
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

DIVISIÓN DE CIENCIAS VETERINARIAS



**"CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LA
CIPROFLOXACINA EN MEDICINA VETERINARIA"
(RECOPIACIÓN BIBLIOGRÁFICA)**

TESIS PROFESIONAL

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A N

P.M.V.Z. ENRIQUE GARCÍA GONZÁLEZ

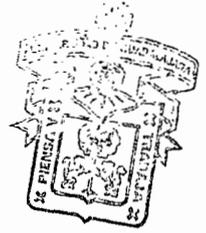
P.M.V.Z. HECTOR GARCÍA SIORDIA

DIRECTOR DE TESIS: M.V.Z. CARLOS BAÑOS LEÓN

ASESOR DE TESIS: M.V.Z. OSCAR DE LA TORRE CARRILLO

LAS AGUJAS, NEXTIPAC, ZAPOPAN, JAL. OCTUBRE 1997

CONTENIDO



BIBLIOTECA CENTRAL

	<u>PAGINA</u>
RESUMEN	i
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACION	9
OBJETIVOS	10
METODOLOGIA	11
RESULTADOS	12
DISCUSION	29
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	32

RESUMEN

Se consultaron diversas publicaciones como son: revistas, boletines técnicos de laboratorios farmacéuticos Veterinarios y bases de datos para la elaboración del presente trabajo, consistentes en una revisión bibliográfica de la **Ciprofloxacina**, fluoroquinolona antibacteriana de amplio espectro, la cual es utilizada en Medicina Veterinaria, en las principales especies animales productivas, y cuyo objetivo fue el de identificar y generar la información para dar a conocer los principales aspectos farmacológicos de la **Ciprofloxacina**, respecto a su utilización en Medicina Veterinaria en México, basándose en la revisión de una gran cantidad de publicaciones científicas donde se describen dichas características, resaltando aspectos como las propiedades físicas y químicas, la farmacocinética, y el mecanismo de acción, como información que permita normar el criterio de su utilización en el tratamiento de las principales enfermedades infecciosas que afectan la salud animal.

Para una mejor consulta y revisión de la información recopilada referente a los criterios terapéuticos, se organizó dicha información en capítulos de consulta, donde se incluyeron puntos referentes a: descripción de la **Ciprofloxacina**, estructura-farmacocinética, posología, usos, vías de administración, efectos secundarios y contraindicaciones, estableciéndose los parámetros terapéuticos de la **Ciprofloxacina**, así como su relación farmacológica con otras fluoroquinolonas y resaltando sus ventajas como principio terapéutico antimicrobiano, integrando las precauciones de uso, efectos secundarios y adversos y las precauciones de uso en relación a la resistencia microbiana.

En conclusión, los bancos de información aportaron los datos necesarios para un mayor entendimiento de la **Ciprofloxacina**.



INTRODUCCIÓN

BIBLIOTECA CENTRAL

Los problemas infecciosos en los animales domésticos se consideran como multifactoriales, de bido al mayor hacinamiento y clima cada vez más extremo y cambiante entre otros factores. Los tratamientos tradicionales, incluidas sus combinaciones sinérgicas, han sido cada vez menos eficaces, por lo que se ha requerido de una profunda investigación y desarrollo de nuevos y mejores antibióticos, que por su versatilidad, ofrezcan más y mejores soluciones a la antibioterapia y por ende mejorar la productividad de la industria pecuaria en México y el mundo.

En 1963 se introduce al mercado Veterinario mexicano el ácido Nalidíxico, siendo la primera Quinolona comercializada como un agente antimicrobiano de amplio espectro que, por su rápida eliminación por riñón, tiene una gran aplicación terapéutica en enfermedades causadas por agentes patógenos comunes del tracto urinario (Quinolonas es el término genérico con el que se engloba a una serie de productos farmacéuticos de acción bactericida, que tienen una 4-Quinolona 9 6,8-Diazo-4-Quinolona).^(4,16)

Lo novedoso de la estructura del Ac. Nalidíxico como agente terapéutico, su amplio espectro bactericida mostrado, así como el éxito comercial obtenido, motivaron a diferentes laboratorios farmacéuticos a investigar sobre este tipo de sistemas químicos, iniciándose de esta manera el desarrollo de nuevas y variadas Quinolonas.⁽¹⁵⁾

Estas investigaciones se orientan principalmente hacia :

- La búsqueda de un espectro antimicrobiano aún más amplio.
- Disminuir la rápida eliminación por riñón de este tipo de productos incrementándose por lo tanto, su tiempo de residencia o concentración en plasma (incremento del volumen corporal) y,
- Aumentar su difusión en varios tejidos de tal forma que se pueda usar a las Quinolonas en ptp tipo de enfermedades infecciosas, además de las del tracto urinario.

De esta manera, a finales de la década de los 60's, se lanzan al mercado productos tales como el Ac. Oxolínico y el Ac. Pipemídico. Posteriormente a finales de los 70's y principios de los 80's se introduce la Rosoxacina y una nueva serie de productos fluorados como son la Enoxacina, Norfloxacina,

Ofloxacina, Ciprofloxacina y Enrofloxacin entre los ejemplos más representativos (figura 1). Este último grupo de Quinolonas fluoradas o 6-Fluorquinolonas se les conoce también como Quinolonas de Tercera Generación, no quedando muy clara donde finaliza la Primera y la Segunda Generación.⁽¹⁵⁾

Estructuralmente todas las Quinolonas tienen un grupo carboxílico en la posición 3, aunque ha sido demostrado que su presencia no es del todo necesaria para la actividad antimicrobiana. La introducción de un grupo Piperaziniil en la posición 7 de la Quinolona permite el tener una actividad bactericida en contra de *Pseudomonas*. La presencia del átomo de flúor en la posición 6 incrementa sensiblemente la actividad del producto hacia bacterias gram positivo. La solubilidad de las Quinolonas en lípidos y el volumen de distribución se modifican dependiendo de la naturaleza del grupo Alquilo presente en el nitrógeno de la posición 1, siendo el grupo Ciclopropilo el de mayor efecto a este respecto (Ciprofloxacina y Enrofloxacin, figura 1). La situación del hidrógeno de la posición 8 de la Quinolona (o en los sistemas 8-Azo-4-Quinolona) disminuye la velocidad de degradación y eliminación.⁽²⁵⁾

Las Quinolonas tienen un carácter anfotérico al tener presente el grupo carboxílico en la posición 3 así como la presencia de uno o varios nitrógenos básicos en la molécula (nitrógeno en la posición 1 y los posibles sustitutos en la posición 7).⁽²⁵⁾ Este carácter anfotérico hace que las curvas de solubilidad en agua, lípidos y fluidos corporales sea pH dependiente. Por lo general las máximas solubilidades se encuentran entre un pH de 6 y 8.⁽²⁶⁾

Las Quinolonas tienden a precipitar a pH ácidos. En términos generales las Quinolonas son activas tanto en contra de bacterias gram negativo como gram positivo, principalmente las llamadas de Tercera Generación que además, son activas en contra de *Mycoplasmas* y bacterias resistentes a Trimetropim/Sulfonamidas y antibióticos penicilínicos. Las Quinolonas tienen una excelente actividad en contra de bacterias patógenas del tracto gastrointestinal incluyendo *E. coli*, *Salmonella spp.* y *Shigella*. Para bacterias gram-positivo, la concentración mínima inhibitoria es mayor que la correspondiente a bacterias gram-negativo, pero menor que las bacterias anaeróbicas.^(25,26)

El mecanismo de acción de las Quinolonas es el mismo para todas ellas, radicando en la inhibición de la división de bacteria por medio de una acción de interferencia en el funcionamiento de la enzima ADN-girasa⁽²¹⁾. Esta enzima es una Topogirasa del tipo II y juega un papel crucial en el desdoblamiento,

corte y acomodo del ADN durante la etapa de división de la bacteria. El inadecuado reacomodo genera la liberación de fragmentos de ADN los cuales son posteriormente destruidos por enzima exonucleasas bacterianas, causando la muerte del microorganismo^(10,21).

Las Quinolonas han sido usadas principalmente en humanos para el tratamiento de una gran diversidad de enfermedades infecciosas. A principios de la década de los 80's se da un gran impulso a la comercialización de este tipo de productos en el área veterinaria, como agentes terapéuticos para enfermedades pulmonares y gastrointestinales en bovinos, porcinos y aves.⁽¹⁷⁾ En la actualidad, productos farmacéuticos veterinarios conteniendo Ac. Oxolinico, Enrofloxacin, Flumequina, Ac. Nalidixico, Ciprofloxacina (figura 1), se encuentran no solo en el mercado mexicano, sino también en varios países del mundo⁽²⁾.

Los efectos secundarios causados por las Quinolonas no son de consecuencias severas al comparárseles con los beneficios que representa. Se ha reportado que a dosis muy altas se afecta el tejido cartilaginoso en ratas jóvenes y cachorros, por lo que no se recomienda el uso de las Quinolonas en infantes o animales pequeños. Ha sido reportado que debido a este daño en el cartilago (y su posible repercusión en hueso) el uso de la Enrofloxacin no es recomendable en caballos⁽²⁵⁾. No se ha encontrado información sobre el uso de otras 6-Fluoroquinolonas en caballos. Ni se han encontrado interacciones importantes de las Quinolonas con otro tipo de drogas. Sin embargo, la administración concomitante de Quinolonas con inhibidores de la síntesis de proteínas, tales como el Cloranfenicol, reduce el porcentaje de bacterias eliminadas por la Quinolona. La acción fundamental y específica sobre la división de las bacterias, permite a las Quinolonas el ser activas a muy bajas concentraciones, todavía mostrando actividad post-administración. La concentración requerida para la inhibición de las correspondientes enzimas Topogirasa tipo II en mamíferos, es dos órdenes de magnitud mayor que la correspondiente para inhibir este tipo de enzima en las bacterias, lo cual da un margen muy favorable de seguridad para el uso de las Quinolonas en humanos y animales^(10,25).

La Ciprofloxacina es una Quinolona de Tercera Generación consistente en una 6-Fluor-4-Quinolona con un grupo carboxilico en la posición 3 y radicales en 1 (ciclopropil) y 7 (N-piperazinil). El producto fue descubierto por investigadores de la compañía Bayer AG y patentado, junto con otras Quinolonas en Alemania y los Estados Unidos en 1980 y 1987 respectivamente⁽⁶⁾. En estas publicaciones se describe la preparación de toda una serie de 6-Azo-4-Quinolonas así como de 1-ciclopropil-6-Fluoroquinolas con diferentes

sustitutos en la posición 7, siendo a estas últimas a la que corresponde la **Ciprofloxacina**. En la figura 1 se muestran las Fluoroquinolonas en la mencionada publicación. Como se observa en esta figura, no solo se reporta la preparación de la **Ciprofloxacina**, sino también de la **Enrofloxacin** que es el principio activo de Baytril®, y otros grupos de productos veterinarios en el mercado con acción bactericida.^(14,25)

Los investigadores de este tipo de moléculas establecen ⁽⁴⁾ que todas las Quinolonas descritas (**Ciprofloxacina**, **Enrofloxacin** y las demás indicadas en la figura 1) se distinguen por una amplia acción bacteriostática y por una excelente acción en contra de bacterias gram positivo (*Staphylococcus* y *Streptococcus*), así como gram negativo (*E. coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella* y *Pseudomonas*, entre otros), siendo posible el usarlas tanto en medicina humana como en Medicina Veterinaria para la prevención y/o tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas, como en alimentos, al poderse utilizar para la promoción de crecimiento, o como optimizadores de la utilización de alimento.

En otra publicación posterior ⁽¹⁵⁾, los mismos investigadores establecen que estas mismas Quinolonas pueden ser también utilizadas en el tratamiento de enfermedades en plantas causadas por *Xanthomonas spp.* y otros microorganismos, así como para el acondicionamiento de suelos y el pretratamiento de semillas.^(4,15,16)

Propiedades físicas y químicas

Nombre Químico : Ácido 1-Ciclopropil-6-flúor-1,4-dihidro-4-oxo-7-1(1-piperazinil)-3-quinolincarboxílico.

Fórmula Molecular : $C_{17}H_{18}FN_3O_3$

Peso Molecular : 331.35

Punto de Fusión : 255-257 °C, con descomposición.

Registros : Chemical Abstract Service (CAS) 85721-33-1

Merck Index Undécima Edición 2315, pag. 2312

Derivados: La **Ciprofloxacina** forma un monoclóhidrato (monohidrato) el cual es un polvo cristalino estable de color amarillo pálido a amarillo. La solubilidad en agua de éste clóhidrato es de 36mg/ml a 250°C y el pK es de 6 y 8.8. La estabilidad de una solución de clóhidrato de **Ciprofloxacina** en agua a pH de 1.5 a 7.5 es de 14 días a temperatura ambiente.^(15,20,21)

Numerosos trabajos se han reportado sobre **Ciprofloxacina** como el tratamiento eficaz de varias enfermedades infecciosas en animales, tales como Mastitis en bovinos ^(3,17), diversos procesos respiratorios ⁽²⁰⁾ y

septicemias en heridas por quemaduras en mamíferos (1), así como para el tratamiento preventivo y curativo de enfermedades en peces causadas por una gran variedad de patógenos (2). También se han reportado una serie de estudios sobre la farmacocinética de la Ciprofloxacina en varias especies animales, su actividad en contra de patógenos de importancia en Veterinaria y su resistencia bacteriana, los cuales serán presentados mas adelante. (6,14,20)

Mecanismo de acción

Al igual que otras Quinolonas, la Ciprofloxacina inhibe la enzima ADN topoisomerasa del tipo II (comúnmente referida como ADN-girasa), la cual está formada por 2 subunidades protéicas (subunidades A y B) la ADN-girasa es necesaria para la replicación, transcripción, reparación, recombinación y transposición del ADN bacteriano. A diferencia de otras Quinolonas que solo interaccionan con la subunidad A, hay evidencias que indican que la Ciprofloxacina también actúa en la subunidad B, siendo esto la causa probable por la cual tiene un mayor espectro de acción y es aún activa en contra de bacterias resistentes a otras Quinolonas. Varios estudios indican que la Ciprofloxacina tiene otros mecanismos adicionales cuya acción la hace independiente de la síntesis de proteínas, permitiendo la administración conjunta con fármacos que inhiben esta síntesis (Cloranfenicol). En términos generales la concentración mínima bactericida (CMB) de la Ciprofloxacina es 1 a 4 veces mayor que la concentración mínima inhibitoria (CMI) (2,11,16,22)

Farmacocinética

La farmacocinética de la Ciprofloxacina ha sido estudiada tanto en humanos como en animales existiendo suficiente información en la literatura para obtener los principales parámetros farmacéuticos. (20)

En términos generales se puede establecer que la Ciprofloxacina al igual que otras Quinolonas es un producto de rápida y substancial absorción oral en especies monogástricas y terneros pre-rumiantes, siendo absorbido en la circulación sistémica hasta el 80% de la dosis ingerida. Los máximos de concentración en suero son especie-dependiente, encontrándose entre 1 y 5 horas después de la ingestión. La administración concomitante de aditivos conteniendo sales de magnesio y/o aluminio reducen la biodisponibilidad de la Quinolona, probablemente debido a la formación de quelatos con estos cationes. La absorción oral en rumiantes adultos es pobre alcanzando un máximo de 10% de la dosis ingerida. (11,23)

La Ciprofloxacina se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos del organismo después de la administración oral o intravenosa, a excepción del sistema nervioso central. Las máximas concentraciones se encuentran en hígado, riñón, vejiga, pulmón y ovarios. La droga también se distribuye en bilis, fluidos renales, semen, saliva y en los tejidos adiposo, cartilaginoso y pleural.^(21,22)

Efectos adversos

Todas las fluoroquinolonas tienen un efecto tóxico mínimo para las células animales, sin embargo el principal efecto adverso reportado tanto para la Ciprofloxacina como para Enrofloxacin es un posible daño degenerativo primario del cartilago de las articulaciones, el cual puede aparecer inicialmente durante la fase de crecimiento rápido. Para que el daño del cartilago ocurra, es necesario una sobredosis de Quinolona administrada por un tiempo prolongado⁽²³⁾, aunque existen reportes en animales jóvenes a los que se les administró una sobredosis por tiempo prolongado sin que presentaran daño alguno. No es recomendable su uso en animales recién nacidos^(2,26)

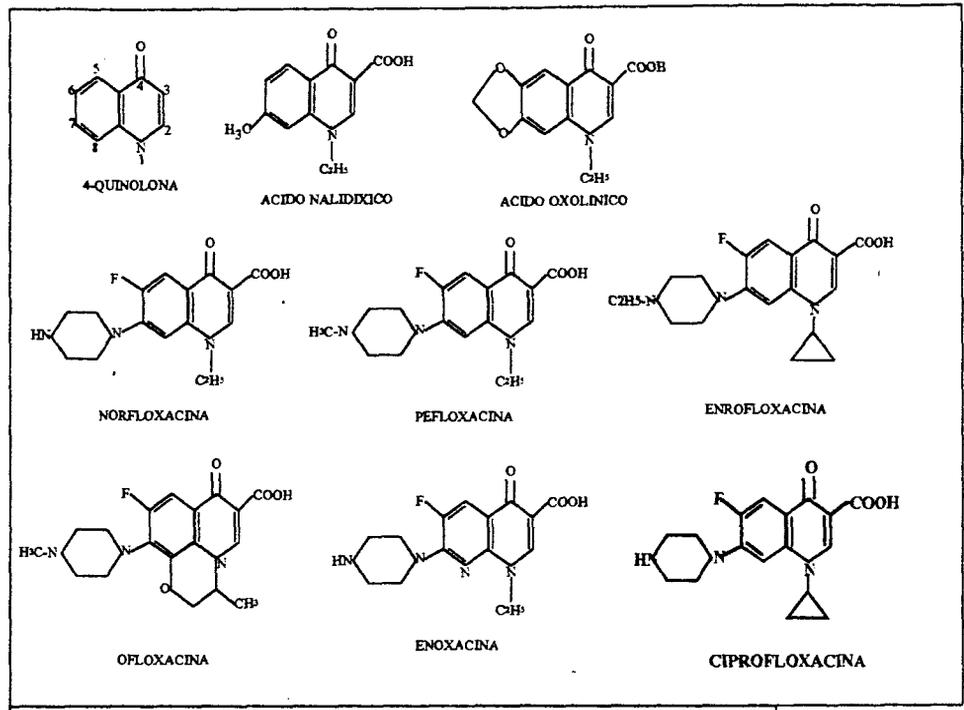


FIG.1.- ESTRUCTURAS QUIMICAS DE QUINOLONAS Y FLUORQUINOLONAS

CUCBA



BIBLIOTECA CENTRAL

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso indiscriminado de productos antimicrobianos ha creado la resistencia en los agentes bacterianos por lo cual se ha generado la necesidad de buscar más y mejores alternativas que permitan el uso de menos antimicrobianos los cuales ofrezcan beneficios substanciales. Dentro de este perfil se encuentran las Quinolonas (Ciprofloxacina), las cuales han sido utilizadas principalmente en humanos en el tratamiento de una gran variedad de problemas infecciosos.

Su uso se ha ido extendiendo hacia los animales domésticos con bastante éxito ; siendo por ello necesario que el Médico Veterinario posea información amplia sobre las Quinolonas, y con base en ello pueda decidir su utilización como una alternativa efectiva en los tratamientos antimicrobianos que prescriba.

JUSTIFICACIÓN

El uso indiscriminado de productos antimicrobianos ha creado la resistencia en los agentes bacterianos por lo cual se ha generado la necesidad de buscar más y mejores alternativas que permitan el uso de menos antimicrobianos los cuáles ofrezcan beneficios substanciales. Dentro de este perfil se encuentran las Fluoroquinolonas grupo al que pertenece la Ciprofloxacina, antimicrobianos que fueron utilizados principalmente en medicina humana en el tratamiento de una gran variedad de problemas infecciosos, y por sus características desde mediados de la década de los 80s, su uso se ha ido extendiendo hasta su utilización en Medicina Veterinaria en el tratamiento de diversas enfermedades bacterinas y mycoplasmicas de los animales domésticos con bastante éxito, siendo por ello necesario que el Médico Veterinario posea información amplia sobre las Quinolonas, y con base en ello pueda normar su criterio de utilización, en los tratamientos antimicrobianos como una alternativa efectiva dentro de su ejercicio profesional.

La información referente a las Fluoroquinolonas está dispersa y es poco accesible a los profesionales interesados en el tema, por ello se hace necesario reunir y presentar la mayor cantidad de información actual clara y concreta. Por ello fue necesario llevar a cabo el presente trabajo, concentrando la información actualizada sobre Ciprofloxacina, accedando la información sobre las Fluoroquinolonas para quienes se interesan en alternativas terapéuticas de alta eficacia, através de una recopilación bibliográfica sobre los aspectos farmacológicos de la Ciprofloxacina relacionados a su uso en Medicina Veterinaria.

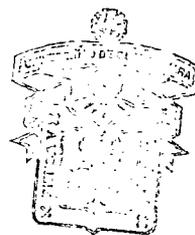
OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica sobre las principales características farmacológicas de la **Ciprofloxacina** en Medicina Veterinaria.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las propiedades físicas y químicas así como las propiedades biológicas de la **Ciprofloxacina** en su uso dentro de la Medicina Veterinaria.
2. Conocer los aspectos de la farmacocinética de la **Ciprofloxacina** en especies animales de importancia productiva .
3. Informar de la actividad terapéutica de la **Ciprofloxacina** y su relación con su mecanismo de acción.
4. Resaltar las características especiales de la **Ciprofloxacina** de acuerdo a su espectro de acción bactericida en relación a su uso terapéutico en Medicina Veterinaria.
5. Determinar las precauciones necesarias en la utilización de Fluoroquinolonas como la **Ciprofloxacina** referente a los efectos adversos y la resistencia microbiana.

CUCBA



BIBLIOTECA CENTRAL

METODOLOGÍA

El presente trabajo consiste en una recopilación de la información bibliográfica que se ha publicado sobre **Ciprofloxacina** con la finalidad de establecer los parámetros de seguridad y eficiencia terapéutica, que permitan reforzar las bases técnicas para el uso de la **Ciprofloxacina** como un agente antimicrobiano en Medicina Veterinaria

Para la elaboración de este trabajo se consultaron bases de datos especializadas tanto en el área de química como en las correspondientes a Medicina, Veterinaria y Agricultura, cubriéndose un periodo de tiempo que va desde los primeros reportes sobre la síntesis de la **Ciprofloxacina** a la fecha.

La información una vez obtenida se organizó y analizó para conformar los siguientes capítulos.

- I Descripción del principio activo
- II Estructura
- III Farmacocinética
- IV Posología
- V Usos
- VI Vías de Administración
- VII Efectos secundarios
- VIII Contraindicaciones

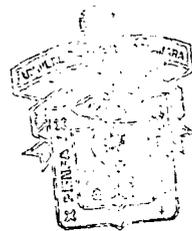
RESULTADOS

En la revisión bibliográfica efectuada, se obtuvo la información acerca de la **Ciprofloxacina** la cual ha sido comercializada por los descubridores de la molécula, siendo su orientación principal el tratamiento de enfermedades infecciosas en humanos. El éxito comercial que éste producto ha tenido en el mercado ha sido tan grande que muchos expertos en la materia consideran a la **Ciprofloxacina** como el producto de mayor potencial dentro de las Quinolonas actualmente en el mercado, en lo que a seguridad, eficiencia, toxicidad, espectro de acción, etc. se refiere.²⁶

Aún y cuando el reporte original²⁷, y en otros posteriores²⁸, se indica el uso de la **Ciprofloxacina** en Veterinaria, la compañía Alemana descubridora de esta Quinolona se orienta hacia la comercialización en ésta área de la **Enrofloxacin**, probablemente por razones más de mercadotecnia, que por algún tipo de problema técnico intrínseco a éste uso

Para un mejor entendimiento de los conceptos revisados acerca de la **Ciprofloxacina**, se optó por organizar un capitulo que se describe en seguida.

CUCEA



BIBLIOTECA CENTRAL

CAPITULO I

DESCRIPCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

La **Ciprofloxacina** es una Quinolona de Tercera Generación consistente en una 6-fluor-4-Quinolona con un grupo carboxilo en la posición 3 y radicales en la posición 1 (Ciclopropil) y en la posición 7 (N-piperazinil), éste tipo de Quinolonas se distinguen por una amplia acción bacteriostática y por una excelente acción en contra de bacterias gram-positivas y gram-negativas.^(4,14,16)

Nombre Químico: Ácido 1-Ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-1(1-piperazinil)-3-quinolicarboxílico

Fórmula: $C_{17}H_{18}FN_3O_3$

Peso molecular: 331.35

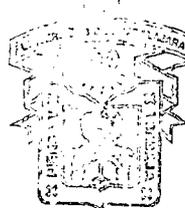
Punto de Fusión: 255-257°C con descomposición

La **Ciprofloxacina** se origina de la **Enrofloxacina**, ya que está demostrado que es un metabolito de ésta.^(2,9,10)

Después de una administración oral de **Enrofloxacina** gran parte de ella es metabolizada a nivel hepático (proceso de desetilación), convirtiéndose en **Ciprofloxacina**, la concentración de ésta en tejidos llegan a ser equivalentes a las de **Enrofloxacina** o incluso mayores, ya que la **Ciprofloxacina** se excreta más lentamente que la **Enrofloxacina**.^(11,19,27)

CAPITULO II

ESTRUCTURA



BIBLIOTECA CENTRAL

POSICIÓN 1.

En la posición 1 la **Ciprofloxacina** cuenta con un grupo ciclopropilo. Este radical se considera el ideal para esta posición en función de sus características estéricas, especiales y de interacción electrónica con su potencial receptor la ADN-girasa.

POSICIÓN 2.

En ésta posición la **Ciprofloxacina** no cuenta con ningún radical.

POSICIÓN 3.

En ésta posición la **Ciprofloxacina** cuenta con un grupo carboxilo.

POSICIÓN 4.

En ésta posición se localiza un grupo cetona, aparentemente los radicales de las posiciones 3y4, cetona y carboxilo son necesarios para la unión de la **Ciprofloxacina** con la ADN-girasa.

POSICIÓN 5.

En ésta posición la **Ciprofloxacina** no cuenta con ningún radical.

POSICIÓN 6.

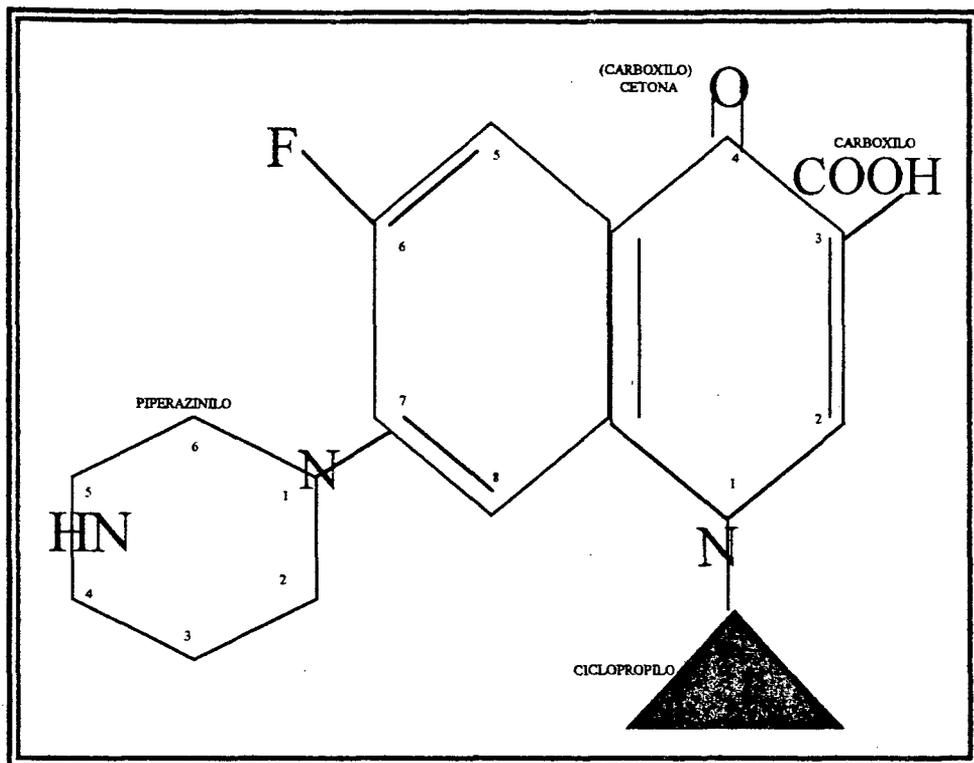
El flúor en la posición 6 representa el avance más importante en las Quinolonas, éste elemento le confiere mayor penetración celular en 1 a 70 veces y una mejor unión con la ADN-girasa de 2 a 17 veces mejor con respecto a las Quinolonas de primera generación las cuales no contienen flúor en su molécula. Todas las Quinolonas de mayor potencia y utilidad clínica actualmente utilizadas cuentan en su molécula con un F en la posición 6.

POSICIÓN 7.

La **Ciprofloxacina** cuenta con un radical piperazinil, éste radical le confiere mayor distribución en el organismo, mejores niveles plasmáticos y mayor afinidad con el ADN-girasa, a diferencia de las otras Quinolonas sin radical o con radicales lineales en ésta posición.

POSICIÓN 8.

La **Ciprofloxacina** no cuenta con radicales en ésta posición



CAPITULO III

FARMACOCINETICA

La **Ciprofloxacina** inhibe la enzima ADN topoisomerasa del tipo II, mejor conocida como ADN-girasa; siendo ésta necesaria para la replicación, transcripción, reparación, recombinación y transposición del ADN bacteriano. Varios estudios indican que la **Ciprofloxacina** tiene otros mecanismos adicionales cuya acción la hace independiente de la síntesis de proteínas.^(14,22)

En términos generales la **Ciprofloxacina** es activa *in-vitro* en contra de la mayoría de las bacterias aeróbicas gram-negativo, incluyéndose *Enterobacteraceae* y *Pseudomona aureoginosa*. También es activa (aunque en menor grado) en contra de un gran número de bacterias aeróbicas gram-positivas incluidas aquellas productoras de penicilinas y *Staphylococos* resistentes a la meticilina. Muestra actividad en contra de *Pasteurella*, *Actinobacillus*, *E. Coli*, *Corynebacterium*, *Harmophylus*, *Erysipelotrix*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium*, *Plasmodium* y *Rickettsia*^(3,17,19,21,22,24,27). Generalmente es menos activa en contra de bacterias gram-positivo que en contra de gram-negativo y es totalmente inactiva en hongos.

En las Tablas I, II y III se muestran algunos resultados *in-vitro* de la actividad de la **Ciprofloxacina** en comparación con otros agentes antimicrobianos. Como se puede observar en éstas tablas, la **Ciprofloxacina** es el compuesto que comparativamente muestra mayor actividad antimicrobiana incluyendo sustancias muy similares en estructura química, como es la Enrofloxacin. En todos los casos mostrados en las Tablas, la CMI nunca rebasa a 1 mg/ml aún en los casos de bacterias anaeróbicas que, como ya se indicó anteriormente, es donde la **Ciprofloxacina** es menos activa.^(3,14,18)

La **Ciprofloxacina** tiene actividad en contra de especies bacterianas que han generado resistencia hacia otras Quinolonas como Ac. Nalidixico, Flumequina, Norfloxacin y otras (resistencia cruzada), siendo la dosis terapéutica de **Ciprofloxacina** suficientes para cubrir éstos casos especiales.^(3,14,23)

Resistencia Microbiana

Como todo agente terapéutico antimicrobiano, la **Ciprofloxacina** es susceptible de generar mutantes in-vitro en algunos organismos, al ser expuestos a una serie de resiembras en presencia de concentraciones incrementables (múltiplos de la CMI) de la droga. Estudios efectuados en Alemania⁽²³⁾, muestran que a dosis iniciales menores a la CMI, la frecuencia de mutantes resistentes a la **Ciprofloxacina** es similar a la del Ácido Nalidixico. Sin embargo ésta frecuencia se reduce considerablemente al pasar la CMI, haciéndose mínima ó no detectable, al emplear tres veces la CMI para el organismo en prueba. En términos generales la dosis terapéuticas exceden varias veces este valor de CMI, dando un margen de seguridad adecuado para el uso de la **Ciprofloxacina** en lo que a generación de resistencia microbiana se refiere, ⁽²³⁾ y aún cuando existiese resistencia cruzada entre las Quinolonas piperazinil sustituidas, los mecanismos de resistencia no son frecuentes, ya que la resistencia involucra alteraciones en el ciclo de unión de la DNA, girasa y la penetrabilidad de las Quinolonas en las bacterias, siendo éste mecanismo de lento desarrollo, el cual requiere de diversos pasos generalmente involucrando mutaciones cromosomales, siendo mecanismos tanto para la **Enrofloxacin** como para la **Ciprofloxacina** ^(1,22).

Por otro lado, se han reportado generación de resistencia de cepas de *Campylobacter* sp. vinculado al uso masivo de la **Enrofloxacin** en la avicultura, situación que hace referencia a la posibilidad a la generación de bacterias resistentes ligado básicamente al uso indiscriminado e irracional de esta Quinolona ^(2,15), por lo que debe existir la recomendación de no usar en forma subterapéutica de ninguna de sus formas de administración ⁽²⁾. Este riesgo se minimiza al utilizarse formulaciones que garanticen la composición de la dosificación administrada manifestando el riesgo al uso de las sales puras por parte de los productores donde la garantía de esas variables no existe.

El grado de metabolismo de la **Ciprofloxacina** varía considerablemente dependiendo de la especie, edad y otros factores. La mayoría de los metabolitos de la **Ciprofloxacina** tienen actividad en contra de bacterias, sin embargo su residencia en el organismo es muy baja dado que su eliminación es mucho mas rápida (vía renal o biliar) que la propia **Ciprofloxacina** siendo el hígado el lugar en donde se lleva a cabo esta transformación metabólica. La eliminación de la **Ciprofloxacina** se lleva a cabo principalmente por riñón y de manera secundaria por el hígado. La vida media varía dependiendo de la especie, teniéndose valores que se encuentran entre 1 y 5 horas, a excepción de peces en donde se tienen vidas medias de 11 a 24 horas. ⁽²³⁾

Está demostrado que al ser la **Ciprofloxacina** un metabolito primario de la **Enrofloxacina** debido a una destilación de ésta última, metabolismo llevado a cabo en el hígado de las especies domésticas, la cantidad de **Ciprofloxacina** producida será variable dependiendo de la especie animal según se trate, en algunas especies tratadas con **Enrofloxacina**, la cantidad de **Ciprofloxacina** producida puede alcanzar concentraciones suficientes para tener actividad terapéutica es este caso tanto la **Enrofloxacina** como la **Ciprofloxacina** tendrán un efecto aditivo dentro del organismo. (10,12,23)

Dado que a la fecha no ha habido ningún reporte publicado que indique algún riesgo de salud o contraindicación de uso de la **Ciprofloxacina** en el tratamiento de animales. Mas aún existen varias publicaciones tanto de investigadores Americanos como Europeos donde se demuestra que la **Ciprofloxacina** es un metabolito de la **Enrofloxacina**, considerando que toda la **Enrofloxacina** utilizada en animales es parcialmente metabolizada en **Ciprofloxacina** en concentraciones suficientes para ser terapéuticamente efectivas, (22,27) inclusive diversos métodos de análisis de residuos en tejidos animales, enfocan el estudio en forma conjunta tomando en cuenta lo anteriormente mencionado (11,25), ya que la relación farmacológica es muy estrecha, por lo que diversas investigaciones en diferentes especies animales mencionan ésta característica de la **Ciprofloxacina**. (2,23)

CUCEA



BIBLIOTECA CENTRAL

TABLA I

Susceptibilidad de Ciprofloxacina hacia una Selección de Bacterias Patógenas Veterinarias.

Organismo (origen)	Ciprofloxacina (CMI 100%)	Enrofloxacin (CMI) 100%)	Norfloxacin (CMI 100%)
<i>Actinobacillus Pleuroneumoniae</i>	0.03	0.06	0.125
<i>Actinobacillus suis</i> (porcinos)	< 0.001	0.015	0.03
<i>Actynomices Pyogenes</i> (bovinos)	1.0	1.0	8.0
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i> (borrego, cabra)	1.0	0.5	8.0
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> (porcinos)	0.03	0.06	0.125
<i>Haemophilus Parasuis</i> (porcinos)	< 0.001	< 0.001	0.03
<i>Haemophilus somnus</i> (bovinos)	0.015	0.015	0.125
<i>Pasteurella Haemolitica</i> (bovinos)	0.007	0.03	0.06
<i>Pasteurella multocida</i> (porcinos)	0.015	0.015	0.06
<i>Rhodococcus equi</i> (caballo)	1.0	1.0	4.0
<i>Estreptococcus equi</i> (caballo)	1.0	1.0	8.0
<i>Streptococcus suis</i> (porcino)	1.0	1.0	8.0
<i>Streptococcus zooepidemicus</i> (porcinos)	1.0	1.0	8.0

NOTA: CMI 100% es la concentración mínima para inhibir el 100% de la población de bacterias.

Los valores mostrados es la concentración en mcg/ml.

TABLA II

Actividad in-vitro de Quinolonas y un Antibiótico en contra de especies de
Mycoplasma

Organismo (origen)	Ciprofloxacina (CMI100%)	Flumequina (CMI100%)	Oxitetraciclina (CMI100%)
<i>M. hiopneumoniae</i> (porcinos)	0.01	0.01	0.25
<i>M. hiorhinis</i> (porcinos)	0.25	>10.0	0.25
<i>M. hyosynoviae</i> (porcinos)	0.5	>10.0	5.0
<i>M. bovis</i> (bovinos)	1.0	>10.0	.05
<i>M. bovigenitalum</i> (bovinos)	0.25	>10.0	0.25
<i>M. bovoculi</i> (bovinos)	0.025	2.5	0.025
<i>M. dispar</i> (bovinos)	0.01	2.5	0.25
<i>M. alkalescens</i> (bovinos)	0.1	>10.0	0.5
<i>M. gallisepticum</i> (aves)	0.025	>10.0	0.5
<i>M. synoviae</i> (aves)	0.025	>10.0	0.1
<i>M. iowae</i> (aves)	0.025	>10.0	0.5
<i>M. meleagridis</i> (aves)	0.1	>10.0	0.5

Nota: CMI 100% es la concentración mínima para inhibir el 100% de la población de bacterias.

Los valores mostrados es la concentración en mcg/ml.

TABLA III

Actividad comparativa de Ciprofloxacina en contra de Bacterias Anaeróbicas y Aeróbicas

Organismos	Bactericida/Antibiótico	CMI 90%
<i>Escherichia coli</i>	Ciprofloxacina	0.02
	Cefalexina	25.0
	Amoxicilina	> 100.0
	Trimetropim	1.60
<i>Haemophilus influenza</i>	Ciprofloxacina	<0.01
	Cefalexina	50.0
	Amoxicilina	25.0
<i>Salmonella sp</i>	Ciprofloxacina	0.02
	Cefalexina	12.5
	Amoxicilina	100.0
	Amoxicilina	1.60
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ciprofloxacina	0.80
	Cefalexina	12.5
	Amoxicilina	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> (Meticilina resistente)	Ciprofloxacina	0.80
	Meticilina	100.0
<i>Bacteroides fragilis</i>	Ciprofloxacina	0.80
	Norfloxacina	50.0

Nota: CMI 90% es la concentración mínima para inhibir el 90% de la población de las bacterias.

Los valores mostrados es la concentración en mcg/ml

A continuación se indican los parámetros farmacocinéticos más importantes de la

Ciprofloxacina reportados para animales en la literatura (14,22,24)

Bovinos. La administración oral a terneros (2.8mg/kg) da una máxima concentración en plasma en tres horas. La vida media de disponibilidad de Ciprofloxacina es 2.4 hrs. (vía intravenosa, misma dosis) y de 8 hrs. (vía oral). La biodisponibilidad calculada es de 53 a 58%. Después de 24 hrs. de la administración intravenosa se encontró una concentración en orina de 4.9mcg/ml. Los metabolitos se encontraron en muy bajas concentraciones, representando <2.5% de la Ciprofloxacina administrada. El tiempo de eliminación y concentración de la Ciprofloxacina en leche es a las 48 hrs. 0.3 mcg/g; 72 hrs 0 mcg/g; en músculo a 1 hr. 0.2mcg/g, en riñón 5.0 mcg/g y en hígado 3.0 mcg/g, en una administración de 5 mg/kg y 10 mg/kg de peso, vía intramuscular.

Porcinos: La concentración de Ciprofloxacina en orina después de 24 hrs. de administración intramuscular (3.06 mg/kg) es de 8.9 mcg/ml. La máxima concentración en plasma se alcanza en 2 hrs, teniendo una vida media de disponibilidad de 2.6 hrs. casi independiente de la vía de administración. La biodisponibilidad calculada es cercana al 40%, no encontrándose metabolitos secundarios. El tiempo de eliminación en tejidos porcinos se encuentra de músculo 48 hrs. 0.03mcg/g; 72 hrs. 0 mcg/g; riñón 48 hrs. 0.02 mcg/g; 72 hrs. 0 mcg/g; hígado 48 hrs. 0.02 mcg/g; 72 hrs. 0 mcg/g en una administración 7.5 mg/kg de peso, vía intramuscular.

Aves: La Ciprofloxacina se absorbe rápidamente en aves alcanzando niveles máximos abajo de 0.5 hrs. y en concentraciones de 3.54 mcg/ml (dosis de 8 mg/kg administrados oralmente). La vida media en plasma es de 9.13 hrs. El tiempo de eliminación y concentración de Ciprofloxacina en tejidos de las aves encontrado fue de, músculo 48 hrs. 0.03 mcg/g; 72 hrs. 0.2 mcg/g; hígado 0.10 mcg/g; 72 hrs. 0 mcg/g; huevo 48 hrs. 0 mcg/g; riñón 0.08 mcg/g, 72 hrs. 0.2 mcg/g, a una administración de 10 mg/kg de peso, vía oral.

CAPITULO IV

POSOLOGÍA

La Ciprofloxacina se considera una Quinolona de amplio espectro, considerando ésta característica es necesario la recomendación de NO usarse en forma subterapéutica en ninguna de sus formas de administración para así evitarse una resistencia de diversas cepas vinculado a su uso masivo^(16,23), recomendándose:

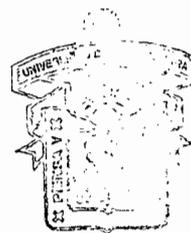
- Completar los tratamientos en días.
- No deben ser usadas como antibiótico de rutina ni para recepción de animales
- Dejar de utilizar Quinolonas de Primera generación. (Existe evidencia de que puede haber resistencia cruzada entre Quinolonas de Primera generación con las de Tercera).

CAPITULO V

USOS

La **Ciprofloxacina** es empleada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, respiratorio y gastrointestinal causadas tanto por bacterias aeróbicas gram-negativo como positivo. Debido a que ésta Quinolona no es muy activa en contra de bacterias anaeróbicas no deberá usarse en forma única si se sospecha de una infección mixta de bacterias aeróbicas como anaeróbicas

CUCBA



BIBLIOTECA CENTRAL

CAPITULO VI

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

BOVINOS: O (oral), IM (intramuscular), IV (intravenosa).

CERDOS: O (oral), IM (intramuscular).

AVES: O (oral).

CAPITULO VII

EFFECTOS SECUNDARIOS

Todas las fluoquinolonas tienen un efecto tóxico mínimo para las células animales, sin embargo el principal efecto adverso reportado tanto para la Ciprofloxacina como para la Enrofloxacin es un posible daño degenerativo primario del cartilago de las articulaciones, el cual puede aparecer inicialmente durante la fase de crecimiento rápido. Para que éste daño ocurra es necesario una sobredosis de la Quinolona administrada por un tiempo prolongado (2).

CAPITULO VIII

CONTRAINDICACIONES

No se ha reportado ninguna contraindicación de uso de la **Ciprofloxacina** en el tratamiento de infecciones o de efectos adversos o tóxicos a excepción de un posible daño en el tejido cartilaginoso que puede interferir con el crecimiento normal ; aunque existen reportes en animales jóvenes a los que se les administró una sobredosis por tiempo prolongado sin que presentaran daño alguno.

No es recomendable su uso en animales recién nacidos, y dado a que la **Enrofloxacin** no es recomendada en equinos se considera que la **Ciprofloxacina** tampoco.^(10,25)

DISCUSION.

La mayoría de la información recabada de fuentes como, laboratorios farmacéuticos veterinarios, revistas, publicaciones, etc; se encuentra dispersa y fuera del alcance de personas o instituciones interesadas en el tema, por lo que se hace necesario el presente trabajo que contenga todos los datos respecto a este compuesto.

Debido a que la **Ciprofloxacina** llega a ser un metabolito de la **Enrofloxacina**, se establece que ésta molécula posee una mayor eficacia y menor toxicidad que la **Enrofloxacina**, dado que ésta es una fase terminal de la **Enrofloxacina**.

En base a las consideraciones presentadas, así como con los resultados de campo en diversas explotaciones pecuarias del país, comprobando los resultados de efectividad de la **Ciprofloxacina** presentados y reportados por la bibliografía revisada; se demuestra la importancia de la utilización de la **Ciprofloxacina** como molécula terapéutica, aunque existiendo diversas interrogantes sobre la vigencia terapéutica de este grupo de moléculas conocidas como fluoroquinolonas, habrá que permanecer pendientes de las publicaciones resultado de nuevas investigaciones y lo que éstas puedan aportar a la Medicina Veterinaria.

CONCLUSIONES

En base a la información presentada, se puede concluir que las características farmacológicas de la Ciprofloxacina como principio terapéutico, y su utilización en Medicina Veterinaria, y dadas sus características de eficacia, baja toxicidad etc., surge como una alternativa terapéutica importante en el tratamiento de las principales enfermedades bacterianas de los animales domésticos, estableciendo criterios de utilización en base a las siguientes consideraciones:

- 1). La Ciprofloxacina es un compuesto de acción bactericida y bacteriostática de amplio espectro.
- 2). La Ciprofloxacina es una Quinolona de tercera generación de estructura química muy similar a Enrofloxacin difiriendo únicamente en el grado de sustitución del grupo piperazinil unido a la posición 6 del sistema 4-Quinolona. (figura 1).
- 3). Tanto la Ciprofloxacina como la Enrofloxacin fueron descubiertas por la compañía Bayer AG quienes establecen, de acuerdo a los registros de las patentes de varios países, el uso de cualquiera de ambas por agentes terapéuticos en el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas tanto en el área humana como en Medicina Veterinaria.
- 4). La Ciprofloxacina es el metabolito primario de la Enrofloxacin, durante el metabolismo de ésta última en el hígado de las diferentes especies animales, por lo que la cantidad de Ciprofloxacina metabolizada a partir de la Enrofloxacin dependerá de la especie animal involucrada, pudiendo alcanzar concentraciones suficientes para tener un efecto terapéutico.
- 5). La Ciprofloxacina a diferencia de otras Quinolonas inhibe no solo la sub-unidad A de las enzima ADN-girasa sino que también actúa sobre la sub unidad B, lo que le da a la Ciprofloxacina una mayor eficiencia bactericida incluyendo a aquellas bacterias resistentes al Ac. Nalidixico y otras Quinolonas de primera y segunda generación
- 6). El espectro de acción bactericida de la Ciprofloxacina es amplio cubriendo bacterias gram-negativo y positivo como *Pasteurella*, *Actinobacillus*, *E.Coli*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Pseudomona*, *Corynebacterium*, *Erisipelotrix*, *Streptococcus*, *Saphylococcus*, así como *Clamidia*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium*, *Plasmodium* y *Rickettsia*. En términos generales la CMI para la mayoría de las bacterias se encuentra en 1mcg/ml o abajo.

- 7). La **Ciprofloxacina** se absorbe rápidamente teniendo una amplia distribución en el organismo. Se elimina con facilidad por medio de riñón, y en cierta medida por hígado, en donde es parcialmente metabolizada.
- 8). Dado la gran eficiencia bactericida de la **Ciprofloxacina**, la probabilidad de generar resistencia bacteriana es baja o nula empleando las dosis terapéuticas indicadas.
- 9). La resistencia bacteriana a las fluorquinolonas es cruzada entre sí, por lo que aunque ésta situación no es frecuente y dado que la **Enrofloxacin** da como metabolito a la **Ciprofloxacina**, una poco probable resistencia involucraría a ambas moléculas.
- 10). La **Ciprofloxacina** es empleada en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, respiratorio y gastrointestinal tanto en bovinos, porcinos como en aves.
- 11). La **Enrofloxacin** se transforma parcialmente en **Ciprofloxacina** en cantidades variables según la especie animal de que se trate, sin embargo estas concentraciones incluso alcanzan niveles terapéuticos suficientes.
- 12) No se ha reportado ninguna contraindicación de uso de la **Ciprofloxacina** en el tratamiento de infecciones de animales o de efectos adversos o tóxicos, a excepción de un posible daño en tejido cartilaginoso que puede interferir con el crecimiento normal de animales de corta edad, efecto adverso tanto en la **Ciprofloxacina** como **Enrofloxacin**, por lo que a causa de esto último, no se recomienda su uso en animales recién nacidos.

CUCRA



BIBLIOTECA CENTRAL

BIBLIOGRAFÍA

- 1).- American Hospital Formulary Service Drug Information
"Quinolones"
Capitulo 8:22. Pag. 429 (1991)
- 2).- Anadón A., Martínez-Larrañaga M.R., Díaz M.J., Velez C., Bringas P.
"Pharmacokinetics and residue studies of Quinolone compounds and olaquinox in poultry"
Ann Rech Vet. 21, suppl. 1.137 (1990)
- 3).-Barbem, M.S., Jones A., Randall M.
"Quinolones" CHEMICAL, Medicina Chemical Monograph. Monograph No. 5. (1983)
- 4).-Boothe D.M.
"Enrofloxacin revisited"
Veterinary Medicine Pag. 744-753, August (1994)
- 5).-Chin N.X., Neu H.C.
"Ciprofloxacina a Quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria".
Antimicrob. Agents Chemther. 25, 319 (1984)
- 6). Cullman W., Steglitz M., Baars B.,Opferkuck W.
"Comparative evaluation of recently developed Quinolone compounds with a note on the frequency of resistant mutants".
Chemotherapy 31, 19 (1985)
- 7).-Geamarellou H., Kolokythas E., Petrikos G., Gazis J., Aravantios D., Sfikakis P.
"Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women".
AM. J. Med. 87, 495 (1989).
- 8).-Gedek, W.
"Antibacterial Activity of newer quinolones and nalidixic acid against bovine mastitis pathogens"
Dtsch. Tierarztl. Wschr. Pag. 545-54 (1994)

- 9).-Grohe K., Petersen, U., Kuck K.
"Microbicidal Agents Based on Quinolonecarboxylic Acid"
U.S. Patent Number : 4-563-459, Jan, 7, 1986 (Bayer AG)
- 10).-Grohe K., Zeiler H.J., Metzger K.G.
"7-Amino-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-and-naphthyridine-3-carboxylic
Acids and Antibacterial Agents Containing These Groups "
U.S. Patent Number: 4,670,4444, June 2, 1986. (Bayer AG)
- 11).- Gutierrez C.B., Piriz S., Vadillo S, Rodriguez E.F.
"In vitro susceptibility,of actinobacillus pleuropneumoniae strains to 42 antimicrobial agents"
Am. Vet. Res.,Vol, 54 Pags. 546-550, April (1993)
- 12).- Hannan P.C.T., O'Hanlon O.J., Rogers N.H.
" In vitro evaluation of various quinolone antibacterial agents against veterinary mycoplasma and porcine
respiratory bacterial pathogens"
Research in Veterinary Science 45, 202 (1989)
- 13).- Kung K. Etal:
"Pharmacokinetics of Enrofloxacin and Its Metabolite Ciprofloxacin After Intravenous and Oral
Administration of Enrofloxacin in Dogs".
J. Vet Pharmacol. Ther, 16:462-468, (1993)
- 14).- Metzger K., Zeiler H.J., Scheer M., Voegelé, H., Grohe K.
"Veterinary Bactericidal Formulations Containing Quinolonecarboxylates".
Ger. Offen. DE 3,608,745, Jan, 29, 1987. CA.: 106: 201748f. (Bayer AG).
- 15).- Miles, Incorporated.
"Burns wound sepsis treatment by oral quinonecarboxylate administration in combination with
parental Pseudomonas Ig administration ".
Jpn. Kokai Tokkyo Kobe JP 63,159,328, Jul. 2,1988.
- 16).- Nows J.F.M., Mevius D.J., Vree T.B., Baars A.M., Laurensen J.

"Pharmacokinetics, renal clearance and metabolism of ciprofloxacin following intravenous and oral administration to calves and pigs".

The Veterinary Quarterly 10,157 (1988)

17).- Ocampo C.L., Sumano L.H.

"Cinetica de la Ciprofloxacina en Bovinos Porcinos y Aves".

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia UNAM, No publicado (1993)

18).-Ocampo C.L., Sumano L.H.

"Excrecion de la fraccion activa de 4 fluorquinolonas por via mamaria en vacas Holstein"

Memorias XVIII Congreso Nacional de Buiatria Pag. 73-76, (1993).

19).- Pijfers A., Vanklingeren B., Shoeffers E.J., Verheidjen H.M., & A.S.J.P.A.M. Van Miert.

"In Vitro activity of five tetracyclines and some other antimicrobials agents against four porcine respiratory tract pathogens"

20).- Prescott J.F., Yielding K.M.

"In vitro Suceptibili of selected Veterinary Bacterial Path. to Ciprofloxacina, Enrofloxacina and Norfloxacina".

Can. J. Vet. Res. 54,195 (1990)

21).- Sanchez M.S., Ford C.W., Yncery Jr. R.J.

"Evaluztion of antibiotic effectivess agrainst Staphylococcus Aureus surviving within the bovine mammary gland macrophoge".

The British Society for Antimicrobial Chemotherapy Pag. 773-786, (1988)

22).-Sanders C. Christine.

"Ciprofloxacin: In vitro Activity , Mechanism of Action, and Resistance".

Reviews of infectious diseases, Vol 10, No. 3, pag. 516-627, May-June (1988)

23).- Tarbin, J.A. Tyler, D.J. Shearer, G.

"Analysis of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in bovine and porcine muscle by high-performance liquid chromatography following cation exchange clean-up".

Food Additives and contaminants, Vol 9, No. 4,345-350, (1992).

24).-Tzaycowska Krystyna, Hedden D.M., Aucoin D.P., Aronson A.L.

"High performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of
Enrofloxacin and its primary metabolite Ciprofloxacin in canine serum and prostatic tissue".

Journal of Chromatography, Pag. 337-346, (1988).

25.-Vancusttem P.M., Bisbish. G., Schwark W.S.

"The Fluorquinole antimicrobials: Structure Antimicrobial, Activity, Pharmacokinetics, clinical use in
domestic animals".

Cornell vet. 80,173 (1190).

26.-Wolfson J.S., Hooper D.C.

"The Fluoroquinolones: Structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro".

Antimicrob Agents and Chemother 28,581 (1985).

27.-Woodhouse, R.J.

"Veterinary Antibiotics: New Product Profiles".

Animal Pharm

PJB Publications Ltd, UK (1988),

28.-Wray C. Dr.

"Nalidixic acid-resistant salmonellae".

The Veterinary record, Pag.489, May 12 (1990).

CUCRA



BIBLIOTECA CENTRAL