

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
LICENCIATURA EN MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**

TESIS

**ENSAYO DE UNA ESTRATEGIA PARA EL USO DE
ANTIBIÓTICOS EN CERDOS DE ENGORDA CON
PROBLEMAS DE PRRS AGRAVADOS POR
MYCOPLASMA.**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

PRESENTA:

CARLOS ISRAEL URBANO CARRANZA

ASESOR

**MVZ GUILLERMO DE LA ISLA
MSc. IAZ CARLOS DOBLER MEHNER.
Dr. JOSE A. CUARON IBARGÜENGOYTIA**

No Adq. # 64759
No. Título _____
Clas. 636.0896
U72c

INDICE

<i>Título</i>	<i>Página</i>
Dedicatoria	<i>i</i>
Agradecimientos	<i>ii</i>
Índice de Cuadros	<i>iii</i>
Índice de Gráficas	<i>iv</i>
Resumen	<i>v</i>
I. Introducción.	1
II. Revisión de literatura.	4
1.- Patógenos respiratorios.	5
1.1 Efectos económicos de las enfermedades respiratorias	6
2.- Neumonía Enzootica.	6
2.1 Agente Etiológico.	7
2.2 Sinónimo de la enfermedad	7
2.3 Distribución y Epidemiología	7
2.4 Transmisión y su característica	9
2.5 Signos clínicos	
2.6 Patógenia	10
2.7 Pruebas serológicas	16
3.- Síndrome Disgenésico y Respiratorio del Cerdo (PRRS)	18
3.1 Antecedentes históricos	19
3.2 Estructura, Replicación y Transmisión	19
3.3 Signos clínicos y manifestaciones de rebrotes	21
3.4 Prevalencia del PRRS, análisis de seroperfiles	22

4.- Antibióticos	25
4.1 Linco – Spectin	25
4.2 Farmacodinamica, farmacocinética, absorción, excreción	27
4.3 Espectinomicina	28
5.- Hipótesis.	31
6.- Objetivos	32
6.1 Objetivo general	32
6.2 Objetivos específicos	32
7.- Material y métodos.	33
7.1 Instalaciones, Instrumental, Antibióticos y soluciones	33
8.- Resultados Y Discusión.	42
9.- Conclusiones.	54
10.- Bibliografía.	55

DEDICATORIA

A DIOS:

Por dejarme tropezar muchísimas veces y ayudarme a levantar muchísimas más, y darme la oportunidad de gritarle al mundo Gracias por dejarme vivir LIBRE!!!!

A MI MADRE:

Elsa Carranza Sánchez, por dejarme vivir más de 9 meses dentro de ti, y guiar mi camino todos los días, por respetar y apoyar mis decisiones. Ya que solamente soy un reflejo de tu fuerza, debilidad y amor.

A MIS HERMANOS:

Luis y Cesar; Por tenerlos toda la vida y nunca olvidare lo importante que son los dos para mí.

A Jazmín D. Espinoza M.

*Por tu incondicional apoyo, tan necesario para terminar mi tesis.
Por tu increíble paciencia, coraje y alegría que me has dado desde
que te conozco. Y por el infinito amor que me gustaría compartir con
tigo toda la vida.*

Al Ing. Carlos Dobler M.

*Por la confianza y tiempo que me brindó para lograr una de mis
metas más importantes en mi vida profesional. Gracias por
impulsarme a ser lo que soy.*

Al: Dr. Guillermo de la Isla

*Por guiarme paso a paso con el desarrollo de mi tesis, por soportar
las desveladas, contratiempos y los errores que surgieron en ella,
mil gracias doctor.*

Al Dr. Enrique Valverde.

*A quien con las alas de sus halcones me enseñó el verdadero
significado de la palabra LIBERTAD.*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Querétaro, por formarme como un profesionalista respetuoso, ético y creativo para el desarrollo de la humanidad.

Al Centro Nacional de Investigaciones en Fisiología y Mejoramiento Animal (CENIF y MA) ANIFAP campus Ajuchitlán, en especial al Dr. José Antonio Cuarón I. Por las facilidades y apoyos con este trabajo.

Al PAIEPEME, por los apoyos brindados para llevar este trabajo a foros nacionales de investigación.

A Pharmacia Up & Jhon. Por el apoyo y financiamiento para la realización de esta tesis en especial al MVZ Jorge Izeta M y al MVZ Alberto Cuellar por su interés y apoyo particular en este trabajo.

A los doctores que fungieron como miembros del jurad: MVZ José Morales Cruz, MVZ Teresa Pérez Reséndiz, MVZ Maria de Jesús Guerrero, MVZ Lugo Novoa.

A mis maestros: MVZ José Angel Alemán, Dr Carlos Sosa, MVZ Mari Chui, MVZ Francisco Aguilera, Ing. Araceli, Dra Tersia Cesaria, MVZ Irma Gómez, MVZ Alejandra Yamil ya que han sido una imagen ética, emprendedora y de superación para mi desarrollo.

A mis inigualables amigos: Marcos Camero, Edgar(famo), Jacobo(viño), Alejandro (tocayo), Omar (lasha) Cesar (chicharo), Toño (tatanca), Míche, Susana(susan) Leticia U, Karla Alejandra (jovi), Mauricio B, Victor P, Marcos y Carlos Dobler, Franky, Marcos Sarate, José luis, Paes, Juan Aveldaño, Valentin, Jorje Pedro. Por todos los momentos buenos y malos que me han dejado compartir con ustedes y por dejarme ser parte de cada una de sus vidas.

A mis compañeros de trabajo de AGROPORCINA DEL CENTRO: Don Jorge, Don Rufino, Carlos Gómez, Mario, Raul, Gerardo, Osvaldo, Alfredo, Juanito, Don Francisco, Don Chano, Piña, Javier, Benito, Carmen y Don Juan, por su grata amistad y de los cuales e aprendido de cada uno de ellos, algo para mi desarrollo profesional.

INDICE DE CUADROS

<i>Cuadro N° 1. Actividad Antimicrobiana de la Lincomicina <i>in vitro</i></i>	26
<i>Cuadro N° 2. Actividad Antimicrobiana de la Espectinomicina</i>	30
<i>Cuadro N° 3. Farmacopeas estratégicas.</i>	41
<i>Cuadro N° 4. Porcentaje de muestras positivas de pulmón para aislamiento, IF, PCR y ELISA a diferentes tiempos después de la inoculación de cerdos con <i>Mycoplasma Hyopneumoniae</i>.</i>	42
<i>Cuadro N° 5. Comportamiento Productivo</i>	47
<i>Cuadro N° 6 Estimación de la Mortalidad, Kg / cerdos perdidos</i>	50
<i>Cuadro N° 7 Costo por tratamientos parenterales para el total de la muestra.</i>	52
<i>Cuadro N° 8. Costo de alimento, premezclas y tratamientos Parenterales</i>	53

INDICE DE GRAFICAS

<i>Grafica N° 1</i> Estrategia I y II de medicación por tiempo de ofrecimiento sobre el perfil serológico de Mycoplasma H.	40
<i>Grafica N° 2</i> Perfil serológico de Mycoplasmias Hyopneumoniae previo al ensayo	34
<i>Grafica N° 3</i> Perfil serológico de PRRS previo al ensayo.	34
<i>Grafica N° 4</i> Comportamiento serológico de PRRS para la estrategia I y II a lo largo del ensayo.	43
<i>Grafica N° 5</i> Comportamiento serológico de Mycoplasmias Hyopneumoniae para la estrategia I y II a lo largo del ensayo.	43
<i>Grafica N° 6</i> Respuesta de los seroperfiles de la estrategia I y II sobre los seroperfiles previos al ensayo de Micoplasma H.	44
<i>Grafica N° 7</i> Estimación de la cantidad de magro (Kg) por día para la estrategia I.	48
<i>Grafica N° 8</i> Estimación de la cantidad de magro (kg) por día para la estrategia II.	48
<i>Grafica N° 9</i> Tendencia del comportamiento productivo para (GDP y CDA) para la estrategia I	46
<i>Grafica N° 10</i> Tendencia del comportamiento productivo para (GDP y CDA) para la estrategia II	46

RESUMEN

ENSAYO DE UNA ESTRATEGIA PARA EL USO DE ANTIBIÓTICOS EN CERDOS DE ENGORDA CON PROBLEMAS PRRS AGRAVADOS POR MICOPLASMA. PMVZ Carlos Israel Urbano Carranza, Asesores: MVZ Guillermo de la Isla, Mc. IAZ. Carlos Dobler Menher, PhD. José Antonio Cuarón I. Como una situación generalizada en el centro del país, en la granja en la que se llevó a cabo el experimento sufre rebrotes de PRRS en intervalos de 11 a 14 meses. Se usaron un total de 624 cerdos con una edad inicial de 50 días, divididos de 24 a 27 cerdos en 24 corrales en 4 bloques, donde en cada uno de estos se tuvieron 2 corrales con machos castrados, 2 corrales de hembras y 2 corrales de cerdos retrasados (sexos mezclados en igual proporción), los que se impusieron factorialmente sobre las estrategias de uso de antibióticos, que fueron dos, propuestas de acuerdo a los seroperfiles serológicos de la granja, la adición de las premezclas de antibióticos se hizo sobre una misma dieta para cada etapa de producción. La estrategia 1 (ES1), fue el uso continuo de antibióticos alternando productos entre etapas de producción: Lincomicina-espectinomicina (110 ppm, primeros 30 d); Tylosina (44 ppm, siguientes 40 d); Doxaciclina (100 ppm, 14 d) y Tylosina (44 ppm, 16 d). La estrategia 2 (ES2), fue: Lincomicina-espectinomicina (176 ppm, 20 d); período de 10 días sin antibiótico; Lincomicina (110 ppm, 18 d); Lincomicina (44 ppm, 28 d). El diseño de las estrategias fue para probar la siguiente hipótesis: el uso de fármacos efectivos *vs* el problema más evidente (por los seroperfiles) en la granja (en este caso *Mycoplasma hyopneumoniae*), a las dosis curativas y en períodos cortos (cuando se supone la infección) puede ser más efectivo que el uso continuo de productos alternos, pero en dosis menores. Los cerdos se pesaron en intervalos de 21 días y el consumo de alimento se registró semanalmente; adicionalmente se midió la composición corporal con un equipo de ultrasonido de tiempo real para calcular las curvas de crecimiento magro y de la deposición de grasa. Ambas estrategias de medicación fueron efectivas: con un peso inicial similar: ES1=16.29; ES2=15.94 kg ($P>0.58$), los consumos promedio de alimento fueron iguales (ES1=1.57 y ES2=1.54 kg/d; $P>0.51$) y la ganancia diaria de peso muy parecida (ES1=0.643 y ES2=0.618 kg/d; $P>0.14$). No se encontraron interacciones con el grupo de sexo (machos castrados, hembras o cerdos retrasados, $P>0.22$), lo que indica que el grupo de susceptibilidad o de capacidad de consumo no alteró la respuesta a los tratamientos. Todos los resultados por efecto de grupo de sexo fueron proporcionales a las diferencias en el peso inicial (*e.g.*, potencial productivo en el medio): machos castrados: 17.38; hembras, 16.78 y retrasados (mixtos), 14.19 kg.

*La única manera
de llegar a ser inmortal es
compartir el conocimiento
(Anónimo)*

*Nunca he
conocido a una
persona tan ignorante
que no haya aprendido algo de ella.
(Galileo Galilei)*

I INTRODUCCIÓN

Con los años han ido desapareciendo las granjas porcinas pequeñas, familiares, siendo la tendencia el concentrar un mayor número de animales en una misma unidad de producción. De esta forma se ha incrementado el volumen de producción por metro² en las granjas, pero a la vez, ha aumentado el riesgo de que los animales se infecten con gérmenes patógenos, enfermen y mueran. (Morilla. A, 1997) .

En forma paralela al desarrollo de la tecnología para la producción porcina, ha evolucionado también el diagnóstico, el control y la erradicación de las enfermedades infecciosas. Esto se ha logrado debido al mayor conocimiento que se tiene de los gérmenes patógenos y de cómo y cuándo infectan a los animales, cómo se rompen los ciclos y finalmente como se eliminan de la piara.

A este respecto, la metodología más radical ha sido la separación de grupos de animales de la misma edad o etapa productiva en la granja, que a su vez son divididas en dos o tres unidades por etapa productiva, llamados sistemas de dos o tres sitios. (Morilla. A, 1997)

Aunado a la problemática de los gérmenes patógenos en una granja, es común que los cerdos disminuyan su tasa de ganancia diaria de peso. Y esto puede afectar severamente la rentabilidad, porque se extiende el período de engorda en una fase en la que, progresivamente se empeora la conversión alimenticia. Esto mismo se exagera cuando se tienen a los animales en condiciones inapropiadas de manejo e instalaciones como pueden ser:

- El uso de comederos inadecuados para la edad del cerdo.
- El tipo de bebedero o chupón y su velocidad de flujo de agua.
- El mal uso de espacio vital, o que se rebasen límites de densidad de población (hacinamiento).
- Fallas en el consumo voluntario de alimento (i.e., por factores ambientales o exceso de proteína), u otro tipo de actividades asociadas a un estrés

crónico, lo cual contribuyen a que se agrave el cuadro siendo más notorio en presencia del síndrome respiratorio.

Así mismo, el mal uso en la adición de las premezclas tanto en el tipo de antibiótico como en la dosis y tiempo adecuado, hacen que se retiren o disminuyan las dosis de antibiótico terapéuticos, porque “la respuesta a su adición no es tan evidente” (por ejemplo la mortalidad deja de ser un problema), o bien por que no se identifican y cuantifican con oportunidad las consecuencias de una “detención” del crecimiento.

Lo anterior sucede no obstante teniendo al alcance, la oportunidad de usar perfiles serológicos como herramienta de diagnóstico.

Ya que en la actualidad no se ha encontrado el verdadero potencial de los seroperfiles como herramienta zootécnica, siendo relevada su importancia únicamente al aspecto clínico, y dejando a un lado la importancia de toma de decisiones tanto económicas como productivas. Y es que la presión económica del costo de los antibióticos hace que, aún en presencia de infección, se opte por disminuir y hasta evitar los antimicrobianos.

Por lo cuál, la interacción de la ó las enfermedades en una misma piara no es claramente conocida; ya que generalmente se pone más atención a enfermedades infecciosas donde los síntomas son más evidentes. Esto es frecuente, cuando se tiene conocimiento de la presencia del PRRS en la granja, ya que provoca que la mayor atención se ponga en esta enfermedad y en otras fases de la producción. Como consecuencia de éste problema viral, puede ser que se intensifiquen o se disparen otros problemas de salud, de diferente etiología, y que repercutan con una trascendencia económica grave.

Es por ésta razón que se propone que a través del uso correcto de seroperfiles como técnica de diagnóstico y herramienta zootécnica , se pueda determinar, la farmacopea estratégica requerida por etapa de producción, y de está forma, mantener niveles vírales o bacterianos estables, así como mantener los consumos y las ganancias diarias de peso para disminuir la dispersión en los pesos y tamaños en grupos retrasados, lo largo del ciclo productivo.

II REVISIÓN DE LITERATURA

La función que realiza el aparato respiratorio del cerdo es la oxigenación de la sangre y simultáneamente el retiro de bióxido de carbono, produciéndose el intercambio de gases en los tejidos. Al haber un funcionamiento inadecuado de este sistema la distribución de oxígeno hacia los tejidos se vuelve ineficiente provocando problemas de productividad (Lugo.G, 1999). Las enfermedades respiratorias representa uno de los más grandes problemas infecciosos de los cerdos, además de ser un factor que determina el grado de retraso en los cerdos (Tielen. M, 1995).

Las causas de enfermedades respiratorias son muy variadas, destacando las provocadas bacterias, teniendo como principales indicadores fenómenos como, tos, incremento en el ritmo respiratorio, inspiración y expiración forzada, bloqueo, cianosis y fiebre. (Lugo.G, 1999)

Típicamente entre el 30% y el 60% de los cerdos para el abasto presentan lesiones neumónicas (Tielen. M, 1995).

Por esto la atención de los problemas respiratorios se enfoca a factores económicos de dos maneras principales:

1.- Las neumonías crónicas repercuten en pobres ganancias de peso, provocando con ello retrasos severos en el crecimiento, como es el caso de la Mycoplasmosis causada por *Mycoplasma Hyopneumoniae*. (Tielen. M, 1995).

2.- Las neumonías súbitas que generalmente se manifiestan en formas sobreagudas o agudas, causando la muerte a los cerdos; este sería el caso de la pleuroneumonía aguda causada por el *Actinobacillus pleuroneumoniae*. (Tielen. M, 1995).

Uno de los motivos por los cuales es difícil erradicar gérmenes patógenos de las granjas es debido a la alta densidad de población de cerdos por área de producción, y por la asociación de grupos de bacterias con agentes vírales, ya

que muchos de los agentes actúan como agentes primarios de infecciones, mientras que otros interactúan como agentes secundarios.

Dentro de los agentes que se presentan con alta incidencia como factores primarios en el complejo respiratorio del cerdo (CRC) se encuentran *Actinobacillus pleuroneumoniae*, el virus de la enfermedad de Aujeszky, Influenza porcina, *Mycoplasma Hyopneumoniae* y PRRS.

Entre los agentes secundarios más comunes en el CRC, se encuentran *Pasteurella* spp, *Streptococcus suis* y *Staphylococosis* (Tielen. M, 1995).

Estudios europeos en Noruega revelan que en el periodo de (1975 a 1990) de cada 1.5 millones de cerdos sacrificados anualmente el porcentaje más alto de lesiones neumónicas fue mayor al 25% y las lesiones severas con pleuritis en un 5.5%. Lo que enfatiza que la manifestación de las enfermedades respiratorias puede tener diferentes etiologías (Tielen.M, 1995)

Patógenos Respiratorios

Los patógenos respiratorios bacterianos pueden ser agrupados en tres grandes categorías basadas en la relativa virulencia y/o ruta de infección. Pudiendo clasificarlas en: Inhaladas, de inhalación secundaria o transportadas por sangre. Los patógenos bacterianos de inhalación primaria afectan los pulmones por las vías respiratorias y causan neumonía al ser inoculados intratraquealmente a cerdos susceptibles. Los patógenos bacterianos de inhalación primaria tienen factores de virulencia que les permiten vencer a las defensas naturales del pulmón. Los patógenos pulmonares bacterianos primarios más comunes son: *Mycoplasma Hyopneumoniae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Bordetella bronchiseptica*. (Stevenson.G, 1998)

Los patógenos de inhalación secundaria no producen neumonía cuando son inoculados intratraquealmente en cerdos. Sin embargo, los patógenos secundarios requieren de un daño significativo en las defensas del pulmón e inhibición de la eliminación bacteriana para proliferar y producir neumonía. Este daño es frecuentemente causado por un patógeno bacteriano primarios como el *Mycoplasma Hyopneumoniae* o un virus neurotrópico como SIV, PRV o PRCV. Los patógenos pulmonares bacterianos secundarios más comunes son *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, *Haemophilus parasuis*, *Mycoplasma hyorhinis* y *Actinomyces pyogenes*. Los patógenos pulmonares transportados por sangre son aquellos que llegan al pulmón como consecuencia de una bacteriemia o septicemia. Los patógenos pulmonares bacterianos transportados por sangre más comunes son: *Salmonella choleraesuis*, *Actinobacillus suis* y *Actinomyces pyogenes* (Stevenson.G, 1988).

Efectos económicos de las enfermedades respiratorias

La enfermedad respiratoria es un complejo multifactorial que ocurre virtualmente en todo cerdo producido en el mundo. En estados Unidos, las pérdidas en producción debidas a las enfermedades respiratorias en cerdos se estiman en \$ 210 millones de dólares anuales(Veenhuizen. M, 1998).

Neumonía Enzoótica

La neumonía enzoótica es una enfermedad caracterizada por tos, pérdida de peso y baja mortalidad. Es debido a la asociación de *Mycoplasma hyopneumoniae* con otros microorganismos, además de estar involucrado en el complejo respiratorio del cerdo y retraso en el crecimiento también se le ha denominado Complejo Respiratorio Asociado a Mycoplasma (Morilla.G, 1997)

Agente Etiológico

La enfermedad es causada por *Mycoplasma hyopneumoniae* (MH)

Sinónimos de la enfermedad.

Poliartritis infecciosa (Clarence., *et al*, 1988)

Características del Agente.

Es un microorganismo fermentador de la glucosa ó arginina, y tiende à crecer a pH neutro (Pijoán. C, 1986)

Distribución y Epidemiología

El *Mycoplasma hyopneumoniae* se encuentra diseminado a nivel mundial afectando, entre el 20 al 80% de los cerdos que son enviados al abasto. Aunque, al menos en Estados Unidos, cerca del 100% de las granjas se consideran afectadas(Clark. L, 1997). Regularmente se encuentra asociado con algún otro agente entre los que destacamos principalmente *Actinobacillus pleuroneumoniae* y *Pasteurella multocida* (Morilla.G, 1997).

En algunas zonas de Estados Unidos se ha informado que se presenta en la mayoría de las granjas, y en el rastro se han encontrado del 30 al 80% de los cerdos que presentan lesiones, en Suecia se ha reportado que la infección por *Mycoplasma hyopneumoniae* estaba ampliamente difundida en cerdos convencionales, y que el 20% de los cerdos de 3 meses de edad tenían anticuerpos, llegando al 90% cuando eran mandados al rastro (Wallgren et al., 1993, citado por Morilla.G, 1997) En México, en la mayoría de las granjas de ciclo completo, se han encontrado animales con anticuerpos indicando que *Mycoplasma hyopneumoniae* es ubicuo (Morilla.G, 1997).

Serovariedades

Existen otros mycoplasmas (spp) en la naturaleza, (*Mycoplasma hyorhinis*), (*Mycoplasma flocculares*) y (*Mycoplasma hyosinoviae*), la diferenciación entre estos se puede realizar a través de anticuerpos monoclonales (Morilla.G, 1997).

Supervivencia del Agente.

Principalmente la supervivencia esta determinada por condiciones medioambientales, que son un factor predisponente para la presentación de la enfermedad, por lo general siendo más favorables climas con calor y humedad, prolongándose en temperaturas de entre 5 a 10 °C (Clarence M., *et al*, 1988). Cuando la humedad es baja y las temperaturas oscilan por arriba de los 20°C la supervivencia de agente se disminuye considerablemente. Del mismo modo la luz ultravioleta (UV) y los desinfectantes afectan su supervivencia. No persiste en el agua o suelo. Aunque el *Mycoplasma hyopneumoniae* puede ser detectado a través de pruebas de PCR en el aire de edificios previamente lavados y desinfectados (Díaz. E, 2000)

Transmisión

No se reportan diferencias en la transmisión en relación con la situación geográfica de las operaciones porcinas, pero si en relación de las prácticas del manejo; en un ejemplo de estos es la baja circulación que se presenta en los sistemas de destete temprano medicado, en los cuales se utiliza una combinación de Tiamulina y Clortetraciclina y un tiempo de máximo de destete de 18 días (Kirk Clark., citado por Díaz.E, 2000), ha demostrado que el desarrollo de la infección es más bajo en lechones destetados y separados de sus madres a los 14 días de edad, contrario a lo sucedido en lechones destetados entre los 21 y 24 días en donde la infección fue más severa (Díaz.E, 2000).

Características de transmisión.

La transmisión del (*Mycoplasma hyopneumoniae*) se desarrolla de animales infectados a susceptibles en cualquier edad incluida la transmisión de la hembra al lechón de manera horizontal es decir de nariz a nariz y se asocia con eventos en la crianza del animal que inducen estrés como es el destete, los cambios bruscos de temperatura, la sobre población y la ventilación inadecuada (Morilla.G, 1997). Están reportados otros mecanismos de transmisión como la vía aerógena y las transmisiones “pasivas” a través del personal, roedores y equipo, es decir, vectores físicos y mecánicos. Se menciona que la hembra joven elimina una mayor cantidad de *Mycoplasma hyopneumoniae* que una hembra adulta. La transmisión transplacentaria de la infección es posible. (Díaz.E, 2000)

Signos Clínicos.

En las piaras en las que la enfermedad es endémica la morbilidad es elevada, pero los signos clínicos pueden ser mínimos (Clarence M., *et al*, 1988). Así mismo la infección puede ocurrir en cualquier momento, pero especialmente entre la semana 6 y 8, llegando a afectar los cerdos en crecimiento y finalización, aunque no precisamente tenga que haber manifestaciones clínicas a esta edad.

Se presenta con alta morbilidad y baja mortalidad y los signos clínicos observables son: Tos crónica seca no productiva, que persiste por varias semanas con disnea y anorexia (Morilla. G, 1997), pelo hirsuto, en cuadros clínicos subagudos hay inflamación de las meninges, postración, y chillidos por el dolor provocado por la inflamación de la articulación tibio-carpiana, he incluso se llega a observar movimientos opistótonos oculares por la inflamación de la meninges cerebelares, debido a la hipertermia que llega a manifestar temperaturas de 40.5° hasta 41°C (Carbajal. M 2000); hay reducción de la tasa del crecimiento y de la eficiencia alimenticia. La muerte se asocia a la infección bacteriana secundaria. (Morilla. G, 1997). De tal modo que los animales no destetados pueden padecer el curso de la enfermedad aguda caracterizada, por

una respiración abdominal aguda, la enfermedad parece relativamente sintomática y estos animales llegan al destete siendo los responsables de la diseminación del agente(Pijoán C. 1986).

Patogenia

El *Mycoplasma Hyopneumoniae* penetra por el aire inspirado y coloniza el epitelio ciliado del área traqueobronquial, donde puede permanecer por largos períodos; destruyendo los cilios (Morilla.G, 1997). Como resultado de la colonización de *Mycoplasma Hyopneumoniae* hay aglutinamiento y pérdida de cilios y una excesiva producción de moco por parte de las células causando una difusión del aparato mucociliar y una considerable reducción de la eliminación pulmonar de partículas inhaladas(Stevenson.G, 1998), con lo que provoca una interferencia con la remoción bacteriana e induce la exacerbación de las infecciones por *Pasterurella multocida*. En el pulmón se forman zonas de consolidación que se resuelven en aproximadamente 4 semanas. Durante ese período, los animales tienen tos y una reducida capacidad pulmonar que provoca pérdida de peso(Morilla.G, 1997), ya que se ha determinado una relación entre la superficie pulmonar neumónica con la disminución en la ganancia diaria de peso, esto es, por cada 10% de pulmón afectado, el cerdo deja de ganar 37.4 g diarios (Straw. B, 1989).

Comúnmente, uno o más patógenos bacterianos secundarios infectan a los pulmones infectados por *Mycoplasma hyopneumoniae* causando una neumonía purulenta. La enfermedad compuesta por una infección primaria por *Mycoplasma hyopneumoniae* seguida por una secundaria con bronconeumonía purulenta secundaria se conoce con el nombre de Neumonía Enzoótica. (Stevenson.G, 1998).

Lesiones Patológicas

Al presentarse el cuadro clínico con tos y fiebre en este momento también es posible observar lesiones histopatológicas como: La presencia de células inflamatorias en los bronquiolos, y peribronquiales e hiperplasia linfoide externa (Clarence M., *et al*, 1988), aunque también se llegan a encontrar muchas zonas de infiltración de polimorfonucleares, que están presentes en la lamina propia de los bronquios, bronquiolos y la presencia de varios tabiques interalveolares engrosados y edematosos, por congestión capilar y por el aparente incremento en el contenido celular(García R., *et al*, 1989).

La lesión macroscópica características de la infección (hepatización) será observada hasta 60 días posteriores a la infección(Stevenson.G, 1998); En contraste (*Mycoplamas hyorhinis*) establece la infección de una manera mucho más rápida pudiendo presentarse a partir del día 10 de edad. En condiciones experimentales se han desarrollado los cuadros clínicos 7 a 10 días posteriores a la infección (fiebre y Tos)(Morilla. G, 1997).

Consolidaciones grises o púrpuras son más comunes en los lóbulos apicales y cardiacos del pulmón (Clarence M., *et al*, 1988) y al incidir el pulmón consistencia dura, en tráquea y bronquios hay exudado catarral. Los nódulos linfáticos mediastínicos y bronquiales se observan aumentados de tamaño también puede haber pleuritis y pericarditis.

Este tipo de lesiones aumenta en tamaño y severidad a medida que se prolonga el tiempo a partir de que se inicia la infección(García R., *et al*, 1989).

En ausencia de infecciones secundarias las lesión será reparada en los 90 días posteriores a la aparición de ésta, aunque podemos seguir aislando al microscopio durante un período adicional de 60 a 90 días. (Stevenson.G, 1998). Aun que otras formas de lesiones encontradas pueden ser: destrucción de cilios traquéales, bronquitis, producción de toxinas, invasión celular consumo de sustancias indispensables para la célula animal como (arginina) y producción de peróxido de hidrógeno (García R., *et al*, 1989).

Mecanismos inmunes contra (*Mycoplasma Hyopneumoniae*)

La neumonía bacteriana en cerdos es mucho menos común que la infección subclínica del tracto respiratorio superior con bacterias potencialmente patógenas. (Stevenson.G, 1998) La mayoría de las especies de bacterias que causan neumonía son comensales de la mucosa nasofaríngea o de la tonsila palatina. Aunque estos organismos son inhalados constantemente, usualmente son eliminados rápidamente del pulmón por un gran número de mecanismos pulmonares de defensa tanto nativos como adquiridos(Wilkie.B,1982).

Para que la neumonía bacteriana se desarrolle debe ser retenida en los pulmones y proliferar. Para que esto ocurra, las defensas pulmonares en las vías aéreas deben estar comprometidas, abatidas por altos niveles de reto bacteriano o ingresar por una ruta alternativa (Stevenson.G, 1998).

Las defensas pulmonares nativas incluyen a todos los mecanismos innatos que no requieren de una exposición previa a un patógeno pulmonar o una vacuna.(Roth 1997., citado por Stevenson.G, 1998) Las bacterias inhaladas son primeramente conformadas por epitelio muco-ciliar en la superficie mucosa de las vías aéreas , las cuales están revestidas por epitelio ciliar que está cubierto por una capa de moco. La baja velocidad de el aire y los reflujos en los puntos ramificación, de las vías aéreas provocan que la gran mayoría de las bacterias se impacten en esta capa mucosa. Estas bacteria son enviadas hacia arriba de las vías respiratorias aéreas por el movimiento ciliar impactándose en la capa mucosa y finalmente son tragadas. Los macrófagos alveolares son principalmente células fagocíticas residentes de los pulmones y se encuentran en el lumen alveolar. Después de ingerir las bacterias salen de los alvéolos ya sea por vía del aparato muco-ciliar, o migrando a través de las paredes alveolares hacia los vasos linfáticos en donde presentan el antígeno a los linfocitos y estimulan la respuesta inmune(Stevenson.G, 1998).

Pocos neutrófilos rescinden en las vías aéreas o en los alvéolos. Sin embargo, minutos después de el daño epitelial de las vías aéreas o de que se presenta

cualquier otro evento proinflamatorio, inicia la migración de neutrófilos desde las grandes reservas marginales ubicadas en la vasculatura pulmonar. También, como parte de una respuesta inflamatoria, el grupo complementario de proteínas del plasma arriban para aumentar la permeabilidad. Después de la activación enzimáticos, la proteína del complemento puede recubrir a las células bacteriana y propiciar la fagocitosis mediante la opsonización(Stevenson.G, 1998).

Las defensas adquiridas de los pulmones están compuestas por la inmunidad dependiente de anticuerpos y por la inmunidad celular. Las membranas mucosas de los árboles braquiales están cubiertas por IgA que son predominantemente producidas y secretadas localmente. Estas IgA secretadas neutralizan a los virus respiratorios aglutinan las bacterias y neutralizan exotoxinas bacterianas, pero no activan el complemento y contribuyen muy poco a la opsonización por parte de los fagocitosis. La producción de IgA secretoria específica es estimulada principalmente por agentes microbianas vivos en contacto con la mucosa respiratoria. Las IgG son los anticuerpos predominantes en los alvéolos y son principalmente un trasudado del suero. En los pulmones sanos existen pocas IgG en alvéolos; sin embargo, grandes cantidades arriban en la fase temprana de inflamación como consecuencia de un incremento en la permeabilidad vascular(Charley.B, 1977)

Las IgG son específicamente dirigidas contra las bacterias en los alvéolos, facilitan la fagocitosis por medio de la opsonización, neutralizan las toxinas bacterianas, inhiben el crecimiento microbiano y la adherencia, activan el complemento y reclutan a las células inflamatorias. (Kaltreider H.B, 1988)

Los antígenos bacterianos solubles y particulados son tomados rápidamente de los pulmones y estimulan la producción local y sistémica de IgG.

La respuesta inmune celular respiratoria es mediada a través de linfocitos T sensibilizados. Estos linfocitos T sensibilizados secretan linfocinas que reclutan linfocitos y macrófagos adicionales y que promueven el aniquilamiento microbiano por medio de los macrófagos. La inmunidad celular respiratoria es mejor estimulada por bacterias vivas en el tracto respiratorio(Wilkie.B, 1982)

La resolución de la neumonía esta relacionada con la presencia de IgG en el tracto pulmonar; así como una mayor presencia de células plasmáticas pre-sensibilizadas a nivel de los linfonodos regionales. (Díaz.E, 2000)

La protección materna esta influenciada por el nivel de títulos que tenga la hembra, esta respuesta esta influenciada a su vez por 2 condiciones:

La presión de infección de la operación.

Las prácticas de vacunación de la hembra.

Además de la transmisión de anticuerpos, a través del calostro se transfieren células de protección local del tracto respiratorio. (inmunidad mediada por células, MCI)

Por estimaciones de campo se ha demostrado que la inmunidad materna transferida de la hembra al lechón no impide la infección, pero reduce de manera considerable el grado de lesión pulmonar. (Díaz.E, 2000)

Las defensas pulmonares tanto nativas normales como adquiridas pueden ser abatidas por retos bacterianos inusualmente altos. Más comúnmente, la neumonía bacteriana se desarrolla cuando la función de las defensas pulmonares están comprometidas. Los factores que disminuyen la función del aparato muco-ciliar incluye a la colonización de las células del epitelio ciliado, por *Mycoplasma Hyopneumoniae*, replicación viral en las células del epitelio

ciliado, enfriamiento y niveles ambientales de amoníaco mayores a 50ppm. Los virus que más comúnmente se replican en el epitelio ciliado incluyen algunas cepas del virus de Influenza Porcina, el virus de la pseudo-rabia (Aujensky) y el coronavirus porcino(Stevenson. G. 1988).

Los factores que disminuyen la acción de los fagocitos incluye la replicación viral dentro de los macrófagos y elevaciones inducidas por estrés de glucocorticoides endógenos. El virus más común que provoca daño significativo a los macrófagos alveolares es el virus de PRRS. La neumonía bacteriana también se puede desarrollar como consecuencia de una septicemia en la que la bacteria causó daño y ganó acceso al pulmón vía vascular, pasando por alto las defensas pulmonares que están condensadas en los pasajes de conducción de aire(Stevenson. G. 1988).

Aunque casi todos los cerdos en las granjas porcinas tienen el tracto respiratorio alto en bacterias que son patógenas potencialmente para el pulmón, hay grandes diferencias en la incidencia de neumonía entre las diferentes piaras. Además de las diferencias en la virulencia de los organismos bacterianos entre granjas, las practicas de manejo y los factores ambientales pueden impactar enormemente en la incidencia de la neumonía porcina. Generalmente las prácticas que aumentan el contacto entre los cerdos aumenta el reto bacteriano. Esto se debe a que las bacterias del tracto respiratorio son transmitidas principalmente exudados respiratorios y secreciones que se difunden mediante tos/estornudos. Una ruta menos importante para la transmisión es mediante la aereosolización de secreciones respiratorias o exudados que se esparcen mediante el movimiento del aire. (Stevenson. G. 1988)

Específicamente el incremento de la incidencia de la neumonía está asociado con el incremento del tamaño de la granja, más de 150 – 200 cerdos por edificio (o espacio aéreo), la frecuente mezcla de cerdos de fuentes externas (piara abierta), divisiones no sólidas entre corrales, espacio aéreo de menos de tres metros cúbicos por cerdo en finalización y mala ventilación. Además las prácticas de manejo que incrementan el enfriamiento, elevan los niveles de amoníaco y esto conlleva al incremento de infecciones virales aumentando entonces la neumonía bacteriana. (Stevenson. G. 1988)

Detección y pruebas serológicas

Por lo que toca a las pruebas serológicas a nivel de granja tienen el potencial de proporcionar información acerca de cuándo ocurrió la infección. De esta manera el perfil serológico se puede asociar con los signos clínicos, y el efecto del *Mycoplasma hyopneumoniae* en la producción y en las interacciones con otros agentes, lo que permite determinar cuando se debe establecer los programas de control (Bahanson *et al.*, 1994, citado por Morilla.G, 1997)

Para evaluar la prevalencia de lesiones de *Mycoplasma hyopneumoniae* en la granja, se recomienda revisar los pulmones de los cerdos en el rastro, pero se debe tomar en cuenta que, la prevalencia está en relación directa a la incidencia, el tiempo en que apareció la enfermedad y la tasa de resolución de las lesiones.

Dentro de las pruebas de laboratorio para la detección de *Mycoplasma hyopneumoniae* encontramos: Inmunofluorescencia, la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) o un ensayo inmunoensimático para detectar el antígeno. (Morilla.G, 1997)

Comportamiento serológico (transversal)

El desarrollo de pruebas diagnósticas como lo son las técnicas inmunoenzimáticas, se ha podido reportar la relación entre la seroconversión al (*Mycoplasma Hyopneumoniae*) con el grado de neumonía presente y la presentación de los signos clínicos. (Perlezar *et al* citado por Carreón.N, 2000) menciona que hay seroconversión desde 25% a los 35 días de edad y del 99% a los 175 días, así mismo (Ross citado por Carreón.N, 2000) reporta que aparece seroconversión 15 días después del destete.

Pruebas comerciales para detectar Mycoplasma

- * ELISA Tween 20 ó Dako quien se cruza con (*Mycoplasma Flocculare*)
- * IFA Prueba bastante sencilla pero no muy sensitiva.
- * Las pruebas de PCR a partir de lavados pulmonares son altamente sensibles pero en este momento son económicamente incosteables.

**Sin embargo, una prueba positiva indica exposición previa al antígeno Mycoplasma Hyopneumoniae y no confirma la infección(Stevenson. G. 1988).*

Diagnóstico Presuntivo

Se realiza con base en las condiciones epizootiologicas de las enfermedades de la región, la sinología clínica y las lesiones a la necropsia(García R., *et al*, 1989).

Diagnóstico Diferencial.

Los principales agentes son: *Pasteurella spp*, *Haemophilus para suis*, ó parasitosis como : *Metastrongilosis*, así como rinitis atrófica infecciosa(García R., *et al*, 1989).

PRRS como agente causal de la Neumonía Mycoplasmica.

SINDROME DISGENÉSICO Y RESPIRATORIO DEL CERDO

(PRRS)

El PRRS es una enfermedad viral que se caracteriza por un síndrome gripal en animales de todas las edades; aumento en las repeticiones del celo en las hembras, aborto tardío (último tercio de gestación), y disminución de la fertilidad; incremento de cerdos momificados, nacidos muertos y débiles, y aumento de la mortalidad de los lechones durante la lactancia y al destete(Morilla. G. 1997).

El virus del PRRS, se ha convertido en uno de los patógenos económicamente más importantes para la industria porcina mundial desde que apareció por primera vez en 1987, siendo endémico en prácticamente todas las áreas de producción porcina del mundo. La prevalencia de animales positivos varía del 40% al 96% en los diferentes países que la han reportado.

Se sabe que el virus se replica preferentemente en macrófagos alveolares de cerdo, tanto *in vivo* como *in vitro*. En granjas infectadas con el virus del PRRS una o más etapas productivas pueden mostrar signos clínicos, que pueden ir desde abortos en el pié de cría hasta enfermedad respiratoria en la línea de producción.

La severidad de la enfermedad puede ser extrema en algunos casos. Una vez que ha infectado, el virus continúa circulando en los animales de la granja y puede ser recuperado incluso varios años después de su introducción (Zimmerman, J 1998).

Antecedentes Históricos

El PRRS se descubrió en 1987 en el Estado de Carolina del norte, en 1988 en el Medio Oeste de los Estados Unidos y se reportó su aparición en Alemania en 1990. Actualmente se considera que debido al comercio internacional de cerdos y la elevada contagiosidad del virus, la enfermedad se encuentra difundida en casi todos los países del mundo (Morilla. G. 1997).

Clasificación del Virus

El virus de PRRS ha sido clasificado como un miembro del género *Arterivirus*.

Clasificación que ocupa junto con el virus de la arteritis equina [X53459](EAV), el virus elevador de la lacto deshidrogenasa de los ratones [L13298](LDV) y el virus de la fiebre hemorrágica de los simios (SHFV) (Martínez. M., 2000).

Estructura viral

Contiene una envoltura que contiene glicoproteínas que encierran un nucleocápside que contiene un genoma de una sola banda de ácido ribonucleico (ARN), con una organización genómica similar a la de los coronavirus (Martínez. M., 2000).

Replicación viral.

El virus de PRRS se fija a la célula receptora (con tropismo para los macrófagos alveolares) e inserta su genoma viral (ssARN,+) en la célula.

La replicación citoplasmática ocurre por dos mecanismos: La banda ARN positiva es usada directamente como mARN o la banda positiva (+ssRNA) que es transferida a negativa (-ssARN) que entonces funciona como plantilla para obtener más ss RNA positivo. La banda ARN+ es transferida entonces como mARN para formar proteína cuya síntesis es dirigida por el código del virus.

Las proteínas y la banda ARN+ (llamada también ARN plus) son entonces ensambladas para formar virus.

Finalmente cuando hay una cantidad grande de viriones, se destruye la célula y es liberada la progenie de virus para infectar más células (Martínez. M., 2000).

Transmisión

El método primario de transmisión del virus es a través del contacto animal con animal, de secreciones orales-nasales. La diseminación del virus puede ocurrir también a través de equipo, instalaciones e insectos. El virus es eliminado en las heces y orina, aunque no de manera muy constante. Las aguas de desecho tienen muy pocas probabilidades de ser agentes transmisores de la infección, ya que el virus de PRRS no es muy resistente al ambiente.

El virus penetra por vía oronasal, se multiplica en el tracto respiratorio e induce una neumonía intersticial en el pulmón. El virus se difunde por el organismo a través de la sangre, encontrándose libre en el plasma o asociado a los leucocitos circulantes; se puede detectar en los macrófagos alveolares del pulmón o en los de la zona marginal periarteriolar del bazo. Se multiplica en el útero de las hembras, provoca la reabsorción embrionaria o afecta a los fetos; esto induce repeticiones de celo, momias mortinatos y lechones que nacen débiles. No hay lesiones en los fetos abortados, placenta y tracto genital. El virus se puede aislar de animales de cualquier edad (Morilla. G. 1997).

Signos clínicos.

La infección de los cerdos susceptibles puede ser inaparente, o manifestarse como un brote agudo severo o crónico, dependiendo de las condiciones de la granja. El período de incubación es de 5 a 7 días en el que los cerdo manifiestan anorexia y fiebre, entre 2 a 5 semanas más tarde, aparecen abortos, mortinatos, fetos momificados, disminución del número de cerdos vivos, agalactia y edema de la glándula mamaria, hasta en el 15% de las cerdas.

En las hembras puede haber repeticiones, reducción del tiempo de gestación entre 3 a 7 días, aumento de los días improductivos. El síndrome reproductivo en forma aguda dura entre 2 a 4 meses y en forma crónica puede durar años.

La mortalidad en la maternidad puede ser mayor al 30% debido a que muchos de los cerdos nacen débiles. Los lechones pueden presentar signos clínicos respiratorios. (Morilla. G. 1997)

Al destete hay mayor número de cerdos de bajo peso, muestran un incremento en las infecciones secundarias y los animales pueden presentar diarreas, meningitis estreptocócica, salmonelosis respiratoria o signos clínicos respiratorios; en los cerdos de engorda hay anorexia, fiebre disnea, depresión, letárgia, tos e incremento en las neumonías y mortalidad; hay pérdida de peso lo que hace que los grupos sean dispares. El PRRS en su fase respiratoria se confunde con un brote de Influenza Porcina. En los países europeos, en las hembras se ha observado cianosis en las orejas, glándula mamaria y vulva por varias horas y posteriormente desaparece (Morilla. G. 1997)

Manifestación de rebrotes de PRRS

Se ha observado que en algunas granjas la enfermedad reaparece después de algunos meses o años del brote inicial. Los brotes pudieran ser debido a que el virus en la granja haya mutado y apareció una nueva cepa; a que hubo tasas elevadas de reemplazo y apareció una población susceptible; o que la inmunidad que indujo el virus haya sido de corta duración y con el tiempo, las hembras volvieron a ser susceptibles. Quizá los rebrotes sean el resultado de varios factores. Debido a que el virus es inmunosupresor, los cerdos desarrollan infecciones secundarias con los gérmenes propios de cada granja.

Agentes comensales secundarios a la entrada de PRRS

Los agentes secundarios que se han encontrado con la presencia de PRRS en los Estados Unidos son *Streptococcus suis*, *Haemophilus parasuis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* tipo A, *Escherichia coli* hemolítica, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Salmonella choleraesuis*.

Se ha sugerido que la enfermedad provocada por el paramixovirus Porcino del Ojo Azul (EOA) sea la consecuencia de la infección del virus de PRRS (Burm et al., 1994, citado por Morilla. G, 1997)

Prevalencia del PRRS

Las formas crónicas de la enfermedad puede causar que las pjaras se reinfecten a consecuencia de viremias secundarias e incluso terciarias, que pueden persistir durante varios meses después de un brote inicial (Carvajal. M., 2000)

Perfiles serológicos:

Los anticuerpos pueden ser detectados en animales de cualquier edad.

Análisis del Seroperfil.

Se puede determinar si los cerdos de desarrollo y/o engorda tienen anticuerpos. En granjas donde hay evidencia clínica, se puede encontrar algunos animales con anticuerpos, los que indica que en la granja esta presente el virus, pero que en ese momento no se está manifestando; sin embargo en un futuro se podría manifestar la enfermedad.

Pruebas serológicas.

Cuando se efectúa la búsqueda de anticuerpos contra el virus, se debe tener en cuenta de que existen varias cepas que no cruzan serológicamente entre sí, como es el caso de las cepas americana y europea (Morilla. G. 1997).

La prueba estándar en los Estados Unidos es la **inmunofluorecencia indirecta(IFI)**. Esta detecta anticuerpos desde los seis días después de la infección, se alcanza un título máximo de entre 2 a 3 semanas y los anticuerpos pueden encontrarse hasta 4 a 6 meses después de la infección(Morilla. G. 1997).

ELISA indirecto. Existe una prueba comercial (Hercheck-anti-PRRS IDEX Laboratories, E.U.) que utiliza tres cepas del virus dos norteamericanas y 1 europea, (es decir, Lelystand y Weybridge)por lo que es mayor la oportunidad de detectar anticuerpos en los animales infectados (Morilla. G. 1997).

Ventajas de ELISA de IDEXX.

- Alta confiabilidad.
- Rapidez
- Facilidad de uso.
- Alta sensibilidad.
- Bajo costo.
- Los datos experimentales han demostrado que el ELISA, el IFA y el IPMA tienen sensibilidades similares.

Prueba de la inmunoperoxidasa o ensayo de virus neutralización en monoestrato celular teñido con anticuerpos conjugados con peroxidasa (Immunoperoxidase monolayer assay, IPMA) Los anticuerpos contra PRRS aparecen entre los 10 a 14 días después de la infección.

Seroneutralización (SN). Es menos sensible y tarda más en aparecer. Da la impresión que durante la infección casi no se produce anticuerpos neutralizantes pero es probable que sea del tipo de los facilitadores, que pueden llegar a interferir con la prueba, dependiendo del tipo de cultivo celular en el que se efectúe (Morilla. G. 1997).

Situación del PRRS en México.

En nuestro país se ha efectuado encuestas serológicas para determinar si se encontraban animales infectados. En la primera, se muestrearon 200 cerdos importados y 291 animales que estuvieron conviviendo con ellos. Se encontró que el 8.5% de los importados tenían anticuerpos y 7.6% de los que estuvieron en contacto (Correa *et al.*, 1994, citado por Morilla. G., 1997). En un segundo muestreo se obtuvieron sueros de animales sacrificados en rastro de los diferentes estados de la República Mexicana, se encontró que la mayoría de los Estados había animales con anticuerpos y la seroprevalencia fue desde el 12% hasta el 85%. Se concluyó que el virus de PRRS se encuentre presente y se haya diseminado ampliamente en México, como ha ocurrido en otros países. (Wiermersheimer *et al.*, 1995, citado por Morilla. G. 1997).

Antibióticos.

LINCO-SPECTIN

Es una premezcla antibiótica a base de clorhidrato de Lincomicina monohidratada y sulfato de Espectinomicina tetrahidratado, para incluirse en el alimento de cerdos de cualquier edad. (Mayorga. J, 2000)

Concentración

Cada kilogramo de producto comercial contiene 22g de Lincomicina y 22g de Espectinomicina.

Principio Activo

La *Lincomicina*, es un antibiótico descubierta en 1962 derivado del *Streptomyces lincolnensis var lincolnensis*, pertenece a la familia de las lincosinamidas (lincosamidas) con una estructura química única, no relacionada con ningún otro grupo de antibióticos empleados en medicina veterinaria, por lo tanto no es un macrolido (Calderon. J, 1995, citado por Mayorga. J, 2000)

Espectro.

Es efectiva contra una gran variedad de microorganismos aeróbicos y anaeróbicos Gram positivos, Espiroquetas y Mycoplasmas. Es considerado primariamente como un antibiótico bacteriostático, pero se ha demostrado su actividad bactericida contra algunos organismos en alta concentración (Goodman., *et al* citado por Mayorca. J, 2000)

Cuadro 1.0 Actividad Antimicrobiana de la Lincomicina *in vitro*

GRAM POSITIVOS	ESPIROQUETAS	MYCOPLASMAS
Staphylococcus aureus	Leptospira pomona	M.hyorinhis
Staphylococcus epidermidis	Leptospira canicola	M. hyosinoveae
Streptococcus pyogenes	Leptospira grippotyphosa	M.hyopneumoniae
Streptococcus viridans	Leptospira autumnalis	M-gallisepticum
Streptococcus B hemolyticus	Serpulina Hyodysenteriae	M.meleagridis
Streptococcus suis		
Clostridium tetani		
Clostridium Perfringens o welchii	GRAM NEGATIVOS	
Eubacterium pyogenes (antes Corynebacterium)	Haemophilus spp	
Actinomyces spp.	Bordetella Brochiseptica	
Erysipelothrix spp		

(Herrell. W, 1969 citado por Mayorga. J, 2000)

Propiedades físicas y químicas

Nombre: Clorhidrato de Lincomicina monohidratada

Formula: C₁₈H₃₄N₂O₆S-H₂O

Peso Molecular: 460

Son cristales de color amarillento, altamente solubles en agua, acetona, etanol y mentanol, en su estado químico puro permanece estable por lo menos 6 meses a temperatura ambiental(Herrell. W, 1969, citado por Mayorca. J, 2000)

Farmacodinamica y Farmacocinetica.

Mecanismo de Acción

Actúa por unión reversible a la subunidad 50s ribosomal de las bacterias susceptibles, impidiendo la síntesis proteica al inhibir la unión de los tRNA solubles, al complejo mRNA-ribosomal interrumpiendo la reacción de transpeptidación de la elongación de la cadena proteica(Borrow. G, 1980 citado por Mayorga. J, 2000)

Absorción, Distribución y Excreción.

Absorción: Por vía oral la Lincomicina, no se inactiva al entrar en contacto con el jugo gástrico y materia orgánica, se absorbe rápidamente en el intestino delgado (duodeno), el pico máximo de absorción se alcanza entre 2 – 4 hrs después de la ingesta llegando a un 50% de absorción en cerdos y a los 60 minutos ya se encuentran niveles en sangre. (Borrow. G, 1980 citado por Mayorga. J, 2000)

Distribución: La lincomicina se distribuye adecuada mente por todas sus vías de administración en tejidos como en fluidos. Alcanza altas concentraciones en pulmón, riñón, corazón, tonsilas, bilis, estómago, hueso, piel, líquido pleural, peritoneal, sinovial, saliva, humor acuoso y vítreo. Atraviesa la placenta, encontrándose buenas concentraciones en cordón umbilical, y líquido amniótico, se une a proteínas plasmáticas de un 5 a 20%(DeGeeter.M, 1978., citado por Mayorca. J, 2000), aunque hay otros investigadores que reportan una unión de más del 80% y no cruza la barrera hematoencefálica a menos que este dañada. Es notable la cantidad que alcanza en leucocitos y eritrocitos estimulando de este modo las defensas del huésped (Gotuzzo.E, 1990).

Su vida media es de 4-6hrs existiendo igual o mayor concentración en leche que en plasma, además de tener una alta penetración en moco(Herrell. W, 1969., citado por Mayorca. J, 2000)

Excreción: La lincomicina se metaboliza en hígado en un 75 – 78%, el restante por el riñón y se excreta por orina, bilis, heces y leche teniendo una recirculación enterohepática. (Goodman., *et al* citado por Mayorca.J, 2000)

De la lincomicina que se administra por vía oral, un 80% se excreta por heces y de este porcentaje un 25% sale sin cambios dentro de las primeras 24 horas y a la 48hrs cae entre un 2 y un 20% que rápidamente es inactivado por el medio ambiente(Barbies. A., citado por Mayorca. J, 2000)

La ESPECTINOMICINA

La espectinomicina, está catalogada como un aminoglucósido pero no lo es propiamente, es un amino ciclitol obtenido de *Streptomyces spectabilis* y principalmente de *Streptomyces flavopersicus*(Goodman et al citado por Mayorca. J, 2000)

Es un antibiótico de amplio espectro que actúa principalmente contra una gran variedad de bacterias Gram negativas, otras Gram positivas y Mycoplasmas. No tiene efecto contra bacterias gram positivas anaeróbicas(Hamdy. A., *et al* 1972, citado por Mayorca. J, 2000)

Propiedades Físicas y Químicas.

Nombre químico: Sulfato de espectinomicina pentahidratada

Fórmula empírica: $C_{14}H_{24}N_2O_7 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$

Peso Molecular: 502

Solubilidad:

Soluble en agua: 250mg/ml

Soluble en etanol y acetona: <10mg/ml

Soluble en metanol hasta: 20mg/ml

Estado físico: polvo cristalino seco, el sulfato de Espectinomicina tetrahidratado, es estable como mínimo durante 21 semanas a 70°C.

Mecanismos de acción

La espectinomicina, inhibe de forma selectiva la síntesis proteica de las bacterias uniéndose a la subunidad ribosomal 30s, inhibiendo el paso de traslocación mecanismo muy parecido a los aminoglucósidos que son bactericidas; sin embargo la Espectinomicina tiene una acción bacteriostática.(Goodman.,*et al*, citado por Mayorca. J, 2000)

Absorción, Distribución y Excreción

Absorción: La Espectinomicina por vía oral, se absorbe escasamente en intestino delgado llegando a un máximo de un 10% quedando una gran proporción en el tracto intestinal donde muestra una gran actividad contra los patógenos comunes en cerdo.

Distribución: La parte que se absorbe tiene poca afinidad a proteínas plasmáticas y su concentración en los diferentes tejidos extracelulares teniendo una vida media de 4 hrs(McDermid. D.,et al, citado por Mayorca. J, 2000)

Excreción: La espectinomicina dada en los cerdos por vía oral, es excretada en un 90% en heces y de este porcentaje un 60-70% se excreta sin cambio y la parte que se absorbe es eliminado por filtración glomerular en su forma activa(Burrows. G, 1980., citado por Mayorca. J,2000)

Burrows. G 1980, reporta que la Espectinomicina administrada por vía intramuscular no se metaboliza completamente; existen 7 metabolitos donde hay uno que predomina y lo denominan “metabolito padre” que se obtiene en orina de un 62-64% siendo este todavía activo.

Existen reportes en donde alguno de estos metabolitos de la espectinomicina podrían interferir en el proceso de adherencia bacteriana sobre la mucosa respiratoria e intestinal observándose el efecto terapéutico del antibiótico(Goren.,et al 1988, citado por Mayorca. J, 2000)

La espectinomicina, no tiene la ototoxicidad ni la nefrotoxicidad que tiene otros antibióticos como los aminoglicósidos.

Cuadro 2.0 Actividad Antimicrobiana de la Espectinomicina

BACTERIA GRAM (+)	BACTERIAS GRAM (-)	MYCOPLASMA
Staphilococcus aureus	Escherichia coli	Mycoplasma hyorhinitis
Streptococcus pyogenes	Salmonella spp	Mycoplasma hyosynoviae
Actinomyces bovis	Pasteurella multocida	Mycoplasma gallisepticum
Eubacterium pyogenes (antes Corynebacterium)	Pasteurella haemolitica	Mycoplasma synoviae
		Mycoplasma meleagridis
	Shegella spp	
	Haemophilus sommnus	
	Actinobacillus pleuropneumoniae	
	Haemophilus parasuis	

(Carderon. J, 1995, Hamday. A., et al, 1972., citado por Mayorca. J, 2000)

Presentaciones

Cuñetes de 25 kg. En dos diferentes concentraciones

1.- LINCO-SPECTIN™ PREMEZCLA

Clorhidrato de Lincomicina	22g
Sulfato de Espectinomicina	22g
Excipiente c.b.p.	1Kg

Estabilidad

Manteniendo el cuñete en buenas condiciones y bajo almacenamiento en lugares secos, no existe segregación ni apelmazamiento del producto, después de 36 meses ha demostrado ser muy estable a diferentes temperaturas de almacenamiento (25 a 40°C)(Mayorca. J,2000)

III HIPOTESIS

El uso de fármacos efectivos vs el *Mycoplasma hyopneumoniae*, problema más evidente en la granja (por los seroperfiles y su efecto en la ganancia de peso y conformación corporal), a las dosis curativas y en períodos cortos (cuando se supone infección) puede ser más eficaz que el uso continuo de productos alternos, pero en dosis menores.

IV. OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluación de una farmacopea por etapa de producción en granjas que sufren de *MYCOPLASMA* (*Mycoplasma hyopneumoniae*), agravados por rebrotes *PRRS* utilizando (Clorhidrato de Lincomicina y Sulfato de Espectinomicina), como antimicoplasmicos, en cerdos para el abasto.

Objetivos específicos:

- Eficientizar el mejor uso de las premezclas (Clorhidrato de Lincomicina y Sulfato de Espectinomicina), tanto en tiempo y concentración contra la neumonía mycoplásmica, basado en estudios de seroperfiles.
- Determinar si existe diferencia en la efectividad de las premezclas de antibióticos contra el Mycoplasma (*Mycoplasma hyopneumoniae*), por su secuencia o alternancia.
- Determinar si existe alguna tendencia de respuesta sobre el consumo diario de alimento (CDA) y la ganancia diaria de peso (GDP) por la adición en el tiempo y tipo de antibiótico.
- Determinar los costos de producción por concepto de medicación:
 - por tratamientos parenterales
 - por tratamientos en el alimento.
- Determinar la “conformación” o mérito de canal, utilizando diversas formas de manejo y medicación.

V MATERIALES Y METODOS

Instalaciones

- 23 corrales en la etapa de desarrollo. Los corrales costaban con: piso 100% de concreto, con paredes de concreto de 1.63mts de altura, 12mts ancho X 11 mts de largo, con dos chupones de metal a 45 y 50cm del piso con un flujo de agua de 2.10 litros en 1 minuto.
- 23 corrales en la etapa de engorda. Los corrales costaban con: piso 100% de concreto, con paredes de concreto de 1.59mts de altura, 6mts ancho X 10 mts de largo, con dos chupones de metal, ambos a 75cm del piso con un flujo de agua de 2.10 litros en 1 minuto, y contando además con una charca de agua.
- 1 comedero tipo tolva por cada corral, este constaba de 9 bocas de 15cm de ancho por 25 cm largo, con tapaderas sobre las bocas para evitar el desperdicio y la introducción de fauna nociva (roedores y aves).
- 1 Bascula de cajón con capacidad de 2.5 toneladas.
- 1 Bascula de precisión electrónica con capacidad de 300 kg.

Instrumental

- 198 Jeringas estériles de 10cm².
- 96 aretes de diferentes colores.
- 1 Aretadora.
- 40 de agujas de 16 X 16.
- 45 marcadores para ganado. (crayones de colores)
- 500 tubos de vacutainer sin EDTA.
- 4 Refrigerantes tipo gel.
- 1 Hielera.
- 1 Congelador.
- Un sujetador de cerdos (laza-trompas).
- 2 Plumones indelebles

Antibióticos y soluciones.

- 2 Sacos de 30kg de Linco-Spectin (Clorhidrato de Lincomicina y Sulfato de Espectinomomicina).
- 2 Sacos de 40 kg. de Lincomix 44, (Clorhidrato de Lincomicina).
- 1 Saco de 20 kg. de Bioed, (Doxaciclina 5%).
- 1 Saco de 40 kg. de Tylan -P. (Tylosina).
- 1 Litro de desinfectante Bio-clen (Principio activo: Citrex).

Aparatos eléctricos

- 1 Equipo de ultrasonido Tiempo real Aloka 500
- 1 Computadora personal (Pentium II).
- 1 refrigerador.
- 1 Amplificador de corriente en punta (Chicharra)

Espécimen

- 624 Animales del genero suino de raza (York, Landrace y Segher) sin ser animales puros. Contando con una edad promedio de 50 ± 2 días, al inicio de la prueba.

Sistemas de Captura y Análisis

- Plataforma de trabajo Windows versión 98.
- Programas de captura Oficie 97 (Excel, Word).
- The SAS System.
- Hojas y diarios de campo.

Metodología

Antecedentes de la Granja.

Como situación generalizada en el centro del país, la granja en que se llevo a cabo la experimentación sufre “ rebrotes “ de *PRRS* en intervalos de 11 a 14 meses, en los que se manifiesta con abortos y elevada mortalidad de lechones, entre los días 56 y 70 de vida (sin rebasar un 4%) desde el primer brote de *PRRS*, los días a mercado se han incrementado en aproximadamente 7 días y se ha observado una pérdida de “conformación” o mérito de las canales.

Los seroperfiles previos a la experimentación sugieren la infección con mycoplasma después del día 42 de vida (como se observa en el *Grafica N° 2*), lo que esta asociado a las prácticas de manejo (salida de la sala de destete a los corrales de desarrollo, cuando bajan a “piso”), posteriormente los títulos de anticuerpos contra mycoplasma disminuyen (o desaparecen), esto posiblemente por tratarse de una reacción con anticuerpos calostrales, posteriormente se muestra un repunte de los seroperfiles a partir de día 98 de vida, lo que nos hace suponer una etapa de reinfección del Mycoplasma entre los días 65 a 75 de vida, notándose un incremento de 58% de animales positivos al 5 mes y 80% al 6 mes respectivamente (ver *Grafica N° 2*). Así mismo el comportamiento serológico de *PRRS* presenta una seropositividad de el 80% en las primeras 4 semanas de edad, disminuyendo a un 50% a la sexta semana y teniendo un repunte del 100% de animales positivos a la prueba hasta las 22 semanas de edad como se aprecia en la *grafica N° 3*.

Los programas de medicación seguidos en la granja, responden a la signología más evidente, cuando los productos y sus dosis (bajas, por razones de índole económica) pueden no corresponder al diagnóstico serológico.

1.- Los animales que se utilizaron fueron, cruza genéticas con razas (York, Landrace, Segher) sin ser animales puros ya que la finalidad de la granja es producción de cerdo para el abasto.

2.- El ensayo se condujo conforme a un diseño de bloques al azar, en donde cada uno de los bloques fue la oportunidad de iniciar 2 corrales de machos castrados, dos corrales de hembras y 2 corrales de cerdos “retrasados^ω” (sexos mezclados en igual proporción). La variación asociada al tipo de cerdos (machos castrados, hembras o corrales mixtos de cerdos retrasados) será factorialmente, por lo que el modelo fue un arreglo factorial 2 (programas de medicamentos) por 3 (tipos de susceptibilidad de los cerdos a problemas infecciosos). Se espera una respuesta de (programa de medición x tipo o sexo de los cerdos) dado que los animales con mayor capacidad de consumo (i.e., machos castrados > hembras > retrasados) pueden ser menos sensibles a los efectos de la neumonía micoplásmica.

Esto será particularmente relevante cuando se trate de interpretar la respuesta en el mérito de la canal.

3.- Cada bloque (o grupo de producción) incluyo aproximadamente 156 cerdos, los que fueron unidades experimentales (corrales) de 26 a 27 cerdos (cuando la capacidad de los corrales se estimo en 27).

ω Cerdos “retrasados”, se refiere a los animales (de cada sexo) cuyo peso corporal está dentro del estrato del 30% inferior del grupo de producción

4.- Cada uno de los dos tratamientos, programas de medicación contaron por bloque, con una observación (en su interacción con tipo o sexo de los cerdos) y se obtuvieron al final del experimento 4 bloques (4 repeticiones en la interacción tratamiento x tipo o sexo de los cerdos), lo que fue un total de 24 corrales (o unidades experimentales); para el efecto mayor de tratamiento serán 12 repeticiones y para el de sexo o tipo cerdo, un total de 8 repeticiones.

5.- Por la disponibilidad de animales, se iniciaron un bloque cada dos semanas, teniendo así una dispersión máxima de 8 semanas. Por la duración de la engorda, lo anterior permitió tener cerdos de diferentes edades durante el curso de los meses más representativos del año, por la severidad de los rangos diarios de temperatura enero – mayo.

6.- Durante el curso del ensayo, el alimento se ofreció diariamente (lo que servio para evitar desperdicios), registrándose cada día la cantidad ofrecida. Cada siete días se aseguraron (por la cantidad de alimento ofrecido en la “comida” inmediato anterior) el vaciado de los comederos, permitió aproximar el consumo en la semana, además de asegurar el funcionamiento de los comederos, y de prevenir el acumulo de alimento rechazado (todo lo que contribuyo al mejor seguimiento del consumo voluntario de alimento).

Sin embargo, se procedió a pesar sobrantes cada 21 días para distinguir los consumos voluntarios de alimento entre períodos de pesaje de los animales, que fueron al inicio y posteriormente, cada 21 días, independientemente de las fases de alimentación o de producción \square . El grado de detalle en la medicación de consumo es importante porque asumimos que la primera alteración observable, en un estado agudo de infección, es una hipofagia consecuencia de la liberación de citocinas proinflamatorias. Así, la infección podrá o no cursar con la manifestación de cuadros clínicos de enfermedad, pero seguramente, y en consecuencia de la inapetencia y el crecimiento se frenará.

7.- El peso de los cerdos que se registro fue el de la unidad experimental, aún cuando se calculo el peso corporal promedio, fue la observación que se sometio al análisis de varianza y al cálculo de las ganancias diarias de peso. Para estimar la dispersión, los cerdos fueron pesados individualmente al inicio y al final del ensayo. El final del ensayo se dictamino, por cada uno de los bloques, en el momento en que se extrajeron los primeros cerdos para su venta.

8.- Para fines de los análisis económicos, los días a mercado se fijaron en un tiempo de 14 semanas a partir de la llegada de los cerdos a desarrollo (día 50 de vida). Las variables ganancia diaria de peso, consumo voluntario de alimento y conversión alimenticia se extrapolaron, de cada una de las unidades experimentales, mediante técnicas de regresión, una vez que se haya analizado la tendencia de respuesta de las curvas (e.g., lineales o cuadráticas)

9.- Adicionalmente, cuatro cerdos de cada corral fueron aretados para darles seguimiento individual, tanto en la ganancia de peso, como en la composición corporal, por la lectura de la profundidad de la capa dorsal de grasa y del músculo largo dorsal (*longissimus dorsus*) en dos puntos, sobre P2 paralelos a la línea media dorsal, aproximadamente a la altura de la décima y última costilla. Se utilizo un equipo de ultrasonido de tiempo real Aloka 500, con un transductor longitudinal de 7.5 cm y 3.5 MHZ. Las mediciones con el equipo de ultrasonido fue un mínimo de 4 (en intervalos de 21 días), iniciando en la tercera fecha de pesaje de los cerdos (e.g., aproximadamente a los 92 días de vida)

Con las mediciones y el peso corporal se estimaron los cambios de grasa dorsal, el crecimiento de la masa muscular y se calcularon los cambios de grasa dorsal, el crecimiento de los cortes primarios de la canal.

□ Es pertinente hacer notar que se evaluará la respuesta a un programa medicación y no a las secuencias de productos a sus dosis

11.- Durante el curso del experimento se llevo una bitácora en donde se registre diariamente la fecha, el N° de corral, el N° de cerdos el corral, las temperaturas mínima y máxima, así como las observaciones, que incluyeron: afecciones clínicas y/o mortalidad, siempre anotando el diagnóstico presuntivo.

12.- Cuando haya la necesidad de tratamientos parenterales, se anotaron por cada día el fármaco, su dosis y el número de animales tratados.

13.- Los cerdos que tuvieron que ser retirados del experimento por razones de enfermedad fueron contabilizados como mortalidad, a no ser que lleguen a una de las fechas de pesaje (practica preferente para el retiro) o se asiente una causa o justificación del retiro del experimento (por ejemplo, daño físico, como fractura o bien, simple retraso del crecimiento por causas no atribuibles a infección).

Al encontrar mortalidad, o bien animales retirados antes de las fechas de pesaje, fueron necesario además del registro del peso del cerdo, obtener el peso del resto de los animales en la unidad experimental y se estimo el consumo (pesando alimento sobrante en el comedero) hasta el momento de la remoción a fin de ponderar las ganancias de peso y los consumos dentro del período de observación.

14.- La mortalidad o los cerdos retirados por otras causas fueron distinguidos en el análisis de los resultados. Para los fines del análisis económico la mortalidad se considero como pérdida total, mientras que los cerdos retirados por taras en el crecimiento (o causas similares), se les asignaron un valor de desecho: Kg. al momento del retiro del ensayo x 70% del precio de venta del Kg. en pie del “cerdo de primera” al abasto.

15.- Los tratamientos se establecieron como el programa medicamentoso vigente en la granja (Estrategia I), orientado a economizar el costo de los fármacos, y el propuesto para atacar la neumonía micoplasmática (Estrategia II), como se estimó de los seroperfiles de los animales de en la granja.

16.- Con fines de seguimiento diagnóstico y también en intervalos de 21 días, 4 cerdos por corral fueron sangrados para la obtención del suero. Las muestras serán conservadas en congelación hasta su envío al laboratorio, con la finalidad de observar la tendencia de anticuerpos, circulantes de PRRS y Mycoplasma.

17.- El muestreo de los animales que fueron aretados, se efectuara en la vena yugular y el suero se obtendrá por los métodos convencionales (sedimentación y/o centrifugación). La técnica de laboratorio utilizadas fueron: Para el virus de PRRS se detectarán anticuerpos en el suero por medio de la prueba de ELISA (HerdCheck, IdeXX, Maine, USA) que detecta anticuerpos contra el virus norteamericano y el europeo, y para el caso de Mycoplasma fue por medio de ELISA que detecta anticuerpos en suero.

Cuadro 3.0

FARMACOPEAS

(ESTRATEGIA I)			(ESTRATEGIA II)		
Fármaco y dosificación	Días De Vida	Peso Kg. *	Fármaco y dosificación	Días De Vida	Peso Kg. *
Clorh-Espectinomicina Sulf-Lincomicina, 110ppm	H 80	28	Clorh-Espectinomicina Sulf-Lincomicina, 176ppm	H 70	24
Tylosina – P, 44ppm	H 120	53	Sin Antibiótico	H 80	28
Clorh-Lincomicina 44, 100ppm	H 134	64	Clorh-Lincomicina 44, 110ppm	H 98	37
Doxiciclina 5%	H 150	76	Clorh-Lincomicina-44, 44ppm	H 126	57
Sin antibiótico	Mercado	88	Sin Antibiótico	Mercado	94

Ver grafica N° 1

Ambos programas se pretendieron iniciar a los 50 días de vida en promedio, enseguida de los alimentos comerciales (medicación sin control directo de la granja) El prefijo H denota hasta, los días de edad indicados. Por lo tanto los programas se establecieron por la edad, o días en secuencia y no por eventos de manejo o por rangos de peso corporal.

El peso Hipotético (kg.), se refiere a la esperanza de peso corporal al final del período indicado, conforme a los datos históricos de la granja (de Octubre a Diciembre de 1999) y la proyección de la recuperación (con el programa con base en Lincomicina) de la ganancia diaria de peso en el período de finalización. La edad al mercado se fija a los 148 días

18.- La adición de las premezclas de antibióticos se hizo sobre una misma formulación, a expensas del sorgo. Los antibióticos y otros elementos menores (a 20kg/ton) se pesaron en báscula de precisión (granataria \pm 5g) y se premezclaron con una parte igual de sorgo (g/g). La desviación inducida por las diferencias en la cantidad de las premezclas de los antimicrobianos se minimizaron al usar al grano como vehículo.

19.- Durante la engorda se siguieron las siguientes fases nutricionales:

De la llegada hasta 20 kg; 20 a 40kg; 40 a 70kg; 70 a 85 y de 85 a mercado.(ver Gráfico N° 1) En todos los casos la formulación de los alimentos es a partir de la composición analizada de los ingredientes; (N x 6.25) y a un perfil de Proteína ideal (digestibilidad ileal verdadera de los aminoácidos, por la aplicación de las ecuaciones de predicción apropiadas)

VI RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

1.- Perfiles serológicos

El motivo por el cual se seleccionó la prueba (ELISA) para el ensayo, es por su alta especificidad y sensibilidad, como lo demostró Sorensen et al (1997), al comparar la sensibilidad de las pruebas: Aislamiento, IF= Inmunofluorecencia, PCR= Reacción en la cadena de la polimerasa, ELISA= Ensayo inmunoenzimático para detectar antígenos. Pudiendo demostrar la especificidad a los 14, 28, 57 y 85 días postinfección de 196 cerdos, utilizando los lóbulos cardíacos y apicales, con o sin lesiones neumónicas, como se muestra en el *cuadro N° 4*.

Cuadro N° 4 Porcentaje de muestras positivas de pulmón para aislamiento, IF, PCR, y ELISA a diferentes tiempos después de la inoculación de cerdos con *Mycoplasma Hyopneumoniae*.

ENSAYO	DÍAS POSINFECCIÓN			
	14	28	57	85
Aislamiento	100a	100a	100a	82a
IF	96a	96a	73a	18b
PCR	100a	100a	80b	29b
ELISA	100a	98a	78b	20b

Literales diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.01$).

De este ensayo se deduce que la prueba seleccionada (ELISA) para los perfiles serológicos es confiable por su alta sensibilidad, su alta especificidad, rapidez y costo en comparación de las otras tres opciones posibles.

Las variaciones que se puedan presentar en el comportamiento serológico va a depender de diferentes factores, tales como el grado de microbismo presente en la granja, así como la susceptibilidad animal, el tipo de granja y de su calendario de vacunación; entre otras cosas. Requiriéndose idealmente un estudio de comportamiento serológico para cada graja (Carreón. N, 2000).

El desarrollo de pruebas diagnósticas, como las técnicas inmunoenzimáticas, han podido reportar la relación entre la seroconversión al (*Mycoplasma hyopneumoniae*) con el grado de neumonía presente y la presentación de los signos clínicos. Perlezar et al, (2000) mencionan que hay seroconversión desde 25% a los 35 días de edad y del 99% a los 175 días, así mismo (Ross citado por Carreón, N, 2000) reporta que aparece seroconversión 15 días después del destete.

En otro estudio realizado por (Sorensen et al, 1994, citado por Morilla, G, 1997) inocularon cerdos con *Mycoplasma hyopneumoniae* y asociaron el grado de signos clínicos, con las lesiones pulmonares y la respuesta de anticuerpos en el suero por medio de una prueba de ELISA. Determinaron que el 90% de los cerdos a los 28 días después de la inoculación, desarrollaron anticuerpos encontrándose títulos elevados todavía 8 meses más tarde (Morilla, G, 1997).

Carreón N, 2000, afirma que es factible encontrar respuestas serológicas dentro de las primeras 2 a 4 semanas posteriores a la infección, permaneciendo un nivel considerable por un período cercano a los 3 meses. En hembras reproductoras se han encontrado respuestas altas, a las cuales puede ser relacionadas con re-circulación constante del antígeno en el área provocándose un efecto constante de infección y re-infección, situación que se ha podido observar en la operación, constatado tanto por síntomas clínicos como por resultados serológicos.

Los perfiles serológicos mostrados en la grafica N° 2 muestran que a partir del quinto mes se presenta la etapa más crítica en el porcentaje de animales positivos encontrados en el ensayo; coincidiendo con los resultados que observo Carreón. N. (2000), al realizar un estudio de comportamiento serológico, de *Mycoplasma Hyopneumoniae*, a través de la técnica inmunoenzimática ELISA indirecta, al sangrar puercos de diferentes edades

(7, 35, 65, 90, 125 y 175 días) en una granja de ciclo completo con 720 vientres, encontrando, a la 1^{er} semana de edad el 3.3% de animales positivos, y al 5^o mes reportó el máximo porcentaje de animales positivos (60%), que para fines de su estudio representó el porcentaje más alto registrado.

Morilla. G. (1997) Afirma que existen granjas en las cuales los seroperfiles no presentan animales con anticuerpos, pero no se puede asegurar que el virus no se encuentre en la granja. Los anticuerpos tienen una vida relativamente corta por lo que se considera que su presencia es indicativa de una infección activa; se ha calculado que en aproximadamente el 20% de los cerdos, los anticuerpos coexisten con el virus, indicando que están virémicos.

El comportamiento serológico encontrado a lo largo del ensayo, para el caso de ambas estrategias se encuentran esquematizados en las *gráficas N°5 y N° 4* con los siguientes resultados:

1.1.1 Estrategia I (En el caso de *Mycoplasma Hyopneumoniae*)

En el 1^{er} mes no se registro ningún animal positivo.

En el 2^o mes se registro el 1% de animales positivos.

En el 3^{er} y 4^o mes se registro el 19% de animales positivos.

En el 5^o mes se registro un 21% de animales positivos (ver *grafica N°5*).

1.1.2 Estrategia II (En el caso de *Mycoplasma Hyopneumoniae*)

En el 1^{er} mes no se registro ningún animal positivo.

En el 2^o mes se registro un 8% de animales positivos.

En el 3^{er} y 4^o mes se registro un 18% de animales positivos.

En el 5^o mes se registro un 5% de animales positivos(ver *grafica N°5*).

1.2.1 Estrategia I (En el caso de PRRS)

En el 1^{er} mes se registro un 100% de animales positivos.

En el 2^o mes se registro un 79% de animales positivos(ver *grafica N°4*).

En el 3^{er}, 4^o y 5^o mes se registro un 100% de animales positivos.

1.2.2 Estrategia II (En el caso de PRRS)

En el 1^{er} mes se registro un 100% de animales positivos.

En el 2^o mes se registro un 79% de animales positivos(ver grafica N°4).

En el 3^{er},4^o y 5^o mes se registro un 100% de animales positivos.

1.2.2 La respuesta de los seroperfiles obtenidos de PRRS, a lo largo del ensayo, para ambas estrategias (grafica N° 4), no presentaron diferencias significativas para el número de animales positivos ($P>0.05$), a ninguna edad y etapa de producción. Este resultado puede explicarse por la baja efectividad de ambas farmacopeas para contrarrestar los efectos de PRRS, dado que ambas estaban dirigidas básicamente contra el agente bacteriano (*Mycoplasma Hyopneumoniae*) y no el agente viral causante del PRRS.

1.1.3 Con fines de comparación esquemática se sobrepusieron los perfiles serológicos de *Mycoplasma Hyopneumonie* previos al ensayo, sobre los perfiles serológicos obtenidos de la estrategia I y II(ver grafica N° 6). En esta grafica se presentan las respuestas obtenidas de los seroperfiles de ambas estrategias; mostrando un efecto positivo en ambas estrategias, al disminuir de 58% de animales positivos registrados al inicio del ensayo a 39% y 56% de animales positivos(5^o mes) para el caso de las estrategias I y II respectivamente.

Los perfiles serológicos mostrados en la grafica N° 6 también muestran que a partir del quinto mes es la etapa mas critica en cuanto a el porcentaje de animales positivos encontrados en el ensayo, cosa que también observo Carreón (2000)en el estudio referido anteriormente

2.- Comportamiento productivo.

Análisis de datos.

El cálculo de ganancia diaria de peso, consumo diario de alimento y conversión alimenticia se hicieron mediante las siguientes fórmulas.

$$\text{GDP} = \frac{\text{Peso Final} - \text{Peso Inicial}}{\text{Días que comprendió el período experimental.}}$$

$$\text{CDA} = \frac{\text{Alimento ofrecido} - \text{Alimento rechazado}}{\text{Días que comprendió el período experimental.}}$$

$$\text{CA} = \frac{\text{CDA}}{\text{GDP}}$$

Donde.

CA= Conversión alimenticia.

Los resultados globales del comportamiento productivo con respecto a (CDA), peso inicial vivo y (GDP), son presentados en el cuadro N° 5.

Cuadro 5.0 Comportamiento productivo.

CRITERIOS DE RESPUESTA	EST I	EST II	P	S	CV
Peso inicial, Kgs	16.29	15.95	0.58	1.282	7.943
Peso final, Kgs.	75.73	71.64	0.11	4.866	6.573
Consumo diario de alimento, kg/día.	1.54	1.57	0.42	0.096	6.182
Ganancia diaria de peso kgs/día.	0.643	0.618	0.11	0.034	5.364
Ganancia por consumo.	0.409	0.404	0.50	0.018	4.430
Ganancia diaria de magro kgs/día	0.292	0.290	0.87	0.047	16.15

EST I= Estrategia I

EST II= Estrategia II

P = Probabilidad; S = Desviación estándar; CV= Coeficiente de variación.

2.1.2 Aun cuando los resultados para peso final y GDP no presentan diferencias estadísticas significativas ($P > 0.11$), se puede observar una tendencia ligeramente superior en la estrategia I ver *graficas N° 9 y 10*. En la polinómica para GDP la intersección al eje Y es ligeramente superior en la estrategia I (0.6591) comparado con la estrategia II (0.2178); además el incremento de peso a través del tiempo representado por la función lineal también es mayor para la estrategia I (0.0218 vs 0.013). La baja respuesta hacia cualquiera de las estrategias podría estar enmascarada, dada la baja ganancia de peso observada en este estudio comparado con resultados observados por Ibayashi T. et al. (1990) encontrando ganancias promedio de 0.648 y Carreón N. (2000) de 0.551kg /día.

Dado el impacto que tienen las lesiones pulmonares en el crecimiento de los cerdos, sería recomendable evaluar en futuros estudios el nivel de las lesiones respiratorias para ambas estrategias.

2.1.3 El bajo consumo observado para ambas estrategias, mismas que no fueron diferentes entre sí ($P > 0.42$) es probablemente la causa principal para limitar el crecimiento de los cerdos; siendo el nivel sanitario el factor limitante principal como lo observa Cuarón. J. (1999), quien

afirma que la presencia de enfermedades es un factor importante, que deprime el consumo voluntario de alimento.

2.1.4 La baja diferencia observada para el consumo entre ambas farmacopeas es explicable al hecho de que existen otros factores no nutricionales que limitan el consumo de alimento en el cerdo, como son el estado fisiológico, el medio ambiente, genotipos, y en especial el microbismo ambiental (Cisneros, E, 1999). El NRC (1998), presume que el consumo es gobernado preponderantemente por la energía y el peso corporal de los cerdos, que en términos reales es cierto, pero factores como las condiciones climáticas, en estado de salud, el balance de los nutrientes en la dieta, la densidad de población, la genética, el sexo, el diseño y funcionamiento de los comederos, influyen para modificar la respuesta.

2.1.5 Cuarón. J. (1999), menciona que aproximadamente los cerdos en condiciones comerciales llegan a alcanzar un 65 a 85% de su potencial de consumo, limitándose por ello su GDP, ya que está es frenada por factores externos a las dietas, como lo son; el clima y el alojamiento entre muchos otros.

2.1.6 Respecto a estos tipos de factores medioambientales y bacterianos Ross, R. (1999) afirma que la neumonía micoplásmica generalmente se asocia con, reducción de la tasa de crecimiento y aumento en la conversión alimenticia en los animales infectados, reportando una disminución entre el 12.7 y el 15.9% en la tasa de crecimiento de cerdos entre 8 y 85 Kg de peso. A este fenómeno Carreón. N. (2000), concluye, que la presencia de (*Mycoplasma hyopneumoniae*) es un factor entre otros que está influyendo en la ganancia diaria del cerdo, y que es conveniente dar tratamiento a los animales antes de los 90 días de edad para reducir la incidencia de neumonías.

2.1.7 De los resultados citados en el *cuadro N° 5* referidos a la ganancia diaria de magro (Kg/día), tampoco se obtuvieron diferencias estadísticas significativas ($P > 0.87$), lo que indica que ambas estrategias tuvieron un comportamiento similar para la deposición de masa muscular diaria, ver *graficas N° 7 y 8*. Cuarón. J. (1999), menciona que la presencia de enfermedad aumenta la síntesis de proteínas del sistema inmune y disminuye en proporción el crecimiento, en particular el de la masa muscular, efecto que no se observó con diferencias estadísticas en este ensayo, debido a que los resultados de seroperfiles, para ambas estrategias muestran un efecto estadísticamente similar, al presentar animales positivos en ambas estrategias, lo que indica presencia del agente bacteriano, afectando a dichas estrategias.

3.- Costos de producción.

3.1.1 Los resultados de los costos por efecto de mortalidad, por tipo de causa son presentados en el siguiente cuadro. (ver cuadro N° 6).

Cuadro N° 6 Estimación de la Mortalidad, kg/cerdo perdidos

	N° CERDOS	KG	CAUSA			
			N°	Digest.*	N°	Respir
Estrategia I	9	194	8	130 kg	1	64 kg
Estrategia II	12	289	9	192 kg	3	97 kg
Total	21	483	17	322 kg	4	161 kg

Mortalidad global = **3.37%**

Asociado a signos de Salmonelosis*

3.1.1 Los resultados de la mortalidad descritos en el cuadro N° 6 describen el número de cerdos extraídos^ç o muertos durante la prueba.

Teniendo en primera instancia, como problemas mas frecuentes de retiro y mortalidad los causados por problemas de tipo digestivo, seguido de problemas respiratorio, representando para ambas estrategias el 2.72% por efectos de problemas digestivos y el 0.63% por causas respiratorias, respectivamente.

3.1.2 La mortalidad global del ensayo no fue mayor al 3.37% para el caso de ambas estrategias; registrándose para el caso de la Estrategia I (9) cerdos muertos y para el caso de la Estrategia N° II (12) cerdos muertos, haciendo una diferencia de 3 cerdos muertos, la Estrategia II sobre la estrategia I.

3.2.1 Para el caso de la mortalidad por problemas de tipo entérico se reportan un total de (17)cerdos muertos para ambas estrategias, perteneciendo (8) cerdos para la Estrategia I y (9) cerdos muertos para la estrategia II.

ç= Se refiere a cerdos retirados en su totalidad del ensayo por presentar signos clínicos, persistentes y sin respuesta a tratamientos parenterales.

La mayor mortalidad recae sobre problemas de tipo entérico, lo cual podría atribuirse a signos clínicos, de un brote de Salmonella spp no diagnosticado. Dicho problema no se encontraba contemplado en el ensayo, ya que ambas farmacopeas estaban dirigidas sobre el agente bacteriano respiratorio (M. hyopneumoniae), y no algún otro agente infeccioso secundario. Por consiguiente este brote clínico podría estar sesgando los resultados en cuanto a factores de mortalidad por causas entéricas.

4.- Tratamientos parenterales

Cuadro N° 7.-Costo por tratamientos parenterales para el total de la muestra.

	RESPIRATORIOS	DIGESTIVOS	OTROS ^{&}
Estrategia I	\$ 54.72	\$ 429.92	\$ 15.76
Estrategia II	\$ 51.36	\$ 369.72	
		Asociado a signos de salmonella.	

- 4.1.1** De los resultados obtenidos de tratamientos parenterales, arroja una diferencia en tratamientos respiratorios de \$ 3.36, más económica, la estrategia II comparada con la estrategia I.
- 4.1.2** En tratamientos parenterales digestivos se observó una diferencia de \$ 60.2 más económica, para la estrategia II sobre la estrategia I.
- 4.1.3** Se debe tener mucho cuidado en la interpretación del análisis de los costos de los tratamientos parenterales; dado que ambas estrategias tuvieron costos muy superiores a los previstos originalmente, dado el brote clínico de *Salmonella* spp, que fue controlado con tratamientos inyectados, y ésto podría estar sesgando el costo, para los resultados de tratamientos parenterales para problemas digestivos.
- 4.1.4** Estas manifestaciones de tipo entérico, afirman Ramírez, et al. (1998), pueden estar asociadas a un aumento en la tasa viral de PRRS, lo que hace una clara manifestación de signos clínicos digestivos. Esto mismo coincide con las afirmaciones de Batista. L (1998), al encontrar como agente secundario a las infecciones o re-infecciones de PRRS, a *salmonella* spp, como el principal agente de cuadros clínicos digestivos.

[&]= Se refiere a cerdos tratados por problemas de tipo físico, o motriz.

5.- Costos de alimento, premezclas* y tratamientos parenterales se resumen en cuadro N° 8

Cuadro N° 8 (Costos calculados por cada 100 cerdos)

	ALIMENTO	ALIMENTO + PREMEZCLA*	ALIMENTO + PREMEZCLA + TRATAMIENTOS PARENTERALES
Estrategia I	\$ 34,428.53	\$ 35,800.73	\$ 35,879.50
Estrategia II	\$ 32,189.07	\$ 34,393.07	\$ 34,460.12
Diferencias (I - II)	\$2,239.46	\$1,407.66	\$ 1,419.38

5.1.1 La diferencia observada en el costo del alimento (\$2,239.46), que representa en un costo de 6.7% mayor para la estrategia I se debe a que los cambios en los tipos de alimento se dieron en tiempos distintos a los de la estrategia II para poder cumplir con la farmacopea propuesta.

5.1.2 Sin embargo la diferencia se reduce cuando se considera la inclusión de las premezclas. Pero aun así la estrategia II es \$ 1,407.66 menor al costo de la estrategia I; lo cuál indica que el costo de la estrategia II es 4.01% menor a la estrategia I.

5.1.3 El impacto del uso de tratamientos parenterales altero notoriamente el costo total, manteniéndose una diferencia similar para ambos tratamientos (\$ 1,419.38) de la Estrategia I sobre la Estrategia II. Sin embargo los tratamientos parenterales por sí mismos incrementaron notablemente los costos en ambos tratamientos.

5.1.4 Por lo tanto, de cada 100 cerdos alimentados con la farmacopea Estrategia II resulta ser más económica en \$1,419.38 comparado con la Estrategia I, esto por el concepto de tiempo y tipo de antibiótico ofrecido.

*Premezcla= Se refiere a las farmacopeas por tiempo y tipo de antimicrobiano.

El costo del alimento involucra desde el primer día del ensayo hasta finalizar el trabajo

VII CONCLUSIONES.

Con base en los resultados de las dos estrategias de medicación desarrolladas en esta tesis se puede concluir que:

- La utilización de Seroperfiles como herramienta de diagnóstico zootécnica es altamente confiable, para poder identificar momentos críticos de producción causados por agentes bacterianos o vírales.
- Es de gran valor, la utilización de esta herramienta para minimizar costos por concepto de premezclas, tratamientos parenterales y evitar problemas de salud pública al integrar a la dieta del cerdo diferentes líneas^C de antibióticos.
- La presencia de enfermedad deprime el consumo voluntario de alimento, enmascarando con ello la respuesta en las tasas de crecimiento.
- La presencia de enfermedad aumenta la síntesis de proteínas del sistema inmune y disminuye en proporción el crecimiento, en particular el de masa muscular.
- A las dosis utilizadas en este ensayo, no hay diferencias significativas para efectividad similar para el control del agente bacteriano (*M. Hypneumoniae*), bajo cualquiera de las dos estrategias de medicación.
- Con fines zootécnicos es recomendable monitorear permanentemente los consumos y las ganancias de peso para determinar los momentos de afectación de la presencia de una enfermedad y determinar el impacto de la misma y los momentos críticos para cada granja.

Basado en un estudio de coinfección, se concluyó que *M. hypneumoniae* puede actuar como un cofactor en la potencialización de la neumonía inducida por el virus del PRRS.

^C Líneas de antibióticos se refiere a diferente familia, espectro y generación del principio activo.

***Anexo**

Fluctuaciones de temperatura³

Aunque no fue uno de los objetivos de la investigación el relacionar las fluctuaciones de temperatura con el número o porcentaje de incidencias de neumonía mycoplasmatica se obtuvieron de manera conjunta las fluctuaciones de temperatura a lo largo del ensayo. (*ver cuadro N° 10*)

Cuadro N° 10

Parámetro	Fluctuación °C
Media	19.17 °C
Máxima media	27.90 °C
Mínima media	11.18 °C
Máxima	29.82 °C
Mínima	09.51 °C

³ Temperaturas medidas en el interior de la caseta, a nivel de los cerdos.

VIII. BIBLIOGRAFIA

Blood. D.C. J.A. Henderson 1993 Medicina Veterinaria

Boehringer Ingelheim Vetmedica. Año 2, Volumen N° 4 Febrero 2000.

Batista. L. 1998., Evaluación del impacto de PRRS. Nuestro acontecer porcino. N° 29 pgs 39-41.

Carbajal. M. 1998. Evidencia clínica y serológica de PRRS en México. Memorias de (AMVEC) Asociación de Médicos Veterinario Especialistas en Cerdos. Conferencia magistral. Pgs 22 – 38.

Carbajal M. A. 2000 Información personalizada.

Carreón R. N. 2000 Comportamiento Serológico (transversal) para (*Mycoplasma Hyopneumoniae*) Presentado por los porcicultores y su entorno, Año 3, N° 13 (Enero-Febrero) Pg 35-38.

Coautores Departamento de, D.J.M. Trujillo, O.M.E., Sifuentes, A. Departamento de producción Porcina, FMVZ; UNAM.

Cuarón. J. 1999 Proteínas y aminoácidos para cerdos en crecimiento y acabado. Memorias del Pre-Congreso ADM. Lima, pgs 1-9.

Cuarón. J. 1999 Nutrición y alimentación en presencia de enfermedad. Memorias del Pre-Congreso ADM. Lima.

Cisneros G. 1999 Factores no nutricionales que limitan consumo de alimento en cerdos. Presentado por: Los porcicultores y su entorno. Año N° 3, N° 17 (Septiembre- Octubre) Pgs. 4-11.

Charley B. y Corthier G. 1977 Local immunity in the pig respiratory tract. Relationship of serum and local antibodies. Anuales de Microbiologie (Institute Pasteur), 128,109-117.

**Clarence M. L. Fraser 1988. Enfermedad de Glässer
El manual de Merck, 3ª Edición. Barcelona, España.**

Clark. L.K 1997 Control or eradication of mycoplasma pneumoniae of swine. Tomado de AASP, 403-406.

Díaz. E.E. 2000. (*Mycoplasma Hyopneumoniae*) Boletín informativo Porcino Edit. Interamericana. Editado México, D.F. Sexta Edición.

García R.O. L. Martínez G 1989. Enfermedades de los cerdos Editorial Trillas; México, Argentina, España, Puerto Rico, pgs 100-103.

Gotuzzo. E. 1990. Farmacocinetica y Penetración tisular. XV Congreso Internacional de Infectología: Simposium Lincomicina, pgs 6 –11
Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) CD Room Interactivo;
1997. Edición 2ª.

Ibayashi. T, N. Ando, Tanaka. T. 1990. Field Studies of the effect of lincomycin feed medication for the treatment of mycoplasmal pneumonia in swine.
Proceedings Concerning UP jhon Products. Presented at the 11° IPVS congress
july 1-5 Lausanne, Switzerland.

Kaltreider H.B. 1988. Phagocytic antibody and cell-mediated immune mechanism. In Respiratory Medicine, Edited by Philadelphia, PA USA pgs 332-357

Lugo G. 2000 Información personalizada

Martínez M. A. 2000. Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino.
Publicación de Editores Agropecuarios, Porcicultura Internacional. Año XII,
número 2 febrero de 2000, pgs 10-20.

Morilla.G.A. 1997. Manual para el control de las enfermedades infecciosas del cerdo. Edit. INIFAP-SAGAR y PAIPEME, A.C.

**Pijoán C. A. 1986. Enfermedades de los cerdos; Micoplasmosis
Edito. Diana Técnicos, 1ª Edición pgs 290 – 292.**

**Ramírez. N., M. Daniel., Alonso .S. 1998. Metodologías para el control de
PRRS en México. Manal Técnico, Edición especial, pgs 11**

**Ross,R.F. 1999 Mycoplasmal diseases. In:Diseases of Swine 8th ed. Edited by
Straw,B.E., D'Allaire,S., Mengeling,W.L., Taylor,D.J. 495-509. Iowa State
University Press. Ames, Iowa.**

**NRC, 1998. National Research Council, Nutrient Requirements of Swinw 10th
rev. Ed., National Academy Press, Washinton, D.C.**

**Straw, B.E., Tuovinen, V.K. and Bigras- Poulin, M. 1989; Estimation of the
cost of pneumonia in swine herds. J am Vet Med Assoc .195 (12): 1702-1706**

**Stevenson. G. W, 1998. La Neumonía Bacteriana en Cerdos 1175 ADDL,
Purdue University, West Lafayette, in 47907-1175, USA, Pesentado por manual
técnico Pulmotil Elanco Animal Health. Septiembre 1998. Pg 2-6.**

**Thacker. E.L., Halbur, P.G. and Tacker, B.J, 1998: Mycoplasma ans PRRS
interactions – Their possible role in PRDC. Tomado de las memorias de AASP,
351-356.**

**Tielen M. 1995. Respiratory diseases in pigs: Prevalance y economical effects
Respiratory diseases; Pigs-Misset ; Junio. Pgs 4-5.**

**Veenhuizen M. F. Complejo respiratorio Porcino. Indianapolis, Indiana.
Presentado por Marra News Vol. 3 N° 16 Año 1998. Manual tecnico Elanco
Animal Health**

**Wilkie, B.N. (1982) Respiratory tract inmune response to microbial phatogens.
Journal of the American Veterinary Medical Asociati3n, 181, pgs 1074-1078.**

**Zimmerman, J., Yoon, K., Stevenson, G. y Dee, S.A. 1998
The PRRS Compendium. USA.**

