

Efecto de dos quinolonas (nicotinato de norfloxacin y enrofloxacin) y del trimetoprim en combinación con sulfametoxazol en el tratamiento de enfermedades respiratorias (*Actinobacillus pleuropneumoniae*)

José F. Zúñiga Herrerías*
Ma. Elena Trujillo Ortega**
José M. Doportó Díaz**

Resumen

Dentro de las enfermedades respiratorias una de las entidades más severas que afectan a los cerdos es el *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App). El App causa pérdidas por mortalidad en cerdos de 12 a 16 semanas de edad, la morbilidad puede llegar hasta un 100% con una mortalidad que varía del 20% al 80%, aunque también las muertes pueden ocurrir en cerdos de mayor edad y peso. El estudio se realizó en una granja de ciclo completo, ubicada en el municipio de Huejotzingo en el estado de Puebla. Se alojaron 30 cerdos por corral con un peso de aproximadamente 18 kg. Los tratamientos fueron: A) Nicotinato de norfloxacin a dosis de 5 mg/kg/día; y B) a dosis de 7.5 mg/kg/día. C) Enrofloxacin a dosis de 5 mg/kg/día; y D) a dosis de 7.5 mg/kg/día, cada uno de ellos con un grupo testigo al cual no se le aplicó nada; E) la mezcla de sulfametoxazol con trimetoprim a dosis de 13.3 y 2.6 mg/kg/día, respectivamente, este grupo no contó con grupo testigo. El estudio tuvo una duración de 14 días, durante los cuales se estableció la siguiente rutina: el día 0 se realizaron 2 necropsias por grupo, con el objeto de determinar la existencia de la bacteria (App), haciendo un total de 10; del día 1 al 5 se administraron los antibióticos a las dosis antes mencionadas. Los signos observados durante los 14 días fueron: tos, estornudo, fiebre, diarrea y mortalidad. El día 15 se realizaron 10 necropsias más, una de cada lote tratado, otra de cada lote testigo y dos más del grupo E por no existir lote testigo. Al analizar la incidencia de la enfermedad, el resultado fue que no se

encontró significancia estadística ($P > 0.05$) al analizar entre grupos, sólo se encontró significancia estadística en el grupo D al comparar el lote tratado con el lote testigo ($P < 0.05$).

Introducción

En la porcicultura a nivel mundial, se mantiene una lucha constante en contra de un sinnúmero de agentes infecciosos que provocan enfermedades, que se clasifican en una forma muy general en: enfermedades respiratorias, enfermedades entéricas, enfermedades encefálicas y enfermedades reproductivas, las cuales afectan a los animales de las diferentes áreas de las granjas porcinas. El síndrome respiratorio, que afecta a cerdos en diferentes etapas de su vida, puede deberse a la micoplasmosis, pasteurelosis o a la pleuropneumonía.

Dentro de las enfermedades respiratorias uno de los agentes más severos que afectan a los cerdos es el *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App). Este agente tiene una distribución mundial y está clasificado como un cocobacilo Gram negativo, que posee una variedad muy amplia de factores de virulencia (cápsula, proteínas de la membrana externa y fimbrias) los que son responsables de las severas lesiones que caracterizan a la pleuropneumonía. Esta bacteria presenta características de sobrevivencia *in vivo*, eliminando una o más hemolisinas.^{7,10} Por otra parte, varios investigadores han demostrado que este germen produce, en cultivo, un sobrenadante tóxico que afecta a los eritrocitos, macrófagos pulmonares y linfocitos.^{2,6,18}

La superficie externa de la bacteria está cubierta por un polímero formado de carbohidrato con carga negativa, que funciona para proteger el germen de las defensas del organismo.

Es extremadamente específico en cuanto se refiere al huésped y no se sabe que cause infecciones en otros animales que no sean los porcinos. Se sabe que 10 000

Recibido para su publicación el 10 de noviembre de 1994.

* Práctica privada.

** Departamento de Producción Animal: Cerdos. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. 04510. México, D.F.

células de App pueden causar la muerte a un cerdo de 50 kg, en un lapso de 8-12 horas, y que sólo 110 bacterias producen lesiones en pulmón. Por lo general el *Actinobacillus pleuropneumoniae* causa pérdidas por mortalidad en cerdos de 12 a 16 semanas de edad, la morbilidad puede llegar hasta un 100%, con una mortalidad que varía del 20% al 80%.^{8,14,20} Aunque también las muertes pueden ocurrir en cerdos de mayor peso y edad.¹⁹

En Estados Unidos de América por cada 1% de lesiones de pulmón se incrementa el ciclo de engorda en 1.2 días a mercado. Este padecimiento se puede asociar con otros como la micoplasmosis, producida por el *Mycoplasma hyopneumoniae*, y ambos disminuyen la ganancia diaria de peso y la eficiencia alimenticia.

Agentes como el *Mycoplasma hyopneumoniae* facilitan la entrada de otros padecimientos o los favorece, tales como: *Pasteurella multocida* y el propio *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Las granjas donde se presenta un brote agudo de neumonía, presentan mortalidad hasta de un 25%; sin embargo, las mayores pérdidas económicas son en aquellas piaras donde el agente permanece, afectándolo subclínicamente en las diferentes etapas de producción, ya sea en forma individual o combinado con otros microorganismos en procesos neumónicos, lo que hace más complejo su tratamiento y control.

Existen sistemas de manejo como el llamado "todo dentro-todo fuera", el control de la ventilación, el aislamiento de área, la medicación en un destete precoz, y la medicación individual que ayudan al control de infecciones como las provocadas por *Pasteurella multocida* y *Actinobacillus pleuropneumoniae* o por ambas.^{8,14}

La relación que existe entre el síndrome neumónico, el medio ambiente y las prácticas del sistema de producción, hacen que el complejo neumónico sea difícil de evaluar y cuantificar.

Estas enfermedades por separado o en conjunto, causan pérdidas económicas significativas a los productores,^{4, 14, 22, 23, 24} principalmente en términos de aumento en el porcentaje de mortalidad, aumento de días a mercado, disminución del ritmo de crecimiento, aumento de la conversión alimenticia y la disminución de los animales vendidos por hembra al año.

Es por ello que la industria farmacéutica busca en forma constante, sustancias que ayuden a la prevención y control de estas enfermedades, como son las sulfonamidas, cefalosporinas, y derivados de las quinolonas, entre otras.^{13, 15, 16, 21}

Estos fármacos se han usado en el tratamiento de enfermedades respiratorias con resultados variables, tanto *in vitro* como *in vivo*; debido principalmente a las características de la enfermedad, los antimicrobianos han dado mejores resultados cuando se aplican en forma parenteral.^{19, 20}

Hoy en día, la terapia contra *Actinobacillus pleuropneumoniae* (App) se basa en el uso de antimicrobianos en animales enfermos, mientras que en los animales

sanos se empieza a trabajar con programas preventivos de medicación en alimento y agua, y con uso de bacterinas contra el serotipo encontrado, además de actividades definidas en cuanto a su interrelación con el sistema de producción y el medio ambiente.⁴

Dentro de los antibacterianos a los que es sensible el *Actinobacillus pleuropneumoniae* se pueden citar: la tiamulina, oxitetraciclinas, sulfanamidas, penicilinas, gentamicina, eritromicina, trimetoprim, ampicilina, tilosina, cefalosporinas, etc., mostrando susceptibilidad o resistencia a éstos *in vivo* e *in vitro*, según las cepas aisladas en diferentes partes del mundo.

Mengelers y Van Klingerer¹⁵ encontraron que el sulfametoxazol tuvo la más alta actividad al utilizarlo en animales enfermos; Stephano *et al.*,²⁰ en un desafío experimental, encontraron efectividad al aplicar cefalosporinas, con las que bajan la morbilidad en los animales tratados; Jensen y Sazaneca¹² trabajaron con tiamulina en agua de bebida y alimento para la erradicación y el control de *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipo 5; Blagovic *et al.*³ en Yugoslavia, combinaron tiamulina con oxitetraciclinas con acción sinérgica para tratar procesos neumónicos asociados a *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella* spp, reduciendo la morbilidad y mortalidad; Stephano *et al.*²¹ en México, y Kobisch *et al.*¹³ bajo un modelo experimental *in vivo* determinaron la actividad antibacteriana de la enrofloxacin en procesos neumónicos asociados también a *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Mycoplasma hyopneumoniae* en combinación con *Pasteurella multocida*. Eaves *et al.*⁹ en Australia, estudiaron diferentes agentes antibacterianos en 48 aislamientos de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, tratados con penicilina, neomicina, trimetoprim, la mezcla trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclinas. Dos aislamientos mostraron resistencia a las tetraciclinas, todos mostraron bajos valores de concentración mínima inhibitoria, indicando con ello que tienen potencial para el tratamiento de neumonías en cerdos.

En la década pasada se realizaron estudios del 4-quinolona-3-carboxylato, los cuales dieron origen al descubrimiento de una familia fluoro-7-piperazinyl-4-quinolona (fluoroquinolonas) que mostraron actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas *in vitro*, estos componentes fueron llamados fluoroquinolonas.^{17,25}

Las fluoroquinolonas están basadas en la estructura química de un anillo 4-quinolona: el ácido nalidíxico fue de los primeros antimicrobianos de esta estructura química.

La estructura de este anillo ha sido modificada para aumentar la actividad antimicrobiana e incrementar el volumen de distribución de la molécula, lo que da origen a diferentes quinolonas como la ciprofloxacina, fleroxacin, flumequina, ofloxacina, ácido oxolínico, pefloxacina, rosoxacina, ácido pipemídico, danofloxacina, enrofloxacina y la norfloxacina, entre otras.¹¹

Las fluoroquinolonas inhiben la replicación bacteriana bloqueando la enzima ADN girasa, esta enzima es de tipo II topoisomerasa, la cual juega un papel crucial en la ruptura del ácido desoxirribonucleico (ADN) del agente etiológico.

Su acción es de amplio espectro y gran volumen de distribución, muestra actividad a bajas concentraciones, su órgano blanco y sitio de acción bactericida es del tipo II topoisomerasa. Las quinolonas son agentes antimicrobianos en general, y la norfloxacina en particular, se comporta como bactericida.

La absorción oral de las fluoroquinolonas es generalmente rápida y adecuada en el hombre, así como en especies monogástricas y en borregos lactantes. El 80% de las dosis es absorbida. Una de las características más atractivas es su gran volumen de distribución, lo cual, asociado con su amplio espectro, hace de las fluoroquinolonas un antibiótico efectivo para su uso en medicina veterinaria.

Al estudiarlos, se han visto altas las concentraciones en los tejidos de riñón, pulmón, hígado, tracto genital femenino, huesos y fluidos de procesos inflamatorios; eliminadas por la orina, pueden llegar a la formación de cristales en el tracto urinario, pudiendo ser responsables de lesiones renales. Este razonamiento está basado en el hecho de que hay lesiones en riñón después de su uso, junto con el pH alcalino de la orina²⁵.

Los objetivos de este trabajo fueron:

1) Valorar la efectividad del nicotinato de norfloxacina y la enrofloxacin a diferentes dosis en procesos respiratorios causados por *Mycoplasma* spp, *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella* spp.

2) Comparar la eficacia del nicotinato de norfloxacina contra la enrofloxacin, y el sulfametoxazol combinado con trimetoprim en el tratamiento de problemas respiratorios (*Mycoplasma* spp, *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella* spp).

3) Comparar los resultados obtenidos de los diferentes antimicrobianos antes mencionados.

El nicotinato de norfloxacina produce un mejor efecto terapéutico que la enrofloxacin y que el sulfametoxazol combinado con trimetoprim en el tratamiento de enfermedades respiratorias (*Actinobacillus pleuropneumoniae*).

Material y métodos

La granja se localiza al poniente del estado de Puebla, dentro del municipio de Huejotzingo, a 19° 10' de latitud norte y a 98° 23' de longitud oeste del meridiano de Greenwich en San Pedro Tlaltenango.¹

El estudio se realizó en una granja de ciclo completo que se despobló y repobló, con una capacidad de 420 hembras F1 Yorkshire Landrace y 21 sementales de línea terminal a raza Duroc. Actualmente, el reemplazo de hembras primerizas es producto de esta cruce, y son servidas con sementales de línea terminal a raza Hampshire. El nivel de la granja es comer-

cial y produce hembras F2, de reemplazo y animales para el abasto.

Las instalaciones de la granja son consideradas como tradicionales.

El estudio se realizó en el área de preengorda, por lo que a continuación se describe el manejo rutinario. Los animales se reciben en lotes de 30 por corral, con un peso aproximado de 18 kg, continúan con el alimento iniciador por un tiempo de 15 días, después cambian al de desarrollo, el cual consumen hasta el fin de su permanencia en esta área, alcanzando un peso aproximado de 30 kg. En esta área, 15 días después de su llegada, se les aplica una bacteria comercial contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Actualmente, la granja presenta problemas respiratorios asociados a *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipo 5.

Para la realización del estudio se utilizó la siguiente metodología:

1) Se formaron dos grupos dependiendo del antibiótico y su dosis: la mitad como grupo testigo y la otra mitad como grupo tratado. A continuación se describen las dosificaciones de los diferentes tratamientos y los grupos.

Al grupo A se le administró nicotinato de norfloxacina a una dosis de 5 mg por kg de peso al día, al grupo B se le administró nicotinato de norfloxacina a dosis de 7.5 mg por kg de peso al día, al grupo C se le administró enrofloxacin a una dosis de 5 mg por kg de peso al día, al grupo D se le administró 7.5 mg por kg de peso al día y por último al grupo E se le administró trimetoprim con sulfametoxazol a dosis de 2.6 mg y 13.3 mg respectivamente por kg de peso al día.

2) El estudio tuvo una duración de 14 días, durante los cuales se estableció la siguiente rutina: el día 0 se realizaron 2 necropsias por grupo con el objeto de determinar la existencia de la bacteria antes mencionada, haciendo un total de 10 necropsias, se envió tejido pulmonar al laboratorio de diagnóstico para el aislamiento.

Del día 1 al día 5 se administraron los antibióticos por vía intramuscular a las dosis mencionadas, previa identificación dentro de cada grupo de los animales a tratamiento y los testigos; para dicha identificación se utilizó el sistema de muescas Hampshire en la oreja derecha para los animales tratados, y en la oreja izquierda para los testigos.

Para el grupo A, se utilizaron 14 cerdos testigos y 14 cerdos tratados, de aproximadamente 83 días de edad y 19.7 kg de peso.

Para el grupo B, se utilizaron 14 cerdos testigos y 14 cerdos tratados, de aproximadamente 76 días de edad y 19.4 kg de peso.

Para el grupo C, se utilizaron 14 cerdos testigos y 14 cerdos tratados, de aproximadamente 76 días de edad y 19.2 kg de peso.

Para el grupo D, fueron utilizados 14 cerdos testigos y 14 cerdos tratados, de aproximadamente 76 días de edad y 16.0 kg de peso.

En cuanto al tratamiento de la granja grupo E, se utilizaron 28 cerdos tratados de 65 días de edad, y 13.6 kg promedio; en este tratamiento sólo se les dio por 3 días a aquellos cerdos que llegaron a presentar problemas neumónicos, ya que ésta es la indicación en granja.

Los signos observados durante los 14 días del estudio fueron: tos, estornudo, fiebre (los días 0, 2, y 5), presencia de diarrea y mortalidad.

3) El día 15 se realizaron nuevamente otras necropsias, 2 por grupo, una del grupo testigo y otra del tratado: en el grupo de tratamiento de la granja, 2 necropsias del grupo tratado por no existir grupo testigo, o sea un total de 10 necropsias.

Resultados

Los resultados obtenidos se observan en los siguientes cuadros:

Cuadro 1: Resultados obtenidos de los cerdos tratados.

Cuadro 2: Resultados obtenidos de los cerdos testigos.

Cuadro 3: Ganancia diaria de peso de testigos y tratados.

Cuadro 4: Lesiones encontradas en las necropsias realizadas el día 0.

Cuadro 5: Lesiones encontradas en las necropsias realizadas el día 15 a los cerdos tratados.

Cuadro 6: Lesiones encontradas en las necropsias realizadas el día 15 a los cerdos testigos.

Cuadro 7: Mortalidad observada.

Para el análisis de los datos fue necesario dividir la información obtenida de acuerdo con la semiología observada, por lo tanto en los cuadros, los resultados se encuentran calificados como:

SIEMPRE: Corresponde a los animales que durante todo el estudio presentaron signos de enfermedad.

REINCIDE: Aquellos animales que mostraron signos de enfermedad, aparentemente se recuperan, pero vuelven a recaer.

TERMINA: Aquellos animales que mostraron sintomatología de enfermedad y mostraron recuperación.

NUNCA O UN DIA: Aquellos animales que nunca presentaron signos de enfermedad o los presentaron solamente un día.

De las variables anteriores, se calculó el número y porcentaje para posteriormente analizarlos por la prueba exacta de Fisher.⁵

Los resultados de las muestras tomadas de las necropsias y de las enviadas:

En el caso de las necropsias realizadas el día 0.

Positivo a *Bordetella bronchiseptica* en 2 casos

Positivo a *E. coli* en 2 casos

Positivo a *Pasteurella multocida* en 1 caso

En las demás muestras no se aislaron agentes de importancia, sólo se encontraron contaminantes.

En el caso de los animales muertos se aisló *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipo 5 en un caso.

En las necropsias realizadas el día 15 se aisló lo siguiente:

10 casos de *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipo 5
1 caso de *Pseudomonas aeruginosa*

Hongos y *Staphylococcus* spp.

Discusión

Según la información obtenida durante los 14 días de observación, cabe destacar que en el día 1 tanto en los grupos tratados como los testigos se presentó síndrome respiratorio (Cuadros 1 y 2).

Cuadro 1
RESULTADOS OBTENIDOS
DE LOS SINDROMES RESPIRATORIOS

Tratados*									
Grupo	Dosis (mg/kg)	Siempre Núm.	%	Reincide Núm.	%	Termina Núm.	%	Nunca Núm.	%
A	5	3	21	6	43	3	21	2	15
B	7.5	1	7	4	29	5	35	4	29
C	5	0	0	7	50	4	29	3	21
D	7.5	3	21	1	7	7	50	3	21
E	2.66	8	28	8	28	8	28	4	14
13.33									

* El número de animales tratados en los grupos A, B, C y D fue de 14 cerdos por grupo, y en el caso de E de 28

Cuadro 2
RESULTADOS OBTENIDOS
DE LOS SINDROMES RESPIRATORIOS

Testigos*									
Grupo	Dosis (mg/kg)	Siempre Núm.	%	Reincide Núm.	%	Termina Núm.	%	Nunca Núm.	%
A	5	2	14	9	65	3	21	0	
B	7.5	1	7	5	35	5	35	3	21
C	5	0	0	7	50	6	43	1	7
D	7.5	5	35	6	43	3	21	0	0

* El número de animales testigos por grupo fue de 14

Por otra parte, se puede observar que los tratamientos, tanto con quinolonas (nicotinato de norfloxacina y enrofloxacin) como con trimetoprim y sulfametoxazol curan a los enfermos y protegen a otros, pero en ambos casos la enfermedad presenta reincidencia.

En cuanto a la ganancia diaria de peso, la tendencia fue hacia arriba en los animales tratados pero no se encontró diferencia significativa ($P > 0.05$) (Cuadro 3).

Grupo	Dosis	Tratado	Testigo
A	5 mg/kg	0.374	0.379
B	7.5 mg/kg	0.485	0.452
C	5 mg/kg	0.389	0.457
D	7.5 mg/kg	0.490	0.466
E	2.66 mg y 13.33 mg/kg	0.390	

En las necropsias realizadas el día 0, se observa claramente la presencia del síndrome respiratorio además de procesos diarreicos, úlceras en la válvula ileocecal y ascitis (Cuadro 4).

Lesión	Número de animales que la presentan
Neumonía	6
Pleuritis	1
Úlceras en la Valv. ileocecal	1
Diarrea en Intestino delgado	2
Diarrea en Intestino grueso	5
Ascitis	3

Número de cerdos 10, edad 75 días, peso 15.4 kg.

En las necropsias realizadas el día 15 se ve que a pesar de los tratamientos aplicados en todos los casos, el síndrome respiratorio continúa presente, mostrando que en ningún caso fueron lo suficientemente potentes para controlar y reducir en forma significativa la presencia de la enfermedad (Cuadros 5 y 6), por lo que las acciones contra problemas neumónicos, deberán realizarse teniendo en cuenta la modificación de procedimientos de índole medio ambiental, por ejemplo, hacinamiento en el edificio, en el corral, mezclado de animales, ventilación, temperatura, estrés, haciendo definir estrategias con medicación de agua-alimento o ambos, con dosis terapéuticas en los momentos críticos de la enfermedad, determinar la mortalidad por su comportamiento

<i>Tratados</i>		
Grupo	Dosis	Lesión
A	5 mg/kg	Neumonía, 6% Diarrea en intestinos
B	7.5 mg/kg	Neumonía, 32% Adherencias Ascitis Diarrea y gas en intestinos
C	5 mg/kg	Neumonía, 65% Ascitis Diarrea en intestinos
D	7.5 mg/kg	Diarrea en Intestino grueso
E	2.66 mg/kg y 13.33 mg/kg	Ascitis Diarrea en intestinos

Número de cerdos 1 en los grupos A, B, C y D, 2 en el E

<i>Testigos</i>		
Grupo	Dosis	Lesión
A	5 mg/kg	Neumonía, 45% Adherencias Ascitis Diarrea en intestinos
B	7.5 mg/kg	Neumonía, 2% Hígado friable Gas en estómago Diarrea en intestinos
C	5 mg/kg	Neumonía, 35% Gas en estómago Ascitis Diarrea en intestinos
D	7.5 mg/kg	Ascitis Diarrea en Intestino grueso Riñón con puntos fibrosos

Número de cerdos: 1 por grupo.

(en edad, peso y permanencia); realizar antibiograma manteniendo una revisión periódica de los agentes causales de procesos respiratorios, así como evaluaciones de rastro.

Cabe hacer notar que la mortalidad observada se dio en los casos de animales tratados a dosis bajas (Cuadro 7).

Cuadro 7 MORTALIDAD OBSERVADA			
Grupo	Dosis (mg/kg)	Num. de cerdos	Lesión
A	5	1 Tratado	Neumonía Adherencias
A		1 Testigo	Neumonía Hígado manchado Gas en estómago Gas en intestinos
C	5	1 Tratado	Neumonía Pleuritis

Tanto el nicotinato de norfloxacin como la enrofloxacin mostraron ser agentes terapéuticos, una vez controlado el problema neumónico durante su aplicación; a diferencia del sulfametoxazol con trimetoprim, que no lograron controlar el problema. Sin embargo, ningún tratamiento evita que los animales puedan infectarse nuevamente y se presenten recaídas.

Abstract

Actinobacillus pleuropneumoniae is a respiratory disease agent in pigs, which affects 12 to 16 week aged animals. The disease is important, not only due to morbidity rate (up to 100%), but also to mortality rate (20% to 80%). A comparative study was conducted in a pig farm located in Huejotzingo, Puebla, Mexico, where 150 pigs were naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Pigs were 76-82 days old and weighed 18 kg. These animals were randomly divided in five groups of 30 animals each. In the first four groups, half of the animals were used as controls. The treatments were: Group A, 5 mg/kg/day norfloxacin-nicotinate; Group B, 7.5 mg/kg/day norfloxacin-nicotinate; Group C, 5mg/kg/day enrofloxacin; Group D, 7.5 mg/kg/day enrofloxacin and Group E, 13.3 and 2.6 mg/kg/day trimetoprim with sulfametoxazol. Treatments were administered for five days, and animals were under observation for nine days. Parameters under evaluation were: Fever, sneezing, cough, daily gain and mortality. Signology was reduced, but not significantly in the animal treatment groups ($P > 0.05$), and was only significantly reduced in Group D ($P < 0.05$).

Literatura citada

1. Aguilar, F.C.: Renglonés Naturales del Estado de Puebla. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., 1972.
2. Bendixen, P.H., Shewen, P.E., Rosendal, S. and Wilkie, B. N.: Toxicity of *Haemophilus pleuropneumoniae* for porcine lung macrophages, peripheral blood monocytes and testicular cells. *Infect. Immunol.*, 33: 673-676 (1987).
3. Blagovic, S., Bilic, V., Belcic, Z., Tadic, M., Lipej, Z., Brešovec, S., Fluksek, V. and Matic, Z.: Properties and action of tiamulin and oxytetracycline (geotilin) in swine. *Prax. vet. Yugoslavia*, 35: 87-92 (1987).
4. Colmenares, V.G., Torres, A. O. y Lara, S. V.: Resistencia antimicrobiana no codificada por plásmidos en *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipo 1. *Vet. Méx.*, 19: 315-320 (1988).
5. Daniels, W.W.: Bioestadística. 3a ed. Limusa, México, D.F., 1991.
6. Devenish, J. and Rosendal, S.: Identification of a head-labile haemolysin of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 1. *Can. J. vet. Res.*, 53: 251-254 (1989).
7. Díaz, C., González, C., Jiménez, E. y Stephano, A.: Identificación de diferentes serotipos de *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* aislados en México de cerdos con pleuropneumonía de 1985-1988. *Vet. Méx.*, 20: 157-160 (1989).
8. Done, S.H.: Environmental factors affecting the severity of pneumonia in pigs. *Vet. Rec.*, 128: 582-586 (1991).
9. Eaves, L.E., Blackwell, P.J. and Fegan, M.: Characterization and antimicrobial sensitivity of haemophili isolated from pigs. *Austr. J. vet. Res.*, 66: 1-4 (1989).
10. Frey, J. and Nicolet, J.: Hemolysin patterns of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J. Clin. Microbiol.*, 28: 232-236 (1990).
11. Hannan, P.C.T., O'Hanlon, P.J. and Rogers, N.H.: *In vitro* evaluation of various quinolone antibacterial agents against veterinary *Mycoplasma* and porcine respiratory bacterial pathogens. *Res. vet. Sci.*, 46: 202-211 (1989).
12. Jensen, J.C.E. and Sazaneca, J.: Eradication of *Haemophilus pleuropneumoniae* in an integrated pig herd. *Dans. Veterinaertidskr.*, 71: 683-687 (1988).
13. Kobisch, M., Vannier, P., Delaporte, S. and Dellac, B.: The use of experimental models to study *in-vivo* the antibacterial activity of enrofloxacin against *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* and *Mycoplasma hyopneumoniae* in combination with *Pasteurella multocida*. Proceedings of the 11th International Pig Veterinary Society Congress. Lausanne, Switzerland. 1990. 16. *IPVS. Lausanne, Switzerland* (1990).
14. Leman, A. D., Straw, B., Glock, R.D., Mengeling, W.L., Penny, R.H.C. and Scholl, E.: Diseases of Swine. 6th ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1986.
15. Mengelers, M.J.B. and Klingeren van, B.: *In vitro* antimicrobial activity of sulfonamides against some porcine pathogens. *Am. J. vet. Res.*, 50: 1022-1028 (1989).
16. Nadeau, M., Larivière, S., Higgins, R. and Martinneau, G. P.: Minimal inhibitory concentrations of antimicrobial agents against *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Can. J. vet. Res.*, 52: 315-318 (1988).
17. Neer, T. M.: Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobial drugs. *J. Am. vet. med. Ass.*, 193: 577-580 (1988).
18. Pijoan, C.: Effect of *Pasteurella multocida* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* toxins on swine alveolar macrophages. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 13: 141-149 (1986).
19. Pijoan, C.: Respiratory system. In: Diseases of Swine. 6th ed. Edited by: Leman, A.D., Straw, B., Glock, R.D., Mengeling, W.L., Penny, R. H. C., Scholl, E., 428-436. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1986.

20. Stephano, H.A., Díaz, R. C. y Vázquez, R.F.: Evaluación de un nuevo derivado del ácido quinolín carboxílico (enrofloxacina) en el tratamiento de la infección experimental por *Haemophilus pleuropneumoniae* en cerdos. Estudio preliminar. *Vet. Méx.*, 19: 85-93 (1988).
21. Stephano, H.A., Navarro, R., Díaz, R. C. and Osorio, M.: Effect of the use of ceftiofur sodium injectable (excenel sterile power) for the treatment of induced *Actinobacillus pleuropneumoniae*; multiple day dose titration study. Proceedings of the 11th International Pig Veterinary Society Congress. Lausanne, Switzerland. 1990. 5. *IPVS*. Lausanne, Switzerland (1990).
22. Straw, B. E., Shin, S. J. and Yeager, E.: Effect of pneumonia on growth rate and feed efficiency of minimal disease pigs exposed to *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Prev. vet. Med.*, 9: 287-294 (1990).
23. Straw, B.E., Tuovinen, V.K. and Bigras-Poulin, M.: Estimation of the cost of pneumonia in swine herds. *J. Am. vet. med. Ass.*, 195: 1702-1706 (1989).
24. Takov, R., MacMillan, I., Pieoer, R., Wilson, M.R., Butler, A., Friendshin, R., Hacker, R. and Swaminathan, S.: Interrelationships between respiratory disease, productivity and some management factors in market weight swine. Proceedings of the 8th International Pig Veterinary Society Congress. Ghent, Belgium. 1984. 348. *IPVS*. Ghent, Belgium (1984).
25. Vancutsem, P.M., Babish, J.G. and Schwark, W.S.: The fluoroquinolone antimicrobials: Structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet.*, 80: 173-186 (1990).