

Libros de **Cátedra**

# Compendio de clínica y sanidad de los cerdos

De la granja al laboratorio

Carlos Juan Perfumo, María Alejandra Quiroga  
y Mariana Alejandra Machuca (coordinadores)

**n**  
naturales

FACULTAD DE  
CIENCIAS VETERINARIAS



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

# COMPENDIO DE CLÍNICA Y SANIDAD DE LOS CERDOS

DE LA GRANJA AL LABORATORIO

Carlos Juan Perfumo  
María Alejandra Quiroga  
Mariana Alejandra Machuca  
(coordinadores)

Facultad de Ciencias Veterinarias



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA



# CAPÍTULO 12

## Terapéutica antibiótica en cerdos.

### Conceptos básicos

*Laura V. Alarcón, Alejandro L. Soraci*

#### Introducción

La elección del antibiótico adecuado para el tratamiento o prevención de las infecciones bacterianas es una de las decisiones más frecuentes en sanidad porcina. El veterinario se enfrenta cotidianamente a ejercer el control de las enfermedades presentes en la granja ya que las mismas impactan en la productividad. El proceso para seleccionar el fármaco adecuado no es simple e involucra múltiples pasos que se requieren conocer:

- Información precisa en relación al diagnóstico
- El estadio de la enfermedad (aguda o crónica)
- El o los agentes identificados
- El patrón de sensibilidad del o los organismos involucrados en el cuadro clínico
- Las dosis y vías de administración disponibles
- La apropiada elección de una formulación comercial antibiótica
- Conocimientos cinéticos y dinámicos básicos del antibiótico seleccionado
- La potencial duración del tratamiento en función de la patología
- La edad y/o peso de los animales y el estado fisiológico
- El tamaño y dinámica de dicha población
- El período de retirada
- La expectativa de resultados y la probabilidad de éxito
- El costo del tratamiento
- Capacidad operativa (instalaciones y recursos humanos) de la granja

Al veterinario clínico le corresponde seguir una rutina de diagnóstico, en la que debe realizar estudios complementarios de manera periódica, entre ellos, el monitoreo bacteriológico de la sensibilidad antibiótica y concentraciones inhibitorias mínimas de los principales patógenos que afectan a los cerdos, así como los momentos (edades) en que ocurren las infecciones y coinfecciones que junto con otros factores, pueden afectar el equilibrio sanitario. Sin este soporte, es imposible tomar la mejor decisión terapéutica y ser capaces de diseñar planes eficaces de control, los cuales debieran ser racionales, efectivos y del menor costo posible. Con estos co-

nocimientos puede intervenir en forma temprana y adecuada, siendo este un punto crítico para el control de las enfermedades, ya que se obtienen los mejores resultados cuando el inóculo bacteriano en el sitio de infección es de poco tamaño y las lesiones de los tejidos son incipientes, es decir, con el tratamiento temprano aumenta la efectividad antibiótica, disminuye el potencial contagio y las pérdidas productivas.

También es importante entrenar al personal del establecimiento, para que identifiquen de manera temprana, rápida y certera los signos clínicos presentes y en forma conjunta con el profesional veterinario interviniente realizar el tratamiento individual más apropiado. La observación detallada de las conductas y comportamientos, de los hábitos de alimentación, de los patrones de descanso y de las condiciones ambientales, ayudará a los cuidadores a identificar potenciales situaciones de enfermedad. Se deberían establecer criterios en función de las características de cada establecimiento, para la toma de decisión de un tratamiento metafiláctico en función de la proporción de la población animal afectada. Los cuidadores deberán estar al tanto de los costos de cada tipo de medicación, individual o poblacional y las probables consecuencias de tratar animales en forma tardía o innecesaria. Por ejemplo, realizar un tratamiento a toda la población cuando el primer animal del grupo presenta tos, en vez de realizar un tratamiento individual, puede ser una opción que muchas veces se llega por la practicidad de la medicación grupal o por la falta de comprensión de la situación sanitaria, generando gastos innecesarios y favoreciendo la generación de resistencia microbiana.

En general, en la producción porcina los cuadros clínicos suelen ser el resultado de la combinación de infecciones bacterianas y virales. Aun cuando se puede reducir o eliminar el riesgo de su aparición mediante buenas prácticas de manejo, nutrición, condiciones ambientales, inmunizaciones, bioseguridad y estrategias productivas (sistema todo dentro/todo fuera), estas buenas condiciones no son fáciles de alcanzar o no son estables en el tiempo, como consecuencia los animales están sometidos a una constante presión de infección, es decir, a una carga de patógenos en su ambiente. En este contexto el uso de los antibióticos, es frecuentemente irracional, por lo tanto antes de implementar una terapia antibiótica el profesional debería posicionarse en la pregunta: ¿se justifica o no su uso?, luego determinar la estrategia de intervención correcta, pero con el conocimiento que el uso de antibióticos no serán la solución para resolver problemas de manejo, instalaciones o personal. Es por esto que detectar factores predisponentes o desencadenantes no infecciosos es un paso importante en la prevención de potenciales infecciones y su control.

## **Tipos de tratamientos**

Existen cuatro tipos de tratamientos:

- Promotor del crecimiento
- Metafiláctico,
- Profiláctico
- Curativo (terapéutico)

Se entiende por **medicación promotora del crecimiento** al empleo de dosis subterapéuticas de determinados antibacterianos con el objetivo de mejorar parámetros zootécnicos. Su mecanismo de acción se relaciona con una disminución del gasto energético involucrado durante la respuesta "inflamatoria fisiológica" a la cual está expuesto el intestino en los animales de producción intensiva. El resultado se traduce en una mejora en los índices productivos (ganancia diaria de peso y conversión alimentaria). Este tipo de medicación se encuentra prohibida en continentes como Europa y es discutida en otras partes del mundo debido al potencial riesgo de generación de resistencia microbiana y presencia de residuos de antibióticos en los productos de consumo humano.

Se entiende por administración **metafiláctica** de un antibiótico, cuando el tratamiento es aplicado a animales con manifestación clínica de la enfermedad y al resto de animales un mismo grupo o lote, que si bien son clínicamente sanos están incubando la enfermedad o presentan una fuerte probabilidad de infectarse asociada con el estrecho contacto con los enfermos. El objetivo es realizar un tratamiento temprano de la enfermedad, cuando aún el inóculo bacteriano está poco desarrollado, intentando una cura bacteriológica y facilitando la generación de inmunidad contra el agente etiológico involucrado.

La **medicación profiláctica o preventiva** es una metodología de tratamiento, poco racional, sustentada en una probabilidad de aparición de enfermedad bajo ciertas circunstancias predisponentes. Se aplica en animales sanos, pero expuestos a ciertos factores de riesgo (estrés, hacinamiento, destete, etc.). En la práctica se utilizan "pulsos", es decir, la administración de altas dosis de antibiótico por cortos periodos de tiempo previos a la situación de riesgo.

En contraposición, la **medicación curativa** (terapéutica) se basa en medicar a los animales enfermos.

En la práctica diaria, los veterinarios se enfrentan constantemente al desafío de diseñar regímenes de administración de antimicrobianos con las cuatro finalidades que se acaban de describir. Por lo tanto, para llevar adelante un uso racional corresponde conocer muy bien los diferentes aspectos de la tríada terapéutica que explica la relación entre **el animal, el agente infeccioso y el fármaco a utilizar**.

En el tratamiento de las infecciones microbianas, es importante que una concentración efectiva del fármaco llegue con rapidez al foco de la infección y se mantenga por un tiempo adecuado a fin de obtener la cura clínica y bacteriológica. El logro de esta concentración depende de la naturaleza química, de las propiedades fisicoquímicas del fármaco (liposolubilidad, grado de ionización y peso molecular), de las características de la formulación, las cuales van a impactar en la absorción y biodisponibilidad, metabolismo, distribución y eliminación del fármaco. Por lo tanto es sustancial que el veterinario clínico conozca las características de cada fármaco y que los fabricantes de las formas farmacéuticas exhiban en su marbete las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de sus productos.

## Diseño práctico de un tratamiento antimicrobiano

Los aspectos que deben tenerse en cuenta son los siguientes:

### Diagnóstico y susceptibilidad del agente infeccioso

El diseño de un tratamiento antimicrobiano comienza en el momento de formular el diagnóstico presuntivo. Previamente a la obtención de los resultados de las sensibilidades de los aislamientos bacterianos involucrados en el cuadro clínico, se puede consultar información sobre la sensibilidad antibiótica en libros, publicaciones científicas, artículos en internet y suministrada por los laboratorios farmacéuticos, para iniciar en forma inmediata el tratamiento. En infecciones con agentes como *Lawsonia intracellularis*, *Brachyspira* spp. y *Mycoplasma* sp no es posible realizar el cultivo y antibiograma en cada episodio de enfermedad, por resultar dificultoso, con lo cual siempre se utilizan datos de sensibilidades y dosis disponibles en estudios experimentales. No obstante, para el resto de los patógenos deberían tomarse en consideración los resultados de los antibiogramas. También sería conveniente solicitar al laboratorio la **Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)** para dicho aislamiento bacteriano; siendo la misma la menor concentración antibiótica que inhibe el crecimiento de la bacteria blanco en condiciones de incubación. Esta información conjuntamente con los datos farmacocinéticos del fármaco, tales como biodisponibilidad y depuración o *clearance*, que constituyen características particulares de cada producto comercial, nos aproximará al cálculo certero de la dosis a utilizar.

El resultado del antibiograma no garantizará el éxito del tratamiento, si este no se correlaciona con las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas del fármaco.

### Características vinculadas al agente infeccioso

Con respecto al agente infeccioso corresponde considerar la localización del o los agentes infecciosos hallados, pudiendo ser intracelular o extracelular. La mayoría de las infecciones en cerdos son por bacterias o micoplasmas de ubicación extracelular.

En caso de infecciones intracelulares (*L. intracellularis* y *Salmonella* spp) es importante conocer las características del fármaco, ya que deben ser altamente liposolubles o poseer un mecanismo de penetración especializado para llegar a la localización subcelular del patógeno. En el interior de la célula el fármaco debe permanecer libre, no unido a organelas, la concentración antibiótica no debe ser disminuida o modificada por la naturaleza del medio intracelular (pH del medio o fag lisosomas), sin producir modificaciones en la biología de la célula.

## **Antimicrobiano: características farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD)**

En el proceso de diseñar un tratamiento antibiótico es necesario conocer cómo se comporta la droga en el organismo (farmacocinética) así como las características de la interacción anti-biótico-bacteria (farmacodinamia).

Con respecto a la farmacocinética, algunas drogas son rápidamente absorbidas luego de su aplicación intramuscular, logrando una buena disposición sistémica y rápida eliminación (por ejemplo: ampicilina sódica); otras son de baja absorción oral (ejemplo, neomicina, gentamicina, penicilina y tetraciclinas) siendo de elección cuando se administran vía oral en infecciones entéricas.

La absorción desde el sitio de inyección intramuscular (IM) y subcutánea (SC) depende, entre otros, de la naturaleza de la formulación y de la irrigación del sitio de inoculación. En el tratamiento de grandes animales como los cerdos, el sitio de elección para la inyección intramuscular es en la tabla del cuello, evitando inyectar volúmenes superiores a 10 ml, ya que un volumen de inyección excesivo por sitio puede modificar la dinámica de absorción aumentando el riesgo de residuos.

La administración de formulaciones antibióticas orales es muy utilizada en cerdos e implica, conocer su biodisponibilidad. La disponibilidad sistémica del fármaco, es decir, la fracción de una dosis oral que alcanza la circulación, dependerá de las propiedades físico-químicas del mismo (liposolubilidad) y de la capacidad de liberación de la droga, es decir, disgregación de la forma farmacéutica a partículas más finas que serán disueltas en el jugo gástrico, existiendo una correlación directa entre la disolución y la absorción de los fármacos, así como de otras circunstancias que se enumeran a continuación:

- La magnitud de la susceptibilidad a la degradación por el pH ácido del estómago (por ejemplo: bencilpenicilina se destruye rápidamente)
- La interacción con componentes del alimento, como la quelación de las tetraciclinas, norfloxacin y cloranfenicol con cationes como calcio, hierro, zinc, etc o aluminosilicatos.
- La presencia o no de alimento en el estómago (ampicilina > biodisponibilidad (F) sin alimentos; enrofloxacin, trimetropina y sulfadiazina, biodisponibilidad (F) en presencia de alimentos= 80 %).
- La velocidad del vaciamiento gástrico según la forma de presentación del alimento (líquidos= 1-1,5 h, pellets= 2,2 h, harinas= +5-6 h)
- La estratificación en el estómago de los líquidos y sólidos en relación al contacto con los jugos gástricos y el vehículo del antibiótico (agua o alimento).

La edad de los cerdos influirá en el comportamiento de la droga en el organismo (farmacocinética). Así, un lechón lactante presentará una mayor absorción que un lechón de post-destete, el cual presentará una menor superficie de absorción relacionada con la atrofia de sus vellosidades intestinales y menor vaciamiento gástrico (hipomotilidad) generado por el estrés. Los cambios corporales más importantes que se producen en relación a la edad de los cerdos son la disminución del agua corporal total, el aumento del tejido adiposo y el aumento en la masa ósea. La importante composición acuosa del músculo en los lechones al destete (25-28 días de edad los animales) facilita la absorción intramuscular y la distribución tisular de antibió-

ticos de naturaleza hidrosolubles. El lechón de destete posee más del 65,7 % de agua tisular, la que disminuye a < 53 % en un cerdo de 90 kg.

La absorción de drogas como la amoxicilina en el intestino se realiza por difusión pasiva, difusión facilitada y por medio de transportadores activos de péptidos y dipéptidos, siendo factibles de saturarse a dosis elevadas o establecer competencias con proteínas y aminoácidos del alimento, disminuyendo la biodisponibilidad del fármaco. Esto es particularmente importante de considerar cuando se médica animales que están consumiendo alimento iniciador rico en proteínas. Otro mecanismo que puede afectar la biodisponibilidad, en este caso de las quinolonas (enrofloxacina) y macrólidos (tilosina) es el accionar de bombas de eflujo, las cuales pueden oponerse a la absorción o extraer de la sangre dichos antibióticos hacia la luz de intestino; factor por el cual son usadas en enfermedades entéricas como colibacilosis, salmonelosis o enteropatía proliferativa.

Por último el metabolismo pre-sistémico (efecto de primer paso) que puede suceder en el lumen intestinal, mucosa y/o en el hígado, disminuye la disponibilidad sistémica de los fármacos. También fármacos como valnemulina-tiamulina que experimentan el ciclo entero-hepático, vuelven a la luz del intestino concentrándose 2,5 veces más que en el plasma, siendo una importante herramienta terapéutica contra infecciones del tracto intestinal con gérmenes sensibles a las mismas.

Un factor no menos importante en los cerdos es la palatabilidad de los alimentos o agua de bebida, originándose problemas de consumo y dosificación cuando se administran ciertos antibióticos vía oral como fluoroquinolonas (enrofloxacina), sulfas+trimetoprima, y eritromicina.

Los antibióticos pueden clasificarse en 2 grupos: los dependientes de concentración y los dependientes de tiempo. Los fármacos dependientes del tiempo presentan actividad bactericida lenta y un corto o nulo efecto post antibiótico. El efecto post antibiótico (PAE en inglés) se define como la supresión del crecimiento bacteriano posterior a la exposición a un antibiótico *in vitro*. Ejemplos de fármacos pertenecientes a este grupo son los betalactámicos y los antibióticos glucopéptidos (**Tabla 1**).

El tiempo > MIC es un predictor significativo, es decir, el objetivo es priorizar el tiempo que las concentraciones del fármaco permanecen sobre la MIC en relación con el intervalo de dosificación; para los betalactámicos es importante que la concentración sérica supere la MIC durante el 40-50 % del intervalo.

El segundo grupo contiene a los fármacos dependientes de la concentración y prolongado efecto post antibiótico, por ejemplo los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y la daptomicina. La efectividad de estos se asocia al cociente  $C_{\text{máx}}/MIC$ , es decir al número de veces que el valor de la concentración máxima sobrepasa la MIC.

El PAE es importante para explicar la eficacia de los antibióticos concentración-dependientes cuando son administrados con un intervalo amplio entre dosis, sin afectar su actividad. Las drogas con mayor PAE también poseen mayor **efecto de aumento de leucocitos post antibiótico** (PALE en inglés). (Ejemplo: enrofloxacina, vía parenteral en el tratamiento de las diarreas posdestete o neumonías). Por último, los antibióticos cuyo efecto sobre los microorganismos depende tanto del tiempo de exposición como de su concentración, son llama-



mos **antibióticos codependientes** y su mejor correlación con la eficacia clínica está dada por la relación AUC/CIM, siendo AUC, el área sobre la curva.

Los antibióticos también pueden clasificarse en **bactericidas o bacteriostáticos**. Los primeros extinguen a las bacterias en la misma proporción que nacen. Los segundos actúan interfiriendo en la síntesis proteica, enlenteciendo su crecimiento y facilitando que el sistema inmune controle la infección. Los **bactericidas poseen una CBM (concentración bactericida mínima) muy cercana a la CIM**. Su actividad es importante en cuadros agudos cuando el crecimiento bacteriano es rápido. En la **Tabla 2** puede observarse la clasificación de los antimicrobianos dentro de cada grupo.

Dependiendo de la bacteria y la dosis, los productos bacteriostáticos pueden actuar como bactericidas y los bactericidas como bacteriostáticos, ya que algunos poseen la CBM mayor a la CIM.

Se acepta que para algunos antibióticos tiempo-dependientes el área bajo la curva concentración-tiempo, dividido por la concentración inhibitoria mínima CIM90 (AUC0-24/CIM90) es la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) utilizada como indicador de eficacia clínica.

**Tabla 1. Clasificación de los antimicrobianos según su relación farmacocinética/farmacodinamia**

Clasificación	Parámetro	Antimicrobiano
Concentración-dependientes	C <sub>max</sub> /CIM	Aminoglucósidos y fluoroquinolonas
Tiempo-dependientes	Tiempo debajo CIM	Penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, pleuromutilinas, lincosamidas, fosfomicina
Co-dependientes	AUC/CIM	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, algunos macrólidos y tetraciclinas

Referencias: C<sub>max</sub>=concentración máxima, AUC/CIM= área bajo la curva concentración-tiempo, dividido por la concentración inhibitoria mínima.

**Tabla 2. Clasificación de los antimicrobianos según su forma de acción**

Acción	Grupo	Antimicrobiano
Bacteriostáticos	Macrólidos	Tilosina, eritromicina
	pleuromutilinas	Tiamulina
	Lincosamidas	LIncomicina
	Tetraciclinas	Doxiciclina, clortetraciclina
	Anfenicoles	Florfenicol
Bactericidas, tiempo dependientes	Penicilinas	Amoxicilina
	Cefalosporinas	Ceftiofur
Bactericidas, concentración dependiente y con efecto post-antibiótico significativo	Aminoglucósidos	Neomicina, gentamicina, estreptomina
	Fluoroquinolonas	Enrofloxacina, norfloxacina

Como conclusión, para la elección eficaz del fármaco a utilizar no solo basta con conocer la sensibilidad a los antibióticos de la/s variantes/s bacteriana/s aisladas sino también la CIM de los fármacos candidatos aportado por el antibiograma, así como los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) de los productos comerciales disponibles.

### **Sitio de infección o biofase**

Cuando se piensa en el tratamiento de una infección es indispensable saber la localización exacta del patógeno. Algunos microorganismos están localizados en la sangre (septicemia), en el fluido intersticial o en el espacio intracelular. Por lo tanto, es esencial conocer la capacidad del fármaco de llegar al sitio de infección y las concentraciones que puede alcanzar. En el caso de una infección respiratoria, por ejemplo, se requiere que el fármaco esté disponible sistémicamente para alcanzar concentraciones adecuadas en diferentes estructuras del tracto respiratorio. En las infecciones entéricas, se necesita que el fármaco se concentre en el intestino.

### **Tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio y pulmón**

En las infecciones respiratorias del cerdo los microorganismos se encuentran adheridos a las cilias, al exudado mucoso en los bronquiolos y/o dentro de los alvéolos, libres o fagocitados por los macrófagos alveolares. Por lo tanto es importante conocer la concentración del fármaco en estos lugares. Algunos trabajos describen la concentración del fármaco en el **epitelio de revestimiento pulmonar** (PELF) en referencias a estos sitios de infección.

En el caso de la erradicación de agentes como *Actinobacillus pleuropneumoniae*, también es importante conocer la concentración del fármaco en las tonsilas, sitio de colonización de esta bacteria, y dada su capacidad de formar biofilm, los antimicrobianos que se deberían indicar para el control de esta enfermedad serían aquellos de elevada liposolubilidad y amplia distribución tisular.

En la **Tabla 3** se indican los fármacos antimicrobianos indicados en infecciones pulmonares que se concentran en el pulmón. Algunas de ellas, como la tilmicosina y tiamulina, se acumulan también en los macrófagos y neutrófilos alveolares.

**Tabla 3. Concentraciones de antimicrobianos en pulmón y plasma y ratios de Cmax pulmón/plasma (L/P) y AUC en pulmón/plasma.**

Droga/Referencia	Formulación	Dosis (mg/kg)	Pulmón Cmax	Plasma Cmax	Radio de Cmax Pulmón/Plasma	AUC Pulmón	AUC Plasma	Radio de AUC Pulmón/Plasma
<b>Enrofloxacin</b>								
Scheer, 1987 (M)	Inyectable (24 h)	2,5	2,7	0,8	3,4:1	15,5	7,2	2,2:1
<b>Ceftiofur</b>								
Brown et al., 1999 (H)	Inyectable Na Cef	3		15,8			196	
	Inyectable Cef HCl (72 h)	3		11,8			216	
<b>Tiamulina</b>								
Mckellar et al., 2004 (M)	Inyectable (72 h)	15	9,6	0,61	15,7:1	231,5	12,8	18,1:1
Anderson et al., 1994 (M) en agua	60 ppm	6,2	1,1	0,06(E)	18,1:1			
	120 ppm	13,2	4,3	0,24(E)				
	180 ppm	20,9	8,5	0,47(E)				
Anderson et al., 1994 (M) en alimento	110 ppm	6,6	6,6	0,08(E)				
	220 ppm	13,2	13,2	0,11(E)				
Nielsen & Szancer, 1998					PM/P 4,9-18,2:1			
<b>Tilosina</b>								
Hoffman et al., 1983 (M)	Inyectable (24 h)	10	3,37	3,49	0,96:1	21,3	16,1	1,3:1
Ibayashi et al., 1994 (M) en alimento	110 ppm	5,5	<0,05	<0,04(E)	1,3:1			
<b>Tilmicosina</b>								
Thomson et al., 1994 <sup>a</sup> (H) en alimento	200 ppm	10	1,43					
	400 ppm	20	2,59		11,3:1			
Stocker et al., 1996 (H) en alimento	400 ppm	20	20		43:01:00			
					MP/P			
					184:01:00			
Blais & Chamberland, 1994					MP/P 75:1			
<b>Tulatromicina</b>								
Benchaoui et al., 2004 (H)	Inyectable L.A. 15 días	2,5	3,47	0,62	5,6:1	615	12,0	51,3:1
Evans, 2005					PM/P 16,1:1 MP/P 8,1:1			
<b>Lincomicina</b>								
Swenson & Barbiere, 1976 (M)	Inyectable	11	12,5		1,8:1			
DeGeeter et al, 1980 (M) alimento	110 ppm	5,5	0,66		4,1:1			
	220 ppm	11	1,13		8,1:1			
<b>Oxitetraciclina</b>								
Banting & Baggot, 1996 (M)	Inyectable L.A. (48 h)	20					86,6	
Asanuma et al., 1986 (M) en alimento	400 ppm	20	0,15		1,4:1	2,36	2	1,2:1
Pijpers et al., 1994 (H) en alimento	400 ppm	20	0,23		1,09:1			
	800 ppm	40	0,42		1,36:1			
	1600 ppm	80	0,78		1,06:1			
<b>Clortetraciclina</b>								
Jacobson et al., 1994 (M) en alimento	1000 ppm	50	0,56		1,3:1			
Asanuma et al, 1986 (M) en alimento	400 ppm	20	0,66		1,9:1	11,75	5,78	02:01

En las enfermedades infecciosas respiratorias del cerdo es común encontrar varios patógenos participando de cuadros clínicos o subclínicos, como parte del Complejo Respiratorio Porcino (CRP). En estos cuadros el tratamiento es más complejo ya que en un mismo sitio de infección cohabitan bacterias con diferente sensibilidad antimicrobiana. Por lo tanto se deberá elegir uno o más antimicrobianos que se ajusten a los diferentes patógenos del CRP en cada situación particular.

*Mycoplasma hyopneumoniae* es un patógeno que se encuentra en la superficie bronquiolar produciendo depleción de las cilias del epitelio del tracto respiratorio. La eliminación del mismo es lenta, ya que interfiere en la respuesta inmune, situación que facilita la invasión del pulmón por bacterias como *Pasteurella multocida*. El uso de fármacos para la prevención y el tratamiento de la neumonía enzoótica es casi obligatorio, ya que esta enfermedad está ampliamente difundida en las poblaciones de cerdos a nivel mundial. En la **Tabla 4** se indican los antimicrobianos que son más efectivos en el control de esta infección y por lo tanto en la prevención y reducción de las lesiones, tales como clortetracilina, tiamulina + clortetracilina, danofloxacina. La administración de estos fármacos se realiza en momentos estratégicos de la vida productiva del cerdo. Por ejemplo en situaciones de elevado estrés o edades de mayor diseminación del patógeno como el destete, el traslado de animales entre fases, el traslado a otra granja, etapas donde disminuye la inmunidad pasiva y aún no existe inmunidad adaptativa.

Es dable remarcar que en la práctica en la granja no se podrá contar con antibiogramas para este patógeno, ya que es de lento crecimiento *in vitro*, con resultados de CIM muy variables. Por lo tanto, se deberá utilizar información publicada en trabajos científicos y libros, entre otras fuentes.

La mayoría de las drogas a las que *Mycoplasma hyopneumoniae* es sensible poseen efecto bacteriostático, a excepción de las fluoroquinolonas (norfloxacina y enrofloxacina) que presentan tanto efecto bacteriostático como bactericida.

**Tabla 4. Neumonía enzoótica: comparación de la eficacia antimicrobiana en la prevención y tratamiento medida por la reducción de las lesiones (%). (Burch 2012)**

Antimicrobiano	Referencia	Dosis (mg/kg/ día)	Tasa de inclusión Alimento (ppm)	Prevención Reducción de lesiones (%)	Tratamiento Reducción de lesiones (%)
Clortetraciclina (CTC)	Thacker et al, 2000	22	550	95	36
Tiamulina	Schuller et al, 1977 Simon et al, 1990 Hannan et al, 1982	5	100	35	-
		10	200	58	-
		10	200	-	57-92
		20(g)	400(e)	-	98
Tiamulina+CTC	Miller & Stipkovits 1990 Stipkovits et al 2001	5+15	100+300	97	-
		5+20	100+400	-	76
Tilosina	Hannan et al, 1982	100(g)	2000(e)	-	95
Tilosina+sulfamida	Miller & Stipkovits, 1990	5+15	100+300	52	-
Lincomicina	Kubo et al, 1990	4.4	88	26	-
		8.8	176	41	-
Lincomicina+CTC	Stipkovits et al, 2001	5	100	-	24
		20	400		
Valnemulina	Morgan et al, 1996	10	200	45	-
		15	300	43	-
		20	400	71	-
	Burrows et al, 2002	10	200	79	-
		10	200	-	38
Valnemulina+CTC	Stipkovits et al, 2001	3.25+	75	-	90
		20	400		
Tilvalosina	Burrows et al, 2002	2.5	50	45	51
		5	100	-	32
Tilmicosina	Stipkovits et al, 2001	15	300	-	60
		20	400	-	60

En la **tabla 4** se puede observar la relación de las dosis de administración en el alimento para *Mycoplasma hyopneumoniae* en partes por millón=ppm o gramos por tonelada, las dosis en miligramos por kilogramo de peso vivo por día, la concentración pulmonar del fármaco y el porcentaje de la reducción de las lesiones pulmonares.

## Tratamiento de las infecciones del tracto digestivo

Para el tratamiento de infecciones en el tracto digestivo es indispensable conocer el segmento del intestino en que está localizado el patógeno y que concentraciones del fármaco son alcanzadas en esos lugares. Se localizan en el intestino delgado *E. coli*, *Clostridium perfrin-*

*gens*, *Salmonella* sp., *Lawsonia intracellularis* mientras que *Brachyspira hyodysenteriae* y *B. pilosicoli* en el intestino grueso.

Dependiendo de la vía de administración los antimicrobianos pueden alcanzar el intestino de diferentes maneras. En el caso de la administración parenteral, la sustancia activa o los metabolitos activos, pueden llegar vía biliar luego de la biotransformación hepática bajo la forma de metabolito o fármaco madre (por ejemplo: ceftiofur, florfenicol, lincosamidas y macrólidos). Otra vía posible es la secreción activa vía bombas de flujo desde las células epiteliales de la mucosa (por ejemplo: quinolonas y macrólidos).

Generalmente los antibióticos que son administrados vía oral en el alimento alcanzan altas concentraciones en el intestino, siendo variable para cada segmento en función de los procesos fisiológicos predominantes en cada uno de ellos, como la absorción, excreción, movimientos gastrointestinales, interacciones, inactivaciones con la matriz del alimento.

Los fármacos permanecen aproximadamente 12 h en el intestino delgado y 24-48 h en el colon. En esta última porción el tránsito es mucho más lento y tienden a concentrarse debido a la absorción de líquidos.

Cuando el sitio de infección involucra a la mucosa y a la luz intestinal, como ocurre con algunas bacterias extracelulares, son de elección los antimicrobianos hidrosolubles de baja absorción (polimixinas y aminoglucósidos), ya que se concentrarán en el lumen intestinal alcanzando elevadas concentraciones. En el caso del intestino grueso donde el medio es anaerobio los antimicrobianos que necesitan de un medio oxigenado para ser incorporados al interior de las bacterias para ejercer su mecanismo de acción como los aminoglucósidos no resultaran efectivos.

Contrariamente, en la infección por *Lawsonia intracellularis*, la bacteria se encuentra en el espacio intracelular de los enterocitos localizado en la parte distal del intestino delgado (íleon), ciego y en la parte proximal del colon. Por lo tanto se necesitarán antimicrobianos altamente liposolubles, capaces de penetrar y llegar al sitio de infección intracelular.

Para el control de este patógeno es muy importante conocer la concentración ileocolónica del antibiótico. Las pleuromutilinas tales como valnemulina y tiamulina alcanzan bajas concentraciones en el íleon en comparación con lincomicina y tilosina. La tilvalosina presenta una concentración intermedia. La espectinomocina en combinación con lincomicina, otorgan concentraciones antibióticas de alrededor del 79 % de la dosis administrada. La combinación permite estratégicamente tratar la bacteria en sus 2 fases biológicas, cuando se encuentra aún en el espacio extracelular previo a su internalización en las células (espectinomocina) y en el interior del enterocito (lincomicina).

Todos los antibióticos que se indican en la **Tabla 5** son tiempo dependientes. El cociente  $AUC_{0-24}/CIM_{90}$  es la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) utilizada como predictor de eficacia clínica para los mismos. Por lo tanto, los fármacos más eficaces para el tratamiento de la enteropatía proliferativa son la valnemulina, tiamulina y tilosina. Estos últimos con un efecto inhibitorio y la clortetracilina y lincomicina con un efecto subinhibitorio y la potencial posibilidad de generación de resistencia. En la **Tabla 6** pueden observarse las dosis recomendadas.

**Tabla 5. Comparación de las CIMs intracelulares para varios antimicrobianos de 10 aislamientos de *Lawsonia intracellularis* y la concentración en el contenido del íleon (Burch 2012)**

Antimicrobiano	CIMi 90 (ug/ml)	CCI (ug/ml)	AUC (ug/ml)	AUC/CIMi 90(h)
Carbadox 50 ppm	0,25	-	-	-
Clortetraciclina 400 ppm	64	17	408	6,4
Lincomicina 110 ppm	128	10	240	1,9
Tilosina 100 ppm	8	10	240	30
Tiamulina 150 ppm	≤ 0,125	1,35	32,4	259
Valnemulina 75 ppm	≤ 0,125	0,49	11,8	94

Referencias: CIMi 90= concentración intracelular que inhibe el crecimiento del 90% de los aislamientos, CCI= concentración en el contenido colónico, AUC= área bajo la curva concentración-tiempo, AUC/CIMi= área bajo la curva concentración-tiempo /concentración inhibitoria mínima intracelular.

**Tabla 6. Medicamentos indicados en el tratamiento de la ileítis en Reino Unido**

(Burch D., Albeitar)

Antibiótico	Indicación	Tasa de inclusión (ppm) – vía	Dosis (mg/kg PV)	Duración (días)
Tiamulina	Tratamiento	150-alimento	7,5	10 a 15
Tiamulina	Tratamiento	60-agua	8 a 10	3 a 5
Valnemulina	Tratamiento	75-alimento	3 a 4	hasta 14
Tilosina	Tratamiento *y control	100-alimento	3 a 6	21
Tilosina	Prevención y control	50-100- agua	5 a 10	3 a 10
Tilvalosina	Tratamiento	85-alimento	4,25	10
Tilvalosina	Tratamiento y prevención	50-agua	5	5
Lincomicina y espectinomicina	Tratamiento	63-agua	10 (3,3L + 6,7S)	7
Lincomicina y espectinomicina	Tratamiento y control	88-alimento	4,4 (2,2L + 2,2S)	hasta 21

Referencias: ppm=partes por millón, mg/kg PV= miligramos por kilogramo de peso vivo.

En el caso de *Brachyspira hyodysenteriae* (BH) las CIMs son bajas para valnemulina y tiamulina en comparación con lincomicina y tilosina. Estas últimos alcanzan altas concentraciones en el colon (Tabla 6) pero la CIM es mayor que la concentración alcanzada en el sitio de infección.

En el caso de valnemulina a 75 ppm, la concentración lograda no consigue superar la CIM de todos los aislamientos de *Brachyspira hyodysenteriae*, por consecuencia deberían utilizarse dosis mayores tales como 100 ppm. En el caso de tiamulina administrada en dosis de 120 y 160 ppm durante 14 días, presenta efecto bactericida para BH. Para estos antibióticos hay una relación lineal entre la concentración administrada en el alimento y la concentración en el colon.

**Tabla 6. Concentración en el contenido del colon ( $\mu\text{g/g}$ ) de varios antimicrobianos a diferentes dosis en el alimento de los cerdos (ppm) (Burch 2012)**

Antibiótico/concentración	Dosis en el alimento (ppm)/concentración en el colón ( $\mu\text{g/g}$ )		
Valnemulina	200ppm/5,2	75ppm/1,68	25ppm/0,56-0,65 (0,61)E
Tiamulina	220ppm/8,05	110ppm/2,84	44ppm/1,12-1,61 (1,37)E
Lincomicina	220ppm/101	110ppm/34,5	44ppm/13,8-20,2 (17,0)E
Tilosina	200ppm/68E	100ppm/34E	40ppm/14E
Tivalamisina	200ppm/10-35(22,5)E	100ppm/>5-17,5(11,3)E	50ppm/2,5-8,8 (5,5)E

## Tratamiento de las infecciones del sistema nervioso

Existen dos barreras entre la sangre y el Sistema Nervioso Central (SNC), la primera es la barrera hemato-encefálica (BHE), formada por células endoteliales estrechamente unidas, y la segunda es la barrera del fluido cerebroespinal-sangre, formada por células epiteliales de los plexos coroideos. A través de estas barreras el transporte de sustancias se produce por:

- Difusión pasiva
- Transporte activo hacia dentro y fuera del SNC mediado por receptores
- Difusión pasiva entre el fluido intersticial del cerebro y el líquido cefalorraquídeo.

La inmunidad a nivel del SNC es limitada; por lo tanto el tratamiento de las meningocencefalitis infecciosas se limita a la administración de antibióticos que alcanzan dosis bactericidas en el mismo y el líquido cefalorraquídeo.

Los antibióticos más adecuados para alcanzar concentraciones son liposolubles, de bajo peso molecular, pobre unión a proteínas plasmáticas y bases débiles para que puedan concentrarse en el SNC por el efecto de "ion-captura".

Cuando hay inflamación, la BHE pierde la capacidad de flujo del SNC y esto explica por qué las penicilinas y las cefalosporinas se acumulan en el SNC siendo que se tratan de ácidos orgánicos débiles.

Estos últimos antibióticos resultan una buena elección para las meningitis bacterianas en cerdos, ya que frecuentemente son causadas por bacterias sensibles a los mismos, tales como *Streptococcus suis* y *Haemophilus parasuis*

**Tabla 7. Concentración de diferentes antimicrobianos en el Sistema Nervioso Central (Barcellos y Sobestiansky 1998)**

Alta en SNC Normal	Alta en casos de meningitis	Baja en SNC Normal
Florfenicol	Amoxicilina/Vancomicina	Cefalosporinas
Sulfonamidas	Cefalosporinas	Aminoglucósidos
Trimetoprim	Fosfomicina	
	Penicilina	
	Tetraciclina	



En una infección en el SNC las paredes de las bacterias Gram (+) y las endotoxinas de las bacterias Gram (-) activan la inmunidad innata y se produce la liberación de complemento, prostaglandinas, citoquinas, etc., originando una respuesta inflamatoria que frecuentemente finaliza con la muerte del cerdo. Nuestro objetivo terapéutico será no solamente la muerte bacteriana sino la reducción del proceso inflamatorio, debiéndose administrar glucocorticoides y Antiinflamatorios No Esteroides, conjuntamente con el antibiótico elegido.

## Tratamiento de las infecciones cutáneas

Para lograr el control de las infecciones cutáneas se necesitan altas concentraciones en la piel, por un período largo, con el fin de inhibir o detener el crecimiento bacteriano. No existen estudios en cerdos sobre la penetración de las drogas en este órgano. En el caso de los B-lactámicos, se dispone de información a partir de modelos experimentales. Se observó que los antibióticos de esta familia alcanzan mayores concentraciones en los abscesos de la piel que en el plasma. Por lo tanto se supone que su concentración en la piel es similar a la concentración plasmática. Actualmente existen estudios que demuestran la penetración de las fluoroquinolonas (enrofloxacina, norfloxacina, danofloxacina, ciprofloxacina) en la piel y su concentración.

## Tratamiento de las infecciones del tracto urinario

El objetivo de los tratamientos de las infecciones del tracto urinario es la inhibición del crecimiento y/o destrucción de las bacterias en la orina, en el tejido de la vejiga y en los riñones. Estos microorganismos provienen frecuentemente de la piel o del tracto gastrointestinal. Necesitamos una elevada concentración de antibiótico en la orina, en forma activa. Los antimicrobianos que logran una concentración similar al plasma en la corteza y médula renal, son las penicilinas y trimetoprima. Los aminoglucósidos logran mayores concentraciones en los tejidos renales, ya que se fijan a las células del epitelio de los túbulos proximales.

**Tabla 8. Antibióticos excretados activos por orina según diferentes rangos de pH**  
(Barcellos y Sobestiansky 1998)

pH 5 a 6	pH 7	pH 8 a 8,5
Amoxicilina	Colistina	Estreptomicina
Penicilina	Tetraciclina	Neomicina
		Sulfa-trimetoprim

## Duración del tratamiento

Otro factor crítico a considerar es la duración de la terapia. Existe una tendencia a tratar animales por un periodo corto de tiempo debido a los costos y tareas asociadas al tratamiento.

Esto incrementa la probabilidad de fallas terapéuticas, recidivas y el desarrollo de resistencia bacteriana. La mayoría de las enfermedades requieren un mínimo de 5 días de terapia continua y los cuadros crónicos deberían tratarse durante al menos 15 días, así como las infecciones originadas por bacterias intracelulares y micoplasmas.

La duración de la terapia estará condicionada, en definitiva, por la entidad a tratar, la droga elegida, la vía de administración y el curso.

Para evitar recidivas, en un tratamiento terapéutico debe considerarse el momento de la remisión de los signos clínicos y en caso de ser posible, el cese de la excreción bacteriana. A partir del control de estos parámetros se deberá continuar el tratamiento con antimicrobianos durante 2 a 3 días en la terapia parenteral y 4 a 5 días en la terapia vía oral.

Por último, con respecto a la longitud de los tratamientos de infecciones agudas, el resultado de la terapéutica debe ser evaluado a las 48h. En caso de no hallarse una mejora clínica del animal o población de animales, debe verificarse el diagnóstico y tratamiento instaurado.

## **Curso clínico**

En cuadros clínicos de curso de pronóstico favorable, originados por bacterias de baja a moderada patogenicidad, donde la respuesta inmune del huésped se encuentra inalterada, la elección de un antibiótico con actividad bacteriostática puede ser suficiente para controlar la infección. Pero en el caso de infecciones agudas que ponen en riesgo la vida del animal con elevadas mortandades, existe inmunodepresión, las condiciones medioambientales son precarias se prefiere utilizar un antibiótico con actividad bactericida.

Sobre la base del curso de la infección se realizará la elección de la vía más adecuada para tratar a los cerdos. Durante los cuadros agudos, ocurre una caída drástica en el consumo de alimentos entre el 10 y el 50 % y si bien existe una reducción en el consumo de agua, los animales continúan bebiendo para evitar la deshidratación y la hipertermia, por lo tanto la terapia vía parenteral y vía oral en el agua de bebida serán adecuadas.

## **Características del paciente**

### **Edad y tamaño de los animales, comportamiento social y estado inmunitario de la población de cerdos**

En función de los resultados del examen clínico y de los análisis complementarios como perfiles serológicos, PCRs (Reacción en Cadena de la Polimerasa), se determinará la edad o edades en que se administrarán el o los fármacos.

La dosis en miligramos por kilogramo de peso vivo se deberá ajustar al peso y al consumo de alimento que poseen los cerdos a cada edad a tratar. Esta información puede ser consultada en

las tablas de estimación de crecimiento y consumo de alimento correspondiente a la línea genética presente en la granja. Si no se realizan estos ajustes posiblemente se puede subdosificar a los animales, ya que el consumo diario aumenta más lentamente que el peso vivo.

El comportamiento social del cerdo es un factor que impacta fuertemente en el bienestar del animal, provocando cambios en el control fisiológico del consumo voluntario de alimentos (apetito) y, en consecuencia, de los antibióticos incorporados a los mismos.

El estudio del comportamiento social relacionado con el orden jerárquico (IRS: Índice de rango social) mostró un 33,3 % de animales dominantes y 23,3 % de animales sumisos en comederos, mientras que en bebederos sólo se observó un 16,6 % de animales dominantes y 11,1 % de animales sumisos. Los animales dominantes presentaron un mejor consumo de alimento (consumo/día: 202 g).

Este comportamiento jerárquico puede ser una causa de variaciones en las concentraciones plasmáticas alcanzadas por los fármacos y por ende en las interacciones PK/PD del antimicrobiano. Por ejemplo, en un estudio con fosfomicina se lograron concentraciones más elevadas cuando se administró en el agua de bebida. Esto se explica por el bajo efecto de competencia dominante (IRS y peleas) establecido a nivel de bebederos, como así también, por una mayor biodisponibilidad de fosfomicina cuando es administrada en agua de bebida. En el caso de la administración de fosfomicina en el alimento, (CV- 41-61 %) un número de cerdos del grupo tratado (particularmente animales sumisos) presentarán serias dificultades para mantener concentraciones estables de la droga en el tiempo, por encima de una determinada CIM (condición necesaria para un antibiótico «tiempo dependiente»). Esta situación favorecerá el mantenimiento dentro del lote tratado de una «presión de infección», dada por la cantidad de patógenos presentes, y/o el desarrollo de resistencia bacteriana. Por otro lado, las altas concentraciones del fármaco en los animales dominantes podrían llevar a una mayor permanencia de residuos del antibiótico en el organismo, prolongando su tiempo de retirada.

Con respecto al cuadro clínico, en las enfermedades que cursan con fiebre, la biodisponibilidad de ciertos fármacos puede cambiar. En estas circunstancias disminuyen el vaciamiento gástrico y el flujo sanguíneo al estómago, además de bajar la producción de ácido, originando la precipitación de drogas tales como la clortetraciclina/oxitetraciclina por el pH gástrico más elevado. La utilización de antipiréticos puede contrarrestar estos efectos originados por los mediadores inflamatorios.

La competencia de los mecanismos defensivos del huésped, su sistema inmune, influye sobre el resultado de la terapia ya que los mecanismos inmunitarios serán los que controlaran la infección. Por lo tanto, debe conocerse el estado inmunitario de los animales. En los cerdos, el ambiente en el que viven; con instalaciones que en muchos casos no son las adecuadas por la falta de aislamiento térmico, mala ventilación, hacinamiento o en el caso de las cerdas el alojamiento en jaulas; provoca estrés y condiciona el estado inmunitario. Adicionalmente, es frecuente el diagnóstico de infecciones virales (ej. Circovirus Porcino, Influenza Porcina, Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino) y/o la identificación de micotoxinas en las materias primas utilizadas, que alteran la respuesta inmune. Estas circunstancias influenciarán en la elección del antibiótico, siendo conveniente orientarse hacia aquellos con actividad bactericida.

## Vía de administración del antibiótico

Una vez seleccionado el antibiótico adecuado, se deberá decidir la dosis, la vía de administración, la frecuencia y la duración de la terapia. Las vías de administración más comúnmente usadas en cerdos son 1) la vía parenteral (inyectable) y 2) vía enteral (oral); mediante agua de bebida o alimento. La mayoría de los antibióticos no están disponibles en productos comerciales formulados para todas vías; por lo tanto, muchas veces la elección del fármaco estará influenciada por los recursos edilicios y humanos que se poseen al momento de llevar a cabo el tratamiento. El tiempo y el dinero disponibles, la cantidad de animales y su peso medio, el curso de la enfermedad son factores que también deben considerarse.

### Parenteral: inyectable

La vía inyectable es la más precisa para administrar un fármaco a un animal en particular. En cerdos, la tabla del cuello es el sitio de elección para la aplicación de antibióticos. En lechones puede utilizarse el pliegue cutáneo del flanco o la axila para la administración subcutánea. Deberá usarse la aguja pequeña, que cause el menor nivel de estrés y daño de tejidos y minimize la pérdida de producto desde el sitio de aplicación. En los animales más grandes como las cerdas o padrillos los músculos del tren posterior como los glúteos pueden ser un punto de inyección de fácil acceso para los tratamientos intramusculares.

Los antibióticos inyectables no deberían mezclarse con otros productos. Todos los antibióticos son compuestos químicos que pueden sufrir reacciones químicas al ser mezclados. Estas pueden generar la inactivación o transformación de los mismos y convertirlos en un peligro para la salud del animal.

Los tratamientos rápidos y agresivos individuales pueden reducir o eliminar la necesidad de medicar a la población y por lo tanto, bajar los costos de medicación. Es la vía de elección en la presentación sobreaguda de una enfermedad, ya que los animales dejan de ingerir agua y alimentos.

Sus principales desventajas son, el tiempo requerido, el estrés que se genera en los animales, la higiene requerida del instrumental como jeringas y agujas, ya que su contaminación pueden originar abscesos y afectar el valor comercial de los cortes de carne, el riesgo de transmisión de enfermedades (*Mycoplasma suis*, Circovirus Porcino, entre otros), el shock anafiláctico y la mano de obra necesaria en grandes poblaciones.

### Oral: medicaciones por agua

La administración de antibióticos mediante el agua de bebida es una vía rápida y simple para medicar grandes cantidades de cerdos en forma rápida. En casos agudos, resulta muy útil, ya que permite instaurar el tratamiento inmediatamente, sin la necesidad de vaciar los silos que

contengan alimento sin antibiótico o inyectar a todos los animales. La flexibilidad del tratamiento mediante el agua permite modular la posología, utilizar dosis de ataque, es decir dosis altas en el inicio del tratamiento y continuar con una dosis de mantenimiento. Para la administración de antibióticos por agua, se aconseja utilizar dosificadores que se conectan a la cañería, también pueden utilizarse depósitos de agua. El dosificador debe estar limpio, en buenas condiciones de mantenimiento y calibrado correctamente para que la dosis deseada llegue a los animales indicados.

El antibiótico en forma líquida o polvo soluble, se mezclará con agua en un recipiente. El dosificador será el encargado de inyectar esta solución a la cañería de agua. La dosis total del antibiótico a utilizar se deberá calcular según los miligramos por kilogramos de peso vivo por día del fármaco elegido y la cantidad y peso de los cerdos a tratar. El volumen de agua a colocar en la solución dependerá del consumo de agua diario del grupo de animales. Si se desea administrar el antibiótico en 24 h, el consumo de agua corresponde al 10 a 15 % del peso corporal. Si se desea administrar en 8 a 12 h debe realizarse el cálculo proporcional del consumo de agua en esas horas. Para lograr soluciones de buena calidad se deberá utilizar el dosificador con la mayor regulación que posea, ya que el recipiente con la solución (antibiótico + agua) es equivalente a un reactor químico donde la velocidad de reacción es directamente proporcional a la concentración molar del fármaco. Son posibles las interacciones y reacciones como hidrólisis (doxiciclina, amoxicilina y colistina a pH alcalino), oxidaciones, quelación (doxiciclina) precipitaciones (tilosina a pH alcalino) y fotólisis (enrofloxacina, ciprofloxacina) que alteran la calidad del antibiótico. Las soluciones deben ser preparadas y mezcladas diariamente. También se debe controlar el consumo de agua para confirmar que los animales están recibiendo la dosis adecuada. Luego de la aplicación, limpiar de manera adecuada tanto el dosificador como las líneas de agua con agua fresca; pueden utilizarse agentes oxidantes como cloro, peróxido de hidrógenos, ácido peracético, ácido acético, para evitar el depósito de sustancias y la formación de biofilms. Si bien la duración de la terapia, por esta vía, es más corta (y económica), en general, los productos solubles son más caros y demandarán una inversión en instalaciones. Entre los desafíos asociados a la medicación por agua se encuentran el evitar la dosificación sub-terapéutica asociada a la calidad del agua (aguas duras con pH alcalino que originan hidrólisis y quelaciones de los fármacos), fallas en el mezclado de la solución y la distribución a todos los animales, especialmente aquellos gravemente afectados. No existe la garantía de que todos los animales reciban la medicación en el agua o reciban la dosis adecuada. Como resultado de esto, es importante que los animales más graves sean tratados vía inyectable.

### **Condiciones prácticas para un tratamiento eficaz en agua de bebida**

#### **- Consumo de la dosis deseada**

Es imprescindible controlar y conocer el consumo de agua para asegurar que se ingieran las dosis adecuadas. En granjas sin problemas clínicos y sin situaciones estresantes la ingestión diaria de agua puede estimarse en aproximadamente el 10 % del peso corporal. El consumo diario de agua está influenciado por el peso, la temperatura ambiente y del agua, el momento del día, los kilogramos de alimento consumido, la cantidad, tipo, flujo y altura de los bebederos. A estos efectos, es necesario calcular las dosis en relación al peso de los animales a tratar y

conocer el consumo de agua del grupo (existen tablas que dan una idea pero lo ideal es tener un medidor de caudal de agua).

- **Calidad físico-química del agua**

Se sugiere realizar un análisis de agua antes de medicar a través de la misma. Lo ideal sería realizar dos chequeos al año. La presencia de aguas duras (> pH 8-9, 180 a 350 mg/l de carbonato de calcio) puede alterar al antibiótico por hidrólisis (doxiciclina -la degradación va en función del tiempo de exposición- amoxicilina, colistina), quelación (doxiciclina por calcio), precipitación (tilosina a pH alcalino en Aldol tilosina A).

- **Asociación de medicamentos compatibles**

En muchas ocasiones, las asociaciones de medicamentos son una alternativa interesante. Se sugiere realizar un test previo, a los efectos de confirmar compatibilidad.

- **Equipo de tratamiento adecuado**

Equipos e Instalaciones:

Existen en el mercado dos tipos de bombas dosificadoras, las eléctricas y las hidráulicas. Una alternativa es utilizar un depósito de agua en el que se incorpora el medicamento en un volumen determinado de agua. El agua medicada será la única fuente de bebida de los animales durante el tratamiento. Este último sistema presenta como inconvenientes que el volumen del depósito puede ser un factor limitante y existe el riesgo que los animales se queden sin agua. Además, para preparar la medicación se necesita conocer el volumen exacto de agua en la que el medicamento va a disolverse lo que puede ser difícil. Los depósitos mucha veces son de difícil acceso y difíciles de limpiar y desinfectar. La exposición al sol en forma directa y las elevadas temperaturas deterioran los fármacos. De todas formas, si se realiza una medicación mediante depósitos de agua debe recordarse que el mismo debe estar como mínimo a 3 m de altura. Debe ser de fácil acceso para supervisar el tratamiento y estar protegido de la exposición al sol. Debe estar cerrado para evitar contaminaciones externas.

- **Limpieza del circuito de agua (cañerías)**

Los circuitos de cañerías antiguos pueden estar cubiertos por biofilms. Por ello es necesaria la limpieza y desinfección de las mismas antes y después de realizar cualquier tratamiento. Esto se realiza mediante la remoción mecánica del biofilm y con el uso de limpiadores oxidantes como ácidos.

## **Oral: medicaciones en el alimento**

La administración vía oral, en el alimento es muy utilizada para el tratamiento en masa debido a su simplicidad y bajo costo. Se deben seguir de manera estricta las indicaciones del producto a administrar. Uno de los problemas de la medicación en el alimento es que el apetito generalmente disminuye cuando los animales se enferman. Además, la terapia no se puede iniciar hasta que se remueva todo el alimento sin antibiótico de los silos y comederos. Esto puede significar una demora en el inicio del tratamiento o resultar en una menor eficacia del mismo. Siendo poco práctico en cuadros clínicos agudos y sobreagudos. De todos modos, es

una estrategia atractiva para los sistemas de producción ya que se necesita escasos recursos edilicios. En cuadros de curso crónico se tendrán mejores resultados y con menores costos.

## **Identificación correcta de los animales tratados**

Los animales tratados deberían estar identificados de forma individual o grupal. El registro de los tratamientos reduce la probabilidad de aplicaciones innecesarias o la venta de animales sin el correspondiente período de retiro.

## **Evaluación de la respuesta a la terapia y modificación del plan de tratamiento**

En ocasiones, se utiliza la respuesta al tratamiento o la falta de respuesta como parte de las herramientas de diagnóstico. Los veterinarios deberán estar disponibles para el seguimiento y modificación de la terapia en el caso que el tratamiento falle o el laboratorio de diagnóstico informe un resultado diferente al diagnóstico presuntivo. Es muy poco probable que el tratamiento sea 100 % exitoso. El profesional debe ser prudentes con las expectativas y establecer un objetivo de respuesta al tratamiento. En la mayoría de los casos, el éxito se evalúa a través de la opinión subjetiva del personal de la granja. El éxito del tratamiento debería medirse de manera objetiva mediante la confirmación de una reducción en el porcentaje de mortalidad o del número de cerdos con signos clínicos o mejorar en los parámetros zootécnicos. En caso de infecciones agudas, a las 48 h de iniciado el tratamiento se deberá evaluar la respuesta al mismo, y en caso de no ser positiva se deberá revisar el diagnóstico y el tratamiento.

## **Consideraciones prácticas**

Otras circunstancias a tener en cuenta, que pueden ser causa de fallas en los tratamientos, son el tiempo y/o horario de la aplicación de los antibióticos (tratamientos en el agua de bebida, preparación de las soluciones madres en el horario laboral), el costo del tratamiento y los fondos disponibles, la disponibilidad en el mercado de una determinada forma farmacéutica y el uso de drogas puras sin excipientes adecuados para su correcta biodisponibilidad. Por otro lado, es sumamente importante asegurarse que el personal de la granja comprenda todos los pasos a seguir para la administración de la/s droga/s tal como lo indique el profesional y confirmar que los trabajadores cuenten con todas las herramientas necesarias para ello.

Un punto importantísimo en la visita a la granja es comprobar que exista una balanza para el fraccionamiento de los antibióticos y que la misma sea periódicamente calibrada. En lo posible, conviene comprobar con un objeto de peso conocido su correcto funcionamiento. Hay que

tener en cuenta que muchos antibióticos poseen pequeños volúmenes de inclusión, desde 100 g en 250, 500 o 1000 kg de alimento. También hay que considerar que la balanza se encuentre ubicada en un ambiente sin polvo y sobre un lugar de apoyo estable, ya que estos instrumentos son sensibles a la inclinación, variando el resultado de su medición.

Por último, no se debe ignorar que los antibióticos son fármacos y sufren procesos de degradación y deterioro por factores físicos tales como la luz, la temperatura, la humedad. Por ello en la visita a la granja hay que auditar el lugar donde se almacenan los antimicrobianos revisando que se trate de un lugar fresco, seco, sin exposición directa a la luz solar. Los envases de los productos deben permanecer bien cerrados, para que se minimice la exposición y el deterioro.

## Principales familias de antibióticos de uso en cerdos

**-Sulfonamidas.** La biodisponibilidad oral de las sulfonamidas es excelente en el cerdo. Son compuestos ácidos, insolubles en agua como bases compuestas, pero solubles en la forma de sal. Al ser ácidas, alcanzan bajas concentraciones en leche. Se considera que son de distribución amplia en los tejidos, incluyendo SNC y articulaciones. Se las clasifica como bacteriostáticos. Con la adición de trimetoprima u otra diaminopiridina se transforman en bactericidas. Las sulfonamidas están disponibles para vía oral, combinadas con penicilina, tetraciclina, clortetraciclina y tilosina, También se encuentran en forma soluble para administrar por agua, siendo esta la mejor opción terapéutica, ya que este grupo químico presenta una alta biodisponibilidad oral (80 %), corta vida media = 3 h y un *clearance* muy rápido, determinando que la infusión continua en el agua sea la mejor opción.

Presenta poca acción en focos purulentos y efecto teratogénico. Se presenta resistencia cruzada entre los miembros del grupo.

**-Penicilinas.** Las utilizadas en cerdos incluyen a la penicilina G y las aminopenicilinas, amoxicilina y ampicilina. Son compuestos ácidos, hidrosolubles, por lo tanto se presentan ionizadas en el pH alcalino de la bilis, y no ionizadas en el pH bajo del estómago. Presentan alta biodisponibilidad luego de su administración intramuscular, pero baja por vía oral; aunque son absorbidos por transportadores en el intestino delgado ( $F = 25\%$ ). Amoxicilina y ampicilina son ácidos estables, lo que las hace efectivas por vía oral. Las penicilinas se distribuyen bien en los tejidos con la excepción del SNC inalterado. En cambio, en casos de inflamación del SNC presenta una buena distribución por aumento de la perfusión del órgano y por la inhibición de bombas de eflujo, responsables en estados de salud de extraer estos fármacos y otros del SNC. Siendo compuestos ácidos, logran bajas concentraciones en leche. La eficacia de las penicilinas está relacionada con el tiempo que su concentración en plasma se encuentra por encima de la CIM. Son de corta vida media, en general de menos de 2 h, lo que hace que sea necesaria más de una aplicación por día en infecciones refractarias y que la administración continua en el agua de bebida sea de elección. Son compuestos bactericidas con actividad anaeróbica. En el riñón son capturados



por transportadores aniónicos que los vuelcan hacia la orina, alcanzando buenas concentraciones en la misma, siendo de utilidad ante infecciones urinarias.

**-Tetraciclinas.** Son moléculas anfotéricas (compuestos con grupos ácidos y bases) por lo tanto se absorben bien por vía enteral y parenteral. Son bacteriostáticas a dosis moderadas, pero de acción bactericida contra algunos patógenos a dosis altas. Se consideran como de amplio espectro, teniendo actividad significativa tanto contra agentes Gram negativos como positivos. Se distribuyen bien en todos los tejidos. Oxitetraciclina, clortetraciclina y doxiciclina presentan diferentes biodisponibilidad por vía oral siendo 5, 30 y 22 % respectivamente. Por lo tanto prácticamente no se observan diferencias en la biodisponibilidad entre clortetraciclina y oxitetraciclina como ocurre en otras especies. La tetraciclinas sufren procesos de quelación ante la presencia de cationes multivalentes (Mg, Ca, Fe, Al, y Zn) alterando significativamente la biodisponibilidad. Presentan efectos teratogénicos y pueden provocar reacciones de fotosensibilización. Están disponibles para administrar en alimento, solas o en combinación con otros antibióticos. Oxitetraciclina está disponible como inyectable. Clortetraciclina, doxiciclina y oxitetraciclina están disponibles como compuestos solubles en agua.

**-Macrólidos.** Los utilizados en cerdos son tilosina, tulatromicina, y tilmicosina. Son compuestos altamente solubles en lípidos, básicos, de gran tamaño y muy sensibles al pH gástrico. Los macrólidos se absorben bien en forma lenta, luego de la administración oral se distribuyen ampliamente en los tejidos, con excepción del SNC. Presentan una larga vida media; por lo tanto es bueno administrarlos mediante el alimento o en forma inyectable. Los macrólidos son, en su mayoría, bacteriostáticos a concentraciones terapéuticas. Pueden actuar como bactericidas concentración-dependiente para algunos patógenos. El espectro se considera básicamente contra Gram positivas con algo de actividad contra Gram negativas y micoplasmas. Tilosina está disponible como aditivo para el alimento sólo o en combinación con otros compuestos, vía oral, como soluble para agua o inyectable. Tilmicosina vía oral con alimento pero no para vía inyectable, ya que genera toxicidad cardíaca.

**-Aminoglucósidos.** Ejemplos de esta familia son gentamicina, neomicina, espectinomina y estreptomina. Son bases polares, lo que los hace muy solubles en agua pero insolubles en lípidos. La distribución en los tejidos es más limitada que los compuestos solubles en lípidos. La absorción después de la administración oral es baja, generalmente menor al 10 %. No obstante, este grupo permanece activo en el tracto gastrointestinal, por lo tanto su uso se limita a la administración oral para infecciones del tracto gastrointestinal o vía inyectable para infecciones sistémicas. Son compuestos concentración dependiente, pudiéndose administrar en 8 a 12 h de infusión, vía agua de bebida por la mañana. Su vida media es muy corta, de 2 h. Los aminoglucósidos son compuestos bactericidas con un espectro mayor contra Gram negativos. Pero, algunas bacterias Gram positivas como *Staphylococcus* spp., son susceptibles. En cambio no son susceptibles los anaerobios. Gentamicina se encuentra disponible como inyectable y como solución oral. Neomicina está disponible en combinación con tetraciclina como aditivo para el alimento o soluble para agua. El período de retiro de estos fármacos es largo, de 48 a 60 días, por la eliminación renal. Los mismos se eliminan inalterados por orina (trampa iónica) siendo una herramienta para el tratamiento de las infecciones urinarias.

**-Cefalosporinas.** Ceftiofur sódico es un compuesto bactericida comercializado, para cerdos como ceftiofur sódico estéril (para reconstituir) y suspensión hidroclorada de ceftiofur. El espectro, es, fundamentalmente, contra Gram negativos. Las cefalosporinas de primera generación se considera que tienen un espectro amplio contra Gram positivos. No se deben administrar por vía oral, salvo en lechones recién nacidos que presentan un pH alto del estómago. Presentan una corta vida media, de 4 a 6 h, por lo tanto deben ser administrados dos veces por día en forma inyectable. La variedad ceftiofur ácido libre cristalino presenta alta fijación a proteínas plasmáticas, originando la posibilidad de administrarla una vez por día.

**-Lincosamidas.** Lincomicina es una base liposoluble que se absorbe de manera incompleta luego de su administración oral. Posee buena distribución en los tejidos con excepción del SNC. Se la considera un compuesto bacteriostático con actividad contra Gram positivos y bacterias anaerobias así como contra *Mycoplasma* spp.. A dosis altas, o ante organismos extremadamente sensibles, puede presentar actividad bactericida. Se encuentra disponible como aditivo para el alimento, inyectable y en polvo soluble para agua. Su vida media es muy corta 1,5 h, por lo tanto el agua de bebida será una buena opción de administración o en el caso de animales jóvenes que comen continuamente.

**-Diterpenos.** La tiamulina es un compuesto soluble en lípidos, básico, que deriva de la pleuromutilina. La absorción oral es casi del 100 % y es de amplia distribución en los tejidos. Su vida media es muy corta, de 0,5 h. Por lo tanto, la mejor forma de administración es mediante el agua de bebida. La tiamulina es efectiva contra *B. hyodysenteriae*, *Mycoplasma* spp. y *Leptospira* spp.. También posee actividad contra *A. pleuropneumoniae*, *E. rhusiopathiae*, *E. coli* y especies de *Pasteurella* y *Haemophilus*. Tiamulina está disponible como aditivo para el alimento y polvo soluble para mezclar con agua. Es irritante para la piel y el tubo digestivo, al eliminarse por orina, en pisos completos donde se acumula orina, puede observarse la irritación de la piel en los cerdos.

## Posibles efectos ante la combinación de antibióticos

En ocasiones, se puede desear asociar antimicrobianos para aumentar la acción, la velocidad bactericida, el espectro y/o reducir la dosis de cada antibiótico. En estos casos es importante tener en cuenta las posibles formas de interacción:

**-Indiferencia:** la actividad antimicrobiana conjunta no difiere de la actividad del antibiótico más efectivo cuando se administra solo.

**-Adición:** la actividad antimicrobiana conjunta es aproximadamente la suma de la actividad de los dos antibióticos por separado. Se necesita la mitad de la CIM de cada antibiótico.

**-Sinergia:** la actividad antimicrobiana conjunta es mayor que la suma de las actividades de los dos antimicrobianos por separado. Se necesita un cuarto de la CIM de cada antibiótico.

**-Antagonismo:** la actividad antimicrobiana conjunta es menor que el antibiótico más efectivo de la combinación cuando se administra solo. Se necesita más de la mitad de la CIM de cada antibiótico. Las tetraciclinas y los fenicoles al poseer actividad bacteriostática pueden

antagonizar la acción de los antimicrobianos bactericidas, ya que algunos de esto último requieren a las bacterias en crecimiento activo y en multiplicación, para ser efectivos, como por ejemplo ocurriría en la combinación entre florfenicol y penicilinas.

En cambio la combinación de lincomicina + espectinomina para el tratamiento de la lleitis, es beneficiosa. La espectinomina presenta una muy buena acción bactericida sobre *Lawsonia intracellularis*, en las fases iniciales de la infección, momento en que la bacteria se encuentra en el espacio extracelular; mientras que la lincomicina posee una buena actividad en la fase intracelular.

**Tabla 9. Efecto de la asociación de diferentes antibióticos**

(Modificado de Palermo-Neto 2007)

<b>Asociación</b>	<b>Antimicrobiano</b>	<b>Efecto</b>
Bactericida + Bactericida	aminoglucósidos + penicilinas	sinergismo
	aminoglucósidos + cefalosporinas	sinergismo
	penicilinas + fosfomicina	sinergismo
	cefalosporinas + fosfomicina	sinergismo
	ácido nalidíxico + aminoglucósidos	sinergismo
	quinolonas + rifamicinas	antagonismo
	Fosfomicina + amoxicilina	sinergismo
Bacteriostático + Bacteriostático	sulfa + trimetropina	sinergismo
	lincosamidas + macrólidos	antagonismo
	macrólidos + tetraciclinas	sinergismo
	novobiocina + tetraciclinas	antagonismo
Bactericida + Bacteriostático	aminoglucósidos + tetraciclinas	sinergismo
	penicilinas + tetraciclinas	antagonismo
	polimixinas + sulfas	sinergismo
	penicilinas + lincosamidas	antagonismo
	cefalosporinas + lincosamidas	antagonismo
	penicilinas + macrólidos	antagonismo
	cefalosporinas + macrólidos	antagonismo
	rifamicinas + trimetropina	sinergismo

El éxito en el resultado de cualquier terapia demanda mucho más que la elección de la droga adecuada. Resulta esencial también, la correcta aplicación de la droga a los cerdos adecuados y con la frecuencia adecuada. Esto nunca es tan simple como parece ser, pero tampoco es tan complicado como para impedir su aplicación. Para finalizar, la clave es utilizar las herramientas adecuadas así como toda la información disponible.

## Anexo

**Tabla 10: Principales antimicrobianos utilizados en cerdos y sus rangos de dosis (mg/kg peso vivo) por formulación**

Antibiótico	Inyectable	En agua	En alimento
<b>Tetraciclinas:</b>			
Oxitetraciclina	10 (Presentaciones LA: 20-30)	10 -- 30	20
Clortetraciclina		20	10 --20
Tetraciclina		20-40	
Doxiciclina	4 --6	5	5
<i>Sulfonamida-Trimetoprim</i>	15	30	15
<b>Penicilinas:</b>			
Penicilina G	10 (Presentación LA 20)	-	-
Penicilina V	-	10	10
<b>Penicilinas sintéticas:</b>			
Amoxicilina	7 (Presentación LA 15)	20	15-20
	7,5	-	-
Ampicilina con Ácido clavulanico	1,75	-	-
<b>Cefalosporinas:</b>			
Cefalexina	7	-	-
Ceftiofur,	3 (Presentación LA 5)	-	-
Cefquinoma	1--2	-	-
<b>Fluoroquinolonas:</b>			
Enrofloxacina	2,5	-	-
Danofloxacina	1,25	-	-
Marbofloxacina	2	-	-
<b>Anfenicoles:</b>			
Tianfenicol	10--30	-	10
Florfenicol	15	15	15
<b>Aminoglucosidos:</b>			
Estreptomina	25	-	-
Neomicina	No aprobada	11	11
Apramicina	-	7,5-12,5	4,8
Gentamicina	No aprobada		
Amikacina	No aprobada		
Aminociclitol: Espectinomina	No aprobada	10--50	22 (más lincomicina)
		50.000	
Polimixina: Colistina	-	UI	50.000 UI
<b>Macrolidos:</b>			
Tilosina	10--20	25	3-6 (tratamiento) 1,2-2,4 (preventivo)
Tilvalosina	-	-	2,5-5
Tilmicosina	-	-	8--16
Triamilida: Tulatromicina.	2,5	-	
<b>Lincosamidas:</b>			
Lincomicina.			5,5-11 (tratamiento)
	10	4,5	2,2 (preventivo)
			1,1-2,2 (más espectomicina)
<b>Pleuromutilinas:</b>			
Valnemulina	-	-	3,75-10 (tratamiento) 1.0-1.5 (preventivo)
Tiamulina	10--15	8,8-20	5-10 (tratamiento) 2 (preventivo)

## Referencias

- Barcellos, D.E.S.N.; Marques, B.M.F.P.P.; Mores, T.J.; Coelho, C.F. y Borowski, S.M. (2009). Aspectos práticos sobre o uso de antimicrobianos em suinocultura. *Acta Scientiae Veterinariae*. 37 (1):151-155.
- Burch, D. (2012). Examination of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships of orally administered antimicrobials and their correlation with the therapy of various bacterial and mycoplasmal infections in pigs. ROYAL COLLEGE OF VETERINARY SURGEONS 62-64 Horseferry Road London SW1P 2AF.
- Burch D. Salud intestinal en porcino. Albéitar. [www.octagon-services.co.uk](http://www.octagon-services.co.uk)
- Decuadro-Hansen, G. (2010). Como tener éxito en la medicación por el agua de bebida. Memorias del X Congreso de la Asociación Latinoamericana de Veterinarios Especialistas en Cerdos. X Congreso Nacional de Producción Porcina. XVI Jornadas de Actualización Porcina. Mendoza, 8-11 agosto. Pág 75-88.
- Del Castillo, J.R.E.; Elsener, J. y Martineau, G.P. (1998). Pharmacokinetic modeling of in-feed tetracyclines in pigs using a meta-analytic compartmental approach. *Swine Health and Production*, 6 (5): 189-202.
- Del Castillo, J.R.E. (2005). Personal communication. Annual Meeting of Western Canadian Association of Swine Practitioners, October 14-15, Saskatoon.
- Fraile, L. (2014). Antimicrobial therapy in swine. A practical approach. Editorial Servet. Grupo Asís Biomedica.
- Hawkins, P.A. y Temko, P. (2010). Best practice: Water medications and the Dosatron medicator. Proceedings of the 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Association of Swine Veterinarians. Omaha, Nebraska, 6<sup>th</sup>-9<sup>th</sup> March, AASV 2010. Pp: 227-232.
- Henry, S.C. y Apley, M. (1999). Therapeutics. En: Straw, B.E.; D'Allaire, S.; Mengeling, W.L.; Taylor, D.J. (ed.). *Diseases of swine*. 8<sup>th</sup> edition. (pp. 1155-1162), Ames, Iowa, USA. Iowa State University Press.
- Kinsley, KP. (2009). Practical medication tips - Developing and utilizing a treatment plan of attack. Proceedings of the 2009 Allen D. Leman Swine Conference. Saint Paul, Minnesota 19<sup>th</sup>-22<sup>nd</sup> september pag 84-86.
- Nouws, J.F. (1992). Pharmacokinetics in immature animals: a review. *J Anim Sci*. Nov; 70(11):3627-34. Review.
- Palermo-Neto, J. (2007). O problema do uso inadequado de antibióticos na produção de suínos. *Acta Scientiae Veterinariae*. 35 (Supl.): 1-8.
- Prescott. J. y Baggot, J. (1991) *Terapéutica Antimicrobiana Veterinaria*. (pp 414). Zaragoza, España. Editorial Acribia.
- Soraci A.L. (2011) Aportes al conocimiento de la terapia antibiótica racional en producción porcina. En: *Anales* 2011. SeDiCI: 428-447. Recuperado de: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/27829/Documento\\_completo.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/27829/Documento_completo.pdf?sequence=1)
- Strobel, M. (2009). Getting the dose right (Obstacles to achieving therapeutic success) Proceedings of the 2009 Allen D. Leman Swine Conference. Saint Paul, Minnesota 19<sup>th</sup>-22<sup>nd</sup> september, pp: 79-83.

- Toutain, P.L.; del Castillo, J.R. y Bousquet-A Melou (2002). El enfoque farmacocinético-farmacodinámico de un régimen de dosificación racional para los antibióticos. *Res Vet Sci.* 2002 Oct; 73 (2): 105 - 14.
- Toutain, P.L. ; Bousquet-Mélou A. y Martinez, M. (2007). AUC/MIC: a PK/PD index for antibiotics with a time dimension or simply a dimensionless scoring factor?. *J Antimicrob Chemother.* Dec;60(6):1185-8. Epub 2007 Oct 11.
- Waddell, JT. (2009). What is the right drug? Proceedings of the 2009 Allen D. Leman Swine Conference. Saint Paul, Minnesota 19<sup>th</sup>-22<sup>nd</sup> September, pp: 73-77.