

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA, VETERINARIA Y ZOOTECNIA



Estudio Comparativo de Clopidol, Dimetridazole, Tylan Sulfa, Mecadox, Rifocina y una Combinación de Clopidol-Neomicina y Clopidol Rifampicina en el Tratamiento de la Disenteria Porcina Experimental.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

YOLANDA ISABEL ROMERO LLORENTE

GUADALAJARA, JALISCO 1976

Con un profundo cariño y agradecimiento
a mis padres: Maggie y Ventura por el
apoyo que siempre me han brindado.



OFICINA DE
DIFUSION CIENTIFICA

A mis hermanos:

Carlos A.

Angel C.

Celmira y René

Tuty y Eva

Pee-Wee

A mis sobrinos

Con todo mi cariño para Manuel.

Al Dr. Rodolfo Barba López, con cariño
y agradecimiento por su valiosa ayuda y
consejos para la realización de esta -
tesis.

Con admiración, respeto y cariño al
Dr. Ramón Fernández De Cevallos,
fundador de nuestra querida Facultad
de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

Al Dr. Eneas W. Rendón, mi agradecimiento
por su colaboración desinteresada.

Para mi más querido amigo y maestro,
Dr. Javier Rivera Hernández.

A mis padrinos:
Dr. Abel Buenrostro y Sra.

Respetuosamente a todos mis maestros.

A mis compañeros de la 8a. Generación
y amigos:

Martha

Gustavo

José A.

Javier

Jorge

Luis

Ismael e Ileana

A mis amigos.

Al H. Jurado.

ESTUDIO COMPARATIVO DE CLOPIDOL,
DIMETRIDAZOLE, TYLAN SULFA, MECADOX, RIFOCINA
Y UNA COMBINACION DE CLOPIDOL-NEOMICINA Y CLOPIDOL
RIFAMPICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DISENTERIA
PORCINA EXPERIMENTAL.

C O N T E N I D O

- I. INTRODUCCION
- II. MATERIAL Y METODOS
- III. RESULTADOS
- IV. DISCUSION
- V. CONCLUSIONES
- VI. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

I N T R O D U C C I O N

La disentería porcina es una enfermedad contagiosa que fue descrita --- en Indiana en 1921 por Whiting, Doyle y Spray. Es conocida como diarrea --- mucosa hemorrágica y como disentería hemorrágica. Se diagnostica por sus --- signos clínicos que son: deshidratación, flancos hundidos, heces líquidas - sanguinolentas, a veces con ó sin presencia de moco, pérdida de peso y la -- muerte en algunos casos. A la necropsia presenta una severa inflamación del ciego, colon y recto. (33)

La enfermedad tiene distribución mundial. Causa grandes pérdidas econó - micas en la industria porcina, debido a la pérdida de ganancia de peso, las - cuarentenas, la repoblación de nuevos hatos, costo de tratamientos y muerte - de los animales. (12)

Se presenta en todas las razas de cerdos, en especial ataca a los cerdos mas jóvenes. La morbilidad es de un 80-90% y la mortalidad puede ser de un - 30%.

ETIOLOGIA:

La etiología de este padecimiento ha sido muy discutida. En 1947, ---- James y Doyle establecieron en que su agente etiológico era *Vibrio Coli* (3), Actualmente llamado *Campylobacter Coli*.

Autores franceses, Moulton y col. involucran a *Balantidium Coli* en la - etiología de esta enfermedad. Otros autores han relacionado a *Trichomonas - Suis*, Bacterias tales como *Clostridium Perfringens*, *Escherichia Coli*. (40).

En 1971, Taylor y Alexander en Cambridge, reportaron que *Treponema ---- Hyodisenteriae* es el agente etiológico de la disentería porcina (D. P.). -- Confirmado por Harris, Glock y Christensen en 1972, al establecer que una -- espiroqueta denominada *Treponema Hyodisenteriae* era, en los Estados Unidos, - el agente etiológico de la disentería porcina. (15).

Sin embargo, Harris y col. han reportado la existencia de *Treponema --- Hyodisenteriae* apatogeno. (19).

Meyer en 1975, ha concluído que la disentería porcina es realmente una infección sinérgica de *Treponema Hyodisenteriae* y la interacción de anaerobios obligados gram negativos (*bacteroides* y *fusobacterias*). (25)

TRATAMIENTO:

Desde que se descubrió la enfermedad se han utilizado una gran cantidad de drogas que han sido benéficos para el control de la disentería; solo que sus usos han sido por cortos períodos de tiempo ya que los microorganismos involucrados se vuelven resistentes a los agentes terapéuticos. Debido a -- ésto, los productores se ven tentados a incorporar los agentes terapéuticos como aditivo en el alimento y poner bajos niveles de éstos en el agua de bebida. A lo largo esto es contraproducente. (3). Por consiguiente, como resultado de la ineficiencia de los productos quimioterapéuticos para prevenir la recurrencia de la enfermedad se han desarrollado portadores asintomáticos.

Los tratamientos que hasta ahora se han utilizado han sido: arsenicales orgánicos como el ac. arsanílico y el arsanilato de sodio; los nitrofuranos: nitrofurazona y furazolidona; los nitroimidazoles como el dimetridazole, ronidazole y el ipronidazole; la carbasona; antibióticos macrólidos como la tiosina, antibióticos de amplio espectro como la gentamicina y la neomicina -- que también es del grupo de los oligoamino sacaridos y antibióticos de espectro reducido como la virginiamicina.

ARSENICALES:

Estos compuestos fueron de los primeros que se usaron para el tratamiento de la disentería porcina. Robinson en 1951, utilizó con éxito los siguientes compuestos: arsfenamina, sulfarsfenamina, acetylarsan y acertasona.

Estos compuestos se utilizaron por cortos períodos de tiempo debido a la dificultad para dosificar cada animal, por la acción irritante de los arsenicales trivalentes ó pentavalentes, y por el descubrimiento de otros agentes -- efectivos. (33)

Estos tipos de compuestos han sido utilizados ampliamente por muchos años seguidos, estos compuestos fueron muy efectivos al principio pero su efectividad ha disminuido recientemente aparentemente porque el organismo que causa la disentería porcina se ha vuelto resistente.

Esta resistencia probablemente se aceleró con el uso de los arsenicales como aditivo en la alimentación y/ó drogas para el tratamiento de la disentería porcina. (12).

Esta ineficacia de los arsenicales en el tratamiento de la disentería porcina ha llegado al grado de que Olson y Rodabaugh en 1976, encontraron un efecto negativo del arsanilato de sodio que provocaba una disentería porcina mas -- severa, explicándola de la siguiente manera:

- 1). El arsanilato de sodio irritaba directamente la mucosa del colon ó
- 2). El arsanilato de sodio alteraba la flora bacteriana del colon permiti--
tiendo así, que las espiroquetas, que aparentemente fueron resistentes
al arsanilato de sodio, proliferara. (28)

Es bien sabido tambien, que estas drogas son tóxicas y muestran efectos -- acumulativos.

La ceguera producida por el ácido arsanílico resulta generalmente de los - niveles terapéuticos usados por períodos largos, usualmente aún después del período descrito para el tratamiento. En otros animales, por error en la formu-- lación del alimento, la toma de agua restringida, ó ambas, han inducido a -- una intoxicación de ácido arsanílico.

Los cerdos se ven "eufóricos" cuando estan en su ambiente conocido, pero - al cambiarlos se muestran ariscos y no se dejan manejar. Otros signos clínicos de la intoxicación por el ácido arsanílico también incluye tortícolis y una ex-- trema dilatación de la pupila. (38).

NITROFURANOS

Los nitrofuranos tienen acción anti-bacterial, anti-infeccioso y anti-pro-- tozoario. Los derivados del furano afecta una gran variedad de microorganismos gram positivos y gram negativos. Son compuestos sintéticos. (21), actuan como bacteriostáticos en concentraciones de 1:100,000-1:200,000. Las concentraciones bactericidas son aproximadamente 2 veces la anterior. Su mecanismo antibacterial se desconoce pero se presume que el compuesto interfiere con el proceso enzimá-- tico esencial para el crecimiento bacteriano. Las bacterias desarrollan solo - una resistencia limitada a los derivados del furano y una resistencia cruzada - entre estos compuestos y sulfamidas ó con los antibióticos no ocurre.

Rue y Drenmann en 1958 reportaron que los nitrofuranos eran tratamientos efectivos para la disentería porcina y en 1961, Davis también reportó que los nitrofuranos eran efectivos.

Nitrofurazona (furacin) 15 grs/151.40 lts. de agua 4-7 días y furazolidona (furaxona) 1.814 - 2.721 kgs. por tonelada. de alimento. NF 256 de 1-2 -- grs./3.785 lts. de agua son algunos niveles recomendados. (33).

El uso de furazolidona es efectivo en el tratamiento de enteritis bacteriana y de la enteritis hemorrágica infecciosa del cerdo. (36).

NITROIMIDAZOLES

Los nitroimidazoles poseen actividad antiprotozoaria y antibacterial -- contra una gran cantidad de bacterias anaerobias incluyendo *treponema hyodisenteriae* y *campylobacter coli*. Dentro de este grupo se cuenta con dimetridazole, ronidazole e ipronidazole, éste último no ha sido aprobado aún para su uso en cerdos y está clasificada como una nueva droga en la investigación por la FDA en los Estados Unidos. (5).

Dimetridazole posee actividad antimicrobial in vitro con espiroquetas y contra los grupos de las bacterias invasoras secundarias, *balantidium coli* y *trichomonas spp.* (resultados no publicados). La actividad de este compuesto en la disentería porcina está asociada con la actividad antimicrobial.

Bechet y colaboradores en 1970, demostraron en pruebas de campo que para la profilaxis, la administración continua con dimetridazole en la alimentación a dosis de 4 - 6 mg./kg. de peso vivo era efectivo. Para el tratamiento, los cerdos infectados respondieron rápidamente a las dosis de 20 mg./kg. administrándola continuamente en el agua por 5 días.

La toxicidad de dimetridazole no era evidente clínicamente ó a la necropsia. (13).

Dimetridazole asociado generalmente con antibióticos y furanos (espiramicina/furazona) se usa en alimentos medicados, bajo prescripción, para el control ó tratamiento de la disentería porcina. (32).

Según Emerson 1975, se estableció que dimetridazole es bueno en el alimento y el agua, también en combinación con arsanilato de sodio. Es una buena -- combinación usado en el agua primordialmente. (9).

Olson y Rodabaugh en 1976, en una prueba llevada a cabo en comparación con otras 12 drogas, encontraron que las drogas mas eficaces fueron los nitroimidazoles: ronidazole, ipronidazole y dimetridazole, lincomicina-espectinomici na y carbadox.

Una alta concentración de nitroimidazoles en el agua era efectivo en prevenir la reincidencia de la diarrea después de que se suspendiera el medicamento. (29).

RONIDAZOLE (1-metil - 5 nitroimidazole - 2 yl) metil carbomato) administrado en el agua de bebida en niveles de 60 p.p.m. por 3 días era altamente efectiva eliminando los signos clínicos (Taylor 1974, Van Adrichem y col. 1973). Treponema - desaparecía dentro de las 48 hrs. después de iniciado el tratamiento.

El nivel óptimo de 60 p.p.m. también prevenía completamente la mortalidad y la reincidencia de la enfermedad.

En prevención de la disentería porcina se recomienda dar ronidazole a 30 p.p.m. por 14 días ó administrado continuamente demostró ser efectivo para la profilaxis de la disentería porcina producida en forma experimental. En pruebas llevadas a cabo en Bélgica, Escocia y en los Estados Unidos.

Ronidazole posee actividad antibacterial in vitro contra varios de los organismos probados: Treponema Hyodisenteriae, Compylobacter Coli, Clostridium Perfringes, Espherophurus Necrophurus, E. Coli, Salmonella Colera y Klebseilla spp. La mas sensitiva fue treponema hyodisenteriae y este hallazgo cuenta para su rápida desaparición de las heces de los cerdos. (30).

CARBADOX (MECADOX):

(metil 3 - (quixaliny1 - methilene) carbazote N¹, N⁴ dióxido) fue encontrado por Davis y col. en 1968, como efectivo para detener pérdidas. En dosis de 50 gr/ton. como profiláctico. Es un quimioterápico, antibacterial sintético. (31).

Mecadox (carbadox) fue autorizado en Francia en 1971, como aditivo en el alimento a dosis de 50 p.p.m. en animales hasta 60-70 kgs. de peso corporal. En la D.P. experimental y en condiciones de campo se probó mecadox lo cual se encontró que era efectivo para la prevención de la D.P. ó el control de éste. (32).

En 1972, Mecadox (Pfizer) fue probado por la oficina de administración de drogas y alimentos en los E.E.U.U. como un nuevo agente para el control de la D.P. (34).

Estudios en el laboratorio y en el campo han demostrado que mecadox es altamente efectivo para la disentería porcina inducida en forma experimental y en la adquirida en forma natural. (34).

En 4 pruebas que se llevaron a cabo en Ohio, Indiana, por Rainer y col. en 1973 con carbadox se notó mejoría en ganancia de peso entre cerdos tratados en períodos de recuperación en comparación con arsenicales. (31).

El compuesto también mejora significativamente la ganancia de peso y la eficiencia de cerdos en desarrollo.

En Francia, desde 1974 se estima que 2/3 de la producción total de los cerdos se alimentan con mecadox como promotor de crecimiento y prevención de la D.P. y de la colibacilosis. (32).

Emerson en 1975 citó que carbadox igual que otros agentes terapéuticos disminuye el problema de la disentería porcina.

Olson y Rodabaugh en 1976, en un estudio comparativo de varias drogas cita que carbadox prevenía la reincidencia de la disentería porcina en la mayoría de los casos después que se retiraba el medicamento. (29).

GENTAMICINA:

Es un antibiótico de amplio espectro que deriva de *Micromonospora púrpura*. Fue descrita por Weinstein y col. en 1962, y aislada, purificada por Rosselot y col. en 1964.

Consiste de tres componentes intimamente relacionados gentamicinas C₁, C₂, y C_{1a} con peso moleculares similares.

Es soluble en agua, estable en calor y una gran variedad de pH. Las soluciones no requieren refrigeración.

Los tres componentes de la gentamicina tiene actividad antimicrobial idénticas in vitro.

Los bacteroides, *E. Freudii*, strepp. (grupo A) *Pastereulla Multocida*, *moraxella herella* son sensitivas a la gentamicina.

La droga es bactericida en concentraciones 2 ó 3 veces más de aquella que se requiere para que sea bacteriostática, 10 ug./ml. ó menos en casos de *E. Coli*, *Klebseilla* y *aerobacter*.

La gentamicina no se absorbe a grado significativo en el tracto gastrointestinal. Se administra en forma oral, e intramuscular. (37).

Niveles significantes terapéuticos se quedan en el intestino. No se puede obtener niveles detectables en la sangre. No se observa toxicidad cuando se recomienda 12 veces la dosis (300 mg/gl.) por el doble del tiempo recomendado (6 días). (37).

En estudios realizados por Ensley en los Estados Unidos reporta que la dosis de gentamicina 25 mg/3.785 lts. de agua por 3 días consecutivos demostró que debe ser la dosis para la prevención y tratamiento de la enteritis en cerdos.

También demostró que en dosis de 50 mg/3.785 lts. de agua y una alimentación libre por 3 días, era un tratamiento eficaz.

Estos estudios clínicos han demostrado que la gentamicina es segura, es un tratamiento eficaz en la disentería porcina. (10).

Harris y col. en 1972 citan que el sulfato de gentamicina es un tratamiento eficaz para la disentería porcina inducida, cuando se administraba en dosis de 50 mg./3.785 lts. de agua.

Hubo remisión de los signos clínicos, previno muertes comparados a los controles no medicados. La ganancia de peso diaria fue significativamente mayor en los animales tratados con sulfato de gentamicina que aquellos con tilosina y de los animales infectados no tratados. (17).

NEOMICINA:

La neomicina es un antibiótico aminoglucosido, polibásico, soluble en agua, sustancia termo estable, es activo en soluciones alcalinas y de amplio espectro, también tóxico.

Se descubrió por primera vez por Waksman y Lechevalier en 1949 del suelo habitado de actinomicetos estreptomices fradie. La neomicina comercial es neomicina B con una mezcla añadida de neomicina C. Son compuestos isoméricos con propiedades y actividad antibacterial que son cualitativamente similar a la -- estreptomina. (37).

Tiene acción activa contra gram positivos y gram negativos incluyendo organismos que no responden a los quimioterapéuticos, como al strepp mitis, strepp. fecalis, staff. resistentes a la penicilina, proteus, coliformes. Es activo sobre el bacilo tuberculosis y espiroquetas. (6).

Las bacterias gram negativas son sensitivas a la neomicina excepto los -- bacteroides spp. y pseudomonas aeruginosa. Los bacilos gram positivos son resistentes relativamente. (37).

Se usa principalmente para aplicación tópica y oralmente para reprimir la flora bacteriana en el intestino, especialmente en la preparación pre-operativa del intestino. (11).

Se usa rara vez para que obre por el medio interno. Existe el riesgo de reacciones ototóxicas y nefrotóxicas a la neomicina. Por esta razón, el uso de la neomicina se ha limitado más o menos a terapia local y a infecciones del tubo digestivo, donde se absorbe poco. (11).

VIRGINIAMICINA:

Es un antibiótico compuesto producido por el estreptomicinae virginiae, fue aislado en Bélgica. Tiene dos compuestos principales que son: El factor M y el factor S. Es un bactericida más que un bacteriostático. Su actividad es selectiva (gram positivos). Exhibe la característica de la bacterio-pausa, (pierde habilidad reproductora, las bacterias). La virginiamicina inhibe la síntesis de las proteínas. Se usa como promotor de crecimiento en cerdos, pollos y terneros. Además a niveles adecuados de dosificación, controla la D.P.

La dosis de virginiamicina para la profilaxis de la D.P. va desde 27.5 - 55 p.p.m. en el alimento. Una dosis de 55 p.p.m. se recomienda para los períodos de stress. Una dosis de 27.5 p.p.m. se recomienda para alcanzar los 100 kgs. de peso hasta llegar al rastro.

La dosis de virginiamicina recomendada para el tratamiento de la D.P. es de 110 p.p.m. en el alimento durante dos semanas, seguido de 55 p.p.m. si la respuesta no ha sido excelente en cerdos que pesen menos de 35 kgs. ó 27.5 p.p.m. si la respuesta es excelente en cerdos que pesen más de 35 kgs. Virginiamicina tiene rápida acción aliviando los síntomas entre los 3 primeros días después de iniciar el tratamiento y reduce el índice de mortalidad. (27).

TILOSINA (TYLAN):

La tilosina es un antibiótico producido de la cepa de estreptomicinae fradie, su fórmula empírica es $C_{45}H_{77}O_{17}$ y su peso molecular es de 904.

La tilosina es ligeramente soluble en agua y es soluble en solventes orgánicos comunes, ejemplo: eter, ethanol y acetona. Es una base débil y forma sales solubles en el agua. La tilosina no es estable si el pH es menor que 4, y se forma un producto degradante, la discomisina.

El espectro antibacteriano de la tilosina incluye a los organismos gram positivos que son por lo general susceptibles al grupo de los antibióticos macrólidos. Esencialmente, la tilosina tiene acción bacteriostática. (39).

También tiene acción sobre algunos organismos gram negativos, espiroquetas, ciertos vibrios y PPLO. (36).

La absorción de la tilosina toma lugar principalmente en el intestino. Se ha demostrado una toxicidad aguda en cerdos. La LD₅₀ para la administración oral de tilosina se encontró que era mayor de 5gm./kg. La vía intramuscular - tuvo su LD₅₀ mayor de 1 gm./kg. Para usos terapéuticos la tilosina se administra intramuscular a niveles de 1-2 mg./4536 kgs. de peso corporal. (39).

Los organismos que se vuelven resistentes a la tilosina puede mostrar --- resistencia cruzada a la eritromicina.

La tilosina es un tratamiento eficaz para la disentería porcina en casos experimentales y naturales. Curtis en 1962 citó que era efectivo el tartrato de tilosina, fosfato de tilosina, tilosina en propylen glycol, en 48 horas, cesaba las heces líquidas y normalizaban al tercer día. (33).

Emerson en 1975, citó que "tilosina es efectiva pero no da un control completo." Si se añade a otra droga produce un resultado mejor. (9).

Olson y Rodabaugh en 1976, reportan que tilosina administrado en concentraciones de 44 mg./kg. en el alimento y de arsanilato de sodio a concentraciones de 99 mg./kg. en el alimento desde que se inicia a la exposición no eran efectivos en prevenir la D.P. Mientras consumían tilosina y arsanilato de sodio todos los animales expuestos medicados desarrollaron diarrea similar a aquellos animales expuestos no medicados y muchos de éstos murieron. En otras pruebas que hicieron con Lincomicina-Espectinomicina reportan mayores eficiencias alimenticias que en los animales no medicados ó aquellos alimentados con arsanilato de sodio ó tilosina. (28).

LINCOMICINA-ESPECTINOMICINA:

La lincomicina es un antibiótico, elaborado por un actinomiceto, streptomices Linconesis. Es un derivado del ácido amino trans L-4-N ácido propylhygrímico, atado a un derivado de una ectosa mas un átomo de azufre. Es soluble en agua y es ácido estable.

Este antibiótico es altamente activo contra la mayoría de los tipos de bacteroides y otros anaerobios. Es un bacteriostático para actinomices en concentraciones de 0.115 - 0.25 mg./ml. Inhiben micoplasma pero no es tan efectivo como la eritromicina.

Son resistentes los bacilos gram negativos.

Lincomicina se absorbe parcialmente y rápidamente del tracto gastro-intestinal. (37).

Handy en 1974, encontró que la combinación de lincomicina y espectinomicina 66 mg./lt. de agua era mas efectiva que el arsanilato de sodio para el tratamiento de la disentería porcina. Los parámetros de evaluación que se utilizaron en el tratamiento fueron: índice de sobrevivencia, días de diarrea disintéricas, le siones y ganancia de peso. También demostró que la espectinomicina sola no es tan efectiva como la combinación de ésta con lincomicina. (18).

Según Kunesch en 1976, el tratamiento más efectivo para controlar los síntomas de la disentería porcina y de prevenir la pérdida por muerte, eran aquellos tratamientos con lincomicina-espectinomicina ó de lincomicina solo. (22).

RIFAMPICINA (RIFADIN):

Es un derivado de la rifamicina B; químicamente es (3- (4 - metil piperazinyl-iminomethylidene) - rifamicina S V).

Es altamente activo contra cocos gram positivos como el estafilococos pyogenes (incluyendo penicilina G y cepas metillena resistentes). Bacilos gram -- positivos como el Bacilo antraxis y Clostridium spp son sensitivos (Sensi y col. en 1967; Kunin y col. 1969; Dans y col. en 1970).

Rifampicina tiene un alto grado de actividad contra los bacilos gram negativos comunes, como E. Coli, enterobacter, Klebsiella, Salmonella, proteus, shiguela y bacteroides spp. La mayoría de las cepas de los bacteroides spp se inhiben por 1.0 mcg./ml. (Leigh 1974) y los proteus spp también son moderamente susceptibles. (MIC 2.5 mcg/ml.).

Rifampicina se absorbe bien en el tracto gastro-intestinal. Se excreta en la orina, también una considerable proporción de la dosis administrada se elimina en la bilis, pero su excreción biliar es un poco mas lenta. (Sensi y col. en 1967). (21).

Hemos creído interesante ensayar con este antibiótico para el tratamiento de la disentería porcina en base a la gran actividad que tiene sobre bacteroides que son aceptados como microorganismos sinérgicos a treponema hyodisenteriae. Además, este antibiótico posee buena acción sobre salmonella, Klebsiella.

CLOPIDOL:

Clopidol (3.5 Dicloro - 2.6 - Dientnil - piridinol)es una droga con amplio espectro antiprotozoario, descubierta por Dow Chemical. Según Stock en 1967 la reporta como una droga anticoccidiana. (35).

Gutiérrez en 1974 encontró que actuaba en contra de *Ichthyophirus multifilii* en peces que es un protozoo ciliado de la familia Balandtiidae. (14).

En 1974 en la Universidad de Iowa se probó esta droga in vitro contra *Treponema hyodisenteriae* observándose actividad. (20).

Muñoz en 1976, demostró que el clopidol en el tratamiento de la disentería porcina a dosis de 250 y 375 p.p.m. previene la mortalidad por disentería porcina en un 100%. A dosis de 375 p.p.m. se obtuvo mejor conversión alimenticia (97.7%) y de ganancia de peso (87.22%) con relación al control no inoculado, ya que redujo la severidad de los síntomas.

Tiene buena acción profiláctica en la disentería porcina experimental. (26)

OBJETIVOS:

En base a los antecedentes descritos en nuestra introducción es objetivo fundamental de este trabajo evaluar diferentes dosis y combinaciones de Clopidol para el tratamiento de la disentería porcina experimental comparado con otros productos de amplio uso para esta enfermedad existentes en el mercado.

MATERIAL Y METODO

MATERIAL Y METODO

Este trabajo se llevó a cabo en una granja experimental, localizada en Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco. Para la prueba se utilizaron 40 cerdos híbridos de Yorkshire, Hampshire y Duroc; de 18 - 20 kgs. de peso que fluctuaban entre 7 - 9 semanas de edad. Ya que a esta edad los animales son mas susceptibles a la enfermedad según reporta Brandenburg y Wilson en 1974. (4).

Estos cerdos procedían de una granja libre de disentería porcina y estaban clinicamente sanos. Fueron alojados en corrales con piso de cemento; -- donde se hacia la limpieza a diario. Además, cada corral estuvo provista de un comedero y su bebedero automático. (1). A su arribo a el lugar de la --- prueba los cerdos fueron pesados e identificados con aretes. Se inmunizaron con una bacterina contra gérmenes respiratorios.

Previo a la inoculación de los cerdos éstos tuvieron un período de adaptación de 7 días con una alimentación y consumo de agua "ad libitum". El ali-
mento era una ración que estaba libre de antibióticos ó anti-microbianos. ---
(8).

Posteriormente, todos los cerdos fueron inoculados oralmente con 30 ml. de contenido colónico y raspado de mucosa de un cerdo clinicamente enfermo de disentería porcina.

Al inicio y al final de la prueba se pesaron los cerdos de la prueba A, para registrar la ganancia de peso y la conversión alimenticia. También se registró el peso del alimento consumido y el volúmen del agua medicada que se consumió por tratamiento.

PREPARACION DEL INOCULO:

El inocular se obtuvo de un cerdo donador afectado de D. P., proveniente de una granja comercial, sin antecedentes de tratamiento. El diagnóstico de

la D.P. se basó primordialmente en los signos clínicos y de las lesiones post-mortem. El cerdo fue negativo a salmonella por cultivo bacteriológico previo de las heces. (13).

Se sacrificó dicho cerdo por choque eléctrico y se procedió a recolectar en forma aséptica el colon y ciego colectando en el laboratorio el contenido del colon y el moco obtenido por el raspado de la mucosa.

Se homogenizó el material por licuado agregando 20% aproximadamente de agua destilada. Inmediatamente de preparado el inóculo fue administrado vía oral con pistola dosificadora a los cerdos de la prueba.

Los lechones se observaban diariamente para detectar la aparición de los enfermos. Estos enfermos se lotificaban en corrales separados con igual número de cerdos para proceder a administrar los tratamientos experimentales.

Cabe observar que de los 40 cerdos inculados 31 enfermaron; correspondiendo a un 77% y fueron refractarios 9 (23%). El período de incubación mínimo fue de 9 días enfermado en este lapso 12.90%, con un período de incubación de 15 días enfermaron 12.90% de los cerdos y tras un período de incubación de 15 a 40 días se enfermaron 74.10% de los animales.

PRUEBA A:

En el siguiente cuadro se da una descripción del diseño de esta prueba.

TRATAMIENTO	NO. DE CERDOS	PERIODO DE TRATAMIENTO
* Clopidol 1000 p.p.m. en el alimento	4	6 días
Clopidol 1500 p.p.m. en el alimento	4	6 días
**Entryl (Dimetridazole) 1 gr./lt. de agua	4	6 días
***Tylan Sulfa .75 gr./lt. de agua	4	6 días

* Dow Chemical Company.

** Rhodia Mexicana por Dimetridazole 40% activo.

*** Elanco

El método de evaluación utilizado en esta prueba es el descrito por Harris y Glock (1972) que consistieron en:

PARAMETROS DE EVALUACION:

Los tratamientos fueron evaluados en función de:

1. Supresión de los síntomas.
 - a.- Composición de las heces,
 - b.- Consistencia de las heces,
 - c.- Estado del animal.
2. Supervivencia.
3. Ganancia de peso diaria.
4. Conversión alimenticia. (16).

RESULTADOS DE LA PRUEBA A

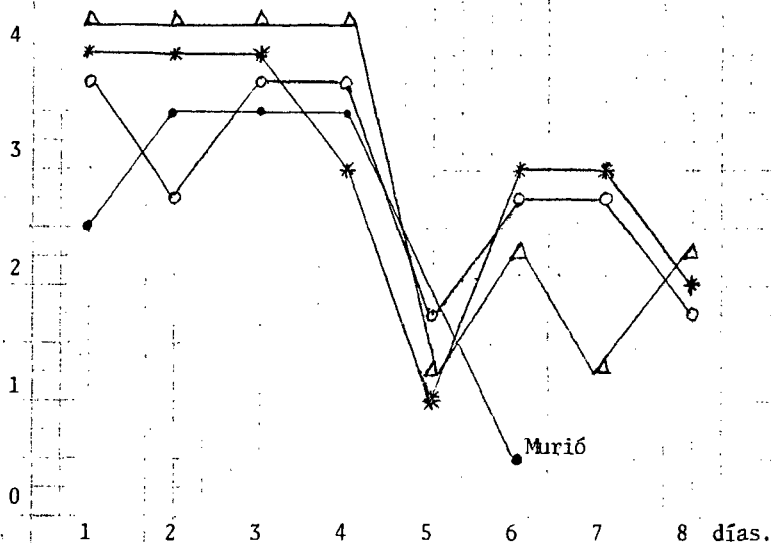
TRATAMIENTO	SUPRESION DE LOS SINTOMAS				Consumo de Droga Diaria	SUPER- VIVENCIA	GANANCIA DE PESO DIARIA	CONVERSION ALIMENTICIA
	Días/Diarrea Cerdo	% Control	Días con sangre	% Control				
* Clopidol 1000 p.p.m. en el alimento.	24	0%	18	25%	708 mgr.	75%	0.083 kgs.	8.5
* Clopidol 1500 p.p.m. en el alimento.	24	0%	21	12.5%	312.5mg.	100%	-	-
** Enteryl (Dimetridazo- le) 1gr/lt.en el agua	7	70.84%	6	75%	1 gr.	100%	1.017 kgs.	1.780
*** Tylan Sulfa '75 gr./lt. en el agua.	24	0%	16	33.34%	192 mg.	100%	0.114 kgs.	5.81

* Dow Chemical Company.

** Rhodia Mexicana - 40% activo.

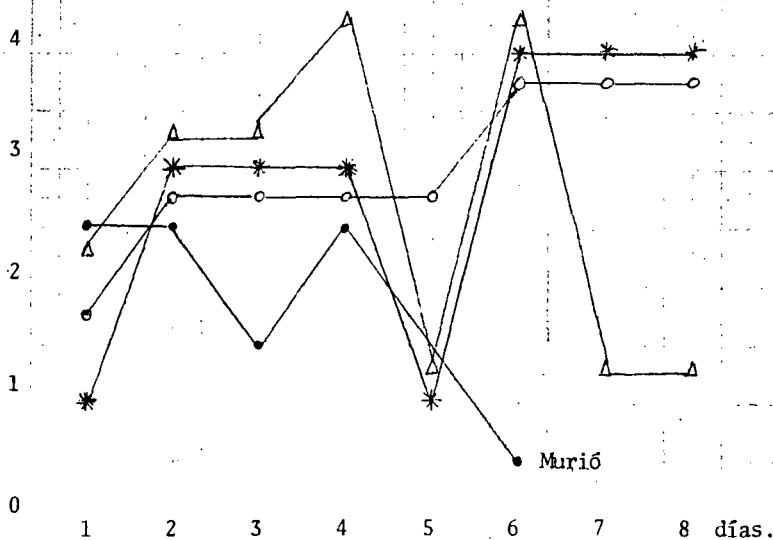
*** Elanco

Consistencia de las heces:



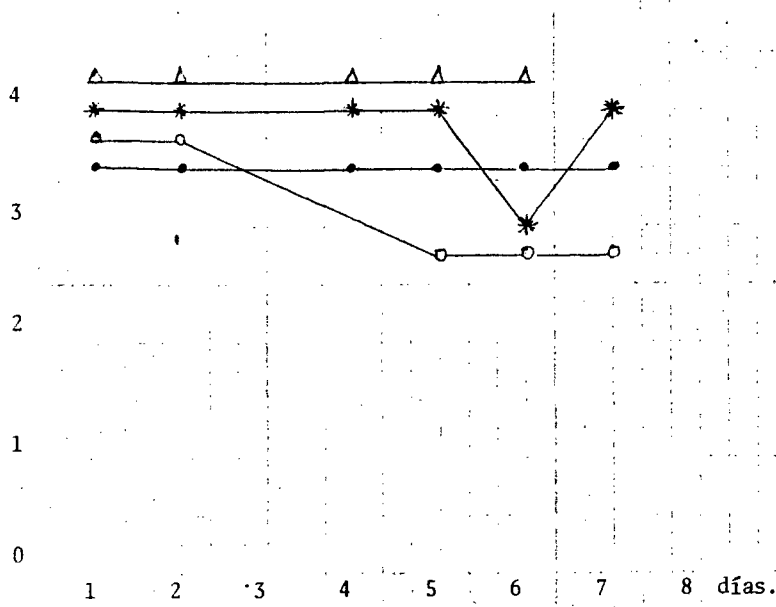
- 1.- normal
- 2.- blandas
- 3.- semi-líquidas
- 4.- líquidas

Composición de las heces:



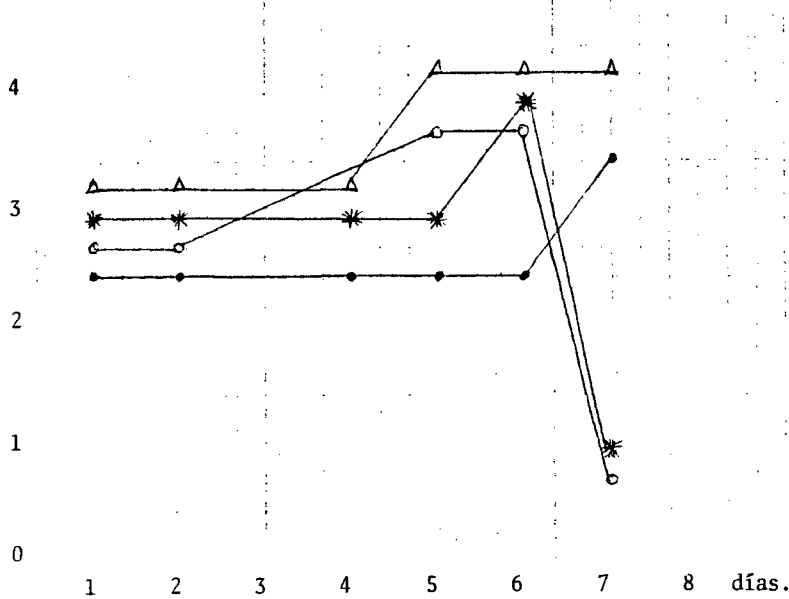
- 1.- normal
- 2.- sangre
- 3.- sangre y moco
- 4.- moco

Consistencia de las heces:



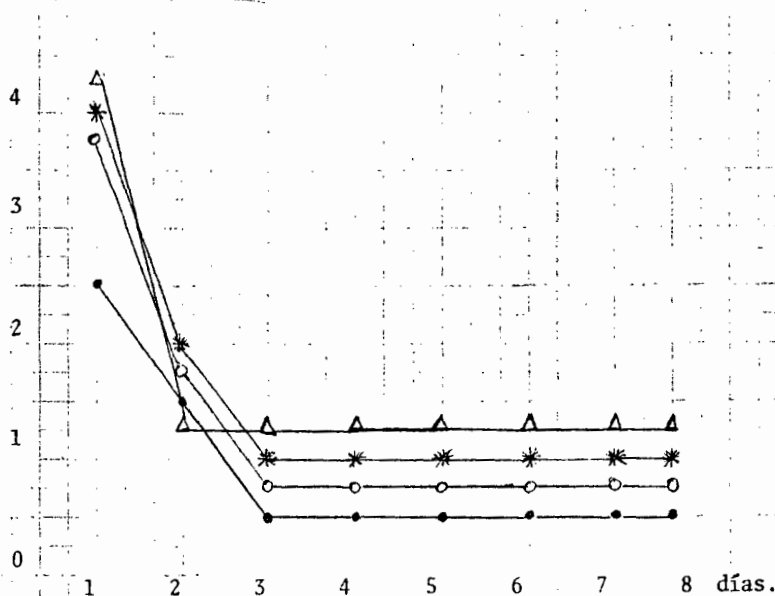
- 1.- Normal
- 2.- blandas
- 3.- semi-líquidas
- 4.- líquidas

Composición de las heces:



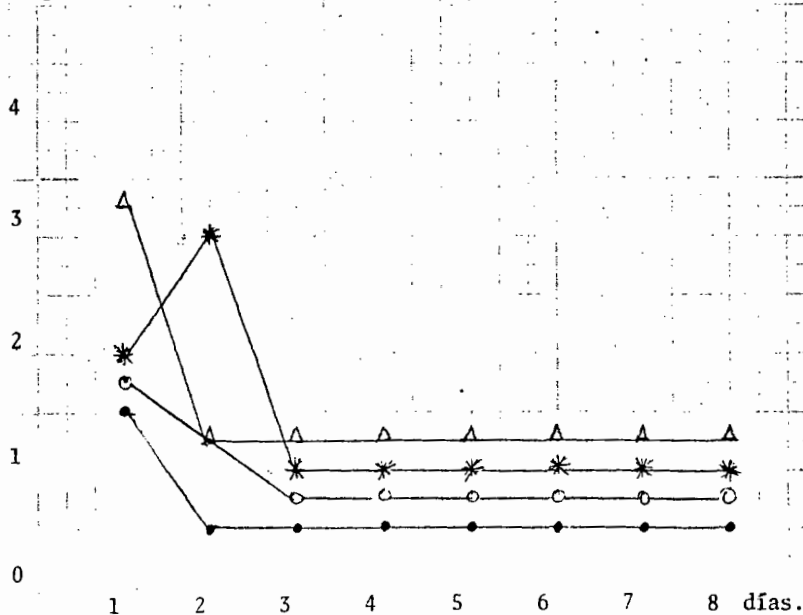
- 1.- Normal
- 2.- Sangre
- 3.- Sangre y moco
- 4.- moco

Consistencia de las heces:



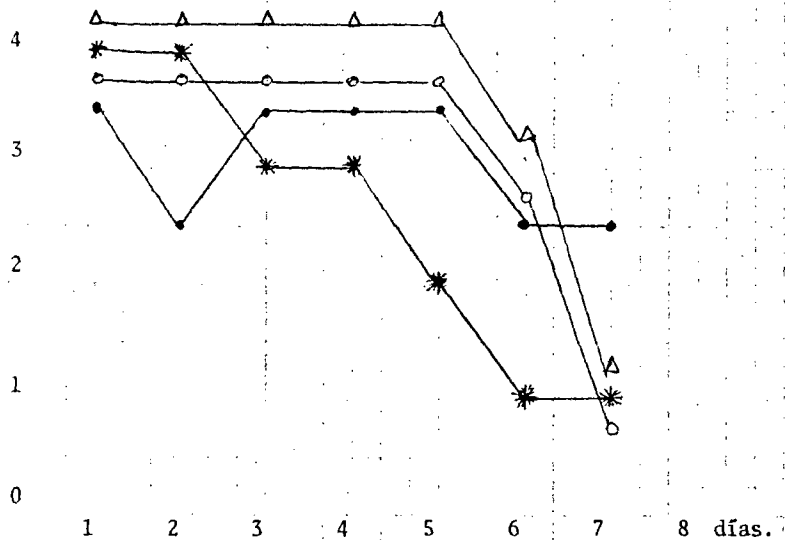
- 1.- Normal
- 2.- blandas
- 3.- semi-líquidas
- 4.- líquidas

Composición de las heces:



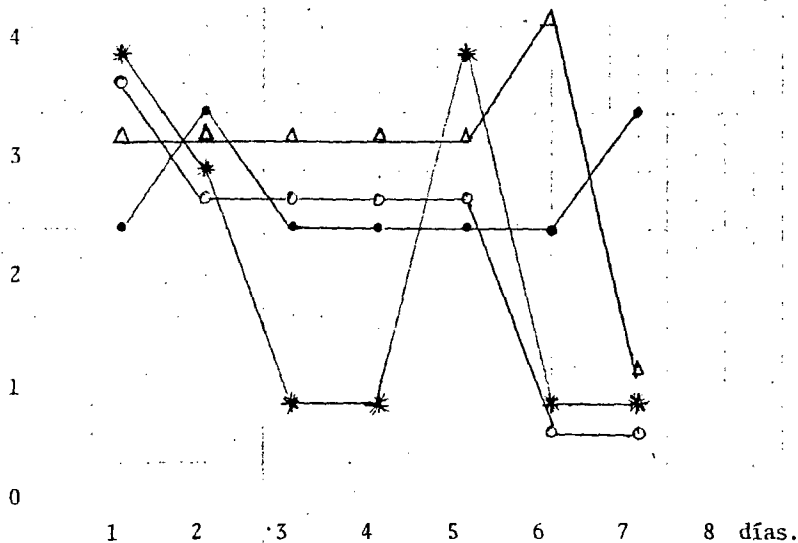
- 1.- Normal
- 2.- Sangre
- 3.- Sangre y moco
- 4.- Moco

Consistencia de las heces:



- 1.- Normal
- 2.- blandas
- 3.- semi-líquidas
- 4.- líquidas

Composición de las heces:



- 1.- normal
- 2.- sangre
- 3.- sangre y moco
- 4.- moco

PRUEBA B:

Dado que clopidol tiene acción sobre treponema hyodisenteriae; no así - contra bacteroides y fusobacterias, los cuales son fuertemente sinérgicos a treponema hyodisenteriae para desencadenar la infección, diseñamos esta prueba, asociando clopidol mas antibióticos activos contra estos géneros bacterianos, a fin de observar posibles efectos terapéuticos sinérgicos ó potenciados.

PRUEBA B:

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	NO. DE CERDOS	PERIODO DE TRATAMIENTO
*Rifampicina/ Clopidol. oral 50 mg./2grs.	cada 24 hrs.	4	4 días
*Rifamicina I.M. 250 mgr.	cada 24 hrs.	3	4 días
Clopidol/Neomicina. oral 2 grs.7 120 mgr.	cada 24 hrs.	5	4 días
**Neomicina oral 120 mgr.	cada 24 hrs.	4	4 días

* Lepetit

** Upjohn Co. - Utilizado como sulfato de neomicina.

FORMULACION DE LOS TRATAMIENTOS:

La mezcla de Rifampicina/Clopidol fue formulado con carboxi-metil-celulosa y polivinil pirrolidona a efecto de lograr liberación lenta de los fármacos y - obtener mayor difusión de los mismos en las zona afectadas del intestino. (7)(23)

Igual procedimiento se siguió para la mezcla clopidol-neomicina, y neomicina y rifamicina solos.

PARAMETROS DE EVALUACION:

Los parámetros de evaluación de estos tratamientos fueron:

- 1.- Supresión de los síntomas
 - a.- composición de las heces,
 - b.- consistencia de las heces,
 - c.- estado del animal.
- 2.- Supervivencia

La evaluación se llevó a cabo por el método de Anderson (1976), que es mas preciso que el método propuesto por Harris y Glock ya que nos expresa valores numéricos en la evaluación.

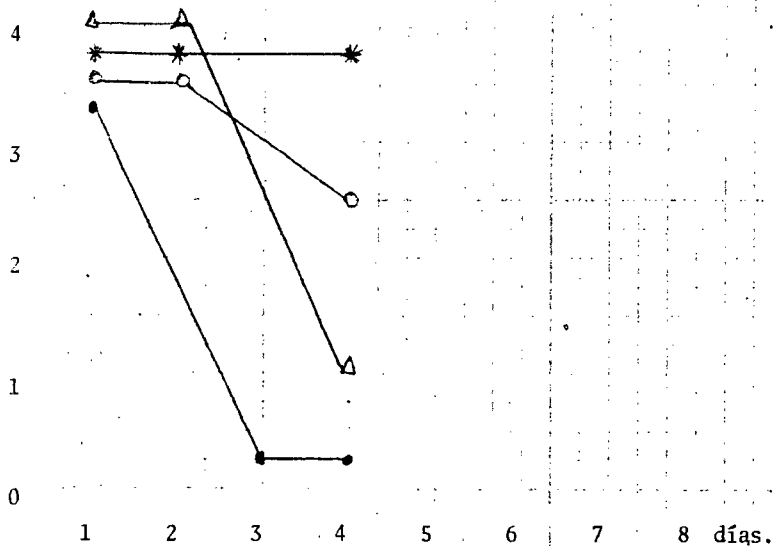
Cada uno de los cerdos de los tratamientos fueron observados una vez al día para determinar el número de cerdos con diarrea con ó sin sangre.

La suma de los valores diarios dividido entre el total de días/cerdo por tratamiento multiplicado por 100 da el porcentaje de diarrea con ó sin sangre. (2). De tal manera que los tratamientos fueron evaluados numericamente en función del control expresado en porcentaje sobre los síntomas. (24).

RESULTADOS DE LA PRUEBA B

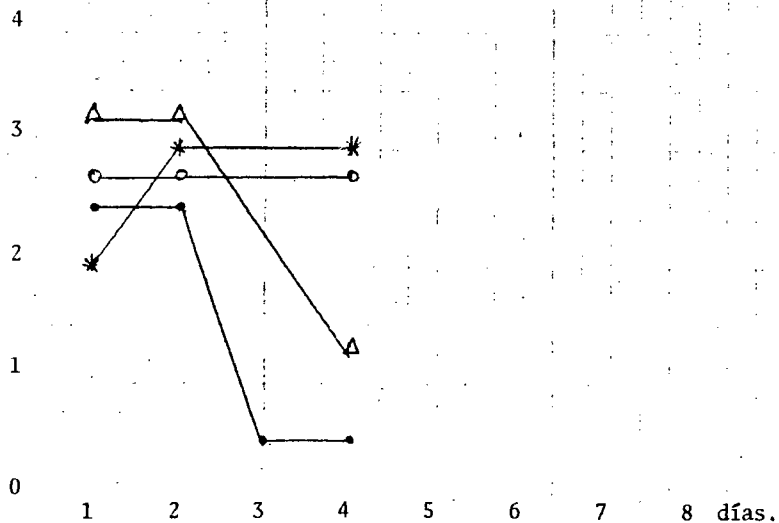
TRATAMIENTO	SUPRESION DE LOS SINTOMAS				SUPERVIVENCIA
	Días/diarrea Cerdo	% de Control	Días de Sangre	% de Control	
Rifampicina + Clo- pidol - oral (50 - mg. + 2 grs.)	12	25%	13	18.75%	100%
Rifamicina I.M. 250 mgr.	11	8.34%	12	0%	100%
Clopidol + Neomici- na - oral (2 gr. + 120 mgr.)	15	25%	10	50%	100%
Neomicina - oral 120 mgr.	11	31.25%	8	50%	100%

Consistencia de las heces:



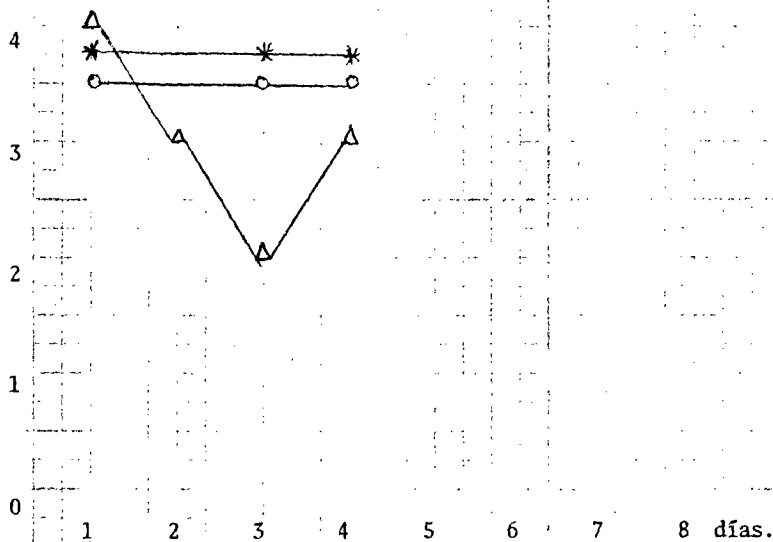
- 1.- normal
- 2.- blandas
- 3.- semi-líquidas
- 4.- líquidas

Composición de las heces:



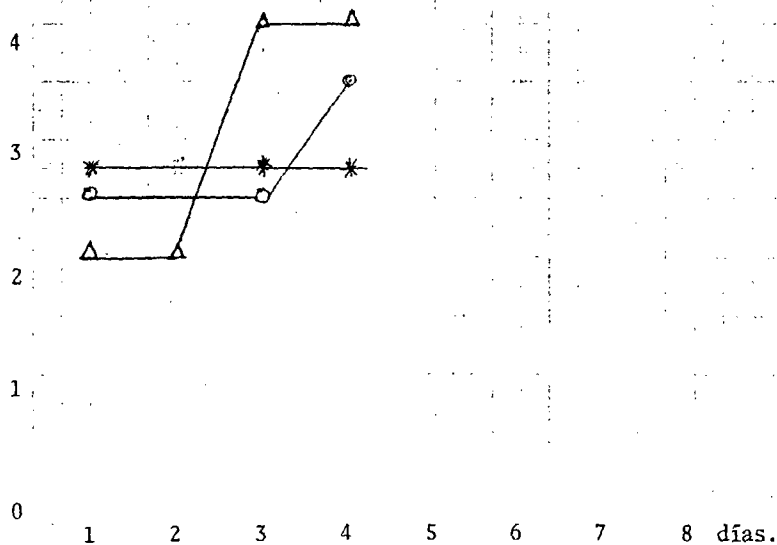
- 1.- normal
- 2.- sangre
- 3.- sangre y moco
- 4.- moco

Consistencia de las heces:



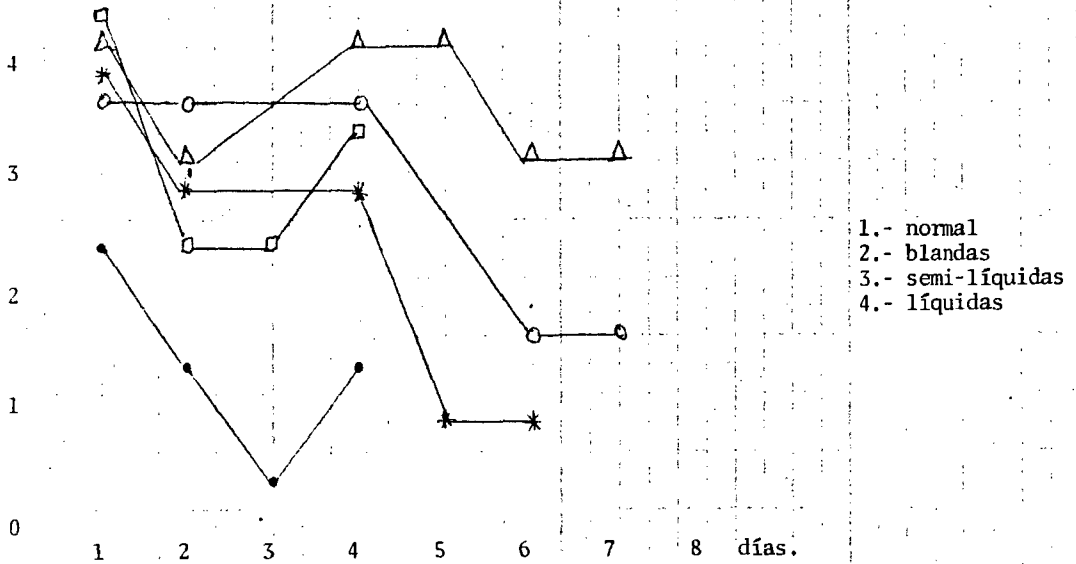
- 1.- normal
- 2.- blandas
- 3.- semi-líquidas
- 4.- líquidas

Composición de las heces:

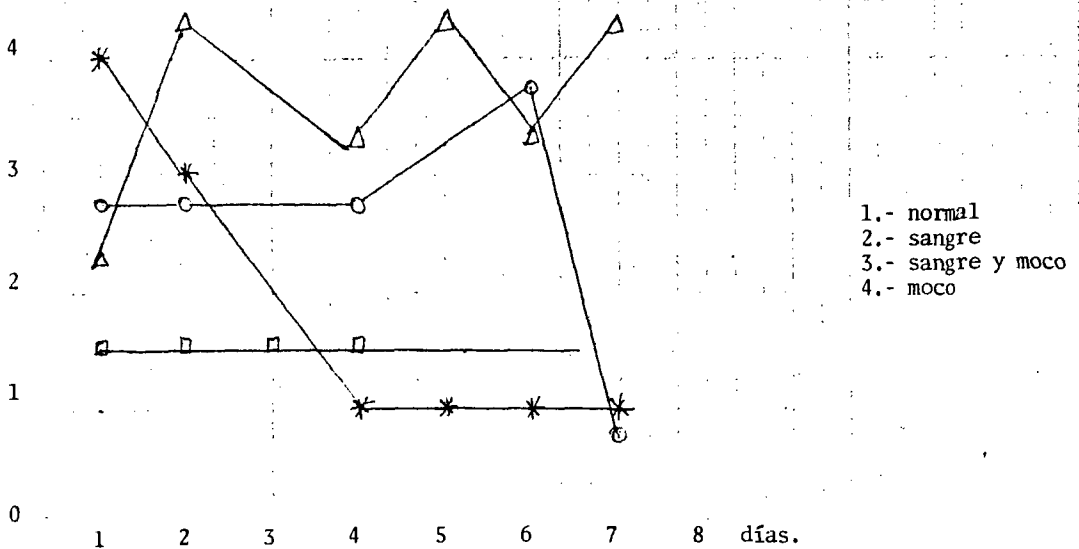


- 1.- normal
- 2.- sangre
- 3.- sangre y moco
- 4.- moco

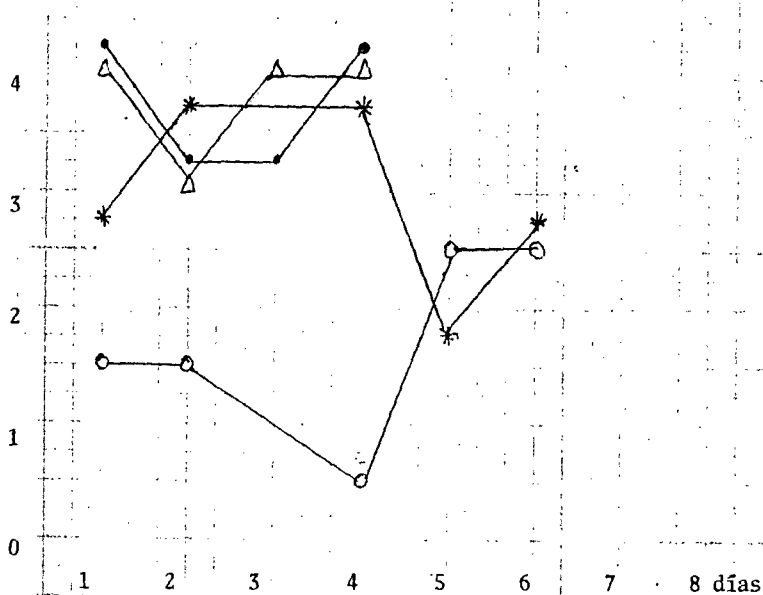
Consistencia de las heces:



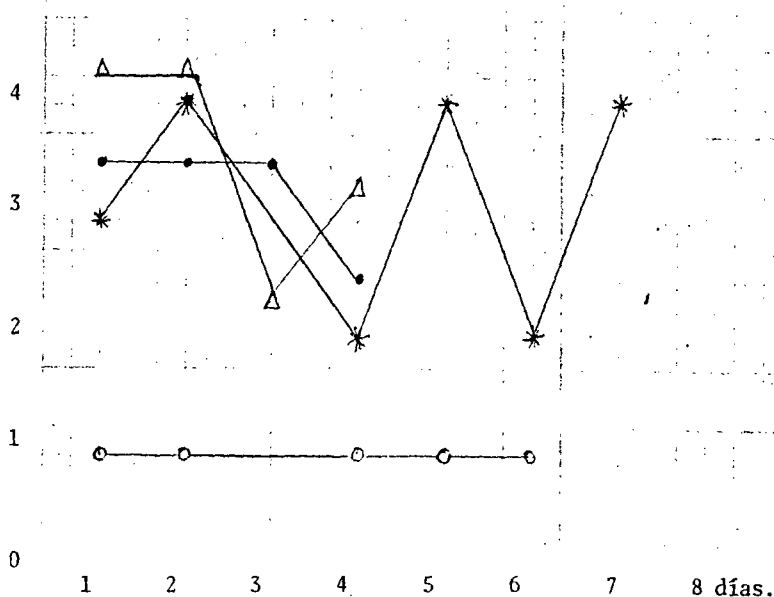
Composición de las heces:



Consistencia de las heces:



Composición de las heces:

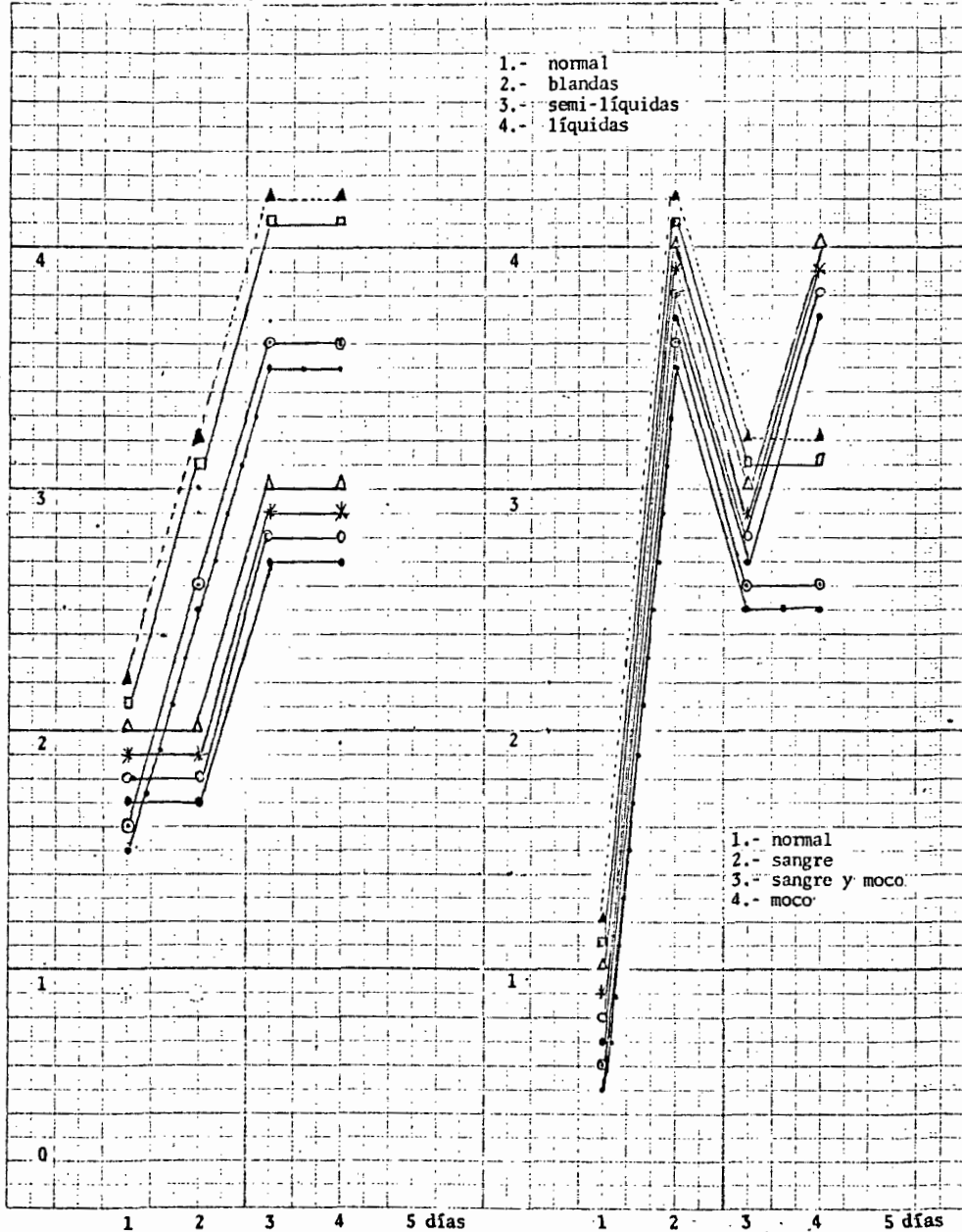


Consistencia de las heces:

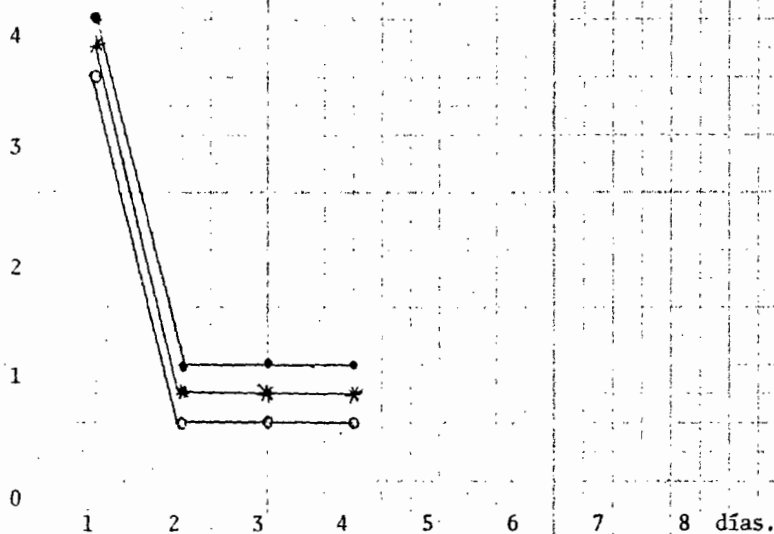
Composición de las heces:

- 1.- normal
- 2.- blandas
- 3.- semi-líquidas
- 4.- líquidas

- 1.- normal
- 2.- sangre
- 3.- sangre y moco
- 4.- moco

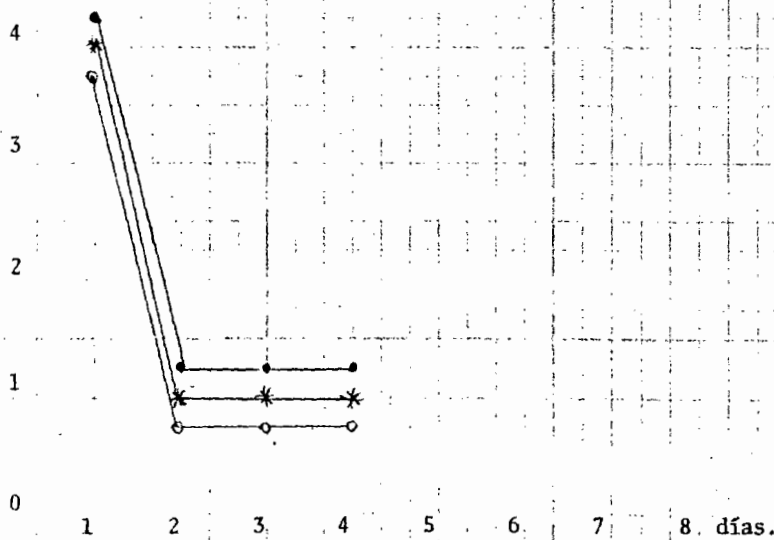


Consistencia de las heces:



- 1.- normal
- 2.- blandas
- 3.- semi-líquidas
- 4.- líquidas

Composición de las heces:



- 1.- normal
- 2.- sangre
- 3.- sangre y mocos
- 4.- mocos

DISCUSSION

DISCUSION

PRUEBA A:

El tratamiento de clopidol a 1000 p.p.m. fue ligeramente mejor que el tratamiento de clopidol a 1500 p.p.m. Por lo que podría pensarse que no existió relación dosis-efecto. Sin embargo, el hecho de que los cerdos tratados con clopidol a 1000 p.p.m. hayan ganado peso y los tratados con clopidol a 1500 p.p.m. hayan perdido peso puede estar relacionado con el consumo real del medicamento.

En el primer caso los cerdos recibieron 708 mg. (31.73 mg./kg. peso vivo) en promedio diario de clopidol en el volumen del alimento consumido que fue de .708 kgs. diario promedio. Y los cerdos tratados con 1500 p.p.m. de clopidol tan solo recibieron un promedio de 375 mg. (11.93 mg./kg. peso vivo) de la droga diariamente con un promedio de consumo diario de .250 kgs. por cerdo.

Es importante señalar que en los animales enfermos de D.P. el consumo de alimento se encuentra sumamente deprimido (siendo en nuestro caso 45% y 89% respectivamente) y por lo tanto los tratamientos adicionales al alimento resultan de poca utilidad.

De cualquier forma consideramos que ambos niveles no son eficaces para el tratamiento de la infección.

DIMETRIDAZOLE

Los cerdos tratados con dimetridazole en el agua de bebida consumieron un promedio de 2.5 lts./cerdo/día de agua medicada. Lo que hace que su dosis diaria fuera de 1000 mgr. por cerdo.

Dimetridazole fue la droga mas efectiva en esta prueba ya que tuvo un control de diarrea de 70.84% y un control de días con sangre de 75%. Estos resultados concuerdan con Lee,Olson y Rodabaugh, (1976), quienes llegan a la conclusión de que los nitroimidazoles son las drogas más eficaces para el tratamiento de la disentería porcina.. (24).

Cabe señalar, sin embargo que en nuestro trabajo nosotros observamos que los cerdos tratados con dimetridazole una vez que se suspendió la medicación-tuvieron recaídas mostrando diarrea sanguinolenta.

Esto puede ser debido a que:

1. La dosis empleada en esta prueba y durante este lapso de tiempo no fue suficiente para "esterilizar" los cerdos de los agentes etiológicos de la infección. Este criterio está soportado por el hecho de que los cerdos estaban relativamente aislados de toda fuente de re-infección y permanecieron en el mismo corral donde fueron tratados. Lo que nos sugiere que la recidiva fue endógena.
- 2.- De acuerdo con los hallazgos de Olson y Rodabaugh (1976), comprobaron que existe una relación inversa proporcional entre la eficacia de una droga y la inmunidad resultante después del tratamiento. Ya que esta inmunidad está relacionada directamente con los días diarrea-sangre que presentan los cerdos. (28) (29).

TYLAN SULFA:

Para el tratamiento de este grupo empleamos tylan sulfa que contiene 16.6% de tartrato de tilosina y 50% de sulfatiazol sódico. La dosis de tilosina que recibieron los cerdos fue de 125 mgr./lts. y 375 mgr./lts. de sulfatiazol sódico. El consumo promedio de agua por cerdo diario fue de 1.541 lt. lo que representa 192 mgr. de tilosina (6.14 mg./kg. peso vivo) y 577 mgr. de sulfatiazol

sólido (18.06 mgr./Kg. peso vivo).

Durante el desarrollo del experimento observamos que los cerdos ofrecían resistencia al ingerir esta agua medicada y pensamos que ésto está relacionado a una baja palatabilidad del producto ya que comparado con el grupo tratado con dimetridazole consumieron 61.6% menos de agua.

El tratamiento con tytan sulfa fue totalmente ineficáz en suprimir la sintomatología durante el período de prueba.

Al final este mismo grupo de cerdos fueron inyectados intra-muscular con tilosina a dosis de 10 mg./kg. cada 24 hrs. por 2 días sin observar resultados satisfactorios. Esto nos hace pensar que los gérmenes involucrados en la infección, tenían un alto grado de resistencia.

Esta resistencia del agente etiológico de disentería a tilosina ha sido reportado por Olson, Rodabaugh. (28) (29). Y en nuestro medio se observan frecuentemente resultados poco satisfactorios de tilosina en el tratamiento de la disentería porcina en el campo.

PRUEBA B:

En nuestra discusión de la prueba A se hizo la observación de que la cantidad de clopidol recibida por cerdo era baja e insuficiente para controlar la enfermedad; y que ésta estaba relacionada con el subconsumo de alimento que presentan los cerdos enfermos. Sin embargo, comprobamos en esta prueba B que aún en administraciones orales altas de clopidol (2 grs. c/24 hrs.66.6mg.kg. de peso vivo) el tratamiento no era eficaz para suprimir la sintomatología.

Tampoco se logró ningún efecto aditivo potenciado de la mezcla de clopidol-rifampicina como era de esperarse.

También comprobamos que la administración I.M. de Rifamicina a la dosis empleada no era eficaz para el tratamiento de la disentería porcina. A pesar de su buena actividad contra bacteroides spp.

El tratamiento con neomicina oral redujo ligeramente la presencia de sangre. Sin embargo, no fue capaz de controlar adecuadamente la diarrea y no se observaron efectos aditivos ni potenciados de la combinación Neomicina - Clopidol.

PRUEBA C

Dimetridazole en dosis de 600 mgr. como toma única disuelta en 20 ml. de agua tal como lo recomienda el fabricante para tratamiento individual diario, no fue tan efectivo para el tratamiento de la disentería porcina como el tratamiento continuo en el agua de bebida de la prueba A. Esto pensamos puede ser debido a:

1. Que en este caso se trataba de enfermos crónicos.
2. En esta forma los cerdos recibieron un 30% menos de dimetridazole que los tratados en el agua de bebida en forma continuada.
- 3.- La preparación se precipitaba y además era poco palatable, por lo que posiblemente algo de medicamento se perdía durante la administración.
- 4.- Por otro lado los niveles de droga presente en el tracto intestinal deben ser muy altos al principio de la toma y desaparecer un tiempo después lo que daría lugar a la proliferación del agente etiológico. Cuando los cerdos son tratados en el agua de bebida la droga esta presente en el tracto intestinal en forma sostenida y resulta mas eficaz.

Mecadox pasta (Pfizer) fue un tratamiento muy efectivo ya que a pesar de que se empleó en cerdos con disentería porcina crónica los síntomas desaparecieron totalmente 24 hrs. después de iniciado el tratamiento.

Nuestros resultados concuerdan con Rainer y col. quienes demostraron que carbadox es un producto a elección para el tratamiento de la disentería porcina de campo y la inducida experimentalmente. (31).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- El mejor tratamiento para el control de la infección aguda fue dimetridazole en dosis de 400 mg./lt. en el agua de bebida.
- 2.- Clopidol a los niveles de 1000 p.p.m. y 1500 p.p.m. incorporado en el alimento no tuvieron acción terapéutica adecuada en la D.P. aguda.
- 3.- Tylan Sulfa administrado en el agua de bebida no fue eficaz en el tratamiento de la D.P. aguda. Se observaron problemas de poca palatabilidad de este producto.
- 4.- Tilosina inyectable administrado a 10 mg./kg. no fue eficaz en el tratamiento de la D.P. crónica.
- 5.- Rifamicina 250 mg. cada 24 hrs. administrado intramuscular no tuvo acción terapéutica en la D.P. experimental.
- 6.- Neomicina por vía oral a la dosis de 120 mg.solo fue capaz de reducir los días con sangre pero su actividad fue pobre en suprimir los días/diarrea.
- 7.- No se observaron efectos aditivos ó potenciadores de las combinaciones de Rifampicina-Clopidol y Clopidol-Neomicina.
- 8.- Dimetridazole en dosis concentradas para toma individual no fue tan efectiva como dimetridazole en el agua de bebida para el tratamiento de la D.P.
- 9.- Mecadox fue un droga muy efectiva en el tratamiento de la D.P. crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Anderson - 1973.
Prevention and Treatment of Swine Dysentery with Dimetridazole.
American Journal of Veterinary Research, vol. 34, no. 9.
Sept. 1973
- 2.- Anderson - 1976.
Efficacy of Pristinomycin Against Swine Dysentery
I.P.V.S. Congress L-23, June 1976.
- 3.- Byerly, Charles-1972
Swine Dysentery
Cooperative Extension Service
College of Veterinary Medicine
University of Illinois
pag. 16
- 4.- Brandenburg and Wilson - 1974.
Swine Dysentery Control - The Effectos of Virginiamycine on the Experimentally Produced Diseases.
Canadian Veterinary Journal, Vol. 15, No. 3
March 1974, pag. 88
- 5.- Brandt - 1976.
The Therapeutic Utility of Ipronidazole in Swine Dysentery.
I.P.V.S. Congress, L-27, June 1976.
- 6.- Cutling's Handbook of Pharmacology, 5th Edition
Pag. 32, 33, 34
- 7.- Drug Design - 1973
Edited by E. J. Ariens
pags. 44-45, Vol. IV
- 8.- De Geeter, Davis, Genz - 1976.
Effects of Lincomycin on Swine Dysentery.
Journal of Animal Science, Vol. 42, no. 6
pags. 1381 -1383

- 9.- Emerson - 1975.
Dysentery Warning to Feeder Pig Buyers Urged
Edited by Neal Black
National Hog Farms, Nov. 1975.
10. Ensley, L. E. - 1976
Gentamycin for the Treatment and Prevention of Swine Enteritis, Colibacillosis and Dysentery.
I.P.V.S. Congress B-13, June 1976.
11. Farmacología y Terapéutica Veterinaria
L. Meyer Jones
1° Edición en Español.
pags. 253-254
12. Glock - 1972
The Current Status of Swine Dysentery.
Feedstuffs, August 31, 1972.
Pags. 32-34.
13. Griffin - 1972
Therapeutic and Prophylactic Activity of Dimetridazole against Experimentally Transmitted Swine Dysentery.
The Veterinary Record, vol. 91, no. 15
October 1975, pags. 349-350.
- 14.- Gutiérrez - 1974
Contribución al tratamiento de la Ichthyophthiriasis en Peces, Tesis Profesional.
U. de G. E.M.V.Z.
pag. 1-86, 1974.
- 15.- Harris, Glock and Christensen - 1972
Swine Dysentery, I.- Formulation of Pigs with *Treponema Hyodysenteriae* (New Species) and Reproduction of the Disease
Veterinary Medicine. Small Animal Clinician
vol. 67, pags. 61-68.
- 16.- Harris y Glock - 1972
Swine Dysentery
Journal of American Veterinary Medical Association
vol. 160, no. 4
Feb. 15, 1972.

- 17.- Harris, Dale, Ross - 1972.
Efficacy of Gentamycin Sulfate for the Treatment of Swine Dysentery
Dec. 1, 1972, pag. 319
J. A. V. M. A. vol. 161, no. 11.
- 18.- Handy - 1974
Therapeutic Effects of Lincomycin-Spectinomycin water medication on
Swine Dysentery.
Can. Journal Comp. Med. vol. 38.
Jan. 1974.
- 19.- Harris, Kinyon and Glock - 1976.
Diagnosis of Swine Dysentery by Culture.
Feedstuffs, March 8.
- 20.- Iowa State University Record - 1974.
In vitro Sensitivities of Treponema Hyodysenteriae to Various Dow Drugs.
12-9-74.
- 21.- Kucers and Bernett - 1975.
The Use of Antibiotics
Second Edition.
- 22.- Kunest - 1976.
Lincomycin and Spectinomycin in the Treatment of Natural Infections of
Salmonella and Treponema Hyodysenteriae.
I.P.V.S. Congress M-5, June 1976.
- 23.- Lewis' Pharmacology - 1971
Revised by James Crossland
Fourth Edition
pags. 492-867.
24. Lee, Olson and Rodabaugh - 1976.
Influence of Medications on Development of Serum Antibody to Swine Dysentery
as Detected with Indirect Fluorescent antibody Method
Am. Journal of Vet. Res. vol. 37, no. 10
October 1976.

- 25.- Meyer - 1976
Trials Support New Theory for Swine Dysentery Cause
Edited by J. D. Kendall.
Feedstuffs, June 28, 1976
page. 51
- 26.- Muñoz, Cañez - 1976.
3,5 Dicloro - 2,6 - Dimetril - 4 Piridinol En el tratamiento de la
Disentería Porcina.
Tesis Profesional , U. de G.
- 27.- Manual de Virginiamicina
Comunicación Interna
Dow Chemical Co.
- 28.- Olson and Rodabaugh - 1976.
Prevention of Swine Dysentery with a combination of Lincomycin-Spectinomycin
and Resistance of Swine Dysentery to Tylosin and Sodium Arsanilate.
Am. Journal Vet. Res. vol, 37,no. 7
July 1976.
- 29.- Olson and Rodabaugh - 1976.
Comparisons of Various Drugs and Treatment of Swine Dysentery.
I.P.V.S. Congress L-20, June 1976.
- 30.- Olson and Rodabaugh - 1976.
Ronidazole in High Concentrations in Drinking Water for Treatment and Pre-
vention of Diarrhea in Swine Dysentery.
Am. J. of Vet. Res. vol, 37, no. 7
pags. 757-761.
- 31.- Rainer, Chalquest, Babcock - 1973.
Therapeutic Efficacy of Carbadox in field outbreaks of Swine Dysentery
Vet. Med./small animal Clinician
March 1973, /272.
- 32.- Raynaud - 1976.
Swine Dysentery, Experimental and Natural Diseases in France-Its Evolution
in the last few Years
I.P.V.S. Congress L-10, June 1976.

- 33.- Sorensen - 1970.
Disease of Swine
Third Edition
Edited by Howard Dunne
Pags. 486-491.
- 34.- Shively, Crawford, Williams and Babcock - 1976.
Efficacy of Mecadox for the Prevention of Induced Swine Dysentery Following
Repeated Feeding of Subprophylactic Levels of the Drug.
I.P.V.S. Congress L-22, June 1976.
- 35.- Stock, B. et. al. 1967.
El Coccidiostato Coyden para el Control de la Coccidiosis en Pollos.
Poultry Science, vol. XLV 1, marzo 1967.
- 36.- The Merck Veterinary Manual - 1967
Third Edition
Editorial Board.
- 37.- The Pharmacological Basis of Therapeutics - 1970
Fourth Edition
Edited by Louis S. Goodman and Alfred Gilman.
- 38.- Witzel, Smith, Beerwinkle, Johnson - 1976.
Arsanilic acid Induced Blindness in Swine;
Electroretinographic and Visually Evoked Responses
Am. J. Vet. Res., vol. 37, no. 5
May 1976
- 39.- Veterinary Pharmacology and Therapeutics
3rd. Edition
L. Meyer Jones
Am. Vet. Med. Ass.
pags. 547-548
- 40.- Vaissaire, J. y Col.
Contribución al estudio de la Enteritis Hemorrágica del Cerdo.
Laboratorio Veterinario Sanders
pag. 8-9