

COLABORACIÓN ESPECIAL**REPERCUSIONES EN LA SALUD PÚBLICA DE LA RESISTENCIA A QUINOLONAS EN BACTERIAS DE ORIGEN ANIMAL****José Antonio Orden Gutiérrez y Ricardo de la Fuente López**

Departamento de Patología Animal I (Sanidad Animal), Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

Las fluoroquinolonas son una de las clases de agentes antimicrobianos más útiles empleadas hoy en día en medicina humana y animal debido a su espectro y a sus propiedades fisicoquímicas. El uso de quinolonas en animales es un asunto de especial preocupación porque podría contribuir a la adquisición de resistencia en bacterias transmitidas por alimentos (tales como *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. y *Escherichia coli*) y esto, a su vez, podría conducir a una reducción en la eficacia de tales componentes en el tratamiento de infecciones en los seres humanos. Sin embargo, la relación causal entre el uso de fluoroquinolonas en medicina veterinaria y el aislamiento de bacterias resistentes a fluoroquinolonas en humanos no ha sido generalmente probada y, además, el uso de fluoroquinolonas en animales es sólo uno de los muchos factores implicados en la resistencia a estos antimicrobianos. A pesar de ello, la vigilancia de la resistencia a fluoroquinolonas en bacterias aisladas de animales y alimentos y el uso adecuado de estos antimicrobianos en animales deben tener la máxima prioridad.

Palabras clave: Quinolonas. Veterinaria. Salud Pública.

ABSTRACT**Implications on Public Health of quinolone resistance in bacteria of animal origin**

Fluoroquinolones are one of the most useful classes of antimicrobial agents used in human and animal medicine today, both because of their spectrum and their physicochemical properties. The use of quinolones in animals is a matter of special concern because it could contribute to the acquisition of resistance in foodborn bacteria (such as *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. and *Escherichia coli*) and this, in turn, could lead to a reduction in the efficacy of such compounds in treating infections in humans. However, the causal relationship between the use of fluoroquinolones in veterinary medicine and the isolation of fluoroquinolone-resistant bacteria in humans has not been generally proven and, moreover, the use of fluoroquinolones in animals is only one of the many factors implicated in the resistance to these antimicrobials. Even so, the surveillance of fluoroquinolone resistance in bacteria isolated from animals and foods and the prudent use of these antimicrobials in animals should have the highest priority.

Keywords: Quinolones. Veterinary medicine. Public Health.

INTRODUCCIÓN

Las quinolonas originales (ácidos nalidíxico, oxolínico y pipemédico) fueron introducidas en la década de los 60 del pasado si-

glo. Estos antibióticos inhiben la actividad de la ADN girasa bacteriana (topoisomerasa II) y son efectivos frente a bacterias aerobias gram-negativas¹. En la actualidad las quinolonas originales son poco utilizadas debido al desarrollo de resistencias y a su toxicidad, especialmente para el sistema nervioso central¹.

La adición de un átomo de flúor en posición 6 y de un grupo piperazínico o pirrolidínico en posición 7 incrementó drásticamente la potencia y el espectro de actividad

Correspondencia:
José Antonio Orden Gutiérrez
Departamento de Patología Animal I (Sanidad Animal)
Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense
Ciudad Universitaria, 28040 Madrid
Teléfono: 913943715
Fax: 913943908
Correo electrónico: jaorden@eucmos.sim.ucm.es

de los inhibidores de la ADN girasa y dio origen a un nuevo grupo de antimicrobianos: las fluoroquinolonas¹. Estos antimicrobianos son una de las clases de antimicrobianos más útiles hoy en día tanto en medicina humana como en medicina veterinaria debido a su espectro y a sus propiedades físicoquímicas². Aunque no disponemos de datos sobre el consumo de fluoroquinolonas en animales de renta en España éste es probablemente muy elevado.

El desarrollo de resistencia a estos antimicrobianos ha originado una fuerte controversia sobre el uso de fluoroquinolonas en animales². Aunque generalmente las fluoroquinolonas usadas para el tratamiento de infecciones en animales domésticos son diferentes a las fluoroquinolonas disponibles para uso clínico humano², la resistencia a una fluoroquinolona generalmente produce la resistencia a todas las fluoroquinolonas³. Por ello, y dado que las fluoroquinolonas son las drogas de elección para muchas infecciones refractarias y/o nosocomiales en humanos, la profesión médica está intentando minimizar el desarrollo de la resistencia a estos antimicrobianos⁴.

IMPLICACIONES EN LA SALUD HUMANA DEL USO DE QUINOLONAS EN ANIMALES

El uso de agentes antimicrobianos en animales de renta es un asunto de especial preocupación debido a la posible amenaza para la salud humana, causada por el riesgo de transferencia de bacterias resistentes a antimicrobianos o de genes de resistencia a antimicrobianos a través de la cadena alimentaria⁵. Algunos investigadores han argumentado que la administración de antimicrobianos a los animales permite la aparición y selección de bacterias resistentes en la cadena alimentaria y que ésta sería la principal causa del incremento de la incidencia de la resistencia a antimicrobianos en humanos. Sin embargo, otros científicos

consideran que la resistencia bacteriana a antimicrobianos se debe principalmente al excesivo uso de los mismos en humanos⁶.

Debido a la preocupación de que el uso de quinolonas en los animales de renta podría contribuir a la resistencia en bacterias transmitidas por alimentos (como *Campylobacter* spp. y *Salmonella* spp.) y que esto, a su vez, podría conducir a una reducción en la eficacia de estos antimicrobianos en el tratamiento de infecciones en humanos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) convocó una reunión en 1998 sobre el impacto en la salud humana del uso de quinolonas en animales de renta^{7,8}. Hasta la fecha, no hay muchos datos documentados sobre el impacto en la salud humana del uso de las fluoroquinolonas en el ganado pero existe una gran preocupación sobre las potenciales consecuencias sobre la salud humana si esta resistencia se incrementa y extiende. En esa reunión de la OMS se recomendó determinar de la forma más precisa posible el uso de fluoroquinolonas fuera de la medicina humana y mejorar las evidencias epidemiológicas sobre como la resistencia tanto en humanos como en animales se desarrolla, persiste y extiende entre los animales y el hombre. También se recomendó determinar los niveles de resistencia a quinolonas en bacterias zoonóticas y definir estrategias para un uso adecuado de estos antimicrobianos en animales con el objeto de maximizar el beneficio terapéutico a la vez que minimizar la amenaza de la resistencia^{7,8}.

La resistencia a ciertos antimicrobianos es más crítica que a otros. Así, la resistencia a las quinolonas es altamente indeseable dado que estos antimicrobianos son altamente eficaces para el tratamiento de algunas enfermedades graves producidas por bacterias multiresistentes en humanos⁹. Así, las fluoroquinolonas son usadas en humanos para el tratamiento de un amplio rango de infecciones tales como infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones gastrointestinales, enfermedades de transmi-

sión sexual, infecciones del tracto respiratorio y osteomielitis crónica¹⁰.

La incidencia de la resistencia a fluoroquinolonas en patógenos humanos se ha incrementado drásticamente en los últimos años. Así, durante los últimos años, la resistencia a fluoroquinolonas ha permanecido muy alta entre las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilina en las unidades de cuidados intensivos y se ha incrementado entre aislados nosocomiales de *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Pseudomona aeruginosa*. Más preocupante son los artículos que muestran un incremento de la resistencia a fluoroquinolonas en bacterias de mayor difusión entre la población tales como *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. y *Neisseria gonorrhoeae*¹⁰. Se han descrito fallos terapéuticos debidos a una rápida reducción en la susceptibilidad a quinolonas presentados durante el tratamiento de salmonelosis sistémicas o infecciones por *E. coli*¹¹. El amplio uso de fluoroquinolonas tanto en humanos como en animales de renta durante los últimos años dificulta la obtención de conclusiones de una relación causal entre el uso veterinario de fluoroquinolonas y el desarrollo de resistencia a las fluoroquinolonas en el hombre².

Además, no siempre un uso extensivo o un uso inadecuado de las fluoroquinolonas es la causa de la aparición de la resistencia a estos antimicrobianos. Así, la mayoría de los pacientes humanos de los cuales se han aislado cepas de *S. aureus* resistentes a fluoroquinolonas nunca habían sido tratados con una fluoroquinolona¹⁰.

Se han propuesto algunas medidas restrictivas sobre el uso de fluoroquinolonas en medicina veterinaria pero generalmente no han sido aplicadas. En 1994, algunos expertos recomendaron a los miembros de la agencia norteamericana de medicamentos y alimentos («Food and Drug Administration» —FDA—) que el uso terapéutico de fluoroquinolonas en animales fuera permiti-

do siempre y cuando se controlara el uso inadecuado y el desarrollo de resistencias a los mismos¹². El gobierno japonés ha impuesto 3 restricciones al uso de fluoroquinolonas en medicina veterinaria: 1) sólo son prescritas cuando los antimicrobianos de primera elección son infectivos, 2) son administradas sólo por, o bajo la supervisión, de veterinarios y 3) el tratamiento con fluoroquinolonas está limitado a un periodo de 5 días o menos¹³. También la asociación de veterinarios británicos especialistas en avicultura ha publicado unas recomendaciones sobre el uso de antimicrobianos en pollos, incluyendo un apartado específico sobre el uso de fluoroquinolonas¹⁴. Además, se ha recomendado implantar un código internacional sobre el uso de fluoroquinolonas en animales de renta, así como prohibir el uso de estos antimicrobianos con fines profilácticos¹⁵.

El uso restrictivo de quinolonas en humanos también ha sido propuesto pero es difícil de llevar a la práctica. Además, el impacto de medidas restrictivas sobre la diseminación de la resistencia no ha sido todavía establecido dado que la epidemiología de la resistencia es multifactorial¹⁰.

A continuación trataremos específicamente la resistencia a fluoroquinolonas en algunas bacterias transmitidas por alimentos capaces de producir enfermedades en el hombre y para cuyo tratamiento los antimicrobianos de elección son las fluoroquinolonas¹⁶: *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. y *E. coli*.

Resistencia en *Salmonella* spp.

Diversos investigadores han descrito aislados de *Salmonella* spp. de carácter zoonótico resistentes a quinolonas y algunos de ellos han asociado esta resistencia al uso de estos antimicrobianos en medicina veterinaria. Así, se ha descrito en el Reino Unido un incremento en los últimos años de la resistencia a ácido nalidíxico en cepas de salmo-

nelas aisladas de animales^{11,17} y se ha asociado este incremento al uso de fluoroquinolonas en la práctica veterinaria.

Las gastroenteritis producidas por salmonelas en el hombre no deben ser tratadas con antimicrobianos para no prolongar el estado de portador¹⁶. Sin embargo, entre el 1 y el 2 % de las cepas de *S. typhimurium* causan infecciones invasivas en humanos las cuales siempre requieren una terapia antimicrobiana debido a la alta mortalidad asociada con esta infección¹⁸. Dado que las fluoroquinolonas son uno de los antimicrobianos de elección para tratar las infecciones graves producidas por salmonelas en humanos una reducción en la sensibilidad a fluoroquinolonas puede tener importantes implicaciones clínicas¹⁹.

Hay que destacar el aislamiento de cepas de *S. typhimurium* DT104 con sensibilidad reducida a ciprofloxacina en diversos países, incluido España²⁰⁻²³, dado que este tipo de salmonela es capaz de producir enfermedades graves en el hombre, se aísla de los animales de renta, sobre todo de vacuno²⁴, y presenta resistencias a otros antibióticos²². En el Reino Unido la aparición y extensión de aislados de *S. typhimurium* DT104 con sensibilidad reducida a ciprofloxacina ha sido precedido de la comercialización de enrofloxacin para su uso en el tratamiento y profilaxis de infecciones en pollos y vacuno²¹. Sin embargo, a diferencia del Reino Unido, en los Estados Unidos ningún aislado humano o animal de *S. typhimurium* DT104 ha resultado ser resistente a fluoroquinolonas²². Se ha sugerido que el limitado uso de estos antimicrobianos en los Estados Unidos es el responsable de la no aparición de resistencias de *S. typhimurium* DT104 a fluoroquinolonas y, por ello, se ha recomendado una restricción del uso veterinario de fluoroquinolonas y una vigilancia para comprobar la aparición de resistencia a fluoroquinolonas en salmonelas zoonóticas²². Aunque la asociación entre el uso de quinolonas en animales y la aparición de cepas resistentes a estos antibióticos en el hombre es

difícil de demostrar, recientemente se ha comprobado que un brote en humanos producido por *S. typhimurium* DT104 resistente a quinolonas tuvo su origen en el ganado vacuno²⁵.

También se ha descrito en el Reino Unido una reducción en la sensibilidad a ciprofloxacina, además de en *S. typhimurium*, en otros serotipos de salmonelas de carácter zoonótico^{17,26}. En uno de esos trabajos²⁶ se describieron en algunos de los serotipos de salmonelas estudiados elevados porcentajes de cepas resistentes a ciprofloxacina (de hasta un 14 % en *S. virchow* y un 50 % en *S. hadar*) aunque hay que tener en cuenta que el punto de corte de la ciprofloxacina utilizado en ese trabajo fue inferior a los recomendados por las agencias oficiales del Reino Unido o de los Estados Unidos (NCCLS). La utilización de diferentes puntos de corte hace difícil comparar los porcentajes de cepas resistentes entre diversos artículos. De todas formas, aunque las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de la mayoría de las cepas estudiadas en los trabajos anteriormente mencionados^{17,26} estaban por debajo de los puntos de corte recomendados por las agencias oficiales del Reino Unido y de los Estados Unidos, estas CMI fueron similares a las de los aislados clínicos de *S. typhimurium* de pacientes en los que falló la terapia con ciprofloxacina²⁷.

Sin embargo, y a diferencia de los trabajos anteriormente mencionados, otros investigadores no han encontrado una asociación entre el uso de quinolonas en medicina veterinaria y la aparición de salmonelas resistentes a estos antimicrobianos en el hombre. Así, en Escocia el porcentaje de cepas de *S. typhimurium* DT104 resistentes a ciprofloxacina fue inferior en los aislados bovinos (1 %) que en los aislados humanos (9 %)²⁸ y en Irlanda, a pesar de que las fluoroquinolonas habían sido utilizadas en animales durante más de 10 años, no se encontró ninguna cepa de *Salmonella* spp. resistente a ciprofloxacina²⁹.

Afortunadamente, los fallos en la terapia en infecciones humanas causadas por salmonelas son, en la actualidad, raros pero antes de que este asunto llegue a cobrar mayor importancia los veterinarios deben intentar reducir la aparición de cepas de salmonelas patógenas para humanos resistentes a quinolonas¹⁹. Para ello se ha recomendado utilizar en primera instancia otros antimicrobianos y, en el caso de utilizar quinolonas, realizar previamente un antibiograma para conocer que la cepa de salmonela a tratar es sensible a la quinolona que se va a utilizar¹⁹.

Resistencia en *Campylobacter* spp.

Campylobacter spp. es una bacteria capaz de causar diarreas en el hombre³⁰. La infección en el hombre se produce principalmente a través de alimentos, sobre todo de pollos³¹. En Holanda se observó entre 1982 y 1989 un incremento notable de la resistencia a fluoroquinolonas en estas bacterias tanto aisladas de pollos (de 0 a 14 %) como de humanos (de 0 a 11 %)³¹. Aunque es difícil demostrar la transferencia de bacterias resistentes a antimicrobianos desde los animales al hombre, el amplio uso de fluoroquinolonas en pollos (utilizadas en el agua de forma profiláctica) y la casi exclusiva ruta de transmisión de campilobacter de pollos al hombre sugiere que dicha resistencia es debida al uso de enrofloxacin en los pollos³¹. También en España³², Gran Bretaña³³ y los Estados Unidos³⁴ se han encontrado importantes porcentajes de cepas de *Campylobacter* spp. aisladas de humanos resistentes a fluoroquinolonas y se ha asociado esta resistencia al uso de estos antimicrobianos en animales.

El incremento de la resistencia de *Campylobacter* spp. a quinolonas en los reservorios animales puede conducir a fallos en el tratamiento con estos antimicrobianos de las diarreas producidas por estos microorganismos en el hombre³¹. Para reducir la resistencia de *Campylobacter* spp. a fluoroquinolonas se ha recomendado no utilizar estos antimicrobianos con fines profilácticos³¹.

Resistencia en *Escherichia coli*

Algunas estirpes de *E. coli* son capaces de producir enfermedades en el hombre. Dentro de ellas se encuentran los *E. coli* verotoxigénicos (ECVT) los cuales producen unas citotoxinas denominadas verotoxinas y se aíslan de diversas especies animales sobre todo de rumiantes³⁵. Dentro de estos ECVT hay que destacar sobre todo a *E. coli* O157, el cual ha originado graves brotes en todo el mundo³⁵. Además, los *E. coli* enteropatógenicos (ECEP) son capaces de producir diarreas en el hombre y se aíslan también de diversas especies animales³⁵. Hasta la fecha se ha investigado la resistencia a quinolonas sobre todo en *E. coli* O157 y muy poco en otros ECVT o en los ECEP y, que sepamos, no se ha encontrado ninguna cepa de *E. coli* O157 resistente a fluoroquinolonas³⁶. Nuestro grupo de investigación ha estudiado la resistencia de cepas de *E. coli* aisladas de rumiantes, algunas de las cuales son potencialmente patógenas para el hombre y para los rumiantes. En un primer estudio realizado con cepas aisladas de corderos y cabritos diarreicos³⁷ no encontramos ninguna cepa resistente a fluoroquinolonas mientras que en estudios posteriores realizados con cepas de terneros y corderos diarreicos^{38,39} encontramos unos porcentajes relativamente elevados de cepas resistentes a estos antimicrobianos (un 11,8 % de las cepas de terneros diarreicos y un 14 % de las cepas de corderos diarreicos fueron resistentes a enrofloxacin), aunque ninguna de estas cepas resistentes era verotoxigénica o enteropatógena. Probablemente la diferencia entre los resultados del primer estudio y los posteriores se debe a la utilización de quinolonas en nuestro país. Así, en el primer estudio³⁷ no se utilizaron fluoroquinolonas en las granjas estudiadas y todavía su uso en animales en nuestro país era muy incipiente mientras que en los posteriores^{38,39} las fluoroquinolonas ya eran ampliamente utilizadas en España. Además, en un estudio reciente realizado por nuestro grupo de investigación con cepas aisladas de rumiantes sanos³⁶ hemos observado un nivel de resistencia a fluoro-

quinolonas muy inferior al observado en terneros y cabritos diarreicos (un 4,9 % de las cepas de vacas sanas y un 0 % de las cepas de ovejas y cabras sanas fueron resistentes a enrofloxacin y ciprofloxacina) aunque hemos encontrado por primera vez una cepa de ECVT resistente a fluoroquinolonas. Estos estudios muestran que el uso de estos antimicrobianos induce rápidamente la aparición de resistencias en *E. coli* y que, afortunadamente (el principal reservorio de las bacterias zoonóticas son los animales sanos), en España el nivel de resistencia de *E. coli* en rumiantes sanos es muy bajo.

Otros estudios realizados en nuestro país han mostrado que el porcentaje de cepas de *E. coli* aisladas de pollos y cerdos tanto sanos como enfermos resistentes a quinolonas es alto (de hasta un 45 % en cerdos y un 90 % en pollos)⁴⁰⁻⁴². Este hecho sugiere que estos antimicrobianos son ampliamente utilizados en España de forma profiláctica, y no sólo terapéutica, en pollos y cerdos pero no en rumiantes. Además, se ha sugerido que el alto porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas aisladas de humanos tanto sanos (24 % en adultos y 26 % en niños) como enfermos (un 12 % en bacteriemias y de hasta un 17 % en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad) en nuestro país está asociado a la alta tasa de resistencia a estos antimicrobianos en animales⁴¹.

CONCLUSIONES

A pesar de que la relación causal entre el uso de fluoroquinolonas en medicina veterinaria y el aislamiento en el hombre de bacterias resistentes a estos antimicrobianos ha sido frecuentemente sugerida pero pocas veces ha sido demostrada y que el uso de fluoroquinolonas en animales es sólo uno de los muchos factores implicados en la resistencia a estos antimicrobianos¹⁰, la vigilancia de la resistencia a fluoroquinolonas en bacterias aisladas de animales y alimentos y el uso adecuado de estos antimicrobianos en ani-

males deben tener la máxima prioridad, tal y como ha recomendado la OMS⁷.

Tanto médicos como veterinarios deberían prescribir y/o administrar las fluoroquinolonas con más cautela para minimizar el desarrollo de resistencias². Así, las fluoroquinolonas para su uso terapéutico en animales deberían cumplir algunos requisitos⁴³: 1) las fluoroquinolonas deberían ser prescritas o administradas sólo por veterinarios, 2) siempre que fuera posible se debería realizar un antibiograma y 3) no se deberían utilizar estos antimicrobianos nada más que para las indicaciones permitidas y nunca de forma profiláctica. Si se cumplieran estas recomendaciones se preservaría a largo plazo la eficacia de las fluoroquinolonas y se limitaría el riesgo de transferencia de la resistencia a estos antimicrobianos desde los animales al hombre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prescott JF, Baggot JD. Fluoroquinolones. En: Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 2.^a ed. Ames, Estados Unidos: Iowa State University Press; 1993. p.252-262.
2. Brown SA. Fluoroquinolones in animal health. J Vet Pharmacol Ther 1996; 19: 1-14.
3. Piddock LJV, Wise R. Mechanisms of resistance to quinolones and clinical perspectives. J Antimicrob Chemother 1989; 23: 475-480.
4. Beam TRJr. Fluoroquinolones in animal feeds. ASM News 1994; 60: 348-349.
5. Threlfall EJ, Ward LR, Skinner JA, Rowe B. Increase in multiple antibiotic resistance in non-typhoidal salmonellas from humans in England and Wales: a comparison of data for 1994 and 1996. Microbial Drug Resistance 1997; 3: 263-266.
6. Rankin SC. Multiple antibiotic resistance in *Salmonella*. Vet Rec 1998; 143: 698-699.
7. Organización Mundial de la Salud. Use of quinolones in food animals and potential impact on human health. Informe de una reunión de la Organización Mundial de la salud; 1998 junio 2-5; Ginebra, Suiza, 1998.

8. Call for international code on use of antimicrobials in animals [editorial]. *Vet Rec* 1998; 142: 706-707.
9. Pedersen KB, Aarestrup FM, Jensen NE, Bager F, Jensen LB, Jorsal SE, *et al.* The need for a veterinary antibiotic policy. *Vet Rec* 1999; 145: 50-53.
10. Acar JF, Goldstein FW. Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Supl 1: S67-S73.
11. Davies RH, Teale CJ, Wray C, McLaren IM, Jones YE, Chapel S, *et al.* Nalidixic acid resistance in salmonellae isolated from turkeys and other livestock in Great Britain. *Vet Rec* 1999; 144: 320-322.
12. Food and Drug Administration. FDA panel urges restricted use of fluoroquinolones in animals. *ASM News* 1994; 60: 350-351.
13. Nakamura S. Veterinary use of new quinolones in Japan. *Drugs* 1995; 49 Supl 2: 152-158.
14. Thorp B, McMullin PF. BVPA guidelines on antimicrobial resistance. *Vet Rec* 1998; 143: 203.
15. Threlfall EJ, Ward LR, Frost JA, Willshaw GA. Spread of resistance from food animals to man-the UK experience. *Acta Vet Scan* 2000; Supl 93: 63-69.
16. Wegener HC, Aarestrup FM, Gerner-Smidt P, Bager F. Transfer of antibiotic resistant bacteria from animals to man. *Acta Vet Scan* 1999; Supl 92: 51-57.
17. Griggs DJ, Hall MC, Fin YF, Piddock LJV. Quinolone resistance in veterinary isolates of salmonella. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 1173-1189.
18. Threlfall EJ, Hall MLM, Rowe B. Salmonella bacteraemia in England and Wales. *J Clin Pathol* 1992; 45: 34-36.
19. Piddock LJV, de Jong A. Implications of quinolone resistance in veterinary isolates of salmonella. *Vet Rec* 1999; 145: 380.
20. Organización Mundial de la Salud. The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Informe de una reunión de la Organización Mundial de la Salud; 1997 octubre 13-17; Berlín, Alemania, 1997.
21. Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B. Increasing incidence of resistance to trimethoprim and ciprofloxacin in epidemic *Salmonella typhimurium* DT104 in England and Wales. *Eurosurveillance* 1997; 2: 81-83.
22. Threlfall EJ, Angulo FJ, Wall PG. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella typhimurium* DT104. *Vet Rec* 1998; 142: 225.
23. Mateu E, Martín M, Torre E, Casal J. Antibiotic-resistant salmonella in pigs in Spain. *Vet Rec* 1999; 144: 80.
24. Salmonella in livestock production 1995. Veterinary Laboratory Agency; Ministry of Agriculture, Fisheries and Food; Welsh Office Agriculture Department; Scottish Office Agriculture and Fisheries; 1996.
25. Walker RA, Lawson AJ, Lindsay EA, Ward LR, Wright PA, Bolton FJ, *et al.* Decreased susceptibility to ciprofloxacin in outbreak-associated multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104. *Vet Rec* 2000; 147: 395-396.
26. Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B. Resistance to ciprofloxacin in non-typhoidal salmonellas from humans in England and Wales-the current situation. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 130-134.
27. Piddock LJV, Griggs DJ, Hall MC, Yin YF. Ciprofloxacin resistance in clinical isolates of *Salmonella typhimurium* obtained from two patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 662-666.
28. Calvert N, Stewart WC, Reilly WJ. *Salmonella typhimurium* DT104 infection in people and animals in Scotland: a collaborative epidemiological study 1993-96. *Vet Rec* 1998; 143: 351-354.
29. Cormican M, Butler C, Morris D, Corbett-Feeney G, Flynn J. Antibiotic resistance amongst *Salmonella enterica* species isolated in the Republic of Ireland. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 116-118.
30. Skirrow MB. A demographic survey of campylobacter, salmonella, and shigella infections in England. A Public Health Laboratory Service Survey. *Epidemiol Infect* 1987; 99: 647-657.
31. Endtz HPh, Ruijs GJ, van Klingeren, Jansen WH, van der Reyden T, Mouton RP. Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 199-208.
32. Sánchez R, Fernández-Baca V, Díaz MD, Muñoz P, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1879-1882.

33. Threlfall EJ, Frost JA, Rowe B. Fluoroquinolone resistance in salmonellas and campylobacters from humans. *BMJ* 1999; 318: 943-944.
34. Smith KE, Besser JM, Hedberg CW, Leano FT, Bender JM, Wicklund JH, *et al.* Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N Engl J Med* 1999; 340: 1525-1532.
35. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 142-201.
36. Orden JA, Ruiz-Santa-Quiteria JA, Cid D, Díez R, Martínez S, de la Fuente R. Quinolone resistance in potentially pathogenic and non-pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from healthy ruminants. *J Antimicrob Chemother.* En prensa 2001, 48: 421-4.
37. Cid D, Píriz S, Ruiz-Santa-Quiteria JA, Valle J, García S, Vadillo S, *et al.* In vitro activities of enoxacin, enrofloxacin, sparfloxacin, and ciprofloxacin against *Escherichia coli* strains isolated from diarrheic lambs and kids. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2469-2470.
38. Orden JA, Ruiz-Santa-Quiteria JA, García S, Cid D, de la Fuente R. In vitro activities of cephalosporins and quinolones against *Escherichia coli* strains isolated from diarrheic dairy calves. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 510-513.
39. Orden JA, Ruiz-Santa-Quiteria JA, García S, Cid D, de la Fuente R. Quinolone resistance in *Escherichia coli* strains isolated from diarrhoeic lambs in Spain. *Vet Rec* 2000; 147: 576-578.
40. Blanco JE, Blanco M, Mora A, Blanco J. Prevalence of bacterial resistance to quinolones and other antimicrobials among avian *Escherichia coli* strains isolated from septicemic and healthy chickens in Spain. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2184-2185.
41. Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, Gómez-Vera JR, Coll I, Vidal D, *et al.* Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2736-2741.
42. Mateu E, Martín M. Antimicrobial resistance in enteric porcine *Escherichia coli* strains in Spain. *Vet Rec* 2000; 146: 703-705.
43. Watson PM, Bell GD, Webster CMM, Fitzgerald RA. Fluoroquinolones susceptibility of *S. typhimurium* DT104. *Vet Rec* 1998; 142: 374.