiotico (enrofloxacin) en los procesos infecciosos de origen bacteriano en perros y gatos. *Vet. en praxis.* 7(1): 26-32.
472. RONALD AR, TURCK M, PETERSDORF RG (1966). A critical evaluation of nalidixic acid in urinary tract infections. *New. Engl. J. Med.* 275: 1081-1089.
473. ROSE TF, ELLIS-PEGLER R, COLLINS J, SMALL M (1990). Oral pefloxacin mesylate in the treatment of continuous ambulatory peritoneal dialysis associated peritonitis: an open non-comparative study. *J. Antimicrob. Chemoth.* 25: 853-859.
474. ROUNDTABLE DISCUSSION (1992). 1st Int. Baytril Symp. Bonn, Germany.

475. ROWLAND M (1985). Physiological pharmacokinetic models and interanimal species scaling. *Pharmacol. Therapeut.* 29: 49-68.
476. ROY C & SEGURA C (1986). Las nuevas quinolonas. *Medicine* (Ed), pp: 443-449.
477. RUBNER M (1883). Ueber den Einfluss der Korpergroesse auf Stoff-und Kraftwechsel. *Z. Biol. Munich.* 19: 535-562.
478. RYBACK MJ, BOWLES SK, CHANDRASEKAR PH, EDWARDS DJ (1987). Increased theophylline concentration secondary to ciprofloxacin. *Drug Intel. and Clin. Pharm.* 21: 879-881.
479. RYLANDER M, NORRBY SR, SVARD R (1987). Norfloxacin versus cotrimoxazole for treatment of urinary tract infections in adults: microbiological results of a coordinated multicentre study. *Scand. J. Infect. Dis.* 19: 551-557.
480. SACHER GA (1959). Ciba Foundation Colloquia on Ageing. G.E.W. Wolstenholme & O'Connor (Ed) vol.5, pp: 115-141. Curchill, London.
481. SANGALLI L, BORTOLOTTI A, JIRITANO L (1988). Cyclosporine pharmacokinetics in rats and interspecies comparision in dogs, rabbits, rats and humans. *Drug Metab. Dispos.* 16: 749-753.
482. SANO M, KAWAKATSU K, OHKITAC, YAMAMOTO I, TAKEYAMA M, YAMASINA H, GOTO M (1988). Effects of enoxacin, ofloxacin and norfloxacin on theophylline disposition in humans. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 35: 161-165.
483. SATO K, MATSUURA Y, INOUE M, OSADA Y, OGAWA H, MITSUHASHI M (1982). *Antimicrobial. Agents Ch.* 22: 548.

Bibliografia

484. SATO K, INOUE Y, FUJII T, AOYAMA H, MITSUHASHI S (1986a). Antibacterial activity of ofloxacin and its mode of action. *Infection* 14 (Suppl. 4): 226-230.
485. SATO K, INOUE Y, FUJII T, AOYAMA H, INNOUE M, MITSUHASHI S (1986b). Purification and properties of DNA gyrase from a fluoroquinolone-resistant strain of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Ch.* 30: 777-780.
486. SAWADA Y, HANANO M, SUGIYAMA Y, HARASHIMA H, IGA T (1984a). Prediction of the disposition of β -lactam antibiotics in human from pharmacokinetic parameters in animals. *J. Pharmacokinet. Biop.* 24: 241-261.
487. SAWADA Y, HANANO M, SUGIYAMA Y, HARASHIMA H, IGA T (1984b). Prediction of the volumens of distribution of basic drugs in humans based on data from animals. *J. Pharmacokinet. Biop.* 12: 587-596.
488. SAWADA Y, HANANO M, SUGIYAMA Y, IGA T (1985). Prediction of the disposition of nine weak acidic and six weak basic drugs in humans from pharmacokinetic parameters in rat. *J. Pharmacokinet. Biop.* 13: 477-492.
489. SCHEER M (1987a). Studies on the antibacterial activity of Baytril. *Vet. Med. Rev.* 2: 90-99
490. SCHEER M (1987b). Concentrations of active ingredient in the serum and in tissues after oral and parenteral administration of Baytril. *Vet. Med. Rev.* 2: 104-118.
491. SCHEER M & BAUDITZ R (1987c). Baytril (BAY Vp 2674). Antibacterial activity as well as serum and tissue levels in calves.(1980). Congr 14th World. Dis. Cattle, 1322-1325.

492. SCHEER M (1988). Enrofloxacin (Baytril) microbiological profile and pharmacokinetics in several species of animal. Proc. 4th Congress. E.A.V.P.T. Budapest 15-20.
493. SCHELLING von H (1954). Mathematical deductions from empirical relations between metabolism, surface area, and weight. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 56: 1145-1163.
494. SCHLUTER G (1987). Ciprofloxacin: review of potencial toxicologic effects. *Am. J. Med.* 82(Suppl. 4A): 91-93.
495. SCHMIDT-NIELSEN K (1984). Scaling: Why is animal size so important?: Cambridge University Press.
496. SCHÖNING G von & PLONIAT H (1990). Metaphylaxe und therapie des MMA-Syndroms der sauen mit Baytril®. *Dtsch. Tierärztl. Wschr* 97(1): 5-10.
497. SCHRODER J (1989). Enrofloxacin: a new antimicrobial agent. *Tydskr. S. Afr. Vet. Ver.* 61(2): 122-124.
498. SENIOR DF (1996). The use of Enrofloxacin in the management of Urinary Tract Infections in Dogs and Cats. Proc. 2nd Int. Vet. Symp. Baytril®. ISBN 18(2Feb): 89-94.
499. SEPIURKA LJ (1991). Eficacia de la enrofloxacin en la resolución de diversas patologías caninas y felinas. *Vet. Arg.* VIII(77): 475-479.
500. SHALIT T (1989). Efficacy of Ciprofloxacin Against *Leptospira interrogans* Serogroup Icterohaemorrhagiae. *J. Antimicrob. Chemoth.* 33: 788-789.
501. SHELLEY ED & SHELLEY WB (1988). The subcorneal pustular drug eruption: an example induced by norfloxacin. *Cutis* 42: 24-27.

Bibliografia

502. SHIMADA J & HORI S (1992). Adverse effects of fluorquinolones. *Prog. Drug Res.* 38: 133-143.
503. SIEFERT HM, MARUHUM D, MAUL W, RITTER W (1986). Pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Arzneimittel-Forsch.* 36(10): 1496-1510.
504. SIMPSON KJ & BRODIE MJ (1985). Convulsions related to enoxacin. *Lancet* : 161 (Letter).
505. SIPORIN C (1989). The evolution of fluorinated quinolones: pharmacology, microbiological activity, clinical uses, and toxicities. *Annu. Rev. Microbiol.* 43: 601-627.
506. SMITH IM, MACKIE A, LIDA J (1991). Effect of giving enrofloxacin in the diet to pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet. Rec.* 129: 25-29.
507. SMITH JT (1984). Awakening the slumbering potential of the 4-quinolone antibacterials. *Pharm. J.* 233: 299-305.
508. SOBACK S, GIPS M, BIALES M, BOR A (1994). Effect of lactation on single-dose pharmacokinetics of norfloxacin nicotinate in ewes. *Antimicrob. Agents Ch.* 38: 2336-2339.
509. SÖRGEL F (1990). Pharmacokinetics of temafloxacin: a review. 9th Int. Symp. Future Trends Chemother.
510. SÖRGEL F, SELMANN R, GRANEMANN R, LOCKE C (1992a). Effect of cimetidine on the pharmacokinetics of temafloxacin. *Clin. Pharmacokinet.* 22(Suppl. 1): 75-82.
511. SÖRGEL F, MAHR G, GRANEMANN R, STEPHAN U (1992b). Effects of two quinolones antibacterials, temafloxacin and enoxacin, on theophylline pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 22(Suppl. 1): 65-74.

512. SPÖRLE H, GOBEL T, SCHILDGER B (1991). Blood-levels of some antiinfectives in the Hermann's tortoise (*Testudo hermanni*). *Int. Colloq. Pathol. Med. Reptiles Amphib.* 4: 120-128.
513. SPÖRLE H (1992). Untersuchungen zu den Blutspiegelverläufen der Antiinfektiva Ampicillin, Doxycillin und Enrofloxacin bei der griechischen Landschildkröte (*testudo hermanni*). *Vet. med. Diss. Giessen*.
514. STAHL WR (1962). Similarity and dimensional methods in biology. *Science* 137: 205-212.
515. STAHL WR (1963). The analysis of biological similarity. *Adv. Biol. Med. Phys.* 9: 355-464.
516. STAHL WR (1965). Organ weights in primates and other mammals. *Science* 150: 1039-1042.
517. STAHL WR (1967). Scaling of respiratory variables in mammals. *J. appl. Phys.* 48: 1052-1059.
518. STEPHANO A, VAZQUED-ROJAS F, DIAZ C (1987). Enrofloxacin treatment against experimental infection with *Haemophilus pleuropneumoniae* in weaned pig. *Proc. XIII World Vet. Congress, Montreal*.
519. STEVENS SX, FOURAKER BD, JENSEN HG (1991). Intraocular safety of ciprofloxacin. *Arch. Ophthalmol.* 109: 1737-1743.
520. STONE MS & POOK H (1992). Lung infections and infestations. *Probl. Vet. Med.* 4: 279-290.
521. STUDDERT VP & HUGHES KL (1992). Treatment of Opportunistic Mycobacterial Infections with Enrofloxacin in cats *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201: 1388-1390.

Bibliografia

522. BUGINO A, PEEBLES CL, KRUEZER KN, COZZARELLI NR (1977). Mechanism of action of nalidixic acid: purification of *Escherichia coli* nalA gene product and its relationship to DNA gyrase and a novel nicking-closing enzyme. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 74: 4767-4771.
523. SWABB EA & BONNER DP (1983). Prediction of aztreonam pharmacokinetics in humans based on data from animals. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 11(3): 215-223.
524. SWANSON BN, BOPPANA VK, VLAYSSES PH, ROTMENSCH HH, FERGUSON RK (1983). Norfloxacin disposition after sequentially increasing oral doses. *Antimicrob. Agents Ch.* 23: 284-288.
525. SYRJALA H, SCHILDT R, RAISAINEN S (1991). In vitro susceptibility of *Francisella tularensis* to fluorquinolones and treatment of tularemia with norfloxacin and ciprofloxacin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 10: 68-70.
526. TACK KJ & SMITH JA (1989). The safety profile of ofloxacin. *Am J. Med.* 87(Suppl. 6C): 78-81.
527. TAKAYAMA S, WATANABE T, AKIYAMA Y, OHURA K, HARADA S, MATSUHASHI K, MOCHIDA K, YAMASHITA N (1986). Reproductive toxicity of ofloxacin. *Arzeim. Forsch. Drug Res.* 36: 1244-1248.
528. TARANTAL AF, LEHRER SB, LASLEY BL, HENDRICK AG (1990). Developmental toxicity of temafloxacin hydrochloride in the long-tailed macaque (*Macaca fascicularis*). *Teratology* 42: 233-242.
529. TARTAGLIONE TA, RAFFALOVICH AC, POYNOR WJ, ESPINEL-INGROFF A, KERKERING TM (1986). Pharmacokinetics

and tolerance of ciprofloxacin after sequential increasing oral doses. *Antimicrob. Agents Ch.* 29: 62-66.

530. TATSUMI H, SENDA H, YATERA S, TAKEMOTO Y, YAMOYOSHI M, OHNISHI K (1978). Toxicological studies on pipemidic acid. V. Effect on diarthrodial joints of experimental animals. *J. Toxicol. Sci.* 3: 357-367.

531. TESSIER G (1931). Recherches morphologiques et physiologiques sur la croissance des insectes. Travaux de la station biologique de Roscoff 9: 27-238.

532. THAYER GW & ROBINSON SK (1984). Bacterial bronchopneumonia in the dog: a review of 42 cases. *JAAHA* 20: 731-735.

533. THIBAUT M, KOUMARE B, SOUSSY CJ, DUVAL L (1981). Relations structure-activité dans le groupe des quinolones: étude de l'activité antibactérienne de deux nouveaux composés. *Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur)* 132(A): 267-281, 1981.

534. THOMPSON D'A (1917). On Growth and Form. Cambridge University Press. Cambridge.

535. THORSTEINSSON SB, BERGAN T, ODDSDOTTIR S, ROHWEDDER R, HOLM R (1986). Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH and hydration. *Chemotherapy* 32: 408-417.

536. TOON S, HOPKINS JJ, GARSTAN FM, AARONS L, SEDMAN A, ROWLAND M (1987). Enoxacin-warfarin interaction: pharmacokinetic and stereochemical aspects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 42: 33-41.

Bibliografia

537. TORNQUIST M & FRANKLIN A (1987). A field trial using a new antibacterial substance (Baytril) against respiratory diseases in calves. *Proc. 14th Wold Congr. Dis. Cattle* 621-626.
538. TRAUB WH & SPOHR M (1989). Antimicrobial drug susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter* species (*A. baumannii*, *A. haemolyticus*, genospecies 3, and genospecies 6). *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 1617-1619.
539. TRAVIS CC & BOWERS JC (1991). Interspecies scaling of anesthetic potency. *Toxicol. Ind. Health.* 7(4): 249-260.
540. TSUJII A, SATO H, OKERZAKI E, NAGATA O, KATO H (1988). Effect of the antiinflammatory agent fenbufen on the quinolone-induced inhibition of γ -aminobutyric acid receptor binding to rat brain membranes in-vitro. *Biochem. Pharmacol.* 37: 4408-4411.
541. TSUNEKAWA Y, HASEGAWA T, NADAI M, TAKAGI K, NABESHIMA T (1992). Interspecies differences and scaling for the pharmacokinetics of xanthine derivatives. *J. Pharm. Pharmacol.* 44: 594-599.
542. TYCZKOWSKA KL, VOYKSNER RD, ANDERSON KL, PAPICH MG (1994). Simultaneous determination of enrofloxacin and its primary metabolite ciprofloxacin in bovine milk and plasma by ion-pairing liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 658: 341-348.
543. URINARY TRACT INFECTION STUDY GROUP (1987). Coordinated multicenter study of norfloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of symptomatic urinary tract infections. *J. Infect. Dis.* 155: 170-177.
544. VANCUTSEM PM, BABISH JG, SCHWARK WS (1990). The fluorquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity,

pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet.* 80(2): 173-186.

545. VAN MIERT A (1989). Extrapolation of pharmacological and toxicological data based of metabolic weight. *Arch. exper. Vet. Med. Leipzig* 43(4): 481-488.

546. VU UT, BAI SA, ABRAMSON FP (1983). 1. Interaction of phenobarbital with propranolol in the dog. 2. Bioavailability, metabolism and pharmacokinetics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 224: 55-61.

547. WAGNER JG (1983). *Farmacología clínica*. Reverte S.A. (Ed), Barcelona.

548. VERHO M, MALERCZYK V, DAGROSA E, KORN A (1985). Dose linearity and other pharmacokinetics of ofloxacin: a new, broad-spectrum antimicrobial agent. *Pharmatherapeutica* 4: 376-382.

549. WAITES KB, DUFFY LB, SCHMID T, CRABB D, PATE MS, CASSEL GH (1991). In vitro susceptibilities of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureoplasma urealyticum* to sparfloxacin and PD127391. *Antimicrob. Agents Ch.* 35: 1181-1185.

550. WALKER CH (1978). Species differences in microsomal monooxygenase activity and the relationship of biological half-lives. *Drug Metab. Rev.* 7: 295-323.

551. WALKER RD, STEIN GE, BUDSBERG SC, ROSSER EJ, McDONALD KH (1989). Serum and tissue fluid norfloxacin concentrations after oral administration of the drug to healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 50: 154-157.

552. WALKER RD, STEIN GE, HAUPTMAN JG, McDONALD KH (1992). Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin administered orally to healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 53: 2315-2319.

553. WALLACE RJ, BEDSOLE G, SUMTER G, SANDERS CV, STEELE LC, BROWN BA, SMITH J, GRAHAM DR (1990). Activities of ciprofloxacin and ofloxacin against rapidly growing mycobacteria with demonstration of acquired resistance following single-drug therapy. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 65-70.

554. WATANABE M, KOTERA Y, YOSUE K, INOUE M, MITSUHASHI S. (1990). In vitro emergence of quinolone resistant mutants of *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens*. *Antimicrob. Agents Ch.* 34: 173-175.

555. WEIDEKAMM E, PORTMANN R, SUTER K, PARTOS C, DELL D, LUCKER PW (1987). Single and multiple dose pharmacokinetics of fleroxacin, a trifluorinated quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Ch.* 31: 1909-1914.

556. WEISS M, SZIEGOLEIT W, FÖRSTER W (1977). Dependence of pharmacokinetic parameter on the body weight. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 15: 572-575.

557. WESLEY DE (1970). Energy flux and water kinetics in young pronghorn antelope. *J. Wildlife Manage* 34: 908.

558. WHITE L, HAINES H, ADAMS T (1968). Cardiac output related to body weight in small mammals. *Comp. Biochem. Phys.* 27: 559-565.

559. WIEDEMANN B & ATKINSON B (1991). Susceptibility to Antibiotics: Species Incidence and Trends. En: Antibiotics in

Laboratory Medicine. Lorian V (Ed 3rd) pp: 962-1208.
Williams & Wilkins, Baltimore.

560. WIJNANDS WJA, VREE TB, Van HERWAARDEN CL (1986).
The influence of quinolone derivatives on theophylline
clearance. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 22: 677-683.

561. WILKIE DR (1977). Metabolism and body size. En: Scale
effect in animal locomotion. Pedley TJ (Ed.), pp: 23-36. Nueva
York/Londres.

562. WINROW AP & SUPRAMANIAM G (1990). Benig
intracranial hypertension after ciprofloxacin administration.
Arch. Dis. Child. 65: 1165-1166.

563. WISE R, LISTER D, McNULTY CAM, GRIGGS D, ANDREWS JM
(1986). The comparative pharmacokinetics and tissue
penetration of four quinolones including intravenously
administered enoxacin. *Infection* 14(Suppl. 3): 196-202.

564. WISE R, KIRKPATRICK B, ASHBY J, GRIGGS DJ (1987)
Pharmacokinetics and tissue penetration of Ro 23-6240, a new
trifluoroquinolone. *Antimicrob. Agents Ch.* 31: 161-163.

565. WITTE W & GRIMM H (1992). Occurrence of quinolone
resistance in *Staphylococcus aureus* from nosocomial infection.
Epidemiol. Infect. 109: 413-421.

566. WOLF R, EBERL R, DUNKY A, MERTZ N, CHANG T, GOULET
JR, LATTI J (1984). The clinical pharmacokinetics and tolerance
of enoxacin in healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemoth.*
14(Suppl. C): 63-69.

567. WOLFSON JS & HOOPER DC (1985). The fluorquinolones:
structures, mechanism of action and resistance, and spectra of
activity in vitro. *Antimicrob. Agents Ch.* 28(4): 581-587.

Bibliografia

568. WOLFSON JS & HOOPER DC (1989). Treatment of genitourinary tract infections with fluorquinolones: activity in vitro, pharmacokinetics, and clinical efficacy in urinary tract infections and prostatitis. *Antimicrob. Agents Ch.* 33: 1655-1661.
569. WOLFSON JS & HOOPER DC (1991). Pharmacokinetics of quinolones: new aspects. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 10: 267-274.
570. YAMAOKA K, NAKAGAWA T, UNO T (1978). Statistical moments in pharmacokinetics. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 6(6): 547-558.
571. YATES FE & KUGLER PN (1986). Similarity principles and intrinsic geometries: contrasting approaches to interspecies scaling. *J. Pharmaceut Sci.* 75: 1019-1027.
572. YOSHIDA H, KOJIMA T, YAMAGISHI J, NAKAMURA S (1988). Quinolone-resistant mutations of the *gyrA* gene of *Escherichia coli*. *Mol. Gen. Genet.* 211: 1-7.
573. YOSHIDA H, BAGAKI M, NAKAMURA M, YAMANAKA LM, NAKAMURA S (1991). Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrB* gene of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Ch.* 35: 1647-1650.
574. ZAHARKO DS, DEDRICK RL, OLIVERIO VT (1972). *Comp. Biochem. Phys.* 42A: 183-185.
575. ZIEMEN M, SHAH PM, BREDDIN K (1988). Haemostasis during treatment with ciprofloxacin. *Infection* 16(Suppl. 1): 65-68.
576. ZIV G, SOBACK S, BOR A, KURTZ B (1986). Clinical pharmacokinetics of flumequine in calves. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 9: 171-182.

577. ZWEERING MM & EDISON A (1986). Inhibition of *Micrococcus luteus* DNA gyrase by norfloxacin and 10 other quinolone carboxylic acids. *Antimicrob. Agents Ch.* 29(4): 598-601.