

FLUOROQUINOLONAS EN REPTILES

Ana Paula Prados, Casilda Rodríguez y Samanta Waxman

La terapéutica en reptiles se ha convertido estos últimos años en un importante desafío en la Clínica Veterinaria. Las patologías en estas especies frecuentemente pasan desapercibidas debido a la capacidad que poseen estos animales de enmascarar los síntomas y/o a la dificultad que existe para que los dueños sean capaces de reconocer que el animal está enfermo, de manera que es muy frecuente que cuando llegan a la Clínica el proceso se encuentre en un estado muy avanzado.

Muchas de las patologías que afectan a los reptiles están relacionadas con un manejo inadecuado, recogiendo factores tanto relacionados con el hábitat, como la alimentación o el estrés. Los reptiles suelen soportar malas condiciones de manejo durante un largo periodo antes de manifestar los síntomas. Por ello, en muchas circunstancias, nos encontramos con patologías complejas donde las infecciones bacterianas representan un gran problema.

Las enfermedades infecciosas son una importante causa de morbilidad y mortalidad en reptiles en cautividad. Aunque existen un gran número de patógenos que pueden afectarles tanto de forma primaria como secundaria, lo más común son las infecciones causadas por microorganismos Gram negativos. Predominando especies como *Aeromonas hydrophila*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella arizonae*. La proliferación de estas bacterias se suele producir en condiciones de inmunodepresión, por selección de microorganismos patógenos resistentes y/o tras un proceso vírico (Rosenthal y Mader, 1996; Jacobson, 2000). La terapia antimicrobiana representa un pilar esencial en el manejo médico de reptiles afectados por patologías bacterianas o fúngicas; por lo que vamos a destacar muy brevemente algunas de las situaciones más comunes en estas especies, para centrarnos a continuación en las fluoroquinolonas, un grupo farmacológico extensamente usado en veterinaria y sobre el que existe un amplio conocimiento en especies tradicionales; sin embargo, se dispone de escasa información en reptiles. Su utilización clínica en estas especies se ha producido, en muchas ocasiones, de forma empírica o por extrapolación de otras especies (lineal o alométrica), esto ha originado muchas veces fallos terapéuticos o aparición de efectos indeseables, debidos a subdosificación en algunos casos y sobredosificación en otros, lo cual se atribuye posiblemente a que los reptiles forman parte de uno de los grupos más heterogéneos dentro de los vertebrados, por lo que no es adecuado el uso de una única ecuación alométrica que pueda ser aplicable a todos los animales de esta clase. (Jacobson *et al.* 1996; Jacobson, 2000). El objetivo de este trabajo ha sido revisar la información cinética que se dispone en la actualidad sobre las dos fluoroquinolonas de uso más extendido en veterinaria, la enrofloxacin (EFX) y la marbofloxacin (MFX), y su uso en distintas especies de reptiles.

USO DE ANTIMICROBIANOS EN REPTILES

Dentro de las patologías infecciosas que afectan a los reptiles, destacan los procesos sépticos que se originan fundamentalmente a consecuencia de malas condiciones de manejo y estrés. Los patógenos aislados con mayor frecuencia son: *Salmonella* spp., *Pseudomonas* spp., *Citrobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Micrococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Providencia rettgeri*, *Mycoplasma* spp y *Chlamydia/Chlamydophila* spp (Young *et al.* 1997, Wellehan *et al.* 2004, Helmick *et al.* 2004, Martelli *et al.* 2009, Coke *et al.* 2006).

Otra problemática que puede hacer necesario el uso de quimioterápicos en reptiles son los procesos respiratorios. La mayoría de las bacterias aisladas en reptiles que sufren neumonía son bacilos aeróbicos Gram-negativos. En los reptiles en los que se observa que la patología

curso con disnea, se deben evaluar las condiciones de manejo, posibilidad de traumatismos, procesos víricos, fúngicos o parasitarios y la presencia de infecciones bacterianas producidas por patógenos como *Mycoplasma* spp y *Chlamydia/Chlamydophila* spp; y además, causas extra respiratorias como distocias, absesos, tumores,... La enfermedad renal en estos animales también puede estar causada por agentes infecciosos.

Las quemaduras en reptiles en cautividad son típicas de un manejo inadecuado de las fuentes de calor del hábitat en el que se mantiene al animal. Dentro de la terapia recomendada un punto clave es la administración sistémica de antibióticos sumados a la aplicación tópica de pomadas con sulfadiazina argéntica.

FLUOROQUINOLONAS

Las fluoroquinolonas son antimicrobianos extensamente utilizados en medicina veterinaria debido a que presentan excelentes características farmacodinámicas y farmacocinéticas dentro de las cuales se incluyen: una rápida actividad bactericida, amplio espectro, baja incidencia de efectos adversos, buena biodisponibilidad oral, amplio volumen de distribución, baja unión a proteínas plasmáticas y bajas concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para patógenos de interés. Estas características han sido ampliamente estudiadas en mamíferos y en aves (Idowu *et al.* 2010, Garcia-Montijano *et al.* 2010, De Lucas *et al.* 2008, González *et al.* 2007, Dimitrova *et al.* 2007, Walker *et al.* 2006, Garcia-Montijano *et al.* 2006, De Lucas *et al.* 2005, Albarellos *et al.* 2004, De Lucas *et al.* 2004, Harrenstien *et al.* 2000, Kwasi Bugyei *et al.* 1999); sin embargo, la información es más escasa para los reptiles.

Mecanismo de acción y características de la actividad antimicrobiana

El mecanismo de acción de estos antimicrobianos consiste en la inhibición de la actividad de la enzima bacteriana ADN girasa, una topoisomerasa de tipo II, encargada de disminuir la tensión en la cadena de ADN durante la replicación del mismo. Como consecuencia de su inhibición se produce una rápida muerte bacteriana. La actividad antibacteriana de las fluoroquinolonas demostró ser bifásica, es decir, que durante la primera fase la proporción de muerte bacteriana aumenta a medida que se incrementa la concentración plasmática del antimicrobiano por encima de la CIM del patógeno hasta una concentración óptima y luego disminuye frente a concentraciones mayores. Dado que la mayoría de los reptiles tienen comprometido el sistema inmunitario, las FQ, por su efecto bactericida, representan una interesante alternativa terapéutica.

Se ha establecido que para antimicrobianos concentración dependiente, como las fluoroquinolonas, las relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD) concentración máxima/CIM ≥ 10 y área bajo la curva/CIM ≥ 125 predicen su eficacia clínica y limitan la aparición de cepas bacterianas resistentes (Walker *et al.* 2006, Martínez *et al.* 2006). Aunque se debe tener en consideración que son índices establecidos en el peor escenario posible y frente a animales inmunodeprimidos.

Su espectro de actividad incluye principalmente a bacterias aerobias Gram negativas como *Enterobacteriaceae* y menor actividad frente a Gram positivas aerobias. También demostraron ser efectivas frente a otros patógenos como *Chlamydias*, *Rickettsias*, *Micobacterias* y *Mycoplasmas* (Walker *et al.* 2006, Martínez *et al.* 2006, Papich *et al.* 2003). Las bacterias aisladas de distintas especies de animales generalmente presentan una CIM para fluoroquinolonas $\geq 0.125 \mu\text{g/ml}$ excepto *Pseudomonas aeruginosa* la cual puede alcanzar valores de 1-2 $\mu\text{g/ml}$ (Walker *et al.* 2006, Meunier *et al.* 2004, Young *et al.* 1997).

Comportamiento farmacocinético de la enrofloxacin y la marbofloxacin en reptiles.

La EFX y la MFX son fluoroquinolonas de segunda generación de uso en medicina veterinaria exclusivamente. La EFX es parcialmente metabolizada en la mayoría de las especies a ciprofloxacina, metabolito con muy buena actividad bactericida, siendo frente a ciertos patógenos superior a la enrofloxacin.

La farmacocinética y los parámetros PK/PD de la EFX y la MFX han sido estudiados en algunos reptiles entre los cuales se han observado diferencias importantes. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos se muestran en las tablas 1 (EFX) y 2 (MFX).

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de la enrofloxacin administrada por vías IV, IM y PO a diferentes especies de reptiles

Parámetro	Especie	IV	IM	PO
C _{max} (µg/ml)	Cocodrilo de estuario* ¹			21.04 ± 3.17
	Caimán Americano* ²			0.5 ± 0.27
	Tortuga Marina Caguama* ³			4.1 ± 0.8
	Pitón Burmes juvenil* ⁴		1.66 ± 0.42	
T _{max} (h)	Cocodrilo de estuario* ¹			21.20 ± 7.03
	Caimán Americano* ²			55 ± 29
	Tortuga Marina Caguama* ³			20.0 ± 6.2
	Pitón Burmes juvenil* ⁴		5.75 ± 1.47	
AUC _{last} (µg/ml/h)	Cocodrilo de estuario* ¹	1327.01 ± 117.35		1015.45 ± 63.35
	Caimán Americano* ²	119.1 ± 43.34		37.37 ± 18.86
	Tortuga Marina Caguama* ³			77 ± 36
	Pitón Burmes juvenil* ⁴		22.17 ± 3.95	
T _{1/2e} (h)	Cocodrilo de estuario* ¹	40.48 ± 5.7		64.98 ± 21.14
	Caimán Americano* ²	21.05 ± 11.84		77.73 ± 4.84
	Tortuga Marina Caguama* ³			37.8 ± 12.6
	Pitón Burmes juvenil* ⁴		6.37	
Cl (l/h/kg)	Cocodrilo de estuario* ¹	0.024 ± 0.001		
	Caimán Americano* ²	0.047 ± 0.021		
MRT _{last} (h)	Cocodrilo de estuario* ¹	141.75 ± 17.25		34.47 ± 1.81
	Caimán Americano* ²	77.04 ± 21.0		139.58 ± 146.56
	Tortuga Marina Caguama* ³			68 ± 15

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de la marbofloxacin administrada por vías IV, IM y PO a diferentes especies de reptiles.

Parámetro	Especie	IV	IM	PO
C _{max} (µg/ml)	Tortuga Marina Caguama* ⁵		8.9 ± 2.28	11.66 ± 2.53
	Pitón Bola* ⁶			9.4 ± 2.2
T _{max} (h)	Tortuga Marina Caguama* ⁵		0.65 ± 0.15	15 ± 3
	Pitón Bola* ⁶			9.0 ± 3.3
AUC _{last} (µg/ml/h)	Tortuga Marina Caguama* ⁵	104.1 ± 13.08	74.38 ± 12.95	207.86 ± 86.04
	Pitón Bola* ⁶	235 ± 20		194 ± 50
T _{1/2} (h)	Tortuga Marina Caguama* ⁵	14.96 ± 3.36	19.02 ± 2.8	13.33
Cl (l/h/kg)	Tortuga Marina Caguama* ⁵	16.86 ± 2.38		
MRT _{last} (h)	Tortuga Marina Caguama* ⁵	4.04 ± 1.71	10.19 ± 0.2	22.59 ± 2.64

*¹ Martelli *et al.* 2009, *² Helmick *et al.* 2004, *³ Jacobson *et al.* 2005, *⁴ Young *et al.* 1997, *⁵ Marin *et al.* 2009, Lai *et al.* 2009, *⁶ Coke *et al.* 2006

Los resultados obtenidos en los diversos estudios cinéticos publicados indican la elevada dispersión en la respuesta dentro de las diferentes especies evaluadas. Como se puede apreciar

para la marbofloxacin existe una gran variabilidad en el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima, en la semivida de eliminación, que pueden oscilar entre 4 y 104h. así como en los valores de AUC y C_{max}. Se debe tener precaución a la hora de tener en cuenta alguno de estos resultados cinéticos; ya que algunos trabajos describen valores de AUC_{last} de 4,04 h para la marbofloxacin en tortugas, siendo el MRT_{inf} de 21,55h, de forma que la extrapolación supera el 20% admitido. Este hecho sugiere la dificultad en obtener un muestreo adecuado de concentraciones plasmáticas, que puede tener como repercusión más importante el obtener semividas de eliminación que no estén adecuadamente validadas.

Recomendaciones posológicas

El análisis de estos parámetros permitió concluir sobre algunas recomendaciones posológicas. En tortugas estrelladas de la India (*Geochelone elegans*) se determinó que una dosis de 5mg/kg de EFX administrada por vía intramuscular (IM) cada 12 horas sería efectiva para el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas spp.* y *Citrobacter spp.* y cada 24 horas si se tratara de patógenos más sensibles, o de 10 mg/kg cada 12h frente a *Mycoplasma spp.* (Raphael *et al.* 1994). En contraposición, tras el estudio en tortugas marinas Caguama (*Caretta caretta*), se recomiendan dosis de 20mg/kg de EFX por vía oral (PO) con una frecuencia no mayor a una vez por semana para el tratamiento de bacterias con CIM $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ (Jacobson *et al.* 2005). En esta misma especie también fue evaluada la MFX por distintas vías de administración, llegando a la conclusión de que 2mg/kg de este fármaco por vía intravenosa (IV), IM o PO una vez al día serían efectivos para patógenos con CIM $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ (Marin *et al.* 2009, Lai *et al.* 2009). La EFX administrada PO a razón de 5mg/kg a caimanes americanos (*Alligator mississippiensis*) no obtuvo concentraciones plasmáticas suficientes que garanticen eficacia antimicrobiana, por lo que deberían evaluarse dosis mayores PO o su administración IV cada 36 horas, esquema posológico que cumple con los parámetros PK/PD para bacterias con CIM $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ (Helmick *et al.* 2004). En otro estudio se administró una dosis única de 5mg/kg de EFX a cocodrilos de estuario (*Crocodylus porosus*) por vías IV, IM y PO, hallándose relaciones PK/PD efectivas para microorganismos con CIM $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ únicamente luego de la administración parenteral cada 72 horas, la absorción PO fue muy lenta por lo que se necesitarían más estudios para determinar un esquema posológico adecuado para esta vía (Martelli *et al.* 2009). En pitones burmeses juveniles (*Python molurus bivittatus*) la EFX demostró ser efectiva para el tratamiento de bacterias con CIM $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$ cuando se administran dosis de 5mg/kg IM cada 48 horas, para bacterias con menor sensibilidad como las *Pseudomonas spp.* debería considerarse administrar dosis de al menos 10mg/kg cada 48 horas (Young *et al.* 1997). La MFX fue evaluada en pitones bola (*Python regius*) y los resultados preliminares indican que una dosis de 10mg/kg cada 48 horas sería la adecuada en esta especie (Coke *et al.* 2006).

En quelonios se han utilizado distintas posologías para la enrofloxacin por vía IM, oscilando entre 5 y 10 mg/kg y en general con una temperatura ambiente que oscila entre los 25 y 30 °C (10mg/kg IM q24h a 27°C; 5mg/kg IM q24-48h entre 26-30°C y 5mg/kg IM q72h) (Bonner, 2000).

También se ha recomendado la combinación con DMSO para facilitar la penetración y aprovechar los efectos antiinflamatorios del DMSO, especialmente en abscesos a nivel óseo (11,5mg EFX/7.5 mL DMSO tópico cada 12-24h durante 21-28d).

Se pueden hacer irrigaciones nasales con EFX cada 24-48h para el tratamiento de infecciones respiratorias altas, usadas en combinación con la administración parenteral del fármaco (1-3 mL de una solución de 50 mg/250mL de agua estéril) (Bonner, 2000).

Consideraciones generales en la Terapia con fluoroquinolonas en reptiles

Existen características anatómo-fisiológicas y/o etológicas que pueden influir en la respuesta al tratamiento con fluoroquinolonas cuando estas son utilizadas en reptiles. A continuación vamos a abordar esos aspectos, junto con otros más generales que deben tenerse en consideración en la terapia con antimicrobianos.

Las vías de administración utilizadas en la mayoría de los casos son la SC y la IM. La mayoría de los autores no recomiendan la administración oral de forma habitual, sólo se indica en aquellos casos en los que la infección primaria se encuentre a nivel digestivo, no se pueda administrar mediante inyección o se deban tratar colectividades (Jacobson, 2000; Funk, 2000). Además se debe tener en cuenta que el tránsito digestivo puede ser muy variable entre especies, siendo más lento en las especies herbívoras al igual de lo que sucede en mamíferos, con las consiguientes repercusiones en la eficacia antimicrobiana y la emergencia de resistencias para fármacos concentración dependiente (Funk, 2000; McKellar et al, 2004).

En procesos graves, como sépsis, se recomienda la administración de antimicrobianos por vías intravenosa o intraósea ya que logran alcanzar rápidamente concentraciones plasmáticas efectivas. Aunque se debe tener en cuenta que algunos antibióticos pueden ver reducida su biodisponibilidad cuando se administran por vía intraósea debido a procesos de quelación. Un grupo que podría estar afectado por este problema es el de las fluoroquinolonas; aunque estudios previos han demostrado que la marbofloxacin en aves posee un comportamiento bioequivalente entre la administración intravenosa y la administración intraósea (García-Montijano et al., 200-), por lo que en principio, podría considerarse como una vía de administración alternativa a la intravenosa aunque no haya sido demostrado cinéticamente en reptiles. Sin embargo no podemos olvidar que es una vía que no está exenta de ciertos inconvenientes, entre los que destaca el dolor, las posibles complicaciones o la dificultad de mantenerse en el tiempo en grandes reptiles.

Es clave tener en cuenta la influencia de la temperatura del medio ambiente en el éxito terapéutico de las FQ, ya que de ella dependen factores claves como el sistema inmune y la evolución de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos (Johnson et al., 1997). Distintos estudios demuestran que existe un mayor aclaramiento y por tanto, menores niveles y menor tiempo de permanencia en sangre cuando se eleva la temperatura. Jacobson (2000) expresa como imperativo mantener la temperatura ambiente del reptil enfermo en condiciones óptimas. La mayoría de los autores están de acuerdo con Jacobson e informan que el estrés puede afectar al reptil enfermo, especialmente a ciertas especies, cuando no se encuentran a una temperatura adecuada, pero por otro lado Bonner (2000) recomienda en quelonios que sufren un proceso séptico, no elevar la temperatura por encima de la que existe en el medio ambiente hasta que los antibióticos y la fluidoterapia hayan tenido tiempo de empezar a actuar.

Existen ciertas situaciones en las que se produce una barrera que puede dificultar el paso de las FQ. La presencia de inflamación granulomatosa es común en reptiles afectados por un proceso infeccioso, hecho que podría limitar la penetración de las FQ dentro del foco infeccioso. También debemos tener en consideración la dificultad de acceso que se observa cuando se aplican antimicrobianos a nivel ocular para tratar procesos infecciosos localizados bajo la lente ocular, estructura específica de algunos reptiles como las serpientes, caracterizada por ser una membrana transparente formada a partir de la fusión de los dos párpados que aparentemente imposibilita la penetración de fármacos (Martín et al., 2004; Jacobson, 2000).

También se recomienda tener especial cuidado en los volúmenes a administrar de FQ evitando la administración SC o IM de fármacos que requieran grandes volúmenes por unidad de peso, especialmente si son irritantes, como sucede con la enrofloxacin. Se ha descrito en serpientes el desarrollo de focos necróticos tras la administración de volúmenes de

enrofloxacin mayores de 1 mL en el punto de inyección.

En reptiles existe la posibilidad de eliminación pre-sistémica por el sistema porta-renal, por lo que se recomienda la administración en la mitad craneal del animal. Aunque los estudios que evalúan esta influencia son muy escasos, destacamos los trabajos tanto cinéticos como anatómicos de Holz en el que estudia en tortugas su posible interferencia clínica. Los resultados obtenidos indican que la eliminación que puede originar este sistema no tiene relevancia clínica. Sin embargo, el efecto es bastante complejo debido a que existe una regulación de paso por el sistema porta-renal por una válvula que sufre una regulación vegetativa, y va a estar influenciada por procesos de estrés.

Reacciones Adversas

En ninguno de los trabajos anteriormente citados se observaron reacciones adversas de gravedad tras de la administración de fluoroquinolonas PO o IM. Un caimán americano (*Alligator mississippiensis*) presentó alteraciones neurológicas tras administración IV de EFX. En quelonios se ha descrito hiperexcitación, incoordinación y diarrea tras la administración de 5 mg/kg IM cada 24-48h (Diethelm, 2005).

En pitones burmeses (*Python molurus bivittatus*) se observó dolor en el sitio de inyección durante la administración IM de EFX, cuando la dosificación requiere la administración de volúmenes mayores a 1ml se recomienda inyectarlo en más de un punto de aplicación. Una posible complicación de la administración IM es la necrosis tisular, por lo que se recomienda tener un especial cuidado en evitar zonas donde se puedan afectar tejido nervioso ya que se ha descrito en quelonios parálisis del nervio radial de origen iatrogénico cuando se administra de forma repetida dentro del antebrazo (Wellehan y Gunkel, 2004); como así también la aparición de abscesos. La administración SC también produjo necrosis tisular y decoloración de la piel (Diethelm, 2005)

Estos efectos adversos reportados en reptiles concuerdan con los descritos en el resto de las especies en las que se han observado alteraciones del sistema nervioso central, como convulsiones, tras la administración de bolos IV o altas dosis de algunas fluoroquinolonas, irritación y dolor en el sitio de administración, baja incidencia de trastornos gastrointestinales (en aves es importante la anorexia y la regurgitación que produce la EFX cuando se administra PO), degeneración retiniana, y, en animales jóvenes de ciertas especies, alteraciones en los cartilagos de crecimiento.

Conclusión

Debido a las excelentes características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las fluoroquinolonas anteriormente descritas, como la posibilidad de administración por distintas vías y a intervalos prolongados y la baja incidencia de efectos adversos, este grupo de antimicrobianos representa una muy buena herramienta en la terapéutica de infecciones bacterianas en reptiles.

Referencias

- Albarellos G.A., Kreil V.E., Landoni M.F. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after single intravenous and repeat oral administration to cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2004, 27(3):155-162.
- Bonner BB. Chelonian therapeutics. *Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*. 2000 Jan;3(1):257-332
- Coke R.B., Isaza R., Koch D.E., Pellerin M.A., Hunter R.P. Preliminary single-dose pharmacokinetics of marbofloxacin in ball pythons (*Python regius*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2006, 37(1):6-10.
- De Lucas J.J., San Andrés M.I., González F., Froyman R., Rodríguez C. Pharmacokinetic behaviour of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after subcutaneous administration in cattle. *Vet Res Commun*, 2008, 32:275-279.
- De Lucas JJ, Rodríguez C, Waxman S, González F, Uriarte I, San Andrés MI. Pharmacokinetics of marbofloxacin after intravenous and intramuscular administration to ostriches. *Veterinary Journal*. 2005 Nov;170(3):364-8. Epub 2004 Sep

- De Lucas, J.J.; Rodríguez, C.; Waxman, S.; González, F.; Vicente, M.L.; San Andrés, M.I. Pharmacokinetics of enrofloxacin after single intravenous and intramuscular administration in young domestic ostrich (*Struthio camelus*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2004, 27:119-122.
- Dimitrova, D.J.; Lashev, L.D.; S.G. Yanev; Pandova B. Pharmacokinetics of enro?oxacin in turkeys. *Research in Veterinary Science* 2007, 82:392-397.
- García-Montijano M, Waxman S, Lucas JJ, Luaces I, Zalba J, González F, Andrés MI, Rodríguez C. The pharmacokinetic behaviour of marbofloxacin in Eurasian buzzards (*Buteo buteo*) after intraosseous administration. *Veterinary Journal*. 2006 May;171(3):551-5.
- García-Montijano M., Waxman S., De Lucas J.J., Luaces I., San Andrés M.D., Rodríguez C. Disposition of marbofloxacin in vulture (*Gyps fulvus*) after intravenous administration of a single dose. *Research in Veterinary Science* (2010), doi:10.1016/j.rvsc.2010.06.013
- González F, Rodríguez C, De Lucas JJ, Waxman S, San Andrés MD, Serres C, Nieto J, San Andrés MI. Pharmacokinetics of a single intravenous dose of marbofloxacin in adult donkeys. *Veterinary Record*. 2007 Jul 28;161(4):133-6
- Harrenstien, L.A.; Tell, L.A.; Vulliet, R.; Needham, M.; Brandt, C.M.; Brondos, A.; Stedman, B.; Kass, P.H. Disposition of Enro?oxacin in Red-tailed Hawks (*Buteo jamaicensis*) and Great Horned Owls (*Bubo virginianus*) after a Single Oral, Intramuscular, or Intravenous Dose. *Journal of Avian Medicine and Surgery* 2000, 14:228-236.
- Helmick K.E., Papich M.G., Vliet K.A., Bennett R.A., Jacobson E.R. Pharmacokinetics of enrofloxacin after single-dose oral and intravenous administration in the American alligator (*Alligator mississippiensis*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2004, 35(3):333-40.
- Idowu O.R., Peggins J.O., Cullison R., J. von Bredow. Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in lactating dairy cows and beef steers following intravenous administration of enrofloxacin. *Research in Veterinary Science*, 2010, 89:230-235
- Holz P, Barker IK, Crawshaw GJ, Dobson H The anatomy and perfusion of the renal portal system in the red-eared slider (*Trachemys scripta elegans*). *J Zoo Wildl Med*. 1997 Dec;28(4):378-85
- Holz P, Barker IK, Burger JP, Crawshaw GJ, Conlon PD. The effect of the renal portal system on pharmacokinetic parameters in the red-eared slider (*Trachemys scripta elegans*) *J Zoo Wildl Med*. 1997 Dec;28(4):386-93
- Jacobson E., Gronwall R., Maxwell L., Merrit K., Harman G. Plasma concentrations of enrofloxacin after single-dose oral administration in loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2005, 36(4):628-34.
- Jacobson E.R. Metabolic scaling of antibiotics in reptiles: Basis and limitations. *Zoo Biology*, 1996, 15:329-339.
- Jacobson E.R. Antimicrobial drug use in reptile. En: Prescott JF, Baggot JD, Walker RD (eds.) *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* 3rd edn. State University Press, Ames, 2000 pp 315-338
- Johnson JH, Jensen JM, Brumbaugh GW, Boothe DM. Amikacin pharmacokinetics and the effects of ambient temperature on the dosage regimen in ball pythons (*Python regius*). *J Zoo Wildl Med*. 1997 28(1):80-8
- Kwasi Bugyei., Black W.D, McEwen, S. Pharmacokinetics of Enrofloxacin Given by the Oral, Intravenous and Intramuscular Routes in Broiler Chickens. *Canadian journal of veterinary research* 1999; 63:193-200.
- Lai O.R., Marín P., Laricchiuta P., Marzano G., Crescenzo G., Escudero E. Pharmacokinetics of marbofloxacin in loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*) after single intravenous and intramuscular doses. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2009, 40(3):501-7.
- McKellar, Q.A., Sánchez Bruni, S.F., Jones, D.G. (2004) Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic*, 27: 503-514
- Marín P., Lai O.R., Laricchiuta P., Marzano G., Di Bello A., Cárceles C.M., Crescenzo G. Pharmacokinetics of marbofloxacin after a single oral dose to loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*). *Research in Veterinary Science*, 2009, 87:284-286.
- Martín, R., Marín P., González, J. Reptiles escamosos. Serpientes. En: *Atlas de Anatomía de Animales Exóticos*, Masson SA, Barcelona, España (2004) pp 147-161
- Martelli P., Lai O.R., Krishnasamy K., Langelet E., Marín P., Laricchiuta P., Crescenzo G. Pharmacokinetic behavior of enrofloxacin in estuarine crocodile (*Crocodylus porosus*) after single intravenous, intramuscular, and oral doses. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 2009, 40(4):696-704.
- Martinez M., McDermott P., Walker R. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. *The Veterinary Journal*, 2006, 172:10-28.
- Meunier D., Acar J.F., Martel J.L., Kroemer S., Valle M.A seven-year survey of susceptibility to marbofloxacin of pathogenic strains isolated from pets. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2004, 24:592-598.
- Papich, M.G., Riviere, J.E., 2001. Fluoroquinolone antimicrobial drugs. In: Adams HR. (Ed.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th ed., Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, pp. 898-917.
- Papich, M.G.; Riviere, J.E. Fluoroquinolonas. En: *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*, Adams, H.R., 2^a edición, Acribia S.A., Zaragoza, 2003, 961-980.
- Raphael B.L., Papich M., Cook R.A. Pharmacokinetics of enrofloxacin after a single intramuscular injection in Indian star tortoises (*Geochelone elegans*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 1994, 25:88-94.
- Walker R.D., Dowling P.M. Fluoroquinolones. En: Guiguere S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Fourth Edition. Backwell Publishing, 2006: 263-284.
- Wellehan J., Gunkel A. Emergent Diseases in Reptiles. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 2004, 13(3):160-174.
- Young L.A., Schumacher J., Papich M.G., Jacobson E.R. Disposition of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intramuscular injection in juvenile Burmese pythons (*Python molurus bivittatus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 1997, 28(1):71-9