



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EFICACIA COMPARATIVA DE CAMPO DE  
DOS FLUOROQUINOLONAS PARA EL  
TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD  
RESPIRATORIA CRONICA COMPLICADA  
(ERCC) EN POLLO DE ENGORDA

T E S I S

Que para obtener el Título de  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

p r e s e n t a:

MARGARITA AUREA ARREGUIN NAVA

Asesores: M. V. Z. Héctor Sumano López  
M. V. Z. Luis Ocampo Camberos  
M. V. Z. Graciela Tapia Pérez



MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE 1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

### **PAGINA**

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>2</b>
<b>OBJETIVO E HIPOTESIS.....</b>	<b>8</b>
<b>MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>9</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>21</b>
<b>LITERATURA CITADA.....</b>	<b>24</b>

## RESUMEN

ARREGUIN NAVA MARGARITA AUREA. "EFICACIA COMPARATIVA DE CAMPO DE DOS FLUOROQUINOLONAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD RESPIRATORIA CRONICA COMPLICADA (ERCC) EN POLLO DE ENGORDA. (Bajo la dirección de: MVZ. Hector Sumano, MVZ Luis Ocampo y MVZ Graciela Tapia).

Se comparó la eficacia de campo entre la enrofloxacin y la norfloxacin, ambas administradas en agua de bebida por tres días a dosis de 10 y 20 mg/Kg de peso respectivamente, para el control de brotes de enfermedad respiratoria crónica complicada en dos granjas comerciales de 48-50 mil pollos de engorda Arbor acres cada una de entre 4.5 y 5 semanas de edad. Para la evaluación se consideró el porcentaje de mortalidad por infecciones bacterianas respiratorias, micoplasmosis y la combinación de ambos agentes, cinco días antes de la medicación, durante la medicación y post aplicación del tratamiento. Se encontró que las quinolonas evaluadas no son igualmente eficaces en el control de ERCC, el análisis sugiere que la enrofloxacin fué más eficaz en la disminución del porcentaje de mortalidad en las granjas en estudio.

## INTRODUCCION

La ERCC de las aves ocupa, junto con la bronquitis infecciosa y la enfermedad de Newcastle, uno de los primeros lugares en las enfermedades respiratorias más comunes en México desde 1968 a la fecha, aunque en los últimos años ha tenido tendencia a disminuir. (40) (CUADROS 1 Y 2).

Un estudio epidemiológico realizado por ANECA\* y la SARH (Cancún Q.R. 1993) demuestra que su distribución es a nivel nacional. (CUADRO 3).

Los micoplasmas son los microorganismos celulares de vida libre más pequeños que se conocen, miden de 0.3 a 0.8  $\mu$ m. Carecen de pared celular por lo que son pleomórficos y altamente sensibles al medio, no resisten el calor ni la desecación pero son capaces de mantener su viabilidad por mucho tiempo en tejidos congelados (16,19,49).

Para su cultivo requieren colesterol, el medio de cultivo más utilizado para los micoplasmas aviarios es el de Frey adicionado con talio (18,19). Su crecimiento es lento, aproximadamente entre 1 - 2 semanas a una temperatura de 37 °C y el cultivo es fácilmente contaminable por otras bacterias, hongos y levaduras, esta es una de las razones por las que el aislamiento de micoplasmas no es una prueba diagnóstica de rutina (16,18,28,35). Las colonias son transparentes y con centro amarillento, miden de 10 a 600 micras, aunque son Gram -, se tiñen preferentemente con Giemsa (19,49).

Existen muchos tipos de micoplasmas que afectan varias especies animales incluyendo al hombre. (CUADRO 4), incluso los perros y los gatos suelen portar *Mycoplasma spp* en el aparato respiratorio y genital (19). Por ahora sólo se mencionan dos de las especies que afectan más a las aves de engorda en producción: *Mycoplasma synoviae* (Ms) y *M. gallisepticum* (Mg).

Ambos micoplasmas tienen transmisión horizontal esto es de ave a ave o por contacto con personas que han estado en granjas infectadas, también por contacto con aves libres o equipo contaminados (16); y transovárica, esta última

es importante porque puede haber contaminación de vacunas (28) que se elaboran en embrión de pollo cuando éstos embriones no son SPF. Para ambos el período de incubación es largo, de 1-3 semanas.

Una característica importante de la enfermedad, es que las parvadas infectadas lo están de por vida, Ms y Mg una vez introducidas en la parvada pueden ser aisladas incluso de aves clínicamente normales por lo que se convierten en portadoras crónicas y son fuente de infección y de diseminación del microorganismo; este problema es común observarlo en granjas que con aves de edades múltiples (28,49).

El *Mycoplasma gallisepticum* se considera más virulento que el *Mycoplasma synoviae* (16), se ha encontrado en palomas, faisanes, perdices, pollos y pavos (19). En México, según las pruebas serológicas es más común el Ms (40), este tiene afinidad por el epitelio respiratorio y las articulaciones, presenta dos serotipos con variable patogenicidad y virulencia (18,49).

En ocasiones puede no haber signos clínicos pero cuando los micoplasmas se combinan con agentes complicantes que incluso pueden ser habitantes normales del intestino de los pollos como *Escherichia coli*, u otras como *Haemophilus paragallinarum* (coriza), *Streptococcus spp.*, etc. y hay factores desencadenantes como vacunaciones de ENC, BI, LTI, exceso de amoníaco, elevada densidad de población, cambios bruscos de temperatura o cualquier otro factor de stress, se produce el cuadro respiratorio y aerosaculitis típicos llamado enfermedad respiratoria crónica complicada en aves, por lo general, mayores de 4 semanas (16,18,49)

A la necropsia puede haber un exudado traqueal mucopurulento, además se haya una aerosaculitis fibrinosa y en ocasiones fibrinopurulenta, perihepatitis y pericarditis fibrinosa (18,49) Los problemas económicos que ocasionan esta enfermedad son, entre otros, una pobre conversión alimenticia, baja de postura, baja de peso y decomisos en rastro (16).

Para el tratamiento de la ERCC, entre muchos otros medicamentos, se utilizan las fluoroquinolonas (29,37).

Las quinolonas y fluoroquinolonas son el nuevo grupo de fármacos con el mayor desarrollo actual (1,6,34). Se han diferenciado tres generaciones de acuerdo a su estructura química, su potencial antibacteriano, la resistencia bacteriana que se ha dado y a otros aspectos farmacológicos (42) (CUADRO 5) aunque se debe decir que existen otras clasificaciones dependiendo de los diferentes autores. El sitio de acción de las quinolonas y las fluoroquinolonas es la ADN girasa (1,8,9,13,25,30,45) enzima del grupo de las topoisomerasas tipo II, cuya estructura tiene dos subunidades A y dos B. La función de esta enzima es hacer girar la molécula de ADN que se sintetiza en la célula dándole la forma helicoidal característica, es necesaria también para la transcripción, reparación y recombinación del ADN celular en si es esencial para la replicación de los ácidos nucleicos bacterianos (12,32,33,46), al ser inhibida por las fluoroquinolonas se bloquean múltiples funciones celulares vitales por lo que a este grupo de fármacos se les ha dado el carácter de bactericidas (8,13,32,42,43).

El ácido nalidixico fué la primera quinolona que se sintetizó desde 1965 y constituye el núcleo básico de las nuevas fluoroquinolonas; su mecanismo de acción se ha estudiado junto con su análogo el ácido oxolínico (1,17,25) (CUADRO 6).

Se considera que cuando se sustituye el núcleo básico en la posición 6 con FLUOR y un radical PIPERAZINIL, las quinolonas son de segunda generación; en este grupo se incluyen a la ciprofloxacina, norfloxacina, flumequina; se ha probado agregar Br, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> en esta posición pero es con el fluor con el que se tienen mejores resultados experimentales (12,25). Las quinolonas llamadas de tercera generación tienen además del fluor un anillo 4-METILO PIPERAZINIL, estas fluoroquinolonas no se inactivan con el suero, actúan independientemente del tamaño del inóculo y tienen efecto intracelular (37,39,42); pertenecen a este grupo la enrofloxacin, danofloxacin, sarafloxacin y fieroxacin entre otras.

En las quinolonas de segunda generación por la adición del flúor mejora su unión a la ADN girasa en 2 a 17 veces y la penetración en 1 a 70 veces con respecto a las quinolonas que no tienen flúor en esta posición ( 1 ) y en las de tercera generación su afinidad por la ADN girasa aumenta proporcionalmente con lo voluminoso de la molécula sustituyente (6). Algunos autores señalan que los datos no son confiables sobre la penetración tisular de las nuevas fluoroquinolonas (25).

La habilidad de las drogas para penetrar la membrana externa bacteriana es un factor importante en su espectro y actividad, en este sentido, la norfloxacina tiene gran penetración a la célula bacteriana (23,43).

Se ha reportado que los lipopolisacáridos (LPS) son una barrera a la permeabilidad para las quinolonas lipofílicas como el ácido nalidíxico y oxolínico, pero no para las quinolonas hidrofílicas como la norfloxacina, ciprofloxacina o enoxacina que tienen un coeficiente de partición < 1.0, de esta forma su eficacia se ve muy poco afectada por alteraciones de tipo mutagénico que puede haber en los LPS de la parte externa de las bacterias (22,31). Esto explica cómo a mediados de los 80's el ácido nalidíxico era una buena opción para combatir la ERCC y *E. coli* pero pronto perdió eficacia debido a mutaciones bacterianas (6,14).

La diferencia en la permeabilidad entre las quinolonas de primera generación y las fluoroquinolonas es una de las razones por las que no se ha demostrado resistencia cruzada entre estas (31), además de que el mecanismo de acción en especial de las fluoroquinolonas de tercera generación, es en la fracción B de la ADN girasa (9,15,29,37); aunque Weisser (1987) y Prescott (1990) describen resistencia cruzada entre las quinolonas de primera generación y algunas fluoroquinolonas (36,47).

**NORFLOXACINA** o AM - 715 (23,26) se reportó en 1980 como una nueva quinolona derivada del ácido carboxílico fluorinado con un mayor potencial antibacteriano contra bacterias gram + , gram - y en especial contra *Pseudomonas aeruginosa*, que el entonces conocido ácido nalidíxico y sus análogos (31), algunos autores informan que es efectiva contra *M. gallisepticum* y *M. synoviae* (48). (CUADROS 6a y 7).



Se absorbe con rapidez aunque Anadón (1990) considera que es lenta a los 30 min.; su biodisponibilidad no es muy elevada pues sólo un 30 - 40% de la dosis oral (en promedio 1.5 mg/ml) alcanza la circulación sistémica; la dosis recomendada es de 20 mg/Kg de peso para aves (7,48) ; su vida media es de 13.06 hr. y su coeficiente de distribución es de 0.04 (7,24,48) Se elimina vía renal hasta un 30% del fármaco original y un 20% de metabolitos inactivos, lo demás como norfloxacin; el pH óptimo es 7.3 (secreciones bronquiales), su pKa es de  $6.0 \pm 0.3$ , tiene una baja unión a proteínas plasmática 14 - 25% (7,9,20,26). Se menciona que la combinación con tetraciclinas o rifampicina es antagónica aunque no disminuye su rápida acción contra la DNA girasa (25).

**ENROFLOXACINA** o Bay Vp. 2674 ( 29 ), derivado del ácido carboxílico quinolónico, fué sintetizada en 1983 a partir del ácido nalidixico (2) y después de establecer sus límites de seguridad, su buen índice terapéutico se han desarrollado diferentes formulaciones que se emplean en infecciones bacterianas naturales o inducidas por varias vías de aplicación y en diferentes especies animales (3,39).

Las modificaciones que se han dado a la molécula, son en el anillo A, sustitución de N por CH e introducción de F y cambio del grupo metilo por piperazinil. En el anillo B varios sustitutos en el lugar del N.(2,37,39). (CUADRO 6B)

El espectro antibacteriano incluye bacterias gram +, gram - y *Mycoplasmas* de importancia clínica (21,39,45). Se ha evaluado la concentración mínima inhibitoria (CMI) para al menos 100 tipos de bacterias (5 37 44) (CUADRO 8)

Las condiciones de anaerobiosis en los cultivos no afectan su eficacia in vitro, siempre que el pH esté entre 6 y 8; varias pruebas han demostrado que es más eficaz en comparación con cloranfenicol, Ampicilinas, tetraciclinas, sulfatrimetroprim y gentamicina (39) aunque según Jordan (1989) es igualmente efectiva que la tilosina para tratamiento de micoplasmosis en aves (27).

Se ha usado en pavos y pollos en infecciones experimentales contra *Mycoplasma spp*, *E. coli*, *Haemophilus paragallinarum* (coriza), *Salmonella spp.*, *Pasteurella multocida* (cólera aviar) y *Erisipelothrix rhusiopathiae*. (4,10,11). Se encontró que la dosis más efectiva para tratamiento de ERCC en pollos de engorde, es en agua de bebida a razón de 50 ppm (10 mg/Kg

peso/3días) (1,4,29, 37,38,45). Se han estudiado varias rutas de administración y las concentraciones en varios tejidos, las concentraciones máximas en todos los casos se alcanzan

0.5 a 2.5 horas post aplicación (3,29,39,38). La enrofloxacin tiene la absorción más lenta con un tiempo máximo de 1-2 h y su persistencia en el organismo del pollo de engorda (vida media) en promedio es de 2 - 3.5 h, la más baja en comparación con las 13.06 h de la Norfloxacin; 9.13 h. ciprofloxacin; 8 h. Flumequina (1).

Scheer (1987) observó una buena disposición fisiológica en pollos y una rápida eliminación 24 hrs. post aplicación las concentraciones se encuentran por debajo de los 0.02 - 0.05 mg/g esto refleja seguridad y su baja toxicidad para los consumidores de pollo (1), además este producto no es teratogénico, mutagénico ni produce problemas a nivel cardiovascular ni en SNC (39), en cachorros menores de un año puede producir degeneración de cartilagos articulares (2,3,29,39).

Es importante señalar que los antibióticos son excelentes herramientas para disminuir los problemas clínicos de la ERCC, pero no es la forma de erradicar al agente, además un punto inicial congruente con los estudios farmacológicos es el análisis de eficacia en campo.

**CUADRO 1**

**LA ERCC COMO UNA DE LAS ENFERMEDADES MAS  
IMPORTANTES EN MEXICO @**

López Coello (1977)	1968 - 1971	36.0% *
Charles N. L. (1977)	1972 - 1975	31.3% *
Mosqueda T. (1964)	1961 - 1963	33.1% β
Antillón R. A. (1987)	1984 - 1985	48.2% β
Senties C. G. (1988)	1986 - 1987	21.3% β

\* De un total de 100% de casos remitidos al DPA: AVES FMVZ - UNAM.

β De 100% de casos sobre aparato respiratorio del DPA. AVES FMVZ UNAM.

@ ADAPTADO DE: Soto, P. E. (40)

**CUADRO 2**

**DISTRIBUCION DE CASOS DE PROBLEMAS  
RESPIRATORIOS EN ALGUNAS ZONAS DEL PAIS \***

ZONA OCCIDENTE (Jalisco)		ZONA SUR (Puebla, Veracruz)		ZONA CENTRO (D.F., Edo.Mex.,Hgo)	
Coriza infecciosa	21%	Colibacilosis	51.0	Bronquitis infecciosa	9.4%
ERCC	14.8%	Pasterelosis	7.5%	ERCC	3.8%
Pasterelosis	6.2%	Coriza infec.	3.4%	ENC	3.8%
ENC+Bi+LTI	13.6%	Aspergilosis	4.6%	Aspergilosis	2.1%

\* Tomado de: Soto P.E. IV CURSO DE AVIMEX  
"COMPLEJOS RESPIRATORIOS DE LAS AVES"  
MÉXICO, D.F. 1992 (40)



**CUESTIONARIO EPIDEMIOLOGICO  
ERCC**



ASOCIACION NACIONAL DE ESPECIALISTAS  
EN CIENCIAS AVICOLAS (ANECA). Cancún, Q.R. 1993.

**CUADRO 4**

**ALGUNAS ESPECIES PATOGENAS DE *Mycoplasma* Y  
ENFERMEDADES QUE CAUSAN EN LOS ANIMALES DOMESTICOS**

(19)

HUESPED	ESPECIES DE <i>Mycoplasma</i>	ENFERMEDAD
Bovinos	<i>M. mycoides</i>	Pleuroneumonía contagiosa
	<i>M. bovigenitalum</i>	Mastitis, vulvovaginitis
	<i>M. agalactiae</i>	Mastitis
	<i>M. Bovirhinis</i>	Bronconeumonía
Caprinos y ovinos	<i>M. agalactiae</i>	Agalactia contagiosa
		Artritis
		Conjuntivitis
Caprinos	<i>M. capri</i>	Pleuroneumonía contagiosa
Cerdos	<i>M. hyopneumoniae</i>	Neumonía enzoótica
	<i>M. hyorhines</i>	Artritis, poliserositis
	<i>M. hyosinoviae</i>	Artritis
Pollos	<i>M. gallisepticum</i>	ERC
Pavos		
Palomas		
Pollos y pavos	<i>M. synoviae</i>	ERC
		Sinovitis
		Aerosaculitis
Gatos	<i>M. felis</i>	Conjuntivitis
Ratones	<i>M. neurolyticum</i>	"Rolling disease"

**CUADRO 5**

**CLASIFICACION DE ALGUNAS QUINOLONAS  
POR GENERACIONES (48)**

<b>Primera generación</b>	Acido Nalidíxico Acido Oxolínico Acido pipemídico Olaquinox Acido piromídico
---------------------------	--

---

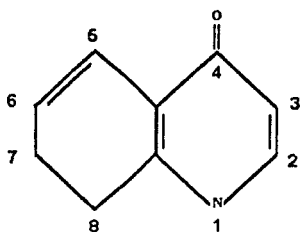
<b>Segunda generación</b>	Ciprofloxacina Norfloxacina Amifloxacina Flumequina Difloxacina
---------------------------	---

---

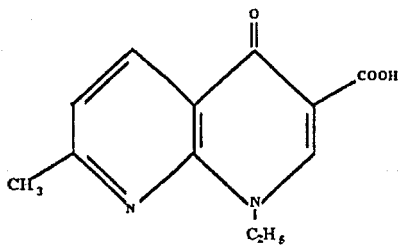
<b>Tercera generación</b>	Enrofloxacina Danofloxacina Sarafloxacina Fleroxacina
---------------------------	--

**\*Existen diferentes clasificaciones, dependiendo de su mecanismo de acción y su estructura química.**

CUADRO 6

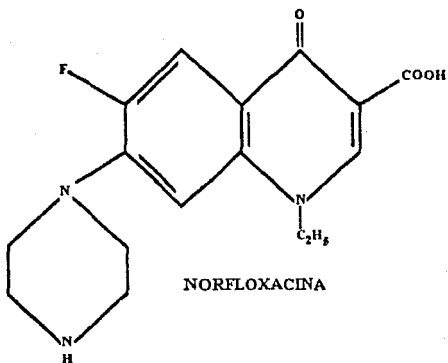


ANILLO 4 QUINOLINICO

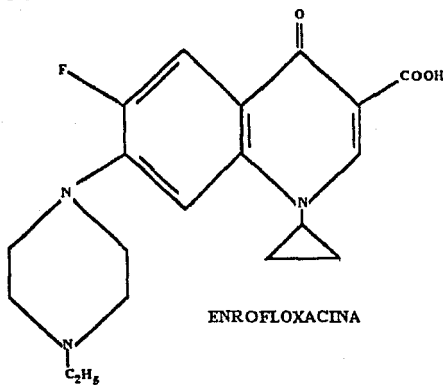


ACIDO NALIDEXICO

CUADRO 6 A



CUADRO 6 B





**CUADRO 7****CMI EN mg/l DE NORFLOXACINA PARA ALGUNAS  
BACTERIAS DE IMPORTANCIA EN POLLOS DE ENGORDA  
( 9, 23, 24, 45, 48)**

---

<i>Streptococcus spp</i>	1 6
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.0
<i>Escherichia coli</i>	0.2
<i>Proteus mirabilis</i>	0 8
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	6.2
<i>Pasteurella multocida</i>	0.1
<i>Salmonella spp.</i>	0.1
<i>Haemophylus paragallinarum</i>	0.2

---

**CUADRO 8****CMI EN mg/l DE ENROFLOXACINA PARA ALGUNAS  
BACTERIAS DE IMPORTANCIA EN POLLOS DE ENGORDA  
(4, 11, 29, 37, 39, 45, 48)**

---

<i>Streptococcus spp</i>	0.75
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.12
<i>Escherichia coli</i>	0.06
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	0.75
<i>Pasteurella multocida</i>	0.008
<i>Salmonella spp.</i>	0.03
<i>Haemophylus paragallinarum</i>	0.02
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	0.1
<i>Mycoplasma synoviae</i>	0.1

---

## **OBJETIVO**

**Comparar la eficacia de campo de dos fluoroquinolonas que se usan en el país para control de brotes de ERCC considerando la disminución del porcentaje de mortalidad.**

## **HIPOTESIS**

**Las fluoroquinolonas de segunda y tercera generaciones son igualmente eficaces para disminuir la mortalidad en brotes naturales de ERCC de las aves a nivel de campo.**

## MATERIAL Y METODO

Los experimentos se desarrollaron en dos granjas localizadas en Querétaro de aves de engorda comerciales, cuyas mayores causas de mortalidad son infecciones por *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli* y la combinación de estos agentes (ERCC), diagnosticadas mediante lesiones a la necropsia e histopatológicas, aislamiento bacteriológico de *E. coli* a partir de pulmón e hígado en medios de cultivo de Gelosa sangre y Mc Conkey con pruebas de LIA y la observación de un gran número de sueros positivos a *Mycoplasma synoviae* por aglutinación rápida en placa.

En dos parvadas, cada una de 48 a 50 mil pollos de engorda Arbor Acres, de entre 4.5 y 5 semanas de edad, se usaron enrofloxacin a dosis de 10 mg/kg de peso (equivalente a 50 ppm) según lo menciona la literatura (29,37,39) y norfloxacin a dosis de 20 mg/Kg peso ambas en agua de bebida durante 3 días. (FIGURAS 1 Y 2)

Se tomó en cuenta el porcentaje de mortalidad por infecciones compatibles con ERCC antes del tratamiento (días 33 a 37 de edad), durante el tratamiento (días 38 a 40 de edad) y post tratamiento (41 a 47 días de edad).

### Análisis estadístico.

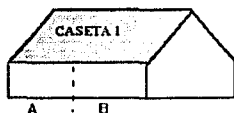
Los datos de mortalidad (%) se transformaron a  $\sqrt{p}$  donde  $p$  = MORTALIDAD ya que con esta transformación se cumplieron los supuestos del análisis de varianza (41).

Se realizaron dos análisis: durante y después de la medicación, el modelo utilizado para ambos incluyó los efectos de la granja ( $i = 1, 2$ ); caseta dentro de granja (jerárquico  $j = 1, 2, 3$ ); medicamento (1-enrofloxacin y 2-norfloxacin) y la edad como covariable.

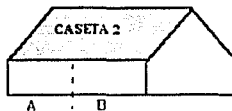
Los modelos se analizaron por el método de mínimos cuadrados (41), usando el paquete estadístico SAS (Statistical Analysis System) para PC en su modalidad GLM (General Lineal Model).

FIGURA 1

GRANJA 1



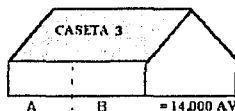
- 18,000 AVES



- 18,000 AVES

A - ENROFLOXACINA

B - NORFLOXACINA



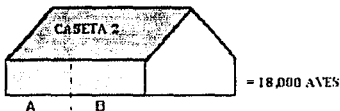
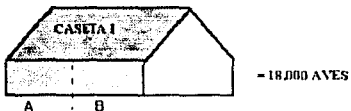
= 14,000 AVES

\* AVES INICIADAS: 50 MIL

\* MORTALIDAD CON CUADRO DE ERCC ACUMULADA  
HASTA EL DIA 32 DE EDAD (4.5 SEMANAS) = 2.25%

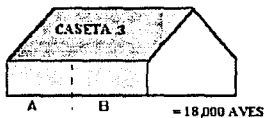
FIGURA 2

GRANJA 2



A - ENROFLOXACINA

B - NORFLOXACINA



\* AVES INICIADAS: 50 MIL

\* MORTALIDAD CON CUADRO DE ERCC ACUMULADA  
HASTA EL DIA 35 DE EDAD (5 SEMANAS) = 2.8%

## RESULTADOS

Se realizaron seis pruebas en seis casetas diferentes ubicadas entre dos granjas. Cada granja tenía de 48 a 50 mil aves dando aproximadamente 100 mil aves .

En los cuadros 9 y 10 se presentan los resultados de mortalidad numérica y en porcentaje por granja / caseta / sección por día de edad a partir de los 32 días (granja 1) o de los 34 días (granja 2). Antes del tratamiento, durante el tratamiento y después de la medicación con enrofloxacin (10 mg/kg peso) y norfloxacin (20 mg/kg peso) por tres días en agua de bebida.

Los resultados de mortalidad (%) por granja se presentan en las figuras 3 y 4; el promedio de las mortalidades (%) por medicamento se presentan en la figura 5.

En la granja 1: Mortalidad acumulada en todo el ciclo por ERCC = 3.18 %

En la granja 2: Mortalidad acumulada en todo el ciclo por ERCC = 5.65 %

NOTA: LOS DATOS DE MORTALIDAD NO INCLUYEN SELECCION NI AVES MUERTAS POR CAUSAS O ENFERMEDADES DIFERENTES A LESIONES COMPATIBLES CON ERCC.

### ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se compararon mediante análisis de varianza para la mortalidad transformada a  $\sqrt{\text{mortalidad}}$  DURANTE la medicación con ambos medicamentos los datos relevantes se presentan en el CUADRO 11.

En dicho cuadro se manifiesta que no hubo diferencia significativa en cuanto a la edad ( $Pr > F$  0.0722) y sí hubo diferencias significativas tanto entre granjas ( $Pr > F$  0.0001), como entre los medicamentos ( $Pr > F$  0.0003).

En el CUADRO 12 se proporcionan los datos relevantes de la comparación del análisis de varianza para la mortalidad transformada a  $\sqrt{\text{mortalidad}}$  DESPUES del tratamiento con las dos quinolonas. En éste se observa que no hubo diferencia significativa en cuanto a edad ( $Pr>F$  0.9882) y sí hubo diferencias significativas tanto entre granjas ( $Pr>F$  0.0001), como entre los medicamentos ( $Pr>F$  0.0001).

En el CUADRO 13 se presentan las medias de cuadrados mínimos para las dos fluoroquinolonas DURANTE la medicación y se observan diferencias significativas entre los dos medicamentos 0.013% para Enrofloxacina y 0.045% para Norfloxacina. ( $P < 0.05$ ).

En el CUADRO 14 se presentan las medias de cuadrados mínimos para las dos fluoroquinolonas DESPUES del la medicación y se observan diferencias significativas entre los dos medicamentos 0.014% para Enrofloxacina y 0.032% para Norfloxacina. ( $P < 0.05$ ).

**RESULTADOS (%) MORTALIDAD POR ERCC.**

(Antes, durante y post tratamiento).

**CUADRO 9**

**GRANJA 1**

EDAD	CASETA 1				CASETA 2				CASETA 3			
	MORTALIDAD		MORTALIDAD		MORTALIDAD		MORTALIDAD		MORTALIDAD		MORTALIDAD	
	NUMERICO	(%)		(%)	NUMERICO	(%)		(%)	NUMERICO	(%)		(%)
33	9	0.018	6	0.012	0	0.000						
34	13	0.027	6	0.012	1	0.002						
35	19	0.039	6	0.012	2	0.004						
36	27	0.055	8	0.016	4	0.008						
37	32	0.065	10	0.020	7	0.014						
	ENROFLOXACINA		NORFLOXACINA		ENROFLOXACINA		NORFLOXACINA		ENROFLOXACINA		NORFLOXACINA	
38	10	0.021	10	0.020	8	0.016	5	0.010	8	0.016	2	0.004
39	8	0.016	9	0.018	5	0.010	8	0.016	5	0.010	2	0.004
40	7	0.014	10	0.020	2	0.004	8	0.016	1	0.002	2	0.004
41	6	0.012	4	0.008	2	0.004	2	0.004	2	0.004	2	0.004
42	2	0.004	7	0.014	1	0.002	5	0.010	1	0.002	4	0.008
43	9	0.018	7	0.014	4	0.008	5	0.010	3	0.006	4	0.008
44	15	0.031	6	0.012	12	0.025	3	0.006	3	0.006	1	0.002
45	8	0.016	6	0.012	3	0.006	3	0.006	2	0.004	1	0.002
46	10	0.021	7	0.014	5	0.010	2	0.004	3	0.006	1	0.002
47	8	0.016	7	0.014	1	0.002	3	0.006	0	0.000	2	0.004



**RESULTADOS (%) MORTALIDAD POR ERCC.**  
(Antes, durante y post tratamiento).

**CUADRO 10**

**GRANJA 2**

**CASETA 1**

**CASETA 2**

**CASETA 3**

**MORTALIDAD**

**MORTALIDAD**

**MORTALIDAD**

EDAD      NUMERICO      (%)      NUMERICO      (%)      NUMERICO      (%)

35	7		0.014		14		0.029		5		0.010	
36	19		0.039		20		0.041		19		0.039	
37	25		0.051		25		0.051		23		0.047	
38	41		0.084		43		0.088		39		0.080	
	ENROFLOXACINA		NORFLOXACINA		ENROFLOXACINA		NORFLOXACINA		ENROFLOXACINA		NORFLOXACINA	
39	18	0.037	34	0.070	31	0.064	48	0.099	15	0.031	26	0.053
40	11	0.023	36	0.074	10	0.021	56	0.115	7	0.014	26	0.053
41	12	0.025	28	0.058	10	0.021	52	0.107	7	0.014	24	0.049
42	11	0.023	27	0.056	13	0.027	39	0.080	10	0.021	23	0.047
43	11	0.023	27	0.056	12	0.025	36	0.074	11	0.023	20	0.041
44	12	0.025	30	0.062	15	0.031	38	0.078	13	0.027	33	0.068
45	11	0.023	34	0.070	12	0.025	44	0.091	14	0.029	31	0.064
46	9	0.019	29	0.060	12	0.025	40	0.082	10	0.021	29	0.060
47	10	0.021	28	0.058	11	0.023	42	0.086	6	0.012	26	0.053
48	12	0.247	28	0.058	11	0.023	45	0.093	8	0.016	27	0.056

FIGURA 3

MORTALIDAD DIARIA EN LA GRANJA 1

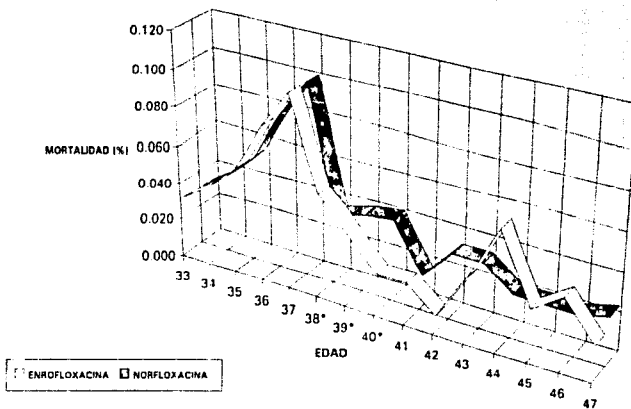
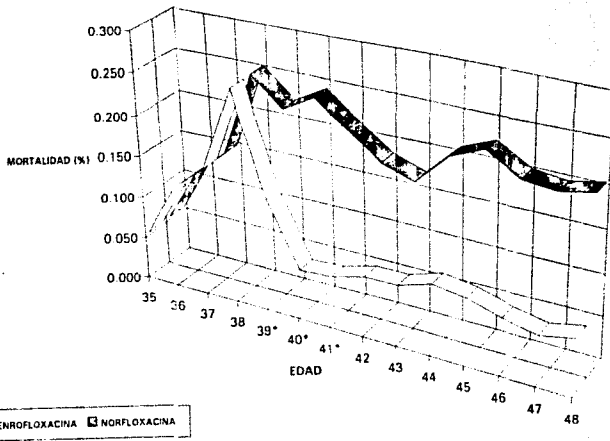


FIGURA 4

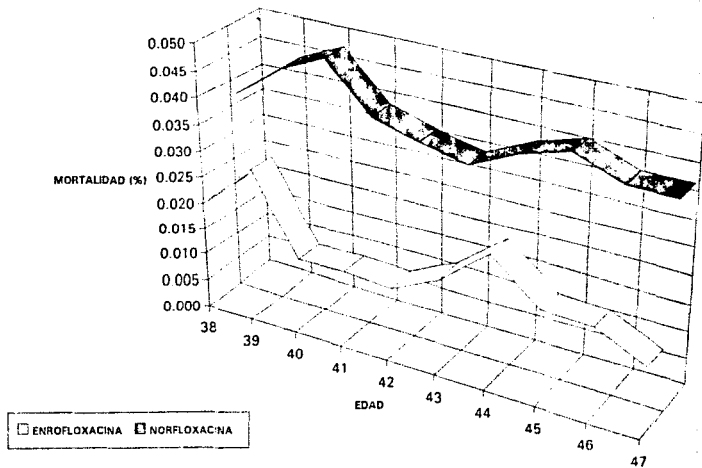
MORTALIDAD DIARIA EN LA GRANJA 2



\*DIAS DE MEDICACION

FIGURA 5

PROMEDIO DE MORTALIDAD POR ERCC EN AVES MEDICADAS



CUADRO 11

ANALISIS DE VARIANZA PARA LA MORTALIDAD TRANSFORMADA  
A  $\sqrt{\text{MORTALIDAD}}$  DURANTE LA MEDICACION CON  
ENROFLOXACINA Y NORFLOXACINA

ORIGEN DE LA VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	Pr > F
GRANJA	1	49.11	0.0001
CASETA (Granja)	4	3.021	----
MEDICAMENTOS	1	13.49	0.0003
EDAD	1	2.69	0,0722 NS
ERROR	28	0.72	----
TOTAL	35		

CUADRO 12

ANALISIS DE VARIANZA PARA LA MORTALIDAD TRANSFORMADA  
A  $\sqrt{\text{MORTALIDAD}}$  DESPUES DE LA MEDICACION CON  
ENROFLOXACINA Y NORFLOXACINA

ORIGEN DE LA VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	Pr > F
GRANJA	1	28.4938	0.0001
CASETA (Granja)	4	4.137	----
MEDICAMENTOS	1	26.3592	0.0001
EDAD	1	0.000138	0.09882NS
ERROR	76	0.62895	----
TOTAL	83		

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**CUADRO 13**

**MEDIAS DE CUADRADOS MINIMOS PARA LAS DOS  
QUINOLONAS DURANTE LA MEDICACION**

MEDICAMENTO		ENROFLOXACINA	NORFLOXACINA
MEDIA / MORTALIDAD		29.5887	41.834
ERROR ESTANDAR		0.0207	0.0207
MEDIA DE MORTALIDAD	NUM. %	8.75 0.013	17.5 0.045
DIFERENCIA		8.75 0.03%	

A Y B LITERALES DISTINTAS DENOTAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (P < 0.05)

**CUADRO 14**

**MEDIAS DE CUADRADOS MINIMOS PARA LAS DOS  
QUINOLONAS DURANTE LA MEDICACION**

MEDICAMENTO		ENROFLOXACINA	NORFLOXACINA
MEDIA / MORTALIDAD		26.485102	37.688674
ERROR ESTANDAR		0.0122368	0.0122368
MEDIA DE MORTALIDAD	NUM. %	7.011 0.014	14.2 0.032
DIFERENCIA		7.2 0.018	

A Y B LITERALES DISTINTAS DENOTAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (P < 0.05)

## DISCUSION

La micoplasmosis en México es un problema enzoótico, pues debido a su transmisión vertical (transovárica), cuando las aves reproductoras están infectadas es muy probable que la progenie también lo esté y a su transmisión horizontal una vez que *Mycoplasma synoviae* y/o *Mycoplasma gallisepticum* han entrado en la parvada es casi imposible eliminarlo con medicación, pues se puede aislar incluso de aves clínicamente normales (16).

Si se analizan los resultados superficialmente, se encuentra que, al menos en la granja 1 ambas quinolonas parecen igualmente eficaces, no así en la granja 2 donde existe gran diferencia. No obstante en el análisis estadístico se denota una diferencia de 0.032% de mortalidad diaria de aves (8.75 aves/día) entre los dos tratamientos DURANTE la medicación, siendo menor la mortalidad en aves tratadas con enrofloxacina y una diferencia de 0.018% de mortalidad diaria (7.2 aves/día) DESPUES de la medicación siendo menor nuevamente en las aves tratadas con enrofloxacina (VER CUADROS 13 Y 14); esto sugiere mayor efectividad de la enrofloxacina sobre la norfloxacina en la disminución de la mortalidad por ERCC al menos en este análisis. Estos resultados coinciden con los experimentos in vitro e in vivo de varios autores (4,11, 21,27,29) sobre la efectividad de la enrofloxacina sobre *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae*. De la información disponible sólo un autor (20) sugiere que la norfloxacin puede ser efectiva contra *Mycoplasma spp.* sin especificar dosis o concentración mínima inhibitoria. Sin embargo, se utiliza comercialmente contra este agente etiológico. Este enfoque no es del todo erróneo pues en la ERCC siempre existen múltiples bacterias complicantes principalmente la *E. coli*. Estas bacterias son las causantes primarias de que los signos y lesiones respiratorios se presenten o se agraven, pues un ave puede ser portadora asintomática de *Mycoplasma spp.*(16,18,49).

Una medicación temprana adecuada, consiste en proporcionar el quimioterapéutico cuando las aves presentan los primeros signos y no cuando se ha elevado la mortalidad súbitamente; para detectarlos es necesario realizar pruebas serológicas constantes, tanto en las reproductoras como en el pollo desde el primer día de edad y después periódicamente, a fin de conocer los títulos de anticuerpos contra las principales enfermedades respiratorias.

Evidentemente la realización cotidiana de necropsias en pollos "remolacha" y en la mortalidad del día son elementos insustituibles para lograr un diagnóstico temprano y mejorar la eficacia de cualquier antimicrobiano.

La edad de la medicación es muy importante, actualmente se prefiere aplicar los tratamientos desde la primera semana de edad, pues los costos aumentan considerablemente cuando se usan estos productos a las 4,5, 5 semanas o después. Las aves son más grandes, pesan más y es muy difícil poder controlar un consumo de agua adecuado para una medicación precisa con el medicamento.

Al menos en este experimento, se estima que las aves consumieron los medicamentos en la dosis mínimas adecuadas para su edad y peso 20 mg/ kg de peso para norfloxacin y 10 mg/kg de peso para enrofloxacin. ( 24, 29); no obstante, dado que la medicación fué en agua de bebida, no se sabe con precisión cuáles aves consumieron más agua y cuáles menos, además, de que no todas las aves están afectadas en un mismo grado por la enfermedad; pero esta es una situación clínica de campo real y no hubiese sido congruente la aplicación individual del fármaco ya que dicho enfoque sólo aplica a las pruebas de farmacocinética experimental.

Algunas aves cuya causa de mortalidad principal fue síndrome ascítico, a la necropsia presentaban marcada aerosaculitis pero no se tomaron en cuenta estas mortalidades, ya que ambos problemas, el síndrome ascítico y la aerosaculitis se pueden asociar y dar una mortalidad artificial para el rubro ERCC.

No resulta supérfluo hacer énfasis en que la quimioterapia no sustituye al buen manejo y que es necesario observar medidas de seguridad, además de controlar los factores desencadenantes de la enfermedad como son temperaturas bajas, corrientes de aire, elevada densidad de población, exceso de amoníaco en la caseta, humedad excesivamente alta o muy baja y vacunaciones innecesarias entre otros (16,18,49).



Este análisis sugiere que la enrofloxacin es más efectiva que la norfloxacin para disminuir el porcentaje de mortalidad por ERCC, sin embargo es necesario realizar más experimentos *in vivo* e *in vitro* sobre la comparación de éstas y otras quinolonas para verificar diferencias.

De este ensayo se deriva que, al menos en esta prueba de campo, las fluoroquinolonas de segunda generación (norfloxacin) y las de tercera generación (enrofloxacin) no son igualmente eficaces en la disminución del porcentaje de mortalidad por ERCC de las aves; esto obliga a rechazar la hipótesis y confirma la efectividad de la enrofloxacin en el tratamiento contra *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae* haciendo necesaria la implantación de más estudios de la efectividad de norfloxacin contra estos mismos agentes.

Finalmente es también necesario señalar que la enrofloxacin y la norfloxacin son herramientas útiles para disminuir los problemas clínicos y la mortalidad por ERCC, entre otros problemas bacterianos y que corresponde a cada empresa evaluar la relación costo/beneficio.

## LITERATURA CITADA

1. ANADON A, LARRAÑAGA M.R, DIAZ M.J: Pharmacokinetic and residue studies of quinolone compounds and olaquinoxid in poultry. Ann. Rech. Vet. **21** (suppl. 1): 137-144. (1990).
2. ALTREUTHER P. Data on chemistry and Toxicology of Baytril. Vet. Medical Review **2**: 90-99. (1987).
3. BABISH, J., DAVIDSON, J., CONZELMAN G, BAGGOT J, LING G, SCHULTZ R.: The comparative pharmacokinetics of a new quinolone, Bay Vp2674 in chickens, turkeys, calves, dogs and horses. Proc. of the XIII rd World Vet. Congress. Montreal. (1987).
4. BAUDITZ R.: Results of clinical studies with Baytril in poultry. Vet. med. rev. **2**:130-136. (1987).
5. BERG, J., LING, G., DAVIDSON, J., NEWMAN, J., COPELAND, D.: Susceptibility of Bacterial isolates to a new antimicrobial. Proc. of the XIII rd World Vet. Congress. Montreal. (1987).
6. BERGAN, T: Quinolones. In: Antimicrobial Agents Annual II. Edited by Peterson P.K., Verhoef J. 169-183. Elsevier Amsterdam, Holland. (1987).
7. BRYSKIER J.F., CHANTOT, VEYSSIER P.: Classification and Structure-activity relation of new pyridone  $\beta$ -carboxylic derivatives. Rev. Inf. Dis. **10** (1). (1988).
8. CHU, T.W, FERNANDEZ P.B.: Structure-activity and relationships of the fluoroquinolones. Antimic. Agents and Chemot., **33** (2): 131-135. (1989).
9. CRUMPLIN G.C, KENWRIGHT P, HIRST T: Investigation into the mechanism of action of the antibacterial agent norfloxacin. J. Antimicrob. Chemoter. **8**:251-261. (1984).
10. DAVIDSON J, BABISH J, CONZELMAN G. : Pharmacological basis and therapeutic applications of a new quinolone antimicrobial, Bay Vp2674 in day old poults. Proc. of the XII rd World Vet. Congress. Montreal. (1978).
11. DAVIDSON J, BABISH J, CONZELMAN G. : Pharmacological basis and therapeutic applications of a new quinolone antimicrobial, Bay Vp2674 in chickens. Proc. of the XII rd World Vet. Congress. Montreal. (1978).
12. DOMAGALA J.M, HANNA L.D, HEIFETZ C.L, HUFF M.P, MICH T.F, SANCHEZ P, SOLOMON M.: New Structure activity relationship of the quinolone antibacterials using the target enzyme. The development and application of a DNA gyrase assay. J. Med. Chem. **29**:394-404. (1986).
13. DRILCA K.: Biology of bacterial deoxyribonucleic acid topoisomerases. Microbiol. Rev. **48**:273-289 (1984).

14. FASS, R.J.: The quinolones. Ann. Inter. Med. 102:400-402. (1985).
15. GELLERET, M.: DNA topoisomerases. Annual Review Biochem., 50:879-910. (1981).
16. GLISSON J.R.: Micoplasmosis aviar. Memorias de la XVIII Convención anual ANECA, Cancún, Q.R. (1993).
17. GOMEZ S.J., MOSQUEDA T.A y OCAMPO C.L.: Terapéutica avícola. 2a edición, México D.F. 1993.
18. GORDON R.F.: Enfermedades de las aves, Ed. Manual Moderno S. A., 1a edición, E.U.A. 1980.
19. HAGAN, BRUNER.: Enfermedades infecciosas de los animales domésticos. 4a edición, Ed. La Prensa Médica Mexicana S. A., 1980.
20. HANNAN, P.C., GOODWIN, R.F.: Treatment of experimental enzootic pneumonia of the pig by norfloxacin or its 6-chloro analogue. Res. Vet. Sci. 49:203-210. (1990).
21. HINZ K, H., ROTTMANN S.: Studies *in vivo* on the efficacy of enrofloxacin against *Mycoplasma gallisepticum*., Avian Pathology 19: 511-522. (1990).
22. HIRAI K, AOYAMA H, IRIKURA T, IYOBE S.: Differences in Suceptibility to quinolones of outer mutants of *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. Antimicrobial agents Chemoter. 29: 535-538. (1986).
23. HIRAI K, ITO A, SUZUE S, IRIKURA T, MITSUHASHI S.: Mode of action of AM-715 a new nalidixic acid analog. Gunma Reports on Medical Science. 19: 375-391. (1982).
24. HOLMES, B., BRODGEN, R.N, RICHARDS, D.M.: Norfloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 30: 482-513.
25. HOOPER C., WOLFSON J.: Mode of action of the quinolone antimicrobial agents. Rev. Infection diseases. 10 (1): 14-21. (1988).
26. ITO A., HIRAIK K, INOVE, M., KOGA H, SUZE S.: *In vitro* antibacterial activity of AM-715 a new nalidixic acid analogs. Antimicrob. Agent Chemoter 17: 103-108 (1980)
27. JORDAN S., GILBERT, KNIGHT.: Effects of Baytril, Tylosin and Tiamulin on avian *Mycoplasma synoviae*. Avian Pathology 18:659-673. (1989).
28. KLEVEN, S.: Actualidades en Micoplasmosis aviar. Memorias del IV Curso Avímex: "Complejos respiratorios de las aves". México, D. F. (1992).
29. Manual Técnico para uso de Baytril en Aves. Lab. Bayer de México, S. A., División Veterinaria.
30. MARK N.J.: Clinical pharmacologic features of fluoroquinolones antimicrobial drugs. J. Am. Vet. med. Ass. 193 (5). (1988).

31. MITSUHASHI, S.: Comparative antibacterial activity of new quinolone carboxylic acid derivatives. Rev. Infect. Dis. **10** (1). (1988).
32. MORITA J.K, WATABE, KOTMANO T.: Mechanism of action of New synthetic nalidixic acid -related antibiotics: Inhibition of DNA gyrase supercoiling catalyzed by DNA gyrase. Agric. Biol. Chem., **38**: 663 - 668. (1989).
33. MURRAY R, MAYER R, GRANNES, RODWELL.: Bioquímica de Harper. 11ava ed., Ed. Manual Moderno S. A., 1988.
34. NEER, M.J.: Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobial drugs. J. Am. Vet. med. Ass., **193**:577-580. (1988).
35. PEREZ, M.A.: El aislamiento como alternativa para confirmar el Diagnóstico de *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae*. Memorias de la XVIII Convención Anual ANECA, Cancún, Q. R. (1993).
36. PRESCOTT, J.F, YIELDING, K.M.: In vitro susceptibility of selected veterinary bacterial pathogens to ciprofloxacin and norfloxacin. Can. J. Vet. Res., **54**: 195-197. (1990).
37. SCHEER, M.: Studies on the antibacterial activity of Baytril. Vet. Medical Rev., **2**:90-99. (1987).
38. SCHEER, M.: Concentrations in of active ingredient in the serum and tissues after oral and parenteral administration of Baytril. Vet. Med. Rev., **2**:104-118. (1987).
39. SCHROEDER J.: Enrofloxacin, a new antimicrobial agent. J. of the South African Vet. Ass., **60** num.22 : 125-127. (1989).
40. SOTO, E.: Las Principales enfermedades respiratorias de las aves en México. Memorias del IV Curso Avimex: "Complejos Respiratorios de las Aves". México, D. F. (1992).
41. STELL, R.D, TORRIE, H.J.: Principles and procedures of statistics a biometrical approach. 2a ed., Ed. Mc Graw Hill, E.U.A. 1980.
42. SUMANO H.: Quinolonas y Fluoroquinolonas en medicina veterinaria. Vet. Méx., **24** (2):83-92. (1993).
43. SUMANO H., OCAMPO, L.: Farmacología Veterinaria. Mc Graw Hill, México, D.F., 1987.
44. TRICHARD C.J, JACOBSZ, R.: The sensitivity of *Mycoplasma* to Baytril. Onderstepoort Newsletter 5/2: 21. (1987).
45. VANCUSTEM, P.M, BABISH, J., SCHWARK, W.: The fluoroquinolone antimicrobials: Activity, Pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. Cornell Vet. **80**:73-186. (1990).
46. VOIGHT W.H.: Electron microscopic studies on the effect of a quinolone carboxylic acid derivative on the ultrastructure of *E. coli* an staphylococcal bacteria *in vitro*. Vet. Medical Rev. **2**: 119-121. (1987).

47. WEISSER, J. and WIEDMAN, B.: Inhibition of R-Plasmid in *E. coli* by 4-quinolones. Antim. Agents Chemoter., 31:531-534. (1987).
48. WOLFSON, S., HOOPER, C.: The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action, resistance and spectra of activity *in vitro*. Antim. Agents Chemoter., 28: 581-588. (1985).
49. YODER, H. W.: Mycoplasmosis. Diseases of Poultry. Ed. by Calnek B.W., Barnes, H.J., Beard C.W., Reid W. and Yoder H.W. Univ. Ames. Press. U.S.A. pag 198-212. (1991).