

18
2 eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Evaluación de el Efecto Terapéutico de 5
Fluoroquinolonas Comerciales en la Infektividad
y Mortalidad causada por la Inoculación
Experimental con *Salmonella gallinarum*
en Pollos de Engorda

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Médico Veterinario Zootecnista

P R E S E N T A :

Benjamín Barrientos Rangel



MEXICO D. F. 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A MIS PADRES:

RAYMUNDO BARRIENTOS F. Y EMMA RANGEL B. : Como testimonio de gratitud por el amor, apoyo y el gran esfuerzo que han realizado para ofrecernos una educación, que es la mejor herencia que pueden darnos.

A MIS HERMANOS:

RAYMUNDO, ALEJANDRO, JUAN CARLOS Y ROSA AMALIA: Por que juntos tomamos el compromiso de respetar a nuestros padres y agradecer su enorme esfuerzo.

A MIS CUÑADOS: BLANCA, VERONICA Y RICARDO.

A MIS SOBRINOS: IVAN, JAIR, JESSICA Y A CRISTIAN.

POR QUE LA NUESTRA ES UNA GRAN FAMILIA

GRACIAS

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

A LA FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA.

AL DEPARTAMENTO DE PRODUCCION ANIMAL: AVES.

A LOS DOTOCTORES: ODETTE URQUIZA B., GUILLERMO TELLEZ I. JUAN
CARLOS VALLADARES DE LA C. Y SALVADOR TAVERA C., POR LA
CONFIANZA Y EL APOYO RECIBIDO MIL GRACIAS.

A CD. NEZA Y A LA GENTE QUE TRATA DE SALIR ADELANTE APESAR DE
LAS LIMITACIONES: ELIAS, JUAN, JAVIER, RICARDO, RAUL.

A MIS AMIGOS Y COLEGAS: ALVARO, L.MIGUEL, RUBEN, JANNER,
JACINTO, PABLO, DANIEL, SERGIO, RAFAEL, JESUS, MAYRA, LISSET,
GABY G., M. LUISA, BLANCA, CECILIA.

A PRODUCTORES AGROPECUARIOS DE TEPEXPAN S.A. DE C.V.

A ROUSSEL DIVISION VETERINARIA. POR EL APOYO ECONOMICO
BRINDADO PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

UNIVERSIDAD DE TEXAS A & M , USAID UNIVERSITY DEVELOPMENT

LINKAGE PROJECT No.:

PCE-5063-A-00-2045-00

MUCHAS GRACIAS

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y METODOS.....	21
RESULTADOS.....	24
DISCUSION.....	28
COMENTARIOS.....	29
LITERATURA CITADA.....	30
CUADROS Y FIGURAS.....	37

RESUMEN

BARRIENTOS RANGEL BENJAMIN: EVALUACION DE EL EFECTO TERAPEUTICO DE 5 FLUOROQUINOLONAS COMERCIALES EN LA INFECTIVIDA Y MORTALIDAD CAUSADA POR LA INOCULACION EXPERIMENTAL CON *Salmonella gallinarum*. EN POLLOS DE ENGORDA. BAJO LA ASESORIA DE: MVZ, MC, Ph. D, GUILLERMO TELLEZ ISAIAS, MVZ ODETTE URQUIZA BRAVO, MVZ MC JUAN CARLOS VALLADARES DE LA CRUZ.

Se utilizaron 248 pollos de engorda (Arbor Acres X Arbor Acres) de un día de edad. Divididos en 8 grupos de 15 aves cada uno y una réplica por grupo de 16 aves. 7 grupos fueron inoculados por vía oral al día de edad con una cepa de campo de *Salmonella gallinarum* (S. g.) y medicados con fluoroquinolonas comerciales. Un grupo inoculado no fue medicado para ser considerado como control positivo. Un grupo no fue inoculado y se utilizo como control negativo. Se llevó un registro diario de la mortalidad, morbilidad, invasión de órganos y del peso corporal sin encontrar diferencias estadísticas entre los grupos tratados, el tratamiento con nicotina de norfloxacin fue el que mostró mejores resultados numéricos entre los tratamientos. Los resultados de este estudio indican que aún con una dosis letal 80 % de S g el empleo de las fluoroquinolomnas a las dosis recomendadas es capaz de disminuir la mortalidad, invasión de órganos, el efecto de baja de peso y las lesiones en las aves tratadas, sin embargo la infección no es completamente eliminada de las aves afectadas.

INTRODUCCION

La Tifoidea Aviar (T.A.) se encuentra presente en la mayor parte de la avicultura comercial de México, Centro y Sudamérica. Es causada por una bacteria perteneciente a la familia enterobacteriaceae, *Salmonella gallinarum* (S. g.). es un bacilo gram negativo, inmóvil, sin cápsula y no esporulado, anaerobio facultativo; como todas las Salmonelas no fermenta la lactosa o sucrosa, a partir de la glucosa y la manosa, produce ácido y en ocasiones gas; Posee el antígeno "O" con sus variantes 1, 9 y 12, este último parece no tener la forma de variación 12 como en *Salmonella pullorum*. Las salmonelas son resistentes a la congelación en agua y a ciertos agentes químicos, por ejemplo al verde brillante, el tetratiónato sódico y al desoxicolato sódico. La S g Se inactiva al ser tratada a 60°C por 10 minutos, fenol al 1:1000, biclorato de mercurio al 1:20,000, permanganato de potasio al 1 % en 3 minutos, formalina al 2 % en 1 minuto. (27, 36)

Dentro de las especies afectadas por la tifoidea aviar se encuentran gallinas domésticas, pavos, faisanes, codornices y palomas. Es raramente aislada a partir de muestras humanas por lo que tiene poca importancia en salud pública. Padrón (34) menciona que las razas semipesadas son más susceptibles de padecer la enfermedad. Estudios realizados por Beca, Bauditz y Komarov (30) han reportado la enfermedad en pollos

jóvenes. Ziprin (49) reporto que durante los primeros 5 días de edad los pollos son más susceptibles a la T A.

Las aves infectadas por T A y portadoras asintomáticas son el medio más importante de perpetuación y diseminación de la enfermedad, estas

aves pueden infectarse no únicamente entre ellas mismas, sino que también en sucesivas generaciones a través del huevo. (34)

El periodo de incubación es de 4 a 5 días, aunque este varía por la virulencia de la cepa. El curso de la enfermedad es de 5 días pero puede extenderse hasta 2 a 3 semanas. (34)

Las aves que nacen de huevos infectados por T A se observan debiles con pobre crecimiento, anorexia y adherencia de material blanquecino en la cloaca. En aves adultas se observa un descenso repentino en el consumo de alimento, diarrea, erizamiento de plumas, palidez, atrofia de barbilla y cresta. Las lesiones presentes en pollitos se confinan principalmente a hígado, bazo y riñones. El hígado y bazo muestran un notable aumento de tamaño, puntos de necrosis blanquecinas ; pulmones, corazón y molleja pueden presentar abscesos. Las aves adultas que padecieron un curso crónico o subagudo presentan el hígado, bazo y riñón aumentados de tamaño, el hígado presenta un color verdoso o bronceado con puntilleo necrótico blanquecino además una enteritis catarral hemorrágica, los ovarios se observan flácidos, hemorrágicos y algunas veces con ruptura. (34)

La adherencia y subsecuente invasión de *Salmonella sp.* en la mucosa intestinal es un evento clave en las infecciones causadas por esta bacteria intracelular. El mecanismo por el cual la bacteria penetra al epitelio de la mucosa todavía no es claramente conocido, sin embargo hay evidencia que, la bacteria y la célula hospedera tienen factores de importancia en el proceso de penetración bacteriana (36).

Para el diagnóstico definitivo de T A se requiere el aislamiento e identificación de S g. La historia clínica de la parvada, los signos y las lesiones son altamente sugestivas de tifoidea aviar; en aves en crecimiento y adultas los hallazgos serológicos mediante aglutinación en placa o hemoaglutinación pueden ser útiles para llegar a un diagnóstico presuntivo. La bacteria puede ser aislada de órganos viscerales, ya que tiene la capacidad de introducirse al tracto digestivo y a través del torrente sanguíneo, invadir los órganos internos, siendo el hígado y bazo los de preferencia para el cultivo. (36)

Los métodos adecuados para el control y prevención se encuentran disponibles en la mayoría de los países; sin embargo, la incidencia de la enfermedad continúa en ascenso debido a una inadecuada implementación de los mismos. La erradicación de la tifoidea aviar en América Latina es factible; sin embargo, las condiciones económicas que imperan en Latinoamérica no permiten la aplicación práctica de verdaderos planes de erradicación. (33, 34)

Algunos de los impedimentos con los que se enfrenta la avicultura latinoamericana para lograr la erradicación de la enfermedad son: (34)

1.- La gran mayoría de avicultores y médicos veterinarios buscan el beneficio propio de la empresa, no existiendo siempre la idea de un trabajo de grupo que apoye la búsqueda del beneficio común como puede ser la erradicación de la tifoidea aviar.

2.- La avicultura ha permitido obtener ganancias a pesar de trabajar con tifoidea aviar lo cual ha constituido uno de los mayores obstáculos para llevar a cabo verdaderos programas de prevención y control de la enfermedad.

3.- La completa eliminación de la parvada representa un impacto económico muy grande, además de que no siempre existe un organismo oficial o privado que pueda cubrir la indemnización al avicultor.

4.- Al eliminar la parvada, el avicultor inmediatamente enfrenta un faltante de huevo fértil que tendrá que obtener posiblemente a un costo mayor, no existiendo la seguridad de un abasto continuo y serio lo que puede provocar que el avicultor quede fuera de operación aunque sea en forma parcial y por periodos cortos.

5.- Ocasiona trastornos en los programas de repoblación de la empresa.

Dentro de los objetivos de control a corto plazo :

- 1.- Reducir la mortalidad en las aves adultas durante el brote agudo y evitar la presentación de continuos brotes en la parvada.
- 2.- Conservar el índice de nacimientos y disminuir el número de pollitos recién nacidos infectados.

Los objetivos a corto y mediano plazo.

- 3.- Organización y capacitación del personal e implementación de medidas sanitarias adecuadas que eviten la difusión de la enfermedad.
- 4.- Una vez creada la infraestructura necesaria y logrados los objetivos anteriores, evitar que se presenten brotes de T A.

Estos objetivos pueden cumplirse mediante la combinación de:

- Diagnóstico oportuno de la enfermedad.
- Implementación de medidas higiénico-sanitarias.
- Realización frecuente de pruebas de aglutinación al 100% de las aves y eliminación de las aves positivas.
- Aplicación de la vacuna cepa R-9 de *Salmonella gallinarum* al inicio del brote. Sin embargo es posible que desencadene el brote agudo cuando se aplica en aves que ya se encuentran infectadas.

Uno de los mayores riesgos que existe al realizar las aglutinaciones al 100% de las aves con cierta frecuencia y utilizar la vacuna R-9 es el de obtener un cierto porcentaje

de aves falsas positivas a esta prueba debidas a la vacuna. A este respecto, se ha reportado que estas reacciones tienden a desaparecer 7-8 semanas posteriores a la vacunación.

- Aplicación de antibióticos: Una vez que ocurren las primeras muertes dentro de la parvada, la enfermedad puede diseminarse rápidamente al resto de las aves provocando alta mortandad. La difusión de la enfermedad por contacto requiere a su vez, de una considerable concentración de bacterias virulentas en el medio ambiente, tanto más aves enfermen y mueran por tifoidea aviar, mayor será la contaminación y más rápido el avance del brote.

Quizás una de las formas más eficientes para disminuir la mortandad en las aves durante el brote agudo sea la aplicación de antibióticos por vía parenteral, especialmente del grupo de los aminoglucósidos, después de cuya aplicación muchas aves pasaran a la fase crónica, convirtiéndose en portadoras de la enfermedad, las cuales podrán comenzar a ser eliminadas de la parvada en un tiempo no mayor de 7-15 días mediante la realización de pruebas de aglutinación en placa o sangre completa. (34)

Varias sulfonamidas son usadas en el tratamiento de la tifoidea aviar, entre ellos: sulfatiazol, sulfameracina, sulfadiacina, sulfametazina, sulfaquinoxalina. La furazolidona, los nitrofuranos y otros antibióticos

como la estreptomocina y clortetraciclina son usados para el tratamiento. (36)

En la epidemia de tifoidea aviar, que reportó Kaura Y. K. en los estados del norte de la India en 1988, se encontraron algunos casos de resistencia a varios antibióticos (tetraciclinas 56.52 %, soframicina 43.47 %, polymixina B 30.43 %, neomicina 26.09 %, streptomocina 17.39 %, trimetoprim 17.39 %, amoxicilina 8.69 %, sulfametoxazol más trimetoprim 8.69 %, furazolidona 8.69 %) (29). Casos como este indican que muchos microorganismos considerados hace algunos años como susceptibles a ciertos antibióticos son ahora poco sensibles, principalmente debido a la amplia distribución de plásmidos responsables de resistencia múltiple a drogas quimioterapéuticas. Esto parece indicar que el uso inadecuado de los antibióticos puede conducir a graves consecuencias y señala, por tanto, la importancia de la investigación de nuevos grupos de antibióticos (14, 32).

LAS QUINOLONAS: Las quinolonas son un grupo de agentes antibacterianos sintéticos con grandes aplicaciones clínicas tanto en medicina humana como en medicina veterinaria. Desde el descubrimiento del compuesto progenitor, el ácido nalidíxico (Una Naftiridina) se han sintetizado un gran número de derivados químicos conocidos como fluoroquinolonas.

La estructura básica de las quinolonas consiste en un anillo piridina (P) y un anillo carboxílico (C) y diferentes sustituciones químicas.

Todas las quinolonas tienen un grupo carboxilo en la posición 3 y un grupo cetona en la posición 4, es decir, son 4-quinolonas, Carboxiquinolonas, o ácidos quinolón carboxílicos.(11, 35, 41).

Se ha podido identificar que en su estructura química posee 3 áreas funcionales: un área de unión al ADN de cadena sencilla mediante enlaces de hidrógeno (A1), un área de interacción hidrofóbica entre una molécula de el fármaco y otra(A2) y posiblemente el área de interacción con las unidades A de la girasa (A3).(figura 1).(21, 38)

La genealogía de la familia de las quinolonas tiene su origen en 1962, cuando Lesher y sus colaboradores describieron el ácido nalidíxico (19, 41).

El ácido nalidíxico es útil en el tratamiento de infecciones de vías urinarias por bacterias Gram negativas, con excepción de *Pseudomonas* sp. Sin embargo, las concentraciones séricas y tisulares son bajas. Además, su potencia antimicrobiana es relativamente baja y las bacterias, en especial las enterobacterias, desarrollan resistencia con una alta frecuencia (15, 16, 41, 45).

El siguiente grupo de compuestos quinolónicos que fue puesto en el mercado en los años 70's, e incluyó derivados como: el ácido oxilínico, el ácido piromídico, el ácido

pimédico, olaquindox, la cinoxacina y la flumequina; no obstante, la superioridad de éstos fármacos en comparación con el ácido nalidixico fue solamente marginal. Algunos autores consideran a este grupo como quinolonas de segunda generación. Sin embargo, su potencia, espectro antibacteriano y su perfil farmacocinético son todavía muy similares a los del ácido nalidixico; así, estos análogos se deben seguir considerando como de primera generación (19, 41).

La flumequina representa el primer análogo estructural que posee un radical fluoruro unido al núcleo quinolónico y marcó el camino para el desarrollo de las nuevas fluoroquinolonas (19, 41).

En los años 80's, aparecen las verdaderas quinolonas de segunda generación, cuyos principales representantes son la norfloxacin, la ciprofloxacina, la amifloxacina, la difloxacina, la ofloxacina y la enoxacina. Estos compuestos poseen mucho mayor potencia antibacteriana *in vitro* no sólo contra enterobacterias, si no también contra muchos otros gérmenes Gram negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp., *Pasteurella* sp., *Haemophilus* sp., y también contra algunas bacterias Gram positivas como *Staphylococcus aureus*, e incluso en contra de *Mycoplasma* sp. y *Mycobacterium* sp.. La utilidad clínica de las quinolonas de segunda generación abarca a las infecciones de vías urinarias y a un gran número de infecciones de tipo sistémico (23, 38, 42).

Las fluoroquinolonas de tercera generación muestran un significativo incremento en la potencia contra *Mycoplasma* sp, algunas bacterias Gram positivas y algunas bacterias anaerobias estrictas. Algunos miembros de este grupo son la lomefloxacin y la fleroxacin, todos ellos de uso humano y el danofloxacin, la sarafloxacin y la enrofloxacin, de uso exclusivo en medicina veterinaria (7, 14, 24, 26, 36, 44)

MECANISMO DE ACCION: A nivel celular la mayor parte de los agentes antimicrobianos funcionan en alguna de estas 5 formas. (27)

- 1.- Inhibición de la síntesis de la pared celular (penicilinas, cefalosporinas, bacitracina, vancomicina).
- 2.- Agentes que afectan la permeabilidad de la membrana celular (anfotericina B, polimixina, colistina, nistatina, imidazoles.)
- 3.- Inhibición de la síntesis proteica al actuar en ribosomas (cloramfenicol, lincomicinas, tetraciclinas, aminoglucósidos: amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomycin, trobamicina. macrólidos: eritromicina y oleandomicina).
- 4.- Agentes Antimetabolitos: Como las sulfonamidas más trimetoprim y los nitrofuranos.
- 5.- Agentes que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos (ácido nalidíxico, novobiocina, rifampicina, quinolonas. (27)

El sitio de acción de todas las quinolonas y fluoroquinolonas es la ADN girasa o Topoisomerasa II, una enzima esencial para la replicación del material genético bacteriano(15, 41, 42)

Las ADN topoisomerasas tipo II (Topo II) o girasas, son las enzimas que catalizan la formación de superhélices negativas del ADN de las bacterias, mediante dos componentes principales: a) Un corte transitorio en ambas cadenas de ADN, actividad que se asocia con la subunidad A de la girasa, b) la girasa requiere acoplarse a un componente de transducción de energía, ya que la formación de superhélices negativas constituyen una reacción endergónica, es decir, requiere del consumo de energía metabólica.(11)

Las girasas mejor estudiadas son las de *E. coli* y *Micrococcus luteus*. La girasa de *E. coli* está compuesta por dos proteínas "A" y "B" (PM=97 y 90 KDa, respectivamente). La enzima activa es un complejo A₂ B₂. La girasa de *M. luteus* también está compuesta por subunidades análogas a las de *E. coli* pero se denominan alfa y beta.(11, 15, 21)

La función de la ADN girasa es vital para la replicación de los ácidos nucleicos bacterianos. De manera muy simplificada, se puede decir que dicho material se encuentra apilado y que la función de la ADN-girasa consiste en convertir en lineal dicho material y girarlo en sentido contrario a la torsión normal de la doble hélice

para permitir que el material genético se replique, transcriba, repare y recombine. Así, la inhibición de estos procesos generará el bloqueo de múltiples funciones celulares muchas de ellas vitales de ahí el carácter bactericida de las quinolonas(13, 15, 18). Sin embargo, es importante señalar que la causa final de la muerte bacteriana no es el bloqueo de la síntesis de ADN. El mecanismo real de la acción bactericida aún no se establece del todo, mas parece involucrar a toda una cascada de eventos moleculares que producen cortes irreversibles en la doble cadena de ADN y que culmina con la lisis celular (11, 15, 40, 41)

Es importante que aunque todos estos agentes tienen efecto sobre la ADN-girasa, son variadas las formas en que cada quinolona actúa en particular, por ejemplo, se sabe de la síntesis de proteínas tóxicas inducidas por el ácido nalidíxico en *E. coli*.(11) que explica porqué se antagoniza su efecto en presencia de inhibidores de la síntesis proteínica como el cloranfenicol, las tetraciclinas y la rifampicina. También se sabe que el ácido nalidíxico y el ácido oxolínico bloquean la síntesis de proteínas, de ahí que a dosis elevadas interfiera con su propio mecanismo de acción (13). Además, las fluoroquinolonas actúan a dos niveles en la ADN-girasa y se cree que matan a las bacterias por un efecto combinado de inhibición metabólica más la destrucción del material nuclear y aún de la ADN-girasa.(10)

RESISTENCIA: Las girasas bacterianas representan un singular sitio de acción de las quinolonas; por tanto, muchos mecanismos de resistencia que con el tiempo han limitado la susceptibilidad de las bacterias hacia otros agentes antimicrobianos no tienen ningún efecto sobre la susceptibilidad hacia las quinolonas. (24)

Por otro lado, la resistencia mediada por plásmidos o por transposones (resistencia "infecciosa" a los fármacos) no ha sido documentada. Las quinolonas típicamente reducen la transferencia de plásmidos de las bacterias que las poseen. Tampoco se ha descrito la inactivación de las quinolonas por modificaciones o por destrucción mediada por enzimas bacterianas(16, 24)

El único mecanismo por el cual las bacterias pueden desarrollar resistencia a quinolonas es mediante mutaciones cromosomales.(6, 15, 21)

A la fecha, se han caracterizado dos clases de mutaciones cromosomales que confieren resistencia a las quinolonas:(1, 44)

a) Mutaciones contenidas en los genes que codifican para la síntesis de las subunidades proteínicas que integran en la girasa, y generan una enzima resistente a la inhibición por las quinolonas. Teóricamente cualquier cambio en la estructura de la enzima que traiga por consecuencia un cambio en la configuración del sitio de receptor de las quinolonas en el ADN, es capaz de conferir resistencia a

dichos fármacos, sin existir resistencia cruzada con otros tipos de antibióticos.

b) Mutaciones contenidas en genes distintos a los que codifican para la girasa y que ocasionan una disminución en la permeabilidad de las bacterias con respecto a las quinolonas.

Las quinolonas penetran la pared celular de las bacterias Gram negativas tanto por difusión pasiva a través de las porinas, como por difusión a través del espesor de los lipopolisacáridos (LPS) y fosfolípidos de la membrana externa. Las nuevas fluoroquinolonas son casi siempre menos hidrofóbicas que el ácido nalidíxico. La hidrofobicidad de las quinolonas se ha correlacionado con el grado en el que el LPS de la membrana externa de las bacterias Gram negativas constituye una barrera para el paso del fármaco al interior de la célula. (1, 44)

De cualquier modo, diferentes tipos de mutaciones que afectan la estructura de la membrana externa de la pared celular, pueden conferir un bajo grado de resistencia a las quinolonas independientemente de su hidrofobicidad. A diferencia de la resistencia mediada por mutaciones que afectan a las girasas, este tipo de resistencia no es específica para las quinolonas, sino que se observa una cierta resistencia cruzada con otros grupos de antibióticos no relacionados estructuralmente, como el cloranfenicol, las tetraciclinas y algunos antibióticos beta lactámicos (resistencia pleiotrópica). (6, 20, 44)

La resistencia a las fluoroquinolonas ha sido infrecuente. Se menciona que algunas mutantes resistentes tienden a mostrar una velocidad de crecimiento disminuido y son menos virulentas. Sin embargo la resistencia mediada por mutaciones que afectan la estructura de las girasas se han presentado en algunos aislamientos clínicos de cepas de *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* (Ciprofloxacina), *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus* y *Mycobacterium tuberculosis*. Asimismo, la resistencia de bajo grado mediada por cambios en la permeabilidad de la membrana externa ha sido observada y caracterizada en algunos aislamientos de *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. (6, 16, 17, 32)

La resistencia a las quinolonas es más rápida que a las fluoroquinolonas, de hecho, se sabe que de manera natural la resistencia a las fluoroquinolonas de tercera generación es notablemente baja. (25, 35)

FARMACOCINETICA: En general, la biodisponibilidad absoluta por vía oral para las nuevas fluoroquinolonas excede al 50%, para algunas de ellas supera al 95 %. Los valores de vida media terminal de eliminación ($t_{1/2}$) son relativamente altos, lo que permite establecer esquemas de dosificación de 1 a 2 veces al día. (1, 7, 24, 41)

La unión a proteínas plasmáticas suele ser baja (del 14 al 25 %) salvo raras excepciones. Los volúmenes de distribución (Vd) exceden al contenido total de agua

corporal, en concordancia con los altos niveles de fármacos observados en varios tejidos y fluidos corporales: pulmones, orina, riñones, próstata y heces. Las fluoroquinolonas también se concentran en los macrófagos y en los leucocitos; aún así, su capacidad para penetrar al líquido cefalorraquídeo es limitada. La eliminación de las fluoroquinolonas ocurre tanto por vía renal como por vías no renales; generalmente menos del 20% del fármaco es eliminado por conversión a metabolitos inactivos. (1, 7, 24, 41)

INTERACCION CON OTROS FARMACOS: Los efectos de las quinolonas combinados con antibióticos beta lactámicos o con aminoglucósidos tienden a ser aditivos y pueden ser sinérgicos; sólo en raras ocasiones llegan a ser antagónicos para la mayor parte de las especies bacterianas. La combinación de las quinolonas con cloranfenicol, tetraciclinas o rifampicina tiende a ser antagónica en grado diverso, dependiendo al tipo de quinolona. (24, 43, 44)

Cifras elevadas de magnesio y calcio pueden disminuir la potencia de las quinolonas y su unión a la superficie de la célula bacteriana. Se sugiere que ciertas quinolonas actúan como agentes quelante de aquellos y posiblemente de otros cationes bivalentes. (24, 43)

TOXICIDAD: Aunque se ha descrito la inducción de artropatías o alteraciones de la morfología del cartílago articular en forma de erosiones en animales en crecimiento, esto no ha

logrado adquirir relevancia en animales productivos (cerdos, aves y becerros). Más bien, esto tiene particular relevancia en cachorros, gatos en crecimiento y potrillos. Además, el efecto se relaciona generalmente con dosificaciones elevadas y de manera crónica aunque el inicio de la lesión se puede detectar desde la segunda dosis. (42)

En el Sistema Nervioso Central se han asociado algunos efectos colaterales con las quinolonas en seres humanos, incluyendo desorientación, alteraciones motores y convulsiones, sobre todo si se asocia el uso de analgésicos con la ciprofloxacina o el fenbufeno (analgésico). (8)

USOS CLINICOS: En aves la enrofloxacin está indicada para el tratamiento de las enfermedades infecciosas bacterianas del tracto respiratorio: *Haemophilus paragallinarum* (Coriza Infecciosa), *Mycoplasma gallisepticum* (Enfermedad Crónica Respiratoria), *Mycoplasma synoviae* (Artritis Infecciosa), *Pasteurella multocida* (Cólera Aviar), *Pasteurella haemolytica* y *Pateurella gallinarum*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp., *Corynebacterium* sp., *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (Enfermedad Respiratoria Crónica Complicada, Infección de sacos aéreos y Colisepticemia); infecciones del aparato digestivo: *Escherichia coli* (Colibacilosis), *Salmonella gallinarum*, *Salmonella typhimurium* y *Salmonella arizonae* (Tifoidea Aviar, Paratifoidea y Arizonosis respectivamente). Con una dosis de 10 mg/kg en agua de bebida durante tres días como

mínimo, en caso de gérmenes intracelulares 5 días continuos. (36)

Se ha utilizado la enrofloxacin en programas de control de *Salmonella enteritidis* debido a que la política de sacrificio es demasiado costosa para el control de éste germen, es muy importante contar con métodos alternativos, preferentemente los que sean capaces de interrumpir la difusión y el estado de portador de la bacteria, para continuar con los programas de control.

La enrofloxacin está mostrando una muy alta actividad antimicrobiana a bajas dosis una buena absorción a partir del tracto gastrointestinal y una efectiva distribución tisular y acumulación en las yemas de los huevos: una elevada concentración del producto activo y muy estable en las heces y ningún efecto sobre la microflora anaerobia obligada. (36)

OBJETIVOS

1.- Comparar la efectividad del tratamiento de la tifoidea aviar con 5 fluoroquinolonas y determinar si existe diferencia entre tratamientos.

2.- Evaluar la mortalidad, morbilidad, lesiones a la necropsia, reaislamiento bacteriológico y ganancia diaria de peso de aves inoculadas con *Salmonella gallinarum* y tratadas con las 5 fluoroquinolonas.

MATERIAL Y METODOS

Salmonella gallinarum PARA DESAFIO; Se utilizó una cepa de campo patógena de *S. gallinarum* U-2 (donada por el Dr. Mario Padrón), resistente a la novobiocina (NO) y al ácido nalidíxico(AN). La concentración celular viable del inóculo fue de 1×10^6 UFC/ml determinada por el conteo de colonias en placas de Agar verde brillante(AVB), Dosis letal 80 % Pollo de Engorda 1 día de edad.

ANIMALES DE EXPERIMENTACION; Se usaron 268 pollos de engorda (Arbor Acres X Arbor Acres) de un día de edad procedentes de una incubadora comercial, que fueron alojados en baterías eléctricas, ubicadas en las unidades de aislamiento del Departamento de Producción Animal: Aves, FMVZ, UNAM. Se les proporciono alimento comercial y agua *Ad libitum*.

Antes del experimento se realizó un estudio bacteriológico de la paja de transporte, alimento y de 20 pollitos, para descartar la presencia de *Salmonella* sp. utilizando métodos convencionales de cultivo .

DISEÑO EXPERIMENTAL: Las aves se asignaron aleatoriamente en 8 grupos con 2 réplicas cada uno(15 aves/réplica); fueron inoculados 6 grupos con *S. gallinarum* 1×10^6 UFC/ml, las aves se medicaron con fluoroquinolonas comerciales durante 4 días a partir del quinto día postinoculación, la terapia se retiro por 24 horas, al termino de las cuales, las aves sobrevivientes fueron sacrificadas para realizar el estudio

bacteriológico. Un grupo de aves testigo negativo(no inoculadas-no tratadas) así como un grupo testigo positivo(inoculadas-no tratadas) también fueron incluidos.

GRUPO	PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS
1:Testigo(-)	Sin inocular, sin tratamiento	---
2:Testigo(+)	Inoculadas, sin tratamiento	---
3:Tratamiento 1	Nicotinato de Norfloxacin	20 mg/Kg
4:Tratamiento 2-A	Norfloxacin	10 mg/Kg
5:Tratamiento 2-B	Norfloxacin	14 mg/Kg
6:Tratamiento 3	Ciprofloxacina	15 mg/Kg
7:Tratamiento 4	Enrofloxacin	10 mg/Kg
8:Tratamiento 5	Sarafloxacin	3 mg/Kg

Se registraron diariamente morbilidad, peso corporal y mortalidad de las aves; a la mortalidad se le realizaron cultivos primarios de hígado para determinar el crecimiento de S.g. El promedio de lesión en órganos se determino mediante el procedimiento similar al reportado por Johnson et al.(15)

En el día diez postinoculación los pollos fueron pesados, sacrificados y se colectaron muestras de bazo, hígado y tonsilas cecales para por realizar estudios bacterianos y determinar la presencia de S. g.

INVASION DE ORGANOS POR Salmonella gallinarum. Los órganos se cultivaron de acuerdo al plan nacional de mejoramiento avícola (NPIP). El hígado, bazo y tonsilas cecales se colectaron asépticamente y se cultivaron, trabajando bazo e hígado como una muestra combinada. Las muestras de órganos fueron incubadas por 24 Hr. a 37°C en caldo tetracionato. Se agitaron y sembraron en placas de agar verde brillante AVB conteniendo 200 µg/ml de AN y 25 µg/ml de NO, se incubaron por 24 hr a 37°C se les realizaron pruebas bioquímicas a las colonias sospechosas.

ANALISIS ESTADISTICO: Se utilizó análisis de Ji cuadrada para determinar diferencias estadísticas entre los variables evaluadas en la infección de S. g. entre grupos, así como la mortalidad. Para determinar las diferencias en los peso de las aves se usó análisis de varianza. Las diferencias estadísticas se evaluaron mediante la prueba de Duncan utilizándose el paquete estadístico SAS.

RESULTADOS

Signos clínicos: Los signos observados en aves de los grupos inoculados con *Salmonella gallinarum*. fueron depresión, amontonamiento, deshidratación, anorexia, emaciación, diarrea y debilidad. Los signos fueron menos severos en los grupos tratados con respecto al grupo testigo positivo. En el grupo testigo negativo no se observó ningún signo.

Peso corporal: El cuadro 1 muestra los pesos corporales de las aves. En el grupo de aves testigo negativo se obtuvo un promedio de 194.1 ± 24.8 gramos de peso corporal a los 10 días postinoculación, en contraste con las aves del grupo testigo positivo quienes registraron un peso promedio de 120.9 ± 32.5 gramos a los 10 días postinoculación, existiendo diferencia estadística significativa entre ambos grupos ($P < 0.05$). No hubo diferencias estadísticas entre los grupos tratados ($P > 0.05$), el grupo tratado que obtuvo el mejor peso a los 10 días postinoculación y que además fue estadísticamente diferente ($P < 0.05$) al grupo testigo positivo fue el grupo con el tratamiento 1 (Cuadro 1; figura 2).

Mortalidad: El cuadro 2 muestra la mortalidad causada por la inoculación oral de 10^6 UFC / ml de *Salmonella gallinarum* en pollos de engorda al día de edad evaluados con 5 fluoroquinolonas comerciales. La mortalidad se presentó a partir del cuarto día postinoculación en el grupo testigo

positivo y el pico de está se registró entre los 7 y 8 días postinoculación. Se observó una diferencia estadística altamente significativa ($P < 0.001$) en la mortalidad registrada por los grupos Tto. 1, Tto. 2-A, Tto. 3, Tto. 4 y de ($P < 0.005$) en los grupos Tto. 2-A y Tto. 5, al compararlos respectivamente con el grupo testigo positivo, sin embargo no se registraron diferencias estadísticas entre los grupos tratados ($P > 0.005$). En el grupo testigo negativo no se registró mortalidad durante los 10 días del experimento (Cuadro 2; figura 2). La figura 4 muestra el efecto de las Fluoroquinolonas sobre la mortalidad por etapas, antes, durante y después del tratamiento terapéutico. Si bien no se registraron diferencias estadísticas entre los grupos al evaluarlos en esta forma, se observó la tendencia a disminuir la mortalidad en el grupo control con el tratamiento 1 (Tto 1) al retirarse el medicamento (figura 3).

Invasión de órganos por *Salmonella gallinarum* en aves muertas. El cuadro 3 muestra los pollos de engorda positivos al aislamiento de *Salmonella gallinarum* del cultivo primario de hígado en la mortalidad causada por la inoculación oral de 10^6 UFC/ml de S. g. en pollos de engorda al día de edad tratados con 5 fluoroquinolonas comerciales. Fue posible reaislar la bacteria en todas las aves que murieron por la infección.

Invasión en órganos por *Salmonella gallinarum* de aves sobrevivientes. Los resultados del estudio bacteriológico realizado a los pollos, paja de transporte y alimento fueron negativos a la presencia de *Salmonella* sp.

Los resultados de la invasión en los órganos por *Salmonella gallinarum* en aves sobrevivientes a los 10 días postinoculación se resumen en el cuadro 3. Se observó una diferencia altamente significativa de $P < 0.025$ en los grupos Tto. 1 y Tto. 3 y de $P < 0.05$ en los grupos Tto. 2-A, Tto. 2-B y Tto. 4 en el cultivo de órganos (hígado-bazo) al compararlos respectivamente con el grupo testigo positivo. De igual manera se registraron diferencias estadística ($P < 0.005$) en el cultivo de tonsilas cecales en todos los tratamientos al compararlos con el testigo positivo. No hubo diferencias estadística entre los grupos tratados. Las aves del grupo testigo negativo resultaron negativas al aislamiento de S.g. (Cuadro 4; figura 5).

Lesiones macroscópicas: Las lesiones macroscópicas en la mortalidad fue muy similar en todos los grupos. Este fenómeno coincide con el aislamiento del de casi 100 % de S.g. en el cultivo primario de la mortalidad. En la necropsia de las aves sobrevivientes, si se logró observar diferencias subjetivas al evaluar lesiones en hígado, bazo, riñón, ojo e intestino. El promedio de lesiones macroscópicas presentado en los órganos, causada por la inoculación de 10^6 ufc/ml de *Salmonella gallinarum* en pollos

de engorda sobreviviente tratados con fluoroquinolonas comerciales a los 10 días postinoculación se resume en el cuadro 4. En este cuadro puede observarse que las aves sobrevivientes del grupo testigo positivo mostraron el mayor grado en promedio de lesiones al comparalos con las aves tratadas. Así mismo se puede observar que los grupos tratados mostraron en general una gran homogeneidad en el grado de lesiones. En el grupo testigo negativo no se observaron lesiones patológicas aparentes (cuadro 4). El cuadro 5 muestra el sistema utilizado para describir el grado de lesión en los órganos.

DISCUSION

Algunos de los principales problemas sanitarios que afectan a la avicultura comercial son las infecciones causadas por enterobacterias, principalmente aquellas causadas por *Salmonella* sp. Su importancia no sólo radica en la mortalidad, sino en el retraso del desarrollo, decomisos, baja de la producción de huevo, fertilidad, e incubabilidad, así como costos por concepto de vacunas (33); algunas especies como *Salmonella enteritidis* y *Salmonella typhimurium* provocan problemas severos en salud pública (19) La alternativa actual en la terapia antimicrobiana es la nueva generación de quinolonas denominadas fluoroquinolonas.

En el presente estudio se encontró que las fluoroquinolonas usadas a las dosis recomendadas son capaces de disminuir los efectos de la T A en una parvada, al disminuir la mortalidad, la severidad de los signos, la baja de peso en aves infectadas, la invasión a órganos y la eliminación de la bacteria. Capacidad que es compartida por las 5 fluoroquinolonas investigadas, sin existir diferencia estadística significativa entre los grupos tratados y a las dosis utilizadas, en comparación con aves enfermas que no se tratarón.

En un estudio realizado por Scheer (39), menciona que la enrofloxacin muestra una alta actividad antimicrobiana en contra de *Salmonella enteritidis* incluso disminuyendo la

transmisión vertical, algo importante en gallina de postura comercial y reproductoras.

En este estudio la invasión de órganos por *Salmonella gallinarum* en aves sobrevivientes a los 10 días post inoculación disminuyó considerablemente en las aves tratadas sin embargo no se logró disminuir totalmente el número de aves portadoras. Goren reportó la eliminación completa de el estado de portador de aves inoculadas con *Salmonella enteritidis* y tratadas con enrofloxacin y microflora intestinal. (19)

COMENTARIOS

El uso de nicotinato de norfloxacin y de otras fluoroquinolonas en la avicultura comercial pueden considerarse como una herramienta útil en el tratamiento de la T A en pollo de engorda, en lugar de la erradicación. Sin embargo, se recomienda realizar estudios económicos para conocer el balance en costos de producción e índices productivos de parvadas afectadas con T A y medicadas con fluoroquinolonas en comparación con parvadas infectadas y tratadas con otros productos.

LITERATURA CITADA

- 1.- Anandon, A., Martinez-Larrañaga, M. R., Diaz., M. J., Velez., C. and Bringas, P.: Pharmacokinetics and residue studies of quinolone compounds and olaquinox in poultry. *Ann. Rech. Vet.*, 21:137-144(1990)
- 2.-Andrews, W. H., Poelma, P. L., Wilson C. R. and Romero, A.: Isolation and identification of Salmonella. in: *Bacteriological Analytical and Manual*, 5th ed Association of official Analytical Chemist, Washington D.C., 1-29 1978.
- 3.-. *Animal and plant Health Inspection service* The National poultry improvement plan and Auxiliary provisions. USDA, , Beltsville, M. D.(1985).
- 4.-Bauditz R: Results of clinical studies with Baytril. *Vet. med. Rev.* 2: 90-99 (1987)
- 5.-Bergan, T.: Quinolones in: *Antimicrobial Agents Annual 2*. Edited by Peterson, P. K., Verhoef. J., 169-183. Elsevier, Amsterdam, Holland.(1987).
- 6.-Chamberland, S., Bayer S. A., Schollardt, T., Wong, and Bryan, L. E.: Characterization of mechanisms of quinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Strains isolated in vitro and in vivo during experimental endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33: 624-634
- 7.-Chappel. L. R.: Química y Farmacodinamia de Danofloxacin En: Memorias de un simposio sobre Advocin Terapia antibacteriana de la enfermedad respiratoria bovina. Pfizer. San Salvador.(1990).

- 8.-Christ, W., Lehnert, T. and Ulbrich, B.: Specific toxicologic aspects of the quinolones. *Rev. Infect. Dis.*, 10 (suppl. 1): 141s-146s (1988)
- 9.-Cloud, O. E.: Perforation with peritonitis from *Shigella gallinarum* (Var. Duisburg). *Med. Bull Veterans Adm.*, 19: 335-336, (1943).
- 10.-Cornett, J. B., Wagner, R. B., Dolson, R. A. Wentland, M.P. and Bailey, D.M.: In vitro and in vivo antibacterial activities of the fluoroquinolone win 49375 (Amifloxacin). *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 33: 131-135 (1989)
- 11.-Cozarelli, N. R.: DNA gyrase and supercoiling of DNA. *Science*, 207:953-960(1981)
- 12.-Crumplin, G. C. and Smith, J. T.: Nalidixic Acid: An bacterial paradox. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 8: 251-261 (1975).
- 13.-Crumplin, G. C., Kenwright, P. and Hirst, T.: Investigation into mechanism of action of the antibacterial agent norfloxacin, *J. Antimicrob. Agents. Chemother*, 8:251-261 (1984)
- 14.-Davindsohn, I.: Bernard, J. Diagnóstico clínico por el laboratorio. 6a edición. *Salvat editores* (1990)
- 15.-Drlinca, K.: Biology of bacterial desoxirribonucleic acid topoisomerases. *Microb. Rev.*, 48: 273-289(1984)
- 16.-Earnshaw, J.J.: mechanism of resistance to quinolones and clinical perspectives. *J. Antimicrob. Chemoter.*, 23: 475 (1989).

- 17.-Endtz, H. Ph., Ruijs, G. S. Klingerren Van, B., Janser, W. H., Reyden Vand der, T. and Mounton, R. P.: Quinolone resitansce in *Campylobacter* isolated from man and poultry followig the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J. Antimicrob. Chemother.*, 27: 199-208(1991).
- 18.-Georgopapadaku, N. H., Dix, B. A. , Angerhn, P., Wick, A. and Olson, G. L.: Monocyclic and ttricyclic analogues of quinolones: Mechanism of action. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 31: 614-616(1987).
- 19.- Goren E., : Combinación de la aplicación de medicamentos y microflora intestinal como una herramienta en el tratamiento de las infecciones por *Salmonella enteritidis* en aves. Curso de actualización sobre el control y prevención de la infección de por *Salmonella enteritidis*. ANECA.(1994).
- 20.- Gottz, T. D., Barret, J. F. and Sutcliffe, J. A.: Inhibitory efects of quinolone antibacterial agents on eucaryotic topoisomerasas and related test systems. *Antimicrob. Agents. Chemoter.*, 34: 8-12 (1990).
- 21.-Hallet, P. and Maxwell, A.: Novel quinolone resistance mutations of the *E. coli* DNA gyrase, a protein: Enzimatic analysis of the mutant proteins. *Antimicro. Agents Chemother.* 35: 335-340 (1991).
- 22.-Holmes, B., Brodgen, R.N. and Richards, D. M.: Norfloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic propertis and therapeutic use. *Drugs*, 30:482-513(1985)

- 23.-Hooper, D. C. and Wolfson, J. S.: Fluoroquinolone antibacterial agents. *New. Engl. J. Med.* 324:384-394 (1991).
- 24.-Hooper, D. C. and Wolfson, J. S.: Mode of action of the quinolone antimicrobial agents. Review of Recent information. *Rev. Infect. Dis.* 11:902-911(1989).
- 25.-Innoue, S.J., Yamagishi, S., Nakamura, S., Furutani, Y. and Shimiizu, M.: Novel nalidixic acid-resistance mutations relating to DNA gyrase activity. In: Drug resistance in bacteria. Edited by: Mitsuhashi. S., 411-414 Thieme Stratton, New york, (1982).
- 26.-Janknegt. R. and Hekster, Y. A.: Developments in quinolones, bacteriology, Pharmacokinetics and initial clinical experience of several investigational quinolone derivaties. *Pharm. Weekbl.* 11 :13-33 (1989).
- 27.-Jawetz E. Melnick J. L. and Adelberg E. A. *Microbiología Médica*, 11a edición, *El manual moderno*, México, D.F.(1985).
- 28.-Johnson, J. and Reid, W. M. : Anticoccidial: Lesion Scoring Techniques in battery and floorpen, experiments with chickens. *Exp. Parasitology* 28:30-36.(1970).
- 29.- Kaura Y.K., Jagjit Singh.: *Salmonella gallinarum* Var. *duisgurg* : An amerging biotype causing heavy mortality in poultry birds in northern India ,Haryana Agricultural University , Hisar, Haryana. *Indian Journal of animal Sciences* 60 (2): 127-130, February (1990).
- 30.- Komarov, A. : Fowl typhoid in baby chicks. *Vet. Rec.*, 12: 1455-1457 (1932).

- 31.-Krueger, J. H. and Walker, G.C.: Groel and Dnak.: Genes of E. coli are induced by UV irradiation and acid nalidixic in an htpR+ dependent Fashion. *proc. natl. Acad sci.*, 81:1499-1503(1984).
- 32.-López A., J., Barajas, R. J. A.: Manual de laboratorio para bacteriología y Micología veterinarias. Departamento de bacteriología. F.M.V.Z., U.N.A.M., México. (1991).
- 33.- Mitchel, D.F.: Incidence and control of poultry diseases in Central and South America, *Preventive veterinary medicine 2* : 269-276 (1984).
- 34.- Padron N.M. : Control de tifoidea aviar en aves reproductoras pesadas. *Avicultura Profesional 5*: Numero 1 7-10.(1987).
- 35.-Piddock, L. J. V., Griggs, D. J., Hali, M. C., Jin Y. F.: Ciprofloxacin resistance in clinical isolated of Salmonella typhimurium obtained from two patients. *Antimicrob. Agents. Res. Group. Dep. infect. Univ. Birmingham 37*: No 4, 662-666 (1993)
- 36.- Pomeroy B.S., and Nagaraja. K.V.: Fowl typhoid. In: Diseases of poultry. Edited by Calnek, B.W., Barnes, H.J. Eard, C.W., Raid, W.M. and Yoder, H.W. 9th Ed. *Iowa State University Press*, Ames, Iowa, USA. 87-98 1991
- 37.-Popp, L.: Fowl typhoid Organisms as the cause of gastroenteritis in man. *J. Am. Vet. Med. Asoc. 111*: 314 (Abstr). (1974)

- 38.-Prescott, J.E. and Yieldin, K.M.: In vitro susceptibility of selected veterinary bacterial pathogens to ciprofloxacin and norfloxacin. *Can. J. Vet.*, 54: 195-197 (1990).
- 39.-Scheer, M.: concentrations of active ingredient in serum and tissues after oral and parenteral administration of Baytril, *Med. Rev.*, 20: 104-118 (1987).
- 40.-Scheer, M.: Estudio sobre la actividad bacteriana de Baytril En: Baytril. Bayer de México, D.F., 1987 (Manual técnico).
- 41.-Shen L. L., Kohlbrenner, W. E., Weigl. D. and Baranowski, J.: Mechanism of quinolone inhibition of DNA gyrase. *J. Biology Chem.*, 264: 2973-2978 (1989).
- 42.-Shen L. L., Baranowski, J. and Pernet, A. G.: Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials: Specificity and cooperativity of drug binding to DNA. *Biochemistry*. 28:3 (1990)
- 43.-Shen. L. L., Mitscher, L.A., Sharma, P. N., O'Donell, T. J., Chu D. W. T., Copper C., S., Rosen, T. and Pernet A. G.: Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials: A cooperative drug-DNA binding model. *Biochemistry*, 28: 3886-3894 (1989)
- 44.-Siporin, C.: The evolution of fluorinated quinolone: Pharmacology, microbiological activity, clinical uses, and toxicities. *Ann. Rev. Microbiol.*, 42:601-627(1989).

- 45.-Specht, T. E. and Frederick, G.: Quinolone induced arthropathy in immature equidae. *J. Am. Vet. med. Ass.*, 198: 516-517 (1991).
- 46.-Wolfson, J.S. and Hooper, D.C.: Fluoroquinolone antimicrobial agents. *J. Clin. Microbiol.*, 2: 378-424 (1989)
- 47.-Wolfson, J. S. And Hooper, D. C.: Bacterial resistance to quinolones: Mechanisms and clinical importance. *Rev. Infect. Dis.*, 11: 960-968(1989).
- 48.-Wolfson, J. S. and Murray. B. E.: Value of new quinolones in the treatment and prophylaxis of infectious diseases, *Eur. J. Clin. Microbiol. infect.*, 8: 1071-1074 (1989).
- 49.- Ziprin, R. L. Corrier, R. L. and Elisaalde, M. H. : Maturation of rsistance to Salmonellosis in newly hatched chicks: Inhibition by cycloporine. *Poul. Sci.*, 68 : 1637-1642 (1989).

CUADRO 1. PESOS CORPORALES DE POLLOS DE ENGORDA INOCULADOS CON *Salmonella gallinarum* Y TRATADOS CON 5 FLUOROQUINOLONAS COMERCIALES DURANTE 4 DÍAS .

DIAS	TESTIGO (-)	TESTIGO (+)	TRATAMIENTO 1	TRATAMIENTO 2-A	TRATAMIENTO 2-B	TRATAMIENTO 3	TRATAMIENTO 4	TRATAMIENTO 5
1	42.9±2.8 a	42.9±3.5 a	44.3±3.6 a	42.8±2.9 a	44.5±3.3 a	43.0±3.4 a	42.8±3.2 a	43.8±3.8 a
2	55.4±3.7 a	46.6±7.5 ab	63.5±6.9 ab	48.7±8.3 ab	53.1±7.5 ab	50.0±7.9 ab	53.3±7.6 ab	54.1±7.4 ab
3	65.8±6.0 a	68.7±10.3 bc	65.4±6.8 a	67.7±17.7 c	63.9±10.0 bc	57.6±9.9 c	63.5±10.4 ab	62.6±11.1 abc
4	76.9±8.6 a	69.8±13.8 ab	77.1±7.9 a	70.6±14.1 ab	75.2±12.9 ab	71.9±11.9 ab	76±11.6 ab	75.1±14.8 ab
6	93.1±12.3 a	84.6±12.5 ab	91.6±12.3 a	82.3±16.5 b	85.5±15.6 ab	86.2±12.9 ab	89.3±16.5 ab	88.9±16.8 ab
6	117.9±16.6 a	90.4±5.2 c	101.3±13.2b c	93.8±16.8 bc	84.3±18.2 bc	92.4±19.2 bc	97.7±18.4 bc	99.1±19.4 bc
7	129.3±16.3 a	100.1±45.3 c	113.7±14.6 b	97.8±26.9 c	106.1±16.9 bc	102.6±16.6 bc	106.5±21.6 bc	108.7±16.6 bc
8	144.6±18.6 a	98.6±18.0 c	126.5±17.5 b	117.0±15.2 bc	116.3±22.0 bc	118.3±17.9 bc	118.6±23.6 bc	119.9±16.1 bc
9	165.5±21.9 a	115.3±20.1 c	143.4±20.9 b	124.6±19.3 bc	127.6±26.8 bc	126.5±21.2 bc	133.2±23.4 bc	132.2±23.4 bc
11	194.1±24.8 a	120.9±32.5 c	165.7±31.5 b	114.8±29.3 bc	148.2±29.0 bc	144.3±25.3 bc	148.8±32.4 bc	150.1±32.8 bc

TRATAMIENTOS CON LA MISMA LETRA NO TINIENEN DIFERENCIAS ESTADISTICAS SIGNIFICATIVAS (P<0.05)

CUADRO 2.- PORCENTAJE DE MORTALIDAD Y AISLAMIENTOS CAUSADOS POR LA INOCULACION ORAL DE UNA DOSIS LETAL 80 % (10⁶ UFC/ml) DE Salmonella gallinarum EN POLLOS DE ENGORDA AL DIA DE EDAD TRATADAS CON FLUOROQUINOLONAS COMERCIALES (31 AVES POR GRUPO).

TRATAMIENTO	MORTALIDAD DIARIA										% DE MORTALIDAD	% DE AISLAMIENTOS
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
TESTIGO (-)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TESTIGO (+)	0	0	0	3	0	1	11	8	1	3	87.1	88.8
TRATAMIENTO 1	0	0	0	0	0	2	9	4	1	1	54.8**	100
TRATAMIENTO 2-A	0	0	0	0	0	3	5	4	3	0	49.4**	100
TRATAMIENTO 2-B	0	0	0	1	1	3	8	3	0	4	64.5*	100
TRATAMIENTO 3	0	0	0	0	0	5	1	6	1	4	54.8**	100
TRATAMIENTO 4	0	0	0	0	0	2	8	5	2	2	61.3**	94.7
TRATAMIENTO 5	0	0	0	0	0	1	5	8	3	3	64.5*	100

* —DIFERENCIA ESTADISTICA CON EL GRUPO CONTROL POSITIVO(P< 0.005)

** —DIFERENCIA ESTADISTICA CON EL GRUPO CONTROL POSITIVO(P<0.001)

**CUADRO 3.- INVASION DE ORGANOS POR Salmonella gallinarum EN AVES
SOBREVIVIENTES A LOS 10 DIAS post inoculacion.**

TRATAMIENTOS	ORGANOS	TONSILAS CECALES.
	BAZO E HIGADO	
	NUMERO — %	NUMERO — %
TESTIGO (-)	0/31— 0.00	0/31—0.00
TESTIGO (+)	3/4.— 75	4/4—100
TRATAMIENTO 1	2/14—14.2 **	5/14—35 *
TRATAMIENTO 2-A	3/16—18.7 *	7/16—43.7 *
TRATAMIENTO 2-B	2/11—18.1 *	4/11—36.3 *
TRATAMIENTO 3	2/14—14.2 **	6/14—42.8 *
TRATAMIENTO 4	2/12—16.6 *	4/12—33 *
TRATAMIENTO 5	2/11—14.2 **	4/11—36.3 *

*DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA (P<0..05)

** DIFERENCIA ESTADISTICA SIGNIFICATIVA(P<0.025)

CUADRO 4.- VALORES PROMEDIO DE LESIONES MACROSCOPICAS PRESENTADOS EN LOS ORGANOS, CAUSADA POR UNA DOSIS LETAL 80% (10⁶ UFC/ ml) Salmonella gallinarum EN POLLOS DE ENGORDA SOBREVIVIENTES TRATADOS CON FLUOROQUINOLONAS COMERCIALES A LOS 10 DIAS POST INOCULACION.

TRATAMIENTO	HIGADO	BAZO	RIÑON	OJO	INTESTINO
TESTIGO (-)	0	0	0	0	0
TESTIGO (+)	2.5	1.2	1.4	1.4	1.3
TRATAMIENTO 1	0.3	0.14	0.43	0.21	0.65
TRATAMIENTO 2-A	0.4	0.25	0.44	0.00	0.06
TRATAMIENTO 2-B	1.1	0.36	0.45	0.09	0.09
TRATAMIENTO 3	0.9	0.35	0.5	0.07	0.00
TRATAMIENTO 4	0.8	0.25	0.83	0.00	0.74
TRATAMIENTO 5	0.7	0.64	0.34	0.09	0.00

CUADRO 5.- SISTEMA UTILIZADO PARA EVALUAR EL GRADO DE LESION EN ORGANOS (28).

HIGADO:

- 0 - SIN LESION VISIBLE
- 1 - HEPATOMEGALIA
- 2 - HEPATOMEGALIA CON MARCADA CONGESTION E INCREMENTO DE LA FRIABILIDAD.
- 3 - HEPATOMEGALIA CON MARCADA CONGESTION E INCREMENTO DE LA FRIABILIDAD, HEMORRAGIAS PETEQUIALES, EXTENSAS AREAS DE NECROSIS Y AUMENTO DE LA VESICULA BILIAR.

BAZO:

- 0 - SIN LESION VISIBLE.
- 1 - ESPLENOMEGALIA Y CONGESTION.
- 2 - ESPLENOMEGALIA, CONGESTION Y EXTENSAS AREAS DE NECROSIS.

RIÑON:

- 0 - SIN LESION VISIBLE
- 1 - NEFROMEGALIA Y CONGESTION.
- 2 - NEFROMEGALIA, CONGESTION Y EXTENSAS AREAS DE NECROSIS, HEMORRAGIAS PETEQUIALES Y ENGROSAMIENTO DE URETERES CON URATOS.

OJOS:

- 0 - SIN LESION VISIBLE.
- 1 - OPACIDAD DE CORNEA.
- 2 - MATERIAL CASEOSO CUBRIENDO LA RETINA.
- 3 - TUMEFACCION, HIPOPION Y PANOFTALMITIS.

INTESTINO:

- 0 - SIN LESION VISIBLE.
- 1 - INFLAMACION MODERADA.
- 2 - ULCERACION DE LA MUCOSA CECAL Y DUODENO.

ESTRUCTURA QUIMICA BASICA DE LAS QUINOLONAS

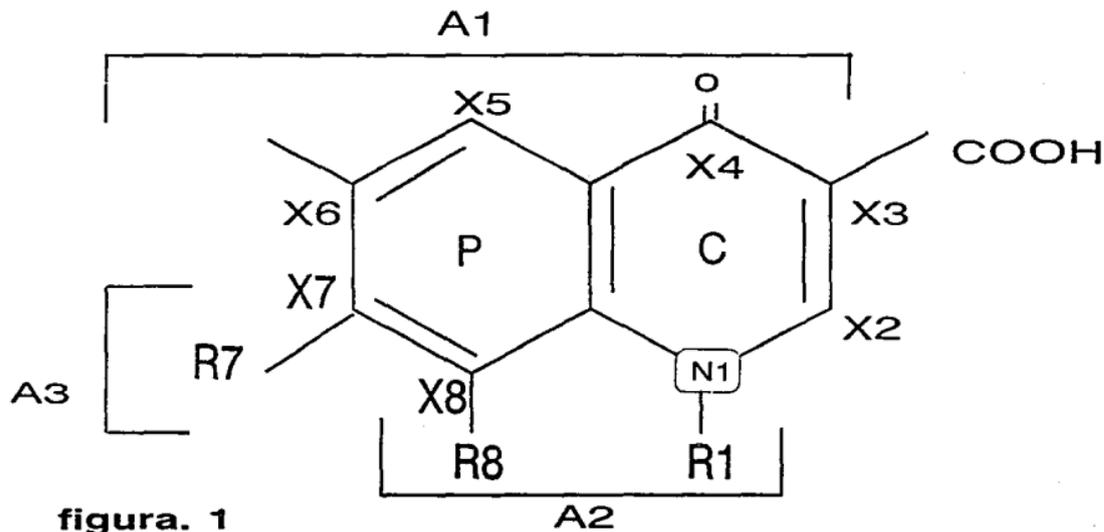
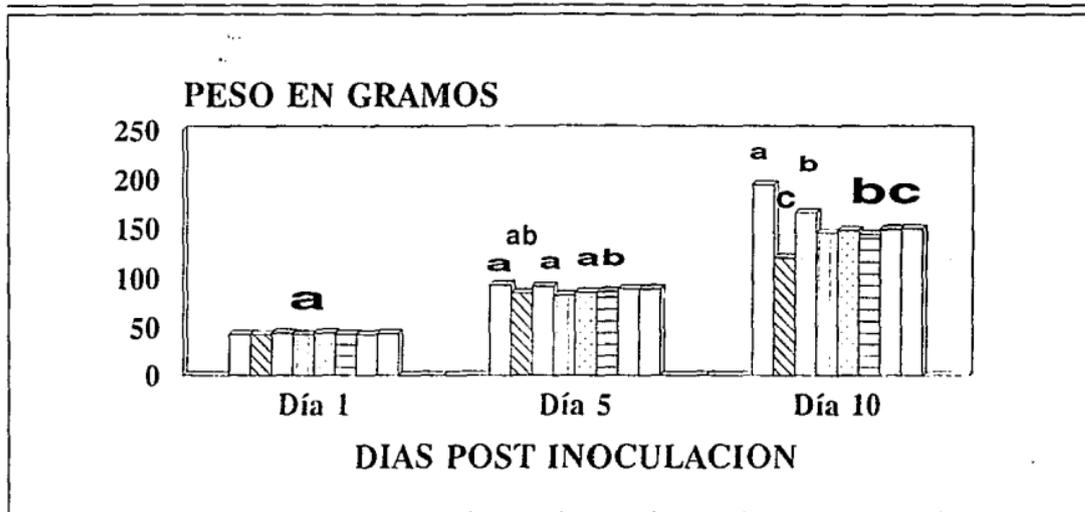


figura. 1

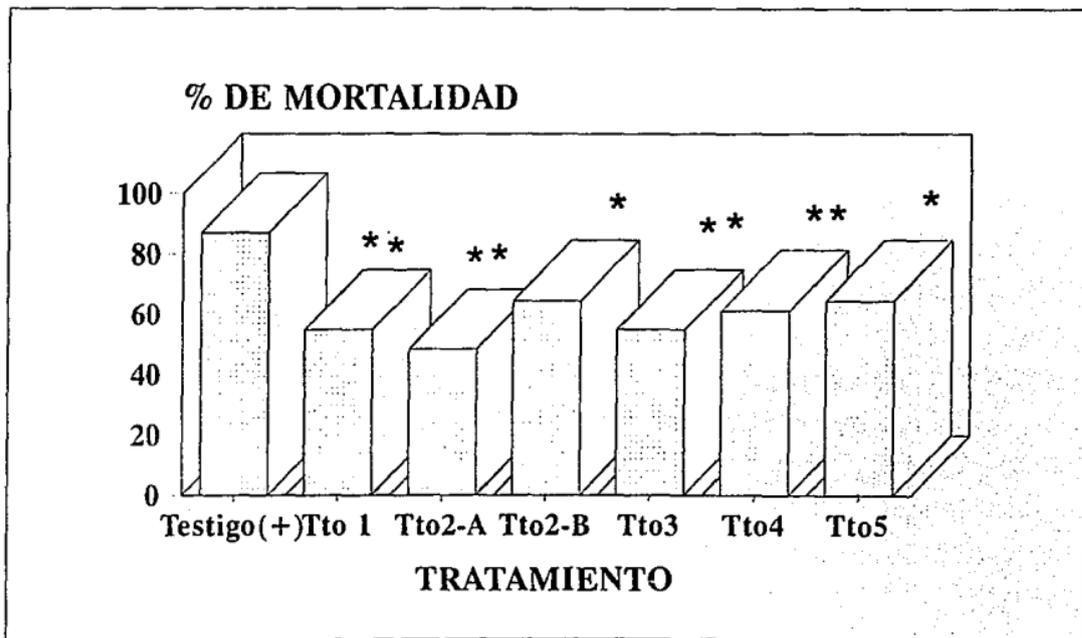
FIGURA 2.- EFECTO DEL TRATAMIENTO CON 5 FLUOROQUINOLONAS SOBRE PESOS CORPORALES DE AVES INOCULADAS



- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Testigo (-) | <input checked="" type="checkbox"/> Testigo (+) | <input type="checkbox"/> Nicot. Norfloxacin |
| <input checked="" type="checkbox"/> Norfloxacin (10mg) | <input checked="" type="checkbox"/> Norfloxacin (14mg) | <input checked="" type="checkbox"/> Ciprofloxacin |
| <input type="checkbox"/> Enrofloxacin | <input type="checkbox"/> Sarafloxacin | |

Tratamientos con la misma letra no son estadísticamente diferentes $P < 0.05$

**FIGURA 3.- EFECTO DEL TRATAMIENTO CON
5 FLUOROQUINOLONAS SOBRE LA MORTALIDAD A LOS
10 DIAS POST INOCULACION**



* P < 0.005 ; ** P < 0.001

n= 31

Tto1:N.de Norflo.Tto2-A:Norflo(10 mg).Tto2-B:Norflo(14mg).Tto3:Cipro.Tto4:Enro.Tto5:Sara.

FIGURA 4.- EFECTO DEL TRATAMIENTO CON 5 FLUOROQUINOLONAS SOBRE LA MORTALIDAD POR ETAPAS

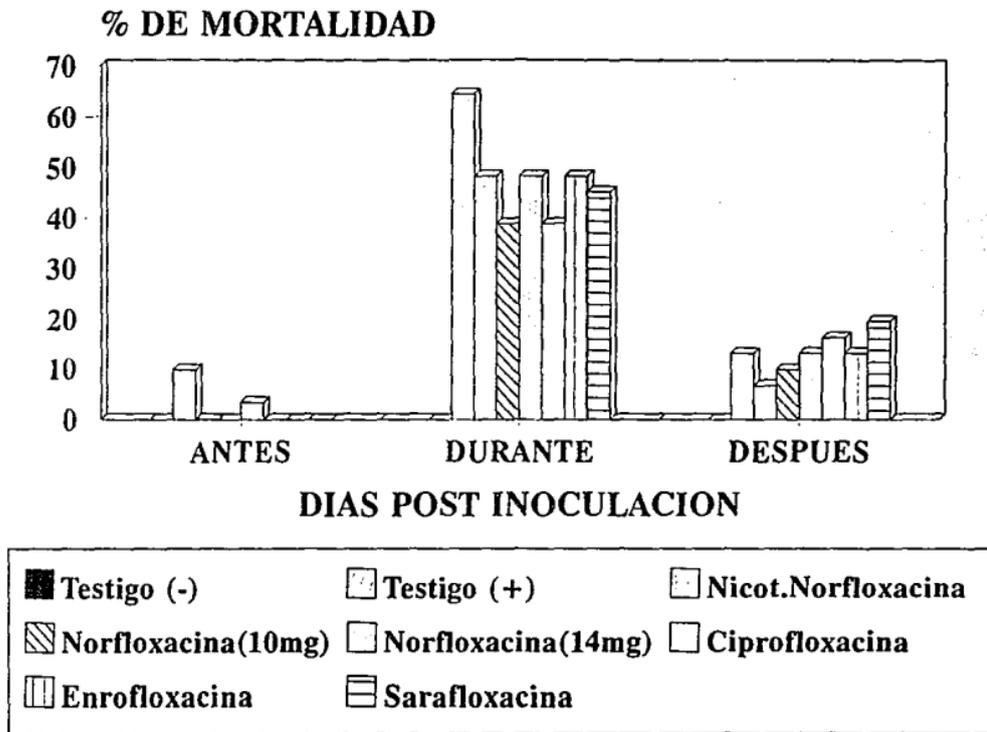
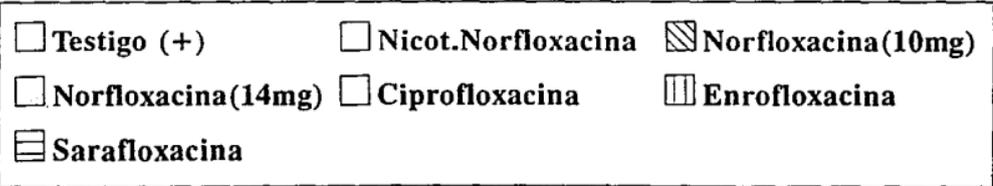
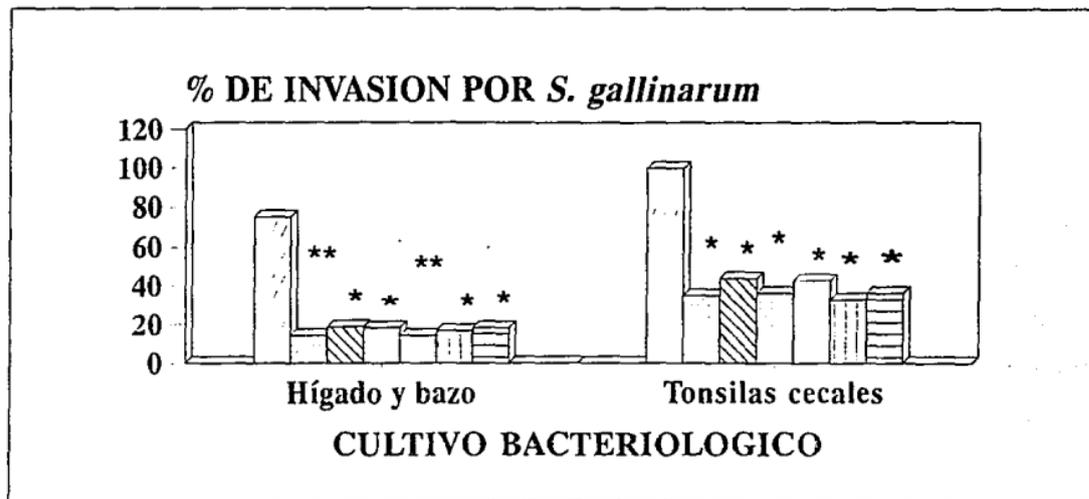


FIGURA 5. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON 5 FLUOROQUINOLONAS SOBRE EL CULTIVO BACTERIOLOGICO DE LAS AVES SOBREVIVIENTES



* P < 0.05 ; ** P < 0.025