

Edición en español de:
Laboratory Animals (1995) 29, 16-36

Laboratory Animals

THE INTERNATIONAL JOURNAL OF
LABORATORY ANIMAL SCIENCE AND WELFARE

Terapias antibióticas en animales de laboratorio

T. H. Morris

Departamento de Ciencias del Animal de Laboratorio, SmithKline Beecham Pharmaceuticals,
New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, Reino Unido

Este artículo ha sido traducido por: D^a Clara Martínez Nistal

Revisado por: Dr. José Luís Martín Barrasa

Coordinador: D. Jesús Martínez Palacio

Editado por:



Publicación patrocinada por:



Nuestro agradecimiento al Consejo de Dirección de *Laboratory Animals Ltd.* por el patrocinio y colaboración en esta traducción.

Terapias antibióticas en animales de laboratorio

T. H. Morris

Departamento de Ciencias del Animal de Laboratorio, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, Reino Unido

Resumen

En este artículo se presenta información sobre las terapias antibióticas en especies de laboratorio, prestando especial atención a roedores y conejos, y considerando los siguientes aspectos: interferencia de los antibióticos con el experimento, toxicidad de los antibióticos, vías de administración, efectos de la formulación en la biodisponibilidad, profilaxis antibiótica, uso de combinaciones antibióticas, mal uso de los antibióticos, regulaciones en el empleo de antibióticos para uso animal, fuentes de información sobre indicaciones y dosis de los antibióticos, extrapolación sobre las dosis desde otras especies.

Laboratory Animals 2009; 43: 311– 327. DOI: 10.1258/la.2009.0080098

El objetivo de este artículo es subrayar algunas cuestiones específicas y problemas que se derivan del uso de antibióticos en las especies comunes de laboratorio. Aunque los perros, gatos, caballos y otras especies domésticas se utilicen en la investigación, no se tratarán aquí, ya que existe una gran cantidad de información en el uso clínico de antibióticos para estas especies, muchos de estos antibióticos, están aprobados para su uso en estas especies por autoridades reguladoras, y porque se dispone de indicaciones específicas para su uso racional (National Office of Animal Health, (organización británica por el bienestar animal) 1992, VPD 1991).

Este artículo aborda principalmente a roedores y conejos, ya que son estos los que constituyen el 90% de los animales usados en investigación. No se dispone de referencias informativas uniformes sobre el uso racional de antibióticos comparables a las que hay disponibles para los animales de compañía y domésticos. Latt (1976) resume bien esta situación "... las dosis de agentes terapéuticos para animales de laboratorio están desperdigadas a través de las publicaciones científicas o son extrapoladas a partir de las dosis recomendadas para otras especies."

Otras especies no mamíferas también son utilizadas en pequeño número como animales de laboratorio, por ejemplo aves y poiquilothermos tales como reptiles, peces y anfibios, pero no se tratarán en el presente trabajo, ya que puede haber grandes diferencias farmacocinéticas. Puede encontrarse una introducción a las terapias antibióticas para éstas en textos especializados (BSAVA,

Jackobsen et al. 1991).

Se considerarán las siguientes áreas: interferencia de los antibióticos en el experimento, toxicidad de los antibióticos, vías de administración, efectos de la formulación sobre la biodisponibilidad, profilaxis antibiótica, uso de combinaciones antibióticas, mal uso de antibióticos, regulaciones en el uso de antibióticos en animales, fuentes de información sobre indicaciones y dosis de los antibióticos, extrapolación de la información sobre las dosis desde otras especies.

Interferencia de los antibióticos en estudios experimentales

Las infecciones bacterianas en animales empleados para estudios experimentales siempre son indeseables. Al nivel más básico, la morbilidad producida por una infección aumenta el malestar animal y varía los resultados. También pueden tener lugar otras interacciones más específicas, por ejemplo, estudios sobre patógenos intestinales o enfermedades entéricas, como la malabsorción, podrían verse comprometidos por una infección bacteriana y las patologías asociadas. Sin embargo, también debería reconocerse que el uso de un antibiótico para "resolver" el problema de una infección bacteriana podría en sí mismo interferir con el experimento. Los efectos adversos de los aminoglicósidos en las funciones renales o las fluoroquinolonas en la formación juvenil del tejido cartilaginoso pueden producir problemas bastante obvios. No obstante, algunos

de los efectos pueden ser menos evidentes. Si un compuesto está siendo investigado y simultáneamente se administra al animal un antibiótico con un mecanismo farmacocinético similar, la cinética del compuesto que se está investigando podría verse afectada. Como ejemplo específico, la administración simultánea de cloranfenicol prolongó la duración de anestesia con xilacina-ketamina en ratas pero no en perros (Nossman et al. 1990). La administración simultánea de cloranfenicol a perros y gatos bajo anestesia con pentobarbital aumentó significativamente la duración de la anestesia (Adams & Dixit 1970). Estos resultados sugieren una interacción competitiva a nivel de la biotransformación. El cloranfenicol podría aumentar competitivamente la actividad de compuestos bioinactivos y reducir la actividad de compuestos bioactivos metabolizados a través de la misma familia de citocromos necesarios para metabolizar muchos fármacos (Burns & Conney 1965). También pueden tener lugar interacciones directas de fármacos, las fluoroquinolonas compiten por los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el sistema nervioso central, por lo que su uso estaría contraindicado en algunos estudios neurológicos (Bahri & Blouin 1991). También es evidente, a partir de los ejemplos citados anteriormente, que los efectos de las interferencias varían según las especies, haciendo que su predicción sea más complicada. Los estudios sobre eficiencia antimicrobiana podrían verse comprometidos cuando se utilizan antibióticos, tales como la clindamicina, tóxicos en conejos. (Sande & Johnson 1975), si no se realizan controles simultáneos de tratamientos con antibióticos pero en ausencia de infección bacteriana. Las confusiones, que pueden originar los antibióticos, pueden ser aún más sutiles. Cuando se administró a ratas bacitracina, gentamicina y el antifúngico nistatina para reducir su microflora intestinal, la motilidad colónica se alteró y se produjo un aumento de la excreción de materia seca y agua (Cherbut et al. 1991). Estos cambios podrían influenciar no sólo en la absorción y la excreción de un compuesto que se está probando, dependiendo del lugar de absorción del fármaco, sino también sobre estudios del tracto intestinal. Por lo tanto, el uso de antibióticos debería revisarse muy seriamente en el caso de que se produzca durante el curso de un estudio experimental.

Toxicidad antibiótica

En todas las especies, incluso los fármacos con un elevado índice terapéutico pueden causar toxicidad en

dosis muy altas, o cuando la dosis habitual no se ajusta teniendo en cuenta la edad y condición del animal (Tabla 1). Los estudios con ratones y cobayas recién nacidos muestran que una serie de enzimas hepáticas no están presentes al nacer y no comienzan a desarrollarse hasta el final de la primera semana de vida (Jondorf et al.) Mecanismos de excreción renal tales como la filtración glomerular y la secreción tubular proximal pueden no estar presentes en el nacimiento y desarrollarse a lo largo de días o semanas, dependiendo de la especie (Prescott & Baggott 1988). Durante la vida adulta, la insuficiencia renal o hepática, ya sea causada por enfermedad o manipulación experimental, podría alterar la dosis de antibiótico requerida. Como ejemplo, la Tabla 1 muestra los ajustes en la dosis que se requieren cuando se utiliza la tetraciclina en animales con insuficiencia renal. Puede además ser importante considerar el ciclo de actividad de los animales, dependiendo de la luz (Heinze et al. 1992). Los ratones son animales que están activos durante la noche, y el tiempo de sueño bajo el efecto de barbitúricos puede ser incluso el doble de largo cuando este fármaco, se administra durante el día en lugar de por la noche (Davis 1962). La biotransformación de algunos antibióticos puede realizarse por medio de mecanismos hepáticos similares al del pentobarbital. Es posible que dosis para un antibiótico concreto sean extrapoladas desde animales con actividad diurna al ratón. Cuando estos agentes se administran a un ratón durante la fase diurna, pueden metabolizarse a un nivel distinto que si se administran durante la fase nocturna activa, dando lugar a diferencias en la concentración de antibiótico en el plasma. La posibilidad de que haya diferencias en la concentración de antibiótico en el plasma podría verse aumentada si también la extrapolación de las dosis o frecuencia fuesen incorrectas (véase la sección “Extrapolación de la información sobre dosis de antibióticos a otras especies” más adelante). Además, los antibacterianos que se eliminan a través del riñón pueden presentar niveles sanguíneos que varían dependiendo del momento del día en el que se administren. Por ejemplo, las sulfonamidas administradas durante la fase activa en pollos y terneros se eliminan el doble de rápido en relación con las administradas durante la fase de descanso del animal (Heinze et al. 1992). También están probadas las diferencias entre cepas de la misma especie de animal de laboratorio en lo que se refiere a los efectos tóxicos de los antibióticos. La tobramicina es más tóxica en ratas Fischer que en ratas Sprague-Dawley (Reinhard et al. 1991). Muchas especies presentan reacciones adversas a ciertos

Tabla 1 Modificación de las dosis de antibióticos con función renal o hepatobiliar reducida

Sistema afectado	Antibiótico afectado	Efecto en la dosis
Función hepática reducida	Eritromicina, cloranfenicol, metronizadol, clindamicina, lincomicina	Reducir dosis
Obstrucción biliar	Ampicilina, fluoroquinolonas	Normalmente excretado en la bilis, la obstrucción biliar podría reducir el acceso al lugar de la infección
Función renal reducida	Eritromicina, cloranfenicol, doxicilina	Administrar la dosis habitual
Función renal reducida	Mayoría de penicilinas y cefalosporinas, clindamicina, lincomicina, trimetoprima, sulfonamidas	Considerar leve disminución de la dosis
Función renal reducida	Aminoglicósidos, carbenicilina, ticarcilina, vancomicina, metronidazol, fluoroquinolonas	Considerar sustancial reducción de la dosis
Función renal reducida	Tetraciclinas, cefaloridina, nitrofurantoína, polimixina	Evitar el uso de estos antibióticos

Adaptado de Prescott & Baggot 1988, Sande 1990b

antibióticos en dosis que son terapéuticas y seguras en otras especies. En roedores y conejos, esta es una de las consideraciones más importantes en terapias antibióticas (Tablas 2 y 3). Hay que señalar que el mecanismo más importante de toxicidad antibiótica en roedores y conejos son los efectos secundarios de la alteración de la flora entérica normal. En cobayas y hámsteres la causa específica de la muerte a menudo es la toxina producida por el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* (Richard 1990, Fekety 1986, Manning et al. 1984). En un estudio con cobayas, la aureomicina provocaba sobrecrecimiento de *Listeria monocytogenes*, lo que conducía a septicemia y lesiones necróticas muy extendidas (Roine et al. 1953). En conejos, las toxinas producidas por *C. perfringens* y *C. spiroforme* han estado relacionadas con lincomicina (Rehg & Pakes 1982) y clindamicina (Katz et al. 1978) y causa de enteritis.

El hámster es especialmente sensible al sobrecrecimiento toxigénico de *C. difficile* causado por un gran número de antibióticos (Bartlett et al. 1978, Fekety 1986, Fekety et al. 1979) y se aconseja tomar precauciones en el tratamiento de hámsteres con cualquier tipo de antibióticos, ya que la mortalidad es elevada (Richard 1990). La tetraciclina, el metronidazol y, en menor medida, el cloranfenicol son relativamente menos propicios a causar enterocolitis en hámsteres (véase Tabla 2), pero la elevada incidencia de

insuficiencia renal en hámsteres de edad avanzada (Hubbard & Schmidt 1987) podría hacer que incluso la administración de tetraciclina fuese arriesgada (véase Tabla 1).

Además de la enterocolitis severa causada por otros antibióticos, incluso la “clásica” toxicidad a la penicilina en cobayas puede que no sea debida a una “alergia” (Anon 1992). Cobayas recién nacidas y cobayas libres de gérmenes no se ven afectadas por la toxicidad de la penicilina (Manning et al. 1984), por lo que la muerte en animales normales, posterior a la administración de penicilina, podría ser simplemente otro ejemplo de enterocolitis inducida por antibióticos. La toxicidad podría estar relacionada con el sobrecrecimiento de toxinas de bacterias Gram negativas (De Somer et al. 1955), o citotoxina de *C. difficile* (Lowe et al. 1980), que han sido aisladas de los contenidos fecales de cobayas que murieron tras en tratamiento con penicilina. La incidencia de los efectos tóxicos podría depender de si estos organismos están presentes en la flora de un animal concreto. Por consiguiente, las cobayas podrían predecir con exactitud los efectos en el ser humano cuando se administran antibióticos en dosis muy altas durante demasiado tiempo. Sin embargo, en otro estudio (Roine et al. 1953) la inclusión de penicilina en la dieta en una dosis de 50mg/kg no era causa de muerte ni de pérdida de peso.

Existen otros testimonios de la hipersensibilidad específica a la penicilina en cobayas (Hoar 1976). Muchos otros antibióticos también son tóxicos para las cobayas (véase la Tabla 2), pero se ha demostrado que algunas cefalosporinas en dosis concretas no son mortales; cefaloridina 12,5 mg intramuscular durante 14 días (Dixon 1986), y cafazolina a 100mg/kg intramuscular dos veces al día (Fritz et al. 1987).

Se ha comprobado que la estreptomina es tóxica para ratones en dosis de 3-6 mg/kg (Galloway 1968, Harkness & Wagner 1989a). No obstante, grandes dosis únicas de estreptomina, como 500 mg / animal, ó 50 mg / animal, iniciales, seguidos de aproximadamente 4 mg, en principio no parecieron causar toxicidad (Bonhoff et al. 1954). Estas dosis tan elevadas provocaban que los animales fuesen más susceptibles a sufrir infecciones por *Salmonella spp.*, pero el mecanismo no está claro. Las bacterias anaeróbicas se han identificado como esenciales en la limitación de colonización del tracto digestivo por parte de patógenos potenciales como *Salmonella spp* (Wiegersma et al. 1982, Schaedler & Orcutt 1983), pero la estreptomina es inactiva contra los anaerobios. Se ha dedicado poca atención al estudio de la toxicidad antibiótica en el gerbo, pero en vista de la susceptibilidad a la enterocolitis de algunos otros roedores, deberían tomarse precauciones. Por el contrario, tal y como se refleja en un estudio de Richard (1990), las ratas parecen tolerar un gran número de antibióticos en dosis terapéuticas. Como ejemplo específico, la lincomicina es tóxica en dosis relativamente bajas para las cobayas, hámsters (véase la Tabla 2) y conejos (véase la Tabla 3), pero se comprobó que la administración oral de 300 mg/kg a ratas durante 30 días no resultaba tóxica (Gray et al. 1964). No se ha favorecido mucho el desarrollo de estudios detallados sobre los mecanismos de esta tolerancia relativa en ratones y ratas. Pocos problemas clínicos, se han evidenciado al utilizar muchos tipos de antibióticos en ratas y ratones, y el hámster es un modelo excelente para la colitis inducida por antibióticos en el ser humano (Fekety 1986). Una prueba de esta tolerancia puede encontrarse en los estudios de Dabard et al. (1979), lo que sugiere que los ratones y las ratas son relativamente resistentes a los efectos de *Clostridium spp.*. Después de inocular con *Clostridium difficile*, *C. tertium* y *C. perfringens* a animales gestantes, gran cantidad de estas bacterias se encontraron en el organismo de las crías. En ratas y ratones esto no causaba problemas aparentes, mientras que en liebres y conejos se producía enteritis fatal.

Se ha determinado una gran cantidad de antibióticos como

tóxicos para los conejos (Tabla 3). Es evidente que lincomicina y clindamicina son especialmente peligrosos. La toxicidad de la leritromicina, espectinomicina y minociclina es relativamente menor, y se manifiesta en índices de crecimiento disminuidos. La situación con las penicilinas y cefalosporinas está menos clara. Se ha demostrado en varios estudios que la ampicilina causa enteritis grave con mortalidad. Es conocida la elevada toxicidad de la penicilina, pero en los casos en los que se ha determinado que la penicilina ha contribuido a originar enteritis, también se habían administrado lincomicina (Thilsted 1981) y ampicilina (Rehg & Lu 1981). La combinación de algunos antibióticos puede ser causa de mortalidad, por ejemplo

aureomicina/sulfametazina/penicilina, en casos en los que los agentes por separado no lo han sido (Hagen 1967). Las indicaciones acerca de que la penicilina y la cefalexina presentan un menor potencial que la ampicilina de causar enteritis, se han obtenido de estudios bacteriológicos fecales cuantitativos (Schröder et al. 1982). Dieron pruebas de la disminución en el número de lactobacilos, y el aumento del número de bacterias coliformes y *Clostridium spp.* es menor con la penicilina y cefalexina que con la ampicilina. No parece haber ningún informe detallado en las publicaciones de los efectos adversos de la amoxicilina. A pesar de que en la información del producto su uso en conejos aparece normalmente proscrito, esto podría estar al menos basado en parte, en su potencial tóxico. Los fabricantes de amoxicilina reciben informes anecdóticos de su uso sin aparentes complicaciones en conejos (Hoare C, comunicación personal). Sin embargo, tomar precauciones con la amoxicilina está tal vez justificado, como demuestra un reciente caso investigado por el autor. Un conejo de 4 kg recibió una preparación inyectable de amoxicilina de efecto prolongado. Dos días después se descubrió que el animal presentaba insuficiencia circulatoria y diarrea. En la necropsia el ciego aparecía hipertrofiado, contenía heces fluidas y la mucosa era hemorrágica. El examen histológico del ciego mostraba hemorragia, ulceración de las mucosas e invasión heterófila de la lámina propia y la superficie epitelial, similar a las lesiones citadas en la enteritis inducida por clindamicina (Katz et al. 1978). El examen de los contenidos fecales reveló la presencia de una cepa toxigénica de *C. difficile*, y los test de ELISA (Launch Diagnostics) mostraron la presencia de enterotoxina de *C. difficile*. Se ha citado la presencia de toxina de *C. difficile* en colitis asociada a la lincomicina en conejos (Rehg & Pakes 1982). Además, todas las bacterias aeróbicas

Tabla 2 Dosis tóxicas de antibióticos en roedores

Antibiótico	Ratón	Rata	Cobaya	Hámster
Penicilina			5000 UI IP: 60% mortalidad, 10000 UI PO 20% mortalidad ¹³ 1000000 UI IM, dos dosis en 24 horas ⁵⁵ . 7/8 murieron ¹⁷	100 PO, 600 mg SC: 100% mortalidad en 5 días ²¹
Procaína	0,3 mg/kg: 90% mortalidad ¹⁴		0,4 mg/kg ¹⁵ , 125 mg/kg: 100% con convulsiones ¹⁶ 8 mg/kg SC tid durante 5 días: 20% mortalidad en el día 8 ¹⁸ Cefazolina, 100 mg ^s IM cid 5 días: 3/12 murieron ⁹	5 mg ⁺ PO tid 5 días: 90% mortalidad Cefalexina, 5 mg ⁺ PO tid 5 días: 90% mortalidad, Cefoxitina 10 mg ⁺ IM tid 5 días: 100% mortalidad, Cefalotina 20 mg ⁺ IM tid 5 días: 80% mortalidad ^{8,22} 100 mg/kg PO: 9/10 de los animales murieron en 8 días ²¹ 100 mg/kg PO: 10/10 animales murieron en 6 días ²¹
Carbenicilina			30 mg/kg SC en días alternos, la mayoría de los animales murieron 5-14 días después de que empezara el tratamiento ⁷	>10 mg/kg SC: 20/24 animales murieron de enteritis ²⁰
Ticarclina			75 mg/kg IP ud: 100% mortalidad en 6-8 días	3 mg ⁺ PO tid 5 días: 100% mortalidad
Lincomicina				
Clindamicina				

Estreptomicina	6 mg/kg IM: 100% mortalidad ¹⁴	60 mg por animal [†] una vez PO: 100% mortalidad en 3-6 días ²	Letal en dosis "terapéuticas" ¹⁹
Gentamicina			1 mg [†] PB tid 5 días: 100% mortalidad ⁸
Neomicina			285 mg/kg PO: muerte en 5 días ²¹
Cloranfenicol			10 mg [‡] PB tid durante 5 días: 20% mortalidad ⁸ , ?300 mg/kg PO: enteritis
Eritromicina		Oral ?33 mg/kg durante 3 días: 40% mortalidad, 33 mg/kg IP: 100% mortalidad ¹¹	5 mg [†] PB tid 5 días: 100% mortalidad 30-200 mg/kg IP: 100% mortalidad ¹¹
Aureomicina		5 mg/kg PB: 100% mortalidad. 8/9 murieron al incluirla en la dieta a 100µg/kg ¹⁰	
Tetraciclina	150 mg/kg ^{5,4}	50 mg/kg en dieta ^{5,4}	100 mg/kg PO: la mayoría de los animales murieron en 3-4 días ^{21,4}
Clortetraciclina		20 mg/animal [†] PO: mortalidad, % no revelada ²	
Vancomicina			5 mg PO tid 5 días: 90% mortalidad ⁸
Bacitracina		2000IU/animal, 80% mortalidad ¹²	
Espiramicina	LD ₅₀ oral severa 3,13 g/kg ¹	LD ₅₀ oral severa 4,85 g/kg ¹	LD ₅₀ oral severa 3,5 g/kg ¹ , LD ₅₀ oral crónica con enteritis 0,25 g/kg ¹
Trimetoprima-sulfametoxazol			33 mg trimetoprima, 167 mg sulfametoxazol/kg PB: 6/20

1Boyd & Price-Jones (1960), 2Eysseisen et al. (1957), 3Knoop (1979), 4Toxicidad potencial cuando hay presente enfermedad genitourinaria (véase Tabla 1), 5Roine et al. (1953), 6Citado por Richard (1990), 7Grey et al. (1964), 8Bartlett et al. (1978), 9Fritz et al. (1987), 10Roine & Etjala (1952), 11Kaipainen & Faine (1954), 12Farrar et al. (1966), 13De Sommer et al. (1955), 14Galloway (1968), 15Citado por Richard (1990) y Galloway (1968): la procaina puede ser tóxica de por sí al ser un componente de la procaina penicilina, y 16Richard & Kueter (1946) demuestran que la cobaya es más sensible a la procaina que los ratones o hamsters, 17Lowe et al. (1980), 18Young et al. (1980), 19Kilby & Silverman (1967), 20Small (1968), 21Fekeky et al. (1979), 22Elbright et al. (1981) demostraron la toxicidad de 8 cefalosporinas.

PO= Per os
IM= intramuscular
SC= subcutáneo
UI= unidades internacionales

†= Por cobaya 70-90 g
‡= Por cobaya 250-400 g
§= Por cobaya 650-750 g
§§= Por cobaya 250-300 g

ud= una vez al día
tid= tres veces al día
cid= cuatro veces al día

aisladas eran coliformes, de forma similar a la situación posterior a la administración de ampicilina (Schröder et al. 1982).

Puesto que la enterocolitis es un problema de gran envergadura, es necesario indicar que se ha podido evitar mediante la administración oral de antibióticos que no se absorben a través del tracto intestinal. La gentamicina (80 µg/ml) y la polimixina B (50 µg/ml) en el agua (Kaiser et al. 1992) se han confirmado efectivas en cobayas. En hámsteres, se han probado efectivas la bacitracina en cantidades de 3 mg/ml en agua, o específicamente cuando la tetraciclina (administrada a 500 mg/ml en agua) se administra conjuntamente a 250 mg/l de la sulfonamida no absorbible sulfaguanidina (Richard 1990). En conejos, la enteritis fatal causada normalmente por ampicilina, (20 mg/kg durante 3 días) fue evitada mediante la administración simultánea de gentamicina (10 mg/kg/día) (Escoula et al. 1981), y la enteritis causada por la lincomicina (30 mg/día oralmente durante tres días en conejos de 2,0-2,5 kg) se evitó administrando gentamicina (30 mg/día, vía oral) (Fesce et al. 1977). Otro enfoque consiste en utilizar resinas de intercambio iónico para unir las toxinas clostridiales, lo que se ha probado que tiene un efecto beneficioso para la enterotoxemia inducida por la clindamicina en conejos (Lipman et al. 1992) y hámsteres (Taylor & Bartlett 1980).

Las fluoroquinolonas son agentes potencialmente útiles en la medicina veterinaria, ya que son de amplio espectro, bactericidas, activas por vía oral y presentan escasa resistencia cruzada a otros tipos de antibióticos (Bahri & Blouin 1991). Estas propiedades por sí mismas las hacen de interés para la medicina en el animal de laboratorio, pero, además, la relativa falta de incidencia de enterocolitis inducida en dosis clínicas es digna de mención. Recientemente, Rolf (1993) demostró que la enrofloxacin (22 mg/kg) administrada a cobayas por vía oral durante seis días, no produjo ningún signo de enterocolitis, en contraste con la enterocolitis detectada después de una única inyección de penicilina (60 000iu). Las dosis de enrofloxacin mencionadas para conejos, cobayas y hámsters está entre los 5-10 mg/kg (Dorrestein 1992). En conejos, se administraron 25 mg/kg durante 12 días como parte de una prueba de toxicidad reproductiva sin efectos adversos (Althreuther 1992). Las dosis sin efectos para ratas y ratones fueron de 165 mg/kg y 550 mg/kg para 13 semanas de administración (Althreuther 1992).

Vías de administración

A) Administración oral

En comparación con muchos otros agentes (véase apartado anterior “Toxicidad antibiótica”), las tetraciclinas a menudo son consideradas como antibióticos útiles y relativamente seguros para su uso en animales de laboratorio. Muchos autores (véase apartado sobre las dosis de fármacos más adelante) indican dosis para la administración oral de tetraciclinas. Sin embargo, mientras que estas drogas pueden ser seguras en ratas y ratones (Dabard et al. 1979), hámsteres (Bartlett et al. 1978, McNeil et al. 1986), gerbos (basado en la experiencia del autor sobre medicación de colonias para controlar *Bacillus piliformis*) y conejos (Percy & Black 1988), tanto la aureomicina (Roine & Ettala 1952), la oxitetraciclina (Roine et al. 1953) y la clortetraciclina (Eyssen et al. 1957) son tóxicas para cobayas en dosis terapéuticas. Además, en algunas de las especies, conejos y ratas, en las que el uso de tetraciclinas es seguro, estudios recientes han demostrado que la vía oral es de poca utilidad, y que su efectividad en otros roedores, donde se requiere la absorción sistémica, debería cuestionarse. La administración en conejos de tetraciclina en el agua, en una concentración de hasta 1600 mg/l produjo unos niveles en suero bajos o indetectables, y el consumo de agua se redujo en la mayor concentración de fármaco (Percy & Black 1988). Incluso concentraciones mayores de 4 g/l de tetraciclina, en agua, se administraron a ratas, y una vez más el consumo de agua se redujo y no hubo presencia detectable de tetraciclina en el suero (Porter et al. 1985). La efectividad terapéutica de las tetraciclinas por vía oral para prevenir la necrosis hepática causada por la enfermedad de Tyzzer en roedores (Harkness & Wagner 1989b) debería observarse teniendo en cuenta que, en el caso de estar presente, *B. piliformis* es normalmente un residente del tracto intestinal, y que las tetraciclinas probablemente no serán absorbidas, por lo que es probable que permanezcan en el tracto intestinal en elevadas concentraciones.

A pesar de que la amoxicilina es un bactericida de amplio espectro, está disponible en formulaciones adecuadas para añadir al agua y en forma líquida para su administración oral directa, y de que se absorbe bien y rápidamente por vía oral (Mizen et al. 1981, Palmer et al. 1976), su toxicidad para algunas especies de roedores podría limitar el uso en ratas y ratones, y probablemente en conejos (véase no obstante la sección anterior sobre “Toxicidad antibiótica”). Los mismos problemas se aplican a las penicilinas de más difícil absorción.

Las fórmulas orales de cefalosporinas están disponibles en forma líquida tanto para animales como para humanos

para su administración oral directa. Su uso se ha propuesto en varios estudios (Flecknell 1983, McKellar 1989), sin embargo un estudio crítico de los datos primarios expuestos en las Tablas 2 y 3 sugirió toxicidad potencial o real de algunas cefalosporinas en hámsteres, cobayas y conejos, a pesar de informes anecdóticos de que su uso clínico era “seguro”. El uso de cefalosporina es seguro con mayor probabilidad en ratas y ratones, ya que muchos informes sobre su utilización en infecciones experimentales, por ejemplo por parte de Glauser y Bernard (1982), describen un uso prolongado de estos fármacos.

Las presentaciones orales de trimetoprima/sulfonamidas parecen ser relativamente seguras y adecuadas para tratar un gran número de infecciones (Richard 1990, Laval 1990). La presentación suele ser en forma de comprimidos, productos pediátricos para humanos o productos veterinarios formulados como pastas para la administración a animales de gran tamaño. Ninguna de estas presentaciones permite el uso como medicación en masa en el agua, aunque pueden utilizarse fórmulas solubles en agua para aves de corral.

El cloranfenicol está disponible en presentación oral y puede usarse en cobayas. Al administrarse por vía oral en dosis entre 30 y 60 mg/kg durante 6 días no causaba toxicidad aparente (Eyssen et al. 1957). No obstante, para prevenir la resistencia al fármaco, en los datos sobre la administración de cloranfenicol a menudo se recomienda restringir su uso a situaciones en las que la experiencia clínica y las pruebas de laboratorio indiquen que no es posible la utilización de ningún otro antibiótico (National Office of Animal Health 1992). Algunas alternativas para cobayas incluyen sulfonamidas potenciadas y quinolonas. Las fluoroquinolona son potencialmente útiles debido a su amplio espectro como antibióticos orales activos. Estudios iniciales sobre la absorción oral de norfloxacin (disuelta en disolventes que normalmente sólo se usan en situaciones experimentales) en ratones, ratas y monos Rhesus dieron muestras de que no podían alcanzarse niveles efectivos en sangre (Gilfillan et al. 1984). Estudios farmacocinéticos con enrofloxacin en conejos han demostrado que con dosis de 5 mg/kg dos veces al día por vía oral se alcanzan niveles efectivos en tejidos (Broome et al. 1991). Dorrestein (1992) ha fijado la dosis oral para conejos, cobayas y hámsters en 5-10 mg/kg, y la concentración empírica en agua de 100 mg/l.

b) Administración parenteral

Uno de los aspectos más interesantes de la administración

parenteral de fármacos es la que se conoce como “el dogma del área de inyección” (Marshall & Palmer 1980). Este dogma defiende que los máximos de concentración en suero son mayores, y que el momento de inicio de esta máxima concentración es más rápida cuando un fármaco se administra por vía intravenosa, así como que la administración intramuscular proporciona una mayor concentración máxima y un inicio de la concentración máxima en suero más rápida que la administración subcutánea. Marshall y Palmer (1980) inyectaron ampicilina y amoxicilina subcutánea e intramuscular en terneros y más tarde ten Voorde et al. (1990) lo hicieron en perros, probando que este dogma no siempre es correcto. A menudo no se registró ninguna diferencia en la biodisponibilidad, en especial con la amoxicilina. Resultados similares se obtuvieron para la oxitetraciclina de efecto prolongado en ratas (Curl et al. 1988). Es curioso que, a veces, el lugar elegido para la inyección subcutánea era más importante: la cantidad de fármaco absorbida durante un periodo de tiempo determinado era significativamente menor cuando la ampicilina se inyectaba en el cuello en comparación con el tórax (ten Voorde et al. 1990). Estos descubrimientos son de interés para la investigación con pequeños animales de laboratorio. Los volúmenes inyectados pueden ser relativamente altos, ya que las dosis para roedores y ratones son relativamente más altas que para animales de compañía más grandes (véase apartado más adelante sobre “Extrapolación de la información sobre las dosis a otras especies”), para los que han sido formuladas las preparaciones. La masa muscular disponible para la inyección intramuscular es pequeña, por lo que el riesgo de trauma, daño nervioso, inyección intermuscular y dolor es mayor. Sin embargo, el ejemplo anterior podría no aplicarse a todos los antibióticos. La vida media de la cefazolina en la cobaya se ve reducida a la mitad cuando el fármaco se administra por vía intramuscular en lugar de por vía subcutánea (Kaiser et al. 1992), lo que podría reflejar diferentes cinéticas de absorción. La administración intraperitoneal también puede producir niveles más altos de concentración del fármaco que la administración subcutánea. Esto se demostraba en un estudio con oxitetraciclina en ratas, aunque las concentraciones terapéuticas de fármaco se alcanzaban por medio de ambas vías, y el efecto irritante de la oxitetraciclina era mayor a través de la vía intraperitoneal (Porter et al. 1985). La administración subcutánea de fármacos en conejos y roedores es a menudo más fácil y segura técnicamente, y la cuestión sobre el dogma del

área de inyección sugiere que la biodisponibilidad por esta vía podría no ser diferente a la inyección intramuscular.

Efectos de la formulación de los fármacos

La formulación (forma salina, disolventes y excipientes) afecta a los efectos terapéuticos de un producto concreto al alterar su biodisponibilidad (el ritmo y nivel de absorción del mismo fármaco en la misma posología). Se ha demostrado la no bioequivalencia (definida como las diferencias entre la biodisponibilidad entre la misma dosis de un fármaco, por ejemplo dos marcas de comprimidos de cloranfenicol) entre las fórmulas orales de oxitetraciclina, cloranfenicol (hasta un 100% de diferencia en la concentración en el plasma) y penicilinas (<X10 de diferencia en concentraciones máximas) en perros (Watson 1992). El uso de preparaciones de oxitetraciclina de efecto prolongado en conejos ha sido recomendado por Laval (1990); el autor las utiliza en el tití común, y estas preparaciones pueden conservar concentraciones efectivas de oxitetraciclina en ratas durante al menos 72 horas (Curl et al. 1988). No obstante, diferentes fórmulas de oxitetraciclina de efecto prolongado difieren significativamente en el grado de irritación que producen en los tejidos. Aquellas preparaciones más irritantes pueden causar evidente sufrimiento al animal, daño de los tejidos, acumulación prolongada de residuos en los tejidos y las concentraciones máximas más bajas y más lentas (Nouws et al. 1990). Por lo tanto debe tenerse siempre cuidado con las diferentes marcas y en particular con las presentaciones de antibióticos genéricos para humanos. Es necesario tener especial cuidado con diferentes marcas de sulfonamidas potenciadas por trimetoprima. Pueden contener diferentes sulfonamidas. Por ejemplo, algunas marcas veterinarias contienen sulfadiazina, y en el conejo la vida media de esta sulfonamida es de sólo una hora, comparada con las 5-10 horas en otras especies (DuSouich et al. 1978). Por lo tanto, dependiendo de la marca, puede que el único fármaco efectivo sea la trimetoprima.

Profilaxis antibiótica

Esta es una consideración importante sobre el uso y abuso de los antibióticos, y la clasificación de Sande et al. (1990) de las indicaciones para el uso profiláctico de los antibióticos sirve como base para su discusión:

1. Profilaxis para proteger a animales sanos de infecciones. Algunos ejemplos en la medicina veterinaria serían el ampliamente reconocido uso de oxitetraciclina para proteger de infecciones a ovejas expuestas a *pasteurella* (Frazer 1991). En la medicina del animal de laboratorio, la profilaxis puede incluir el uso de tetraciclina por vía oral para prevenir brotes de la enfermedad de Tyzzer (Harkness & Wagner 1986b). El límite entre el uso y el abuso a menudo no está claro. En algunos casos, la reducción del estrés experimental también puede prevenir la infección, pero estos cambios pueden hacer que sea imposible usar a los animales para un determinado procedimiento experimental.
2. Prevención de infecciones bacterianas secundarias. Algunos ejemplos podrían incluir la prevención de infecciones bacterianas en animales cuyas defensas inmunológicas están comprometidas, o infecciones secundarias a infecciones víricas (Walsh et al. 1988). Una vez más, aunque la despoblación, descontaminación y rederivación, o el uso de aislantes podrían resolver muchos de estos problemas, podrían no ser viables o económicos, especialmente a corto plazo.
3. Profilaxis previa a intervenciones invasivas en animales con dispositivos implantados previamente. Los antibióticos se utilizan para prevenir la colonización de un dispositivo implantado previamente (por ejemplo, un catéter), como consecuencia de la bacteremia producida por intervenciones menores (por ejemplo una limpieza dental o una biopsia endoscópica intestinal). Deben tenerse en cuenta las mismas consideraciones que se aplican a los tiempos de administración de los antibióticos en la cirugía.
4. Profilaxis quirúrgica. El uso de antibióticos para prevenir infecciones podría ser “el principio de la cirugía (veterinaria) del que se abusa con mayor frecuencia” (Rosin 1988). Si se emplea una técnica aséptica correcta, normalmente no hay necesidad de recurrir a la profilaxis antibiótica. No obstante, la contaminación de heridas en la fase perioperatoria podría ser inevitable. En muchos casos, incluso cuando se preparan packs esterilizados para cirugía en roedores (McNeal et al. 1988), los procedimientos quirúrgicos se llevan a cabo en varios animales utilizando el mismo instrumental. Además, el animal al moverse y las interferencias con las heridas después de la intervención también predisponen a la

infección. En realidad, es posible que muchas intervenciones en roedores se lleven a cabo sin tan siquiera técnicas de esterilización o profilaxis antibiótica. Esto podría ser un resultado de la premisa generalmente aceptada de que las ratas son menos susceptibles que otros animales a las infecciones. Desafortunadamente no se dispone de estudios bien diseñados que comparen directamente los índices de infección entre especies, utilizando cepas de bacterias con la misma patogenicidad, volúmenes inóculos, concentraciones y áreas similares, y con co-factores similares tales como cuerpos extraños. Estas dificultades se han probado comparando en detalle diferentes métodos en los estudios de Goldschmidt (1972) utilizando ratas, en los de Kaiser et al. (1992) utilizando cobayas y en los de Elek & Conen (1958) utilizando voluntarios humanos. Sigue no obstante siendo posible que los efectos de la contaminación de heridas en roedores sean reales, pero al mismo tiempo no tan fáciles de reconocer. En un estudio reciente, las heridas en ratas por craneotomía o laparotomía fueron deliberadamente infectadas durante la cirugía (Bradfield et al. 1992).

A pesar del hecho de que las ratas no dieron muestras clínicas de infección, hubo cambios significativos en términos de comportamiento, bioquímica del suero y parámetros hematológicos, y en la apariencia histológica de las heridas. Como norma, debería utilizarse una técnica aséptica, pero parece haber algunos casos que implican el uso racional de antibióticos perioperatorios en los que no puede garantizarse completamente una técnica aséptica, o se produzcan fallos inadvertidos en la misma.

El consenso sobre el uso de antibióticos

perioperatorios al que se ha llegado en publicaciones sobre medicina humana (Wenzel 1992) y veterinaria (Rosin 1988) es que el uso de antibióticos está recomendado para cirugía libre de contaminación y cuando se produce la implantación crónica de cuerpos extraños (Walsh et al. 1988). Cuando tiene lugar la contaminación de heridas durante la cirugía, pasan varias horas hasta que las bacterias progresan hasta una fase logarítmica de crecimiento, lo que se ilustra con datos de un estudio experimental en la rata en la Fig. 1. Es por lo tanto de vital importancia que los antibióticos, en el caso de ser usados, se administren de forma preoperatoria, para permitir que se alcancen los niveles máximos en sangre en el momento en que la contaminación de heridas y antes de que se

llegue a una proliferación bacteriana significativa. La elección del antibiótico depende de la especie, proceso quirúrgico y conocimientos concretos sobre la resistencia al antibiótico, pero es probable que el antibiótico elegido necesite ser administrado 1-2 horas antes de la intervención o por vía intravenosa al inicio de la misma (Wenzel 1992). Además, existen pruebas claras de que no vale la pena seguir administrando el antibiótico 24 horas después de la operación. (Weersink et al. 1991, Haven et al. 1992), a menos que los indicadores clínicos sugieran el desarrollo de un proceso infeccioso resistente al régimen profiláctico.

Los antibióticos que tienen propiedades de inhibición neuromusculares (por ejemplo aminoglicósidos, antibióticos polipéptidos y posiblemente tetraciclinas), deberían utilizarse con gran cautela cuando se estén empleando agentes inhibidores neuromusculares como parte del protocolo anestésico (Jones 1992).

Uso de combinaciones de antibióticos

Las indicaciones para el uso de combinaciones de antibióticos incluyen la producción de un efecto sinérgico, prevención de la resistencia y eficacia en las infecciones polimicrobianas (Fantin & Carbon 1992). No obstante es esencial que estas combinaciones sean estudiadas críticamente (English & Prescott 1983, Hirsch et al. 1990). En general este estudio no se ha desarrollado con roedores y conejos, además de que las penicilinas y aminoglicósidos normalmente empleados podrían ser tóxicos (Tablas 2 y 3). Se puede obtener alguna información sobre posibles candidatos para combinaciones en estudios que utilizan roedores como modelo animal para esta aplicación (Fantin & Carbon 1992, Mizen et al. 1991).

Mal uso de antibióticos

Vale la pena subrayar algunos de los usos incorrectos más comunes, de los antibióticos (Sande et al. 1990a) para poder hacer un estudio crítico del uso de los mismos en roedores y conejos.

1. Tratamiento de infecciones intratables. Esto significa simplemente utilizar antibióticos en situaciones en las que no podrían nunca tener ningún efecto sobre el agente infeccioso, por ejemplo en infecciones víricas. Este abuso debería diferenciarse claramente del tratamiento de una infección bacteriana secundaria confirmada, uso totalmente aceptable.
2. Tratamiento de fiebre sin causa específica. Las

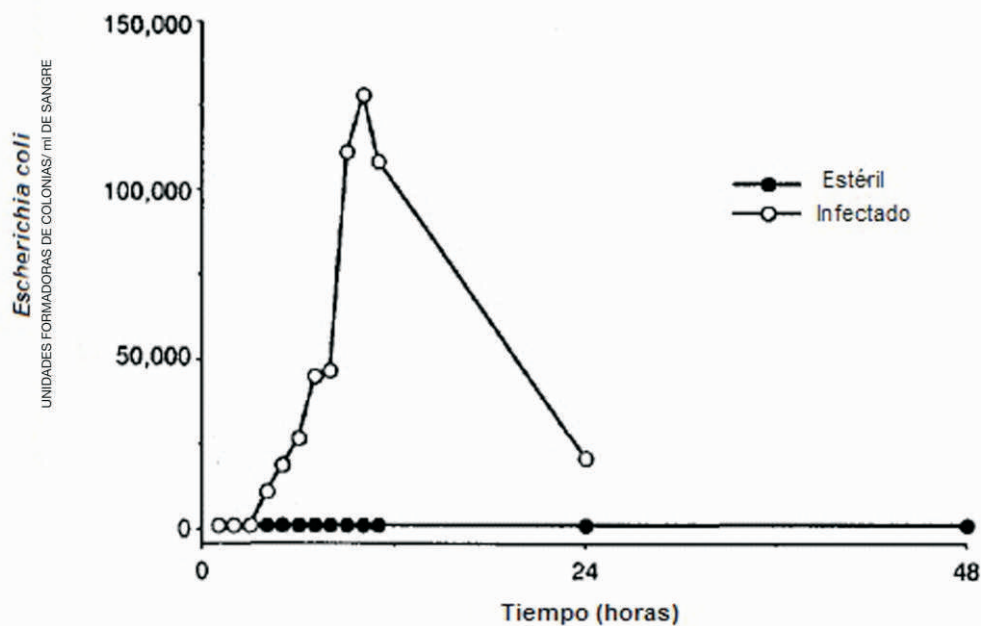


Figura 1: Número de bacterias en sangre periférica en la rata después de haber introducido un coágulo de fibrina cargado de bacterias en la cavidad abdominal mediante laparotomía (De Marsh P & Smith E, comunicación personal).

infecciones bacterianas no son las únicas causas de la fiebre; tampoco en los casos de dolor, fiebre postoperatoria, trastornos metabólicos, etc.

3. Dosis inapropiadas. Con pequeños animales de laboratorio, el problema principal podría ser una dosis demasiado pequeña (véase el apartado “Extrapolación de la información sobre las dosis a otras especies” más adelante), en especial si las dosis se extrapolan en base a mg/kg.
4. Ausencia de drenaje quirúrgico. Cuando se aprecia exudación purulenta la causa puede ser simplemente la penetración inadecuada del antibiótico en ausencia de drenaje quirúrgico. Un ejemplo podría ser los abscesos de *Pasteurella spp.* en conejos.
5. Falta de información bacteriológica adecuada (por ejemplo sensibilidad y niveles en sangre). En casos individuales esto podría significar basarse únicamente en la experiencia anterior y juicio clínico a la hora de escoger un antibiótico. Incluso cuando no se dispone de la identificación bacteriológica de una cepa, o se está pendiente de los resultados, podría ser de ayuda el uso de pruebas simples como examinar muestras en busca de morfología bacteriana y tinción de Gram para seleccionar el antibiótico más apropiado. El creciente uso sin método de antibióticos contribuye al desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos.

Se ha sugerido también para la medicina veterinaria el desarrollo de políticas estrictas para prevenir infecciones nosocomiales (definidas como aquellas contraídas en recintos en los que se mantiene o trata a animales) y para definir normativas de uso de los antibióticos (Murtaugh & Mason 1989). Un indicador del potencial de diferentes antibióticos para producir bacterias resistentes mediante la alteración de la flora residente, se proporciona en la Tabla 4, aunque podría haber diferencias entre especies (Wiegersma et al. 1982).

Aprobación de regulaciones en el uso de antibióticos en animales de laboratorio

A la hora de tratar a los animales domésticos comunes, se toman en cuenta muchos de los factores mencionados anteriormente y se combinan con la dosis proporcionada por la información del producto. Por lo general esta opción no está disponible en el tratamiento de especies de laboratorio. Se ha sugerido que los datos farmacocinéticos obtenidos de roedores y conejos en las primeras fases del desarrollo de un fármaco deberían enviarse a las autoridades reguladoras, lo que proporcionaría información sobre las dosis a un coste muy bajo. Esta propuesta plantea al menos dos

problemas. Primero, muchos de estos estudios podrían

Tabla 4 Efectos de los antibióticos en la microflora y resistencia a la colonización	
Sin efectos adversos	Cefalosporinas ^{1,2} , aminoglucósidos ¹ , trimetoprima ^{1,2} , sulfonamidas ^{1,2} , eritromicina ^{1,2} , doxiciclina ^{1,2} , penicilinas parenterales ¹
Efectos moderados	Amoxicilina ^{1,2} , tetraciclina ¹ , cloranfenicol ¹
Efectos significativos	Ampicilina ¹ , cloxacilina ^{1,2} , metronidazol ¹ , furazolidona ¹ , penicilina V ²
Datos de: ¹ Jones (1986), ² Wegersma et al. (1982).	

emplear dosis terapéuticas y las fórmulas de los fármacos a menudo no son comparables (Gilfillan et al. 1984). Segundo, las autoridades reguladoras requieren una cantidad de datos considerablemente mayor que esta información. En un mercado tan amplio como el de, por ejemplo, los Estados Unidos (Kilgore R, comunicación personal, Guest 1993) los datos farmacocinéticos proporcionan simplemente los datos iniciales para un análisis volumétrico de las dosis en un estudio sobre infecciones en la especie, y un posterior segundo estudio de la infección bien controlado. En caso necesario, por ejemplo si se buscan indicaciones para la administración a conejos criados para alimentación, la parte más costosa del proceso son los estudios de seguridad, que consisten en pruebas de toxicidad crónica para 3 dosis y una prueba de toxicidad aguda, costes que por sí solos pueden exceder los 100.000 €. No obstante, en algunos mercados, es posible que el aumento en los números de pequeños mamíferos que se tienen como mascotas motive el desarrollo de productos con información adecuada para especies de laboratorio. En Francia, por ejemplo, una encuesta reciente mostraba que 7,6 millones de hogares (6% del total) poseían roedores, comparados con el 33% con un perro y el 22% con un gato, lo que ha motivado a las compañías farmacéuticas a investigar este mercado (Anon 1993).

Fuentes de información sobre dosis de los fármacos

Además de las dosis de antibióticos establecidas en textos clínicos para tratar enfermedades específicas, se dispone de una serie de estudios que pueden servir de guía. A continuación se enumera una selección de los más útiles. Kruckenberg (1979) proporciona una lista completa y con referencias de dosis para ratas, incluyendo antibióticos, aunque sólo un tercio de las citas se refieren a estudios primarios del antibiótico. Richard (1990) da indicaciones, antibióticos apropiados y sus dosis para

roedores, Laval (1990) y Moreau (1988) para conejos, y Jacobsen et al. (1991) para roedores y conejos. También Latt (1976), Flecknell (1983), Harkness & Wagner (1989a) y McKellar (1989) indican dosis para conejos, roedores y otras especies. Un compendio de dosis completamente referenciadas puede encontrarse en *Formulary for Laboratory Animals*, de C. Terrance Hawk y Steven L. Leary. Extrapolación de la información sobre las dosis de antibióticos a otras especies En la mayoría de los casos, no es posible encontrar una dosis de antibiótico específica para una especie de laboratorio concreta, o no están claros los parámetros a partir de los que se obtuvo la dosis publicada. A veces no existe forma de descubrir si los datos se han obtenido o extrapolado de estudios primarios de la misma especie o si se han calculado a partir de dosis para otras especies. Por lo tanto, sería útil tener unos conocimientos básicos sobre la extrapolación de dosis entre distintas especies. Hay dos enfoques generales a partir de los que se pueden extrapolar las dosis entre especies; uno basado en la alometría y uno fisiológico (Mordenti 1986, Mizen & Woodnutt 1988). La alometría es el estudio de los cambios en la proporción y las variaciones de tamaño correlacionadas, ya sea en el organismo al completo o en la parte objeto de estudio (Boxenbaum 1984). Se ha descubierto que más de 100 parámetros biológicos muy diferentes y muchos parámetros farmacocinéticos están relacionados con el tamaño del cuerpo (Calabrese 1991). Se han señalado tres indicadores útiles para la extrapolación interespecífica: peso, área de superficie corporal y edad fisiológica (Tabla 5). Para la masa corporal el principio matemático subyacente a la relación alométrica está descrito por la ecuación:

$$\text{Log } P = \text{Log } a + b \cdot \text{Log } W, \text{ lo que puede simplificarse como } P = aW^b$$

Donde P = parámetro de interés, W = peso, con a y b como constantes. Esta fórmula es descrita e ilustrada por Kirkwood (1983). A partir de varios parámetros se ha hallado que la constante b es aproximadamente 0,75 (Kirkwood 1983, Calabrese 1991). La constante a fija el valor de P cuando W = 1 kg (Kirkwood 1983, Mordenti 1986). En el caso especial de mamíferos muy pequeños, con un peso entre 2,5 y 100 g, la constante b puede ser más baja, con un valor de 0,5 (Bartels 1982). Estos modelos pueden usarse para clarificar y predecir las

Tabla 5 Área de superficie corporal representativa para el índice de masa corporal en varias especies

Especie	Peso (kg)	Superficie (m ²)	Factor Km ^a	Dosis equivalente (kg ⁻¹)
Humano, adulto	60	1,6	37,5	1
Humano, niño	20	0,8	25	1,5
Ratón	0,02	0,0006	3	12,5
Rata	0,15	0,025	6	6,3
Gato	3	0,24	12,5	3
Perro	16	0,65	24,5	1,5
Oveja/cabra	50	1,1	45,5	0,8
Cerdo	75	1,5	50	0,75
Vaca	150	2,4	62,5	0,6
Vaca	500	5,0	100	0,4
Pony	280	4,4	63,5	0,6
Caballo	350	4,0	87,5	0,4
Caballo	650	5,9	110	0,3

^aPara expresar una dosis en mg/kg en mg/m², multiplicar la dosis por el factor Km apropiado en cada especie. Por ejemplo, en el gato 10 mg/kg es equivalente a 10 mg/kg x 12,5 = 125 mg/m².

Al establecer la dosis equivalente para humanos (adulto, 60 kg) en 1, podemos obtener la dosis equivalente kg⁻¹ (en relación a humanos) dividiendo el factor Km para humanos entre el factor Km de cualquiera de las especies que aparecen en la tabla.

Datos de Van Miert (1989), reproducidos con permiso.

relaciones entre dosis y peso entre diferentes especies (Kirkwood & Merriam 1990). ¿Cómo pueden, en la práctica, obtenerse resultados como los de la Tabla 6, que han sido calculados a partir de datos reales, y derivarse cuando no se dispone de la información sobre las dosis para una especie determinada? En la Tabla 7 se muestra un ejemplo para clarificar el proceso. Es apreciable de forma inmediata que en muchos casos la dosis extrapolada en base a mg/kg^{0,75}, en especial para animales pequeños como los roedores, es relativamente más alta que si fuese extrapolada de la dosis para un animal de mayor tamaño como animales de compañía en base a mg/kg. Las ventajas de la vía subcutánea con estos volúmenes relativamente mayores son por lo tanto aún más evidentes.

También se ha utilizado el área de la superficie corporal como alternativa al peso para derivar comparaciones alométricas. El empleo de este indicador es tal vez más conocido en medicina para fármacos antineoplásicos, y un ejemplo que incluye 3 especies de roedores de laboratorio y humanos se muestra en la Tabla 8. Se alcanzaron idénticos niveles de sulfadiazina en sangre con pacientes humanos cuando se calcularon las dosis en

base al área de superficie corporal (Calabrese 1991).

La ecuación alométrica:

$$\text{Área de superficie} = 11,7 \times \text{Peso}^{0,66}$$

Tabla 6 Comparación de los ratios de dosis de estreptomicina/dihidroestreptomicina¹ para diferentes especies en mg/kg y mg/kg^{0,75}

Especie	Peso	Dosis sugerida	
		mg/kg	mg/kg ^{0,75}
Caballos y ganado	500	6,94	32,50
Terminos, cerdos y ovejas	100	11,36	35,00
Lechones	10	25,00	45,00
Gatos y perros	3	75,00	32,50

¹Una mezcla de 125 mg/ml de cada fármaco, con un total de 250 mg/ml de agentes activos.

Datos adaptados de Kirkwood (1983)

fue utilizada para extrapolar dosis de antibióticos del hombre a monos titi (Kelly et al. 1992). No obstante, el método del área de superficie no se ha utilizado demasiado debido a la controversia de si es o no menos exacto que el peso corporal (Calabrese 1991). Un ejemplo es la dificultad de medir el área en un individuo (Van Miert 1989). No obstante, Van Miert (1989) ha relacionado la superficie corporal y el peso, elaborando una base más exacta para la comparación interespecífica, véase Tabla 5. Otros parámetros cronológicos como la

esperanza de vida, número de latidos por minuto y

Tabla 7 Ejemplo de extrapolación de dosis orales de amoxicilina de perros a monos ardilla

1. Dosis en perros = 10 mg/kg (National Office of Animal Health 1992)
Dosis total para un perro de 10 kg = 100 mg
Dosis para un perro de 10 kg expresada en $\text{mg/kg}^{0.75} = 17,8 \text{ mg/kg}^{0.75}$
2. Para un mono ardilla de 750 g
Dosis total = $\text{peso}^{0.75} \times \text{dosis en mg/kg}^{0.75} = 0,80 \times 17,8 \text{ mg/kg} = 14,34 \text{ mg}$ (La dosis total si la extrapolación se ha hecho en base a mg/kg sería 7,5 mg)
Convertir la dosis total de 14,34 mg para un mono ardilla de 750 g a mg/kg : Dosis $\text{mg/kg} = 19,12 \text{ mg/kg}$
3. Comparación con los datos farmacocinéticos reales (Mizen *et al.* 1981)
Niveles máximos en sangre para perros con una dosis oral de amoxicilina de 10 mg/kg = 6,1 $\mu\text{g/ml}$
Área inferior a la curva para perros con una dosis oral de amoxicilina de 10 mg/kg = 15,3 $\mu\text{g.h/ml}$
Niveles máximos en sangre para monos ardilla con una dosis oral de amoxicilina de 25 mg/kg = 13,0 $\mu\text{g/ml}$
Área inferior a la curva para monos ardilla con una dosis oral de amoxicilina de 25 mg/kg = 29,5 $\mu\text{g.h/ml}$

periodo de gestación también están implicados en la ecuación alométrica básica que se ha descrito anteriormente, pero en este caso, la constante b media tiene un valor aproximado de 0,25 (Kirkwood 1983). Esto significa que a medida que el tamaño disminuye estos parámetros aumentan significativamente, lo que se puede apreciar en la Fig 2. Esto implica que en lugar de aumentar la dosis, se puede incrementar la frecuencia con tiempo^{0.25}. Sin embargo, esto puede ser impracticable en roedores muy pequeños, ya que la frecuencia de las dosis se hace demasiado alta (Fig 2).

Los enfoques alométricos descritos anteriormente son inherentemente simples y aproximados, de hecho se han calificado como enfoques de “caja negra”, ya que no se hace ningún intento para determinar la distribución de los órganos o hacer suposiciones fisiológicas (Mordenti 1985 & 1986). Por el contrario, el enfoque fisiológico es más complejo. En una especie se analizan el flujo sanguíneo a los órganos eliminadores de toxinas, los volúmenes de tejido y fluidos, la concentración del fármaco, y la unión a enzimas y proteínas. Se crean modelos conceptuales para describir la presencia y movimiento de fármacos y metabolitos dentro de los compartimentos del cuerpo. Después se elaboran ecuaciones de balanza de materia para el conjunto de procesos que tienen lugar en cada compartimento y se resuelven al mismo tiempo. Una vez que se define la farmacocinética, se obtienen previsiones para otras especies, sustituyendo los datos bioquímicos, anatómicos y fisiológicos originales por datos de la nueva especie, y recalculando las ecuaciones para producir datos farmacocinéticos extrapolados (Mordenti 1985 & 1986, Baggot 1992).

Es obvio que la alometría básica es el método más simple para extrapolar dosis a otras especies. Es posible

desarrollar modelos alométricos más complejos para obtener datos farmacocinéticos más detallados (Boxenbaum 1984) y superar las limitaciones del enfoque simple del $\text{mg/kg}^{0.75}$. No obstante, se han sugerido algunas condiciones para tener éxito en el uso de la alometría.

1. Los compuestos se excretan por vía renal.
2. No hay diferencias interespecíficas en el metabolismo.
3. La unión a las proteínas es baja.
4. Las farmacocinéticas son de primer orden.
5. Los datos de confirmación se obtienen a partir de

una gran variedad de especies y pesos corporales (Mizen & Woodnutt 1988).

Por desgracia, estas condiciones no se cumplen siempre en su totalidad, y en algunas especies concretas las diferencias en el metabolismo son comunes, tales como la trimetoprima (Baggot 1992), sulfadiazina (De Souich *et al.* 1978) o antibióticos nuevos (Smith *et al.* 1973). El enfoque fisiológico es el método elegido cuando los detalles de distribución del fármaco son importantes, cuando hay una unión fuerte a proteínas y un metabolismo extensivo. Sin embargo, la metodología es más compleja y costosa (Ritschel *et al.* 1992), se utiliza con menor frecuencia y normalmente se calcula utilizando programas informáticos.

Conclusiones

Los antibióticos pueden interferir con un protocolo experimental, ya sea por una interacción directa o influenciando el metabolismo o la farmacocinética de compuestos que se están investigando. Esta incidencia está probablemente infravalorada, y el uso de antibióticos debería revisarse de forma crítica. Es evidente que el principal efecto secundario de los antibióticos en roedores y conejos es la enterocolitis inducida. La resistencia de ratas y ratones a este fenómeno también es considerable. Debería prestarse más atención a las vías de administración de antibióticos a roedores y conejos. Existen agentes y presentaciones para la administración oral efectiva, pero estos no incluyen tetraciclinas comunes, y como alternativa las fluoroquinolonas prometen ser agentes efectivos, seguros y de amplio espectro. Teniendo en cuenta la masa muscular reducida de roedores y conejos y el relativamente gran volumen inyectado, comparado con especies de mayor tamaño, y añadido al hecho de que la inyección subcutánea podría ser tan efectiva como la intramuscular, la primera vía debería considerarse siempre. Las indicaciones para los

Tabla 8 Comparación de las dosis en mg/kg y mg/m² para el fármaco antineoplásico mecloretamina en humanos y 3 roedores de laboratorio

Especie	Peso (kg)	Superficie (m ²)	Dosis total (mg)	Dosis total (mg/kg)	Dosis total (mg/m ²)	Dosis total (mg/m ²)*
Ratón	0,018	0,0075	0,072	4,0	9,6	12
Hámster	0,050	0,0137	0,15	3,0	10,9	-
Rata	0,25	0,045	0,5	2,0	11,1	12
Humano	70,0	1,85	21-28,0	0,3-0,4	11,3-15,1	11,2

Datos de Pinkel (1958), excepto * de Van Miert (1989), véase Tabla 5, esta dosis se obtuvo multiplicando el factor Km por la dosis en mg/kg

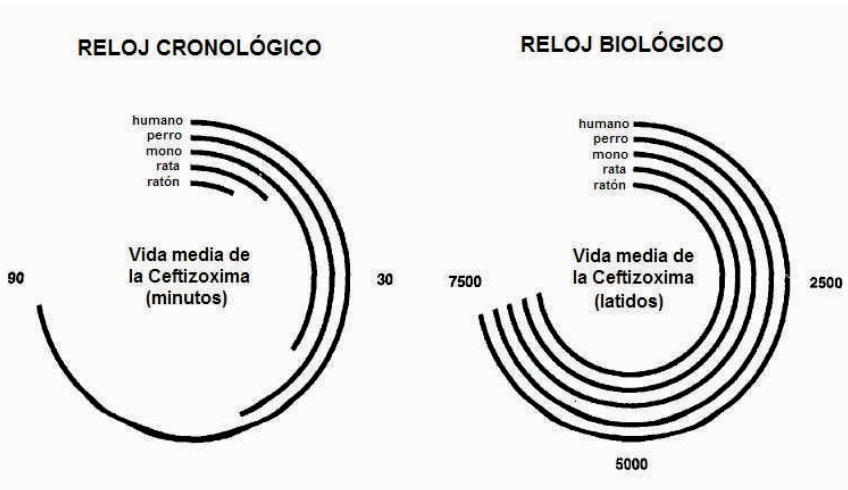


Figura 2: La vida media de la ceftizoxima en diferentes mamíferos depende del sistema de referencia empleado para medir el tiempo. (a) Reloj cronológico para la vida media de la ceftizoxima en base al tiempo cronológico. La vida media se mide en minutos. (b) Reloj cronológico para la vida media de la ceftizoxima en base al tiempo fisiológico. La vida media se mide en latidos cardiacos. Con permiso de Mordenti (1985).

antibióticos también deberían revisarse críticamente, ya que en otras áreas puede que se esté abusando de su uso. En especial la profilaxis quirúrgica podría distar de ser óptima, ya que aún no se están siguiendo pautas racionales. Considerar los principios básicos de la farmacología veterinaria y los factores resumidos anteriormente ayudarían a racionalizar el uso de antibióticos en especies de laboratorio. La carencia de estudios controlados sobre terapias antibióticas en animales de laboratorios, junto con la relativamente escasa extrapolación a partir de datos primarios que se dispongan, implica que muchas “dosis” están basadas en la respuesta clínica y en la falta de efectos secundarios evidentes. Es posible que a medida que los mamíferos pequeños se hacen más populares

como mascotas, se disponga de productos específicos con información sobre dosis basada en estudios controlados. No obstante, nunca se va a disponer de una variedad de productos con información adecuada para todas las especies. Cuando esté justificada, la extrapolación de dosis para otras especies debería resultar en dosis más realistas, en especial porque pueden obtenerse mediante principios alométricos.

Agradecimientos Me gustaría dar las gracias a A. Gisby, R. Kilgore, L. Mizen, G. Palmer & L. Rolf por su ayuda y P. Flecknell, H. Hughes, M. Landi, L. Rolf y B. Waynforth por su revisión y críticas.

Referencias

- Adams RA, Dixit BN 119701 Prolongation of pentobarbital anaesthesia by chloramphenicol in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 156, 902-6
- Altreuther P (1992) Safety and tolerance of enrofloxacin in dogs and cats. In: *Proceedings of the 1st International Baytril Symposium Bonn: Bayer AG*, pp 15-19
- Anon (1992) Animal rights lobby stung by the exposure of penicillin myth. *Research Defence Society Newsletter* April 11
- Anon (1993) New class of pet opens market opportunities in France. *Animal Pharm* no. 284, 5-6
- Baggot JD (1992) Clinical pharmacokinetics in veterinary medicine. *Clinical Pharmacokinetics* 22, 254-73
- Bahri LE, Blouin A 119911 Fluoroquinolones: A new family of antimicrobials. *The Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 13, 1429-33
- Bartels H (1982) Metabolic rate of mammals equals the 0.75 power of their body weight. *Experimental Biological Medicine* 7, 1-11
- Bartlett JG, Chang TW, Moon N, Onderdonk A (1978) Antibiotic induced lethal enterocolitis in hamsters: Studies with eleven agents and evidence to support the pathogenic role of toxin producing bacteria. *American Journal of Veterinary Research* 39, 1525-30
- Bohnhoff M, Drake BL, Miller CL 119541 Effect of streptomycin on susceptibility of intestinal tract to experimental salmonella infection. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 86, 132-7
- Boxenbaum H (1984) Interspecies pharmacokinetic scaling and the evolutionary-comparative paradigm. *Drug Metabolism Reviews* 15, 1071-121
- Boyd CE (1960) The acute oral toxicity of benzylpenicillin potassium in the rabbit. *Antibiotics and Chemotherapy* 10, 376-84
- Boyd EM, Price-Jones MA 119601 The comparative acute oral toxicity of spiramycin adipate in mice, rats, guinea pigs and rabbits. *Antibiotics and Chemotherapy* 10, 273-84
- Bradfield JF, Schachtman TR, McLaughlin RM, Steffen EK (1992) Behavioural and physiological effects of inapparent wound infection in rats. *Laboratory Animal Science* 42, 572-8
- Broome RL, Brooks DL, Babish JG, Copeland DD, Conzelman GM (1991) Pharmacokinetic properties of enrofloxacin in rabbits. *American Journal of Veterinary Research* 52, 1835-41
- Burns IT, Conney AH (1965) Enzyme stimulation and inhibition in the metabolism of drugs. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58, 955-60
- BSAVA (Publication dates vary) *Manuals of: Reptiles, Ornamental Fish, Parrots, Budgerigars and other Psittacine Birds, Exotic Pets*. Cheltenham UK: British Small Animal Veterinary Association 33
- Calabrese EJ (1991) Scaling: An attempt to find a common denominator. In: *Principles of Animal Extrapolation* Chelsea, Michigan: Lewis, pp 499-527
- Caron I, Ducrotte P, Lerebours E, Colin R, Humberts G, Denis P (1991) Effect of amoxycillin-clavulanate combination on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 35, 1085-8
- Cherbut C, Ferre JP, Corpet DE, Ruckelshausen Y, Delfort-Laval J (1991) Alterations of intestinal microflora by antibiotics: Effects on fecal excretion, transit time and colonic motility in rats. *Digestive Diseases and Science* 36, 1729-34
- Curl JL, Curl JS, Harrison JK (1988) Pharmacokinetics of long acting oxytetracycline in the laboratory rat. *Laboratory Animal Science* 38, 430-4
- Dabard I, DuBois R, Martinet L, Ducluzac R (1979) Experimental reproduction of neonatal diarrhoea in young gnotobiotic hares simultaneously associated with *Clostridium difficile* and other clostridium strains. *Infection and Immunity* 24, 7-11
- Davis WM (1962) Day-night periodicity in pentobarbital response of mice and the influence of sociopsychological conditions.

Experimentia XVID/515,235-7

De Somer P, Van de Voorde H, Eyssen H, Van Dijck P (1955) A study on penicillin toxicity in guinea pigs. *Antibiotics and Chemotherapy* 5, 463-9

Dixon LW 119861 Antibiotic toxicosis in the guinea pig. *Texas Veterinary Medical Journal* 48, 31
 GM 119921 Enrofloxacin in pet avian and exotic animal therapy. In: *Proceedings of the 1st International Baytril Symposium Bonn*: Bayer AG, pp 63-70

DuSouich P, McLean AI, Lalka D, Jenkins B, Haegele DK, McNay JL (1978) Sulfadiazine handling in the rabbit. 1. Pseudosaturation of NAcetyltransferase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 207, 221-35

Ebright JR, Fekety R, Silva I, Wilson KH 119811 Evaluation of eight cephalosporins in hamster colitis model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 19, 980-6

Elek AD, Conen PE (1958) The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man. A study of the problems of wound infection. *British Journal of Experimental Pathology* 38, 573-86

English PB, Prescott CW (1983) Antimicrobial chemotherapy in the dog. II: Some practical considerations. *Journal of Small Animal Practice* 24, 371-83

Escoula L, Canguilhem R, Larrieu G, More J (1981) Sur la sensibilité du lapin à l'association ampicillin-gentamicine. *Annales Recherches Veterinaires* 12, 11-7

Eyssen H, De Somer P, van Dijck (1957) Further studies on antibiotic toxicity in guinea pigs. *Antibiotics and Chemotherapy* 7, 55-61

Fantin B, Carbon C (1992) In vivo antibiotic synergism: Contribution of animal models. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36, 907-12

Farrar WE, Kent TH, Elliott VB (1966) Lethal gram-negative bacterial superinfection I guinea pigs given bacitracin. *Journal of Bacteriology* 92, 496-501

Fekety R, Silva I, Toshniwal Ret al. (1979)

Antibiotic associated colitis: Effects of antibiotics on *Clostridium difficile* and the disease in hamsters. *Review of Infectious Diseases* 1, 386-96

Fekety R (1986) Animal models of antibiotic-induced colitis. In: *Experimental Models in Antimicrobial Chemotherapy Volume 2* New York: Academic Press, pp 61-72

Fesce A, Ceccarelli A, Fresco E, Balsari A (1977) Ecophylaxis: Preventive treatment with gentamicin of rabbit lincomycin-associated diarrhoea. *Folia Veterinaria Latino* 7, 225-42

Flecknell P (1983) Restraint, anaesthesia and treatment of children's pets. In *Practice May*, 85-95

Fraser CM [cd] (1991) Septicemic pasteurellosis of sheep. In: *The Merck Veterinary Manual Rahway NJ*: Merck & Co, p 401

Fritz PE, Hurst WI, White WJ, Lang CM (1987) Pharmacokinetics of cefazolin in guinea pigs. *Laboratory Animal Science* 37, 646-51

Galloway JH (1968) Antibiotic toxicity in white mice. *Laboratory Animal Care* 18, 421-5
 Gilfillan EE, Pelak BA, Bland JA, Malatesta PF,

Gadebusch HH (1984) Pharmacokinetic studies of norfloxacin in laboratory animals. *Chemotherapy* 30, 288-96

Glauser MP, Bonard M (1982) Treatment of ascending *Escherichia coli* pyelonephritis with Ceftriaxone alone and in combination with gentamicin. *Chemotherapy* 28, 410-6

Goldschmit F (1972) Reproducible topical staphylococcal infection in rats. *Applied Microbiology* 23, 130-4

Gray JE, Purmalis A, Feenstra ES (1964) Animal toxicity studies of a new antibiotic lincomycin. *Toxicology and Applied Pharmacology* 6, 476-96

Guest GB (1993) Using proper drugs and using them poorly. *Agri-Practice* 14, 20-4

Hagen KW (1967) Effect of antibiotic-sulfonamide

therapy on certain microorganisms in the nasal turbinates of domestic rabbits. *Laboratory Animal Care* 17, 77-80

Harkness JE, Wagner JE (1989a) Clinical Procedures. In: *The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents* 3rd edition. Philadelphia: Lea & Febiger, pp 55-84

Harkness JE, Wagner JE (1989b) Tyzzer's disease. In: *The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents* 3rd edition. Philadelphia: Lea & Febiger, pp 198-200

Haven ML, Wichtel JJ, Bristol DG, Fetrow JF, Spears JW (1992) Effects of antibiotic prophylaxis on post operative complications after rumenotomy in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200, 1332-5

Heinze W, Kruger S, Schroder A (1992) Chronological influences on the action of drugs. *Monatsshefte für Veterinarmedizin* 47, 643-51

Hirsch DC, Jang SS, Biberstein EL (1990) Lack of supportive susceptibility data for use of ampicillin together with trimethoprim-sulfonamide as a broad-spectrum antimicrobial treatment of bacterial disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 197, 594-6

Hoar R (1976) Toxicology and Teratology. In: *The Biology of the Guinea-pig* [Wagner I, Manning P, eds]. New York: Academic Press, p 273

Hubbard G B, Schmidt RE (1987) Noninfectious diseases. In: *Laboratory Hamsters* (Van Hoosier G, McPherson C, eds). New York: Academic Press, pp 169-72

Jacobsen E, Kollias GV, Peters H (1991) Dosages for antibiotics and parasitacides used in exotic animals. In: *The Compendium Collection of Continuing Education for the Practicing Veterinarian* (Johnston DE, ed). Trenton NJ: Veterinary Learning Systems, pp 202-9

Jondorf WR, Maickel RP, Brodie BB (1958) Inability of newborn mice and guinea-pigs to metabolise drugs. *Biochemical Pharmacology* 1, 352-4

Jones RL (1986) Control of nosocomial infection. In: *Current Veterinary Therapy IX* (Kirk RW, ed). Philadelphia: WB Saunders, pp 19-24

Jones RS (1992) Muscle relaxants in canine anaesthesia 2: Clinical applications. *Journal of Small Animal Practice* 33, 423-9

Kaiser AB (1990) Post operative infections and antimicrobial prophylaxis. In: *Principles and Practices of Infectious Disease* 3rd edition (Mandell EL, Douglas RG, Bennet JE, eds). New York: Churchill Livingstone, pp 2245-57

Kaiser AB, Kernodle DS, Parker RA (1992) Low inoculum model of surgical wound infection. *Journal of Infectious Diseases* 166, 393-9

Kaipainen WJ, Faine S (1954) Toxicity of erythromycin. *Nature* 174, 969-70

Katz L, LaMont JT, Trier JS, Sannenblick EB, Rothman SW, Broitman SA, Rieth S (1978) Experimental clindamycin associated colitis in rabbits. *Gastroenterology* 74, 246-52

Kelly DL, Chulay W, Mikesell P, Friedlander AM (1992) Serum concentrations of penicillin, doxycycline and ciprofloxacin during prolonged therapy in rhesus monkeys. *Journal of Infectious Diseases* 166, 1184-7

Killby VA, Silverman PH (1967) Toxicity of antibiotics in laboratory rodents. *Science* 156, 264

Kirkwood JK (1983) Influence of body size on animals on health and disease. *Veterinary Record* 113, 287-90

Kirkwood JK, Merriam J (1990) Variation in plasma half life of gentamicin between species in relation to bodyweight and taxonomy. *Research in Veterinary Science* 49, 160-5

Knoop FC (1979) Clindamycin associated enterocolitis in guinea pigs: Evidence for a bacterial toxin. *Infection and Immunity* 23, 31-3

Kruckenberg SM (1979) Drugs and Dosages. In: *The Laboratory Rat Vol. 1* [Baker H, Lindsey J, Weisbroth SH, eds]. New York: Academic Press, pp 413-21

Latt RH (1976) Drug dosages for Laboratory Animals. In: *Handbook of Laboratory Animal Science Vol III*

(Melby EC, Altman NH, eds). Vol III, Cleveland, Ohio: CRC Press, pp 561-9

Laval A (1990) Choix de l'anti-infectieux chez le lapin d'agrément. *Recueil de Médecine Vétérinaire* 166, 375-9

Licois O (1980) Action toxique de certains antibiotiques chez le lapin. *Recueil de Médecine Vétérinaire* 156, 915-9

Lipman NS, Weischedel AK, Connors MJ, Olson DA, Taylor NS (1992) Utilisation of cholestyramine resin as a preventative treatment for antibiotic (clindamycin) induced enterotoxaemia in the rabbit. *Laboratory Animals* 26, 1-8

Lowe BR, Fox JC, Bartlett JC (1980) *Clostridium difficile* associated cecitis in guinea pigs exposed to penicillin. *American Journal of Veterinary Research* 41, 1277-9

Maiers R, Mason SJ (1984) Lincomycin-associated enterocolitis in rabbits. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 185, 670-1

Manning PJ, Wagoer JF, Harkness JE (1984) Biology and diseases of guinea pigs. In: *Laboratory Animal Medicine* (Fox J, Cohen B, Loew F, eds). New York: Academic Press, p 173

Marshall AB, Palmer CH (1980) Injection sites and drug bioavailability. In: *Trends in Veterinary Pharmacology and Toxicology, Proceedings of the 1st European Congress on Veterinary Pharmacology and Toxicology* [van Miert A, Frens J, van der Kreek F, eds]. Amsterdam: Elsevier, pp 54-60
McKellar QA (1989) Drug dosages for small mammals. In *Practice*

March, 57-61
McNeal J, Brown MJ, Bennet BY (1988) Sterile drape packs for survival surgery in small animals. *Laboratory Animal Science* 38, 517-18 Abstract p 33

McNeil PE, Al-Mashat FR, Bradley RA, Payne AP (1986) Control of an outbreak of wet tail in a closed colony of hamsters. (*Mesocricetus auratus*). *Veterinary Record* 199, 272-3

Milhaud C, Renault L, Vaissarie I, Maire CI [1976] Sensibilité du lapin à l'ampicilline. *Recueil de Médecine*

Vétérinaire 152, 843-7

Mizen L, Bhandari K, Sayer J, Catherall E [1981] Pharmacokinetics and distribution of Augmentin (amoxycillin/clavulanic acid) in laboratory animals. *Drugs under Experimental Clinical Research* 20, 263-7

Mizen L, Woodnutt C (1988) A critique of animal pharmacokinetics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 21, 273-80

Mordenti J (1985) Forecasting cephalosporin and monobactam antibiotic half-lives in humans from data collected in laboratory animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 27, 887-91

Mordenti J (1986) Man versus beast: Pharmacokinetic scaling in mammals. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 75, 1028-40

Morisse J-P (1978) Induction d'une enterite de type colibacillaire chez le lapin. *Recueil de Médecine Vétérinaire* 129, 625-32

Mureau (1988) L'antibiothérapie chez le lapin. *Cuniculture* 15, 75-9

Murtaugh RJ, Mason CD (1989) Antibiotic pressure and nosocomial disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 19, 1259-74
National Office of Animal Health (1992) *Compendium of Data Sheets for Veterinary Products*. London: Datapharm Publications

Nicolau DP, Freeman CD, Nightingale CH, Quintiliani R (1993) Pharmacokinetics of minocycline and vancomycin in rabbits. *Laboratory Animal Science* 43, 222-5

Nossman BC, Amouzadeh HR, Sangiah S (1990) Effects of chloramphenicol, cimetidine and phenobarbital on and tolerance to xylazine-ketamine anaesthesia in dogs. *Veterinary and Human Toxicology* 32, 216-9

Nouws JFM, Smulders A, Rappalini M (1990) A comparative study on irritation and residue aspects of five oxytetracycline formulations administered intramuscularly to calves, pigs and sheep. *The Veterinary Quarterly* 12, 129-38

Palmer CH, Buswell JF, Dowrick JS, Yeoman CH

(1976) Amoxycillin: A new veterinary penicillin. *Veterinary Record* 99, 84-5

Percy DH, Black WD (1988) Pharmacokinetics of tetracycline in the domestic rabbit following intravenous or oral administration. *Canadian Journal of Veterinary Research* 52, 5-11

Pinkel D (1958) The use of body surface area as a criteria of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Research* 18, 853-6

Porter WP, Bitar YS, Strandberg JD, Charache PC (1985) A comparison of subcutaneous and intraperitoneal oxytetracycline injection methods for control of infectious disease in rats. *Laboratory Animals* 19, 3-6

Porter WP, Bitar YS, Strandberg JD, Charache PC (1985) Absence of therapeutic blood concentrations of tetracycline in rats after administration in drinking water. *Laboratory Animal Science* 35, 71-5

Prescott JF, Baggot JD (1988) *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Oxford: Blackwell Scientific Publications

Rehg JE (1980) Cecal toxin(s) from guinea pigs with clindamycin associated colitis, neutralised by *Clostridium sordelli* antitoxin. *Infection and Immunity* 27, 387-90

Rehg JE, Pakes SP (1982) Implications of *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* iota toxins in experimental lincomycin-associated colitis in rabbits. *Laboratory Animal Science* 32, 253-7

Rehg, JE, Lu Y-S (1981) *Clostridium difficile* colitis in a rabbit following antibiotic therapy for pasteurellosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 179, 1296-7

Reinhard MK, Hottendorf GH, Powell ED (1991) Differences in the sensitivity of Fischer and Sprague-Dawley rats to aminoglycoside toxicity. *Toxicological Pathology* 19, 66-71

Richard Y (1990) Choix de l'anti-infectieux chez les rongeurs. *Recueil de Médecine Vétérinaire* 166, 367-73

Richards RK, Kueter KE (1946) Competitive inhibition of procaine convulsions in guinea pigs. *Journal*

of Pharmacology and Experimental Therapeutics 87, 42-52

Ritschel WA, Vachharajani NN, Johnson RD, Hussain AS (1992) The allometric approach for interspecies scaling of pharmacokinetic parameters. *Comparative Biochemistry and Physiology* 103C, 249-53

Roine P, Ettala T (1952) Toxicity of aureomycin to guinea pigs. *Nature* 169, 1014

Roine P, Ettala T, Raitio A (1953) Effects of aureomycin and some other antibiotics on the guinea pig. *Suomen Kemistikehti* 26, 17-22

Rolf LL (1993) Lack of toxicity of high oral doses of enrofloxacin in the guinea pig (*Cavia porcellus*). *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science* 34, abstract P026

Rosin E (1981) The timing of antibiotic administration for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Veterinary Surgery* 17, 181

Sande MA, Johnson ML (1975) Antimicrobial therapy of experimental endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infectious Diseases* 131, 367-75

Sande MA, Kapusnik-Unere JE, Mandell GL (1990a) Antimicrobial agents: General considerations. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 8th ed. (Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds). New York: Pergamon Press, pp 1041-4

Sande MA, Kapusnik-Unere JE, Mandell GL (1990b) Antimicrobial agents: General considerations. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 8th ed. (Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds). New York: Pergamon Press, p 1035

Schaedler RW, Orcutt RP (1983) Gastrointestinal microflora. In: *The Mouse in Biomedical Research Vol III* (Foster H, Small D, Fox J, eds). New York. Academic Press, p 339

Schatzmann HJ, Tschärner C, Tschabold M (1977) Schädliche Wirkung einer oralen Behandlung von Kaninchen mit Ampicillin. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 119, 149-53

Smith CS, Poutsaike JW, Schreider EC (1973) Problems in predicting drug effects across species lines. *The Journal of International Medical Research* 1, 489-503

Schröder C, Matthes S, Löliger H ch. (1982) Untersuchungen über die verträglichkeit oraler antibiotikamedikation beim kaninchen. *Kleintierpraxis* 27, 221-68

Small JD (1968) Fatal enterocolitis in hamsters given lincomycin hydrochloride. *Laboratory Animal Care* 18, 411-20

Taylor NS, Bartlett JG (1980) Binding of *Clostridium difficile* cytotoxin and vancomycin by anion-exchange resins. *Journal of Infectious Diseases* 141, 92-7

Thilstead JP (1981) Fatal diarrhoea in rabbits resulting from the feeding of antibiotic contaminated feed. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 179, 360-1

Van Miert AS (1989) Extrapolation of pharmacological and toxicological data based on metabolic weight. *Archives of Experimental Veterinary Medicine, Leipzig* 43 Suppl., 481-8 ten

Voorde G, Broeze J, Hartman EG, van Gogh H (1990) The influence of the injection site on the bioavailability of ampicillin and amoxycillin in beagles. *The Veterinary Quarterly* 12, 73-9

VPD (1991) *Veterinary Pharmaceuticals and Biologicals*. Lenexa, Kansas: Veterinary Medicine Publishing Company

Walsh TJ, Bacher J, Pizzo PA (1988) Chronic silastic central venous catheterisation for induction, maintenance and support of persistent granulocytopenia in rabbits. *Laboratory Animal Science* 38, 467-71

Watson ADJ (1992) Bioavailability and bioequivalence of drug formulations in small animals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 15, 151-9

Waynforth B (1989) Standards of surgery for rodents: Do we need to change? *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science* 16 [Suppl. 1], 43-6

Weersink A, Visser M, Vos A et al. (1991) Amoxycillin-clavulanate prophylaxis against wound infections after clean contaminated surgery. *European Journal of Surgery* 57, 271-5

Wenzel RP (1992) Preoperative antibiotic prophylaxis. *New England Journal of Medicine* 326, 337-9

Wieggersma N, Jansen G, van de Waaij D (1982) Effect of twelve antimicrobial drugs on the colonisation resistance of the digestive tract of mice and on endogenous potentially pathogenic bacteria. *Journal of Hygiene (Cambridge)* 88, 221-30

Young JD, Hurst WJ, White WJ, Lang C Max (1987) An evaluation of ampicillin pharmacokinetics and toxicity in guinea pigs. *Laboratory Animal Science* 37, 652-6 [with ERRATA 38, 345]