

11661

2

2 EJM.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**"EFECTO SINERGICO ENTRE ANTIBIOTICOS
COMUNMENTE UTILIZADOS EN EL CONTROL Y
TRATAMIENTO DE LA PLEURONEUMONIA
CONTAGIOS PORCINA (PCP)"**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS (AREA: MICROBIOLOGIA)**

PRESENTA:

FLORES CASTELLANOS, ELSA PATRICIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



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 esta 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.

2
20

RECEIVED
FEB 20 1920
U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE
WASHINGTON, D.C.

JURADO

PRESIDENTE: DR. ABEL CIPRIÁN CARRASCO

VOCAL: M. EN C. CLARA INES ALVAREZ MANRIQUE

SECRETARIO: DRA. SUSANA E. MENDOZA ELVIRA

1ER. SUPL.: M. EN C. ANDRES ROMERO ROJAS

2DO. SUPL.: M. EN C. SOFIA GONZALEZ GALLARDO

ESTE TRABAJO SE REALIZO EN EL LABORATORIO DE
VIROLOGIA DE LA COORDINACION GENERAL DE
ESTUDIOS DE POSGRADO DE LA FES-CUAUTITLAN.
U.N.A.M.

A MIS HIJAS

SIRI DENISE Y VANESA ALHELI

**GRACIAS POR EL AMOR Y CARÍÑO
QUE ME DAN CADA DÍA.**

**GRACIAS POR SER EL MOTIVO
QUE ME IMPULSA A SEGUIR ADELANTE.**

GRACIAS A:

A la Dra. Susana E. Mendoza Elvira y al Dr. Abel Ciprián Carrazco por permitirme culminar este sueño.

A mi familia. Gabina, Alheli y Eneida por apoyarme incondicionalmente en este proyecto.

A Romaine, Darlene y Deb por todo el amor y apoyo incondicional que siempre me han brindado.

A mis sinodales, por sus consejos y buena voluntad.

A mis amigos, por quererme.

A DIOS.

INDICE

Lista de Tablas.....	i
Lista de Gráficas.....	ii
Lista de Abreviaturas.....	iii
Resumen.....	iv
1. INTRODUCCION.....	1
1.1. <i>Acetobacillus pleuropneumoniae</i>, sus características.....	1
1.2. Control y tratamiento con agentes antimicrobianos.....	2
1.2.1. Macrólidos.....	3
1.2.1.1. Eritromicina.....	3
1.2.1.2. Kítasamicina.....	3
1.2.2. Diterpenos.....	5
1.2.2.1. Tiamulina.....	5
1.2.3. Quinolonas.....	5
1.2.3.1. Acido Oxolinico.....	6
1.2.3.2. Fluoroquinolonas.....	7
1.2.3.3. Floxacina.....	7
1.2.4. Tetraciclinas.....	8
1.2.4.1. Oxitetraciclina.....	8
1.2.5. Aminoglucósidos.....	9
1.2.5.1. Estreptomicina.....	10
1.2.6. Cefalosporinas.....	11
1.3. Combinaciones antibióticas.....	12
1.3.1. Sinergismo.....	12
1.3.2. Antagonismo.....	13
1.4. Métodos para determinar actividad antimicrobiana.....	13
1.4.1. Métodos de difusión.....	13
1.4.2. Difusión en agar o cilindro-placa.....	14
1.4.3. Métodos de dilución.....	14
1.4.4. Método de la Mínima Concentración Bactericida (MBC).....	14
1.4.5. Método de la Mínima Concentración Inhibitoria (MIC).....	14
1.4.6. Método de Microdilución en caldo.....	14
1.5. Métodos para realizar pruebas sinérgicas.....	15
1.6. Justificación.....	17
2. OBJETIVO.....	17
2.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	17

3. MATERIALES Y METODOS	18
3.1. Medios de Cultivo	18
3.1.1. Caldo Infusión Cerebro Corazón (BHI).....	18
3.1.2. Agar Infusión CerebroCorazón (BHI).....	18
3.1.3. Agar Sangre.....	18
3.1.4. Extracto Fresco de Levadura.....	18
3.2. Antibióticos	19
3.2.1. Kitasamicina.....	19
3.2.2. Acido Oxolínico.....	19
3.2.3. Enrofloxacina.....	19
3.2.4. Oxitetraciclina.....	19
3.2.5. Floxacin.....	19
3.2.6. Eritromicina.....	19
3.2.7. Tiamulina.....	19
3.2.8. Estreptomicina.....	19
3.3. Cepas	19
3.3.1. Cepas de catálogo.....	19
3.3.2. Cepas de campo.....	19
3.4. Combinaciones de Antibióticos	20
3.4.1. Kitasamicina-Acido Oxolínico.....	20
3.4.2. Kitasamicina-Floxacin.....	20
3.4.3. Kitasamicina-Enrofloxacina.....	20
3.4.4. Kitasamicina-Eritromicina.....	20
3.4.5. Kitasamicina-Tiamulina.....	20
3.4.6. Kitasamicina-Estreptomicina.....	20
3.4.7. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	20
3.4.8. Eritromicina-Acido Oxolínico.....	20
3.4.9. Eritromicina-Floxacin.....	20
3.4.10. Eritromicina-Tiamulina.....	20
3.4.11. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	20
3.4.12. Tiamulina-Acido Oxolínico.....	20
3.4.13. Tiamulina-Floxacin.....	20
3.4.14. Tiamulina-Oxitetraciclina.....	20
3.4.15. Acido Oxolínico-Floxacin.....	20
3.4.16. Acido Oxolínico-Oxitetraciclina.....	20
3.4.17. Floxacin-Oxitetraciclina.....	20

3.5. Metodología	
3.5.1. Curva de Crecimiento.....	21
3.5.2. Preparación de las soluciones de antibióticos.....	22
3.5.3. Preparación de la suspensión de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	23
3.5.4. Método del Tablero de Ajedrez.....	23
3.5.4.1. Lectura de la prueba.....	24
3.5.4.2. Cálculo de FIC.....	24
3.5.4.3. Interpretación.....	24
4. RESULTADOS	25
4.1. Caracterización de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipos	
1, 3, 5 y 7.....	25
4.1.1. Morfología colonial y microscópica.....	25
4.2. Curva de crecimiento	25
4.3. Pruebas sinérgicas	28
4.3.1. Combinaciones antibióticas con cepas de catálogo.....	28
4.3.2. Kitasamicina-Acido Oxolínico.....	28
4.3.3. Kitasamicina-Floxacin.....	28
4.3.4. Kitasamicina-Enrofloxacin.....	35
4.3.5. Kitasamicina-Eritromicina.....	35
4.3.6. Kitasamicina-Tiamulina.....	35
4.3.7. Kitasamicina- Estreptomicina.....	45
4.3.8. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	45
4.3.9. Eritromicina-Acido Oxolínico.....	52
4.3.10. Eritromicina-Floxacin.....	52
4.3.11. Eritromicina-Tiamulina.....	52
4.3.12. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	62
4.3.13. Tiamulina-Acido Oxolínico.....	62
4.3.14. Tiamulina-Floxacin.....	69
4.3.15. Tiamulina-Oxitetraciclina.....	69
4.3.16. Acido Oxolínico-Floxacin.....	76
4.3.17. Acido Oxolínico-Oxitetraciclina.....	76
4.3.18. Floxacin-Oxitetraciclina.....	83
4.3.19. Combinaciones antibióticas con cepas de campo	87
4.3.20. Cepa M11	
4.3.20.1. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	87
4.3.20.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	87
4.3.20.3. Acido Oxolínico-Floxacin.....	87
4.3.20.4. Tiamulina-Oxitetraciclina.....	87

4.3.21. Cepa A3.	
4.3.21.1. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	91
4.3.21.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	91
4.3.21.3. Acido Oxolinico-Floxacin.....	91
4.3.22. Cepa I.P1.	
4.3.22.1. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	91
4.3.22.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	91
4.3.22.3. Acido Oxolinico-Floxacin.....	91
4.3.22.4. Tiamulina-Oxitetraciclina.....	98
4.3.23. Cepa I.P2.	
4.3.23.1. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	98
4.3.23.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	98
4.3.23.3. Acido Oxolinico-Floxacin.....	98
4.3.23.4. Tiamulina-Oxitetraciclina.....	98
4.3.24. Cepa I.P3.	
4.3.24.1. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	102
4.3.24.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	102
4.3.24.3. Tiamulina-Oxitetraciclina.....	102
4.3.25. Cepa I.P4.	
4.3.25.1. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	106
4.3.25.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	106
4.3.25.3. Acido Oxolinico-Floxacin.....	106
4.3.25.4. Tiamulina-Oxitetraciclina.....	106
5. DISCUSION.....	110
6. CONCLUSIONES.....	117
7. BIBLIOGRAFIA.....	118

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Curvas de crecimiento de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> ser. 1, 3, 5 y 7.....	26
TABLEROS DE AJEDREZ DE LAS COMBINACIONES ANTIBIOTICAS CON CEPAS DE CATALOGO	
TABLA 2. Kitasamicina-Acido Oxolinico ser 1.....	29
TABLA 3. Kitasamicina-Acido Oxolinico ser 3.....	29
TABLA 4. Kitasamicina-Acido Oxolinico ser 5.....	30
TABLA 5. Kitasamicina-Acido Oxolinico ser 7.....	30
TABLA 6. Kitasamicina-Floxacin ser 1.....	32
TABLA 7. Kitasamicina-Floxacin ser 3.....	32
TABLA 8. Kitasamicina-Floxacin ser 5.....	33
TABLA 9. Kitasamicina-Floxacin ser 7.....	33
TABLA 10. Kitasamicina-Enrofloxacin ser 1.....	36
TABLA 11. Kitasamicina-Enrofloxacin ser 3.....	36
TABLA 12. Kitasamicina-Enrofloxacin ser 5.....	37
TABLA 13. Kitasamicina-Enrofloxacin ser 7.....	37
TABLA 14. Kitasamicina-Eritromicina ser 1.....	39
TABLA 15. Kitasamicina-Eritromicina ser 3.....	39
TABLA 16. Kitasamicina-Eritromicina ser 5.....	40
TABLA 17. Kitasamicina-Eritromicina ser 7.....	40
TABLA 18. Kitasamicina-Tiamulina ser 1.....	42
TABLA 19. Kitasamicina-Tiamulina ser 3.....	42
TABLA 20. Kitasamicina-Tiamulina ser 5.....	43
TABLA 21. Kitasamicina-Tiamulina ser 7.....	43
TABLA 22. Kitasamicina-Oxitetraciclina ser 1.....	46
TABLA 23. Kitasamicina-Oxitetraciclina ser 3.....	46
TABLA 24. Kitasamicina-Oxitetraciclina ser 5.....	47
TABLA 25. Kitasamicina-Oxitetraciclina ser 7.....	47
TABLA 26. Kitasamicina-Estreptociclina ser 1.....	49
TABLA 27. Kitasamicina-Estreptociclina ser 3.....	49
TABLA 28. Kitasamicina-Estreptociclina ser 5.....	50
TABLA 29. Kitasamicina-Estreptociclina ser 7.....	50

TABLA 30. Eritromicina-Acido Oxolinico ser 1.....	53
TABLA 31. Eritromicina-Acido Oxolinico ser 3.....	53
TABLA 32. Eritromicina-Acido Oxolinico ser 5.....	54
TABLA 33. Eritromicina-Acido Oxolinico ser 7.....	54
TABLA 34. Eritromicina-Floxacin ser 1.....	56
TABLA 35. Eritromicina-Floxacin ser 3.....	56
TABLA 36. Eritromicina-Floxacin ser 5.....	57
TABLA 37. Eritromicina-Floxacin ser 7.....	57
TABLA 38. Eritromicina-Tiamulina ser 1.....	59
TABLA 39. Eritromicina-Tiamulina ser 3.....	59
TABLA 40. Eritromicina-Tiamulina ser 5.....	60
TABLA 41. Eritromicina-Tiamulina ser 7.....	60
TABLA 42. Eritromicina-Oxitetraciclina ser 1.....	63
TABLA 43. Eritromicina-Oxitetraciclina ser 3.....	63
TABLA 44. Eritromicina-Oxitetraciclina ser 5.....	64
TABLA 45. Eritromicina-Oxitetraciclina ser 7.....	64
TABLA 46. Tiamulina-Acido Oxolinico ser 1.....	66
TABLA 47. Tiamulina-Acido Oxolinico ser 3.....	66
TABLA 48. Tiamulina-Acido Oxolinico ser 5.....	67
TABLA 49. Tiamulina-Acido Oxolinico ser 7.....	67
TABLA 50. Tiamulina-Floxacin ser 1.....	70
TABLA 51. Tiamulina-Floxacin ser 3.....	70
TABLA 52. Tiamulina-Floxacin ser 5.....	71
TABLA 53. Tiamulina-Floxacin ser 7.....	71
TABLA 54. Tiamulina-Oxitetraciclina ser 1.....	73
TABLA 55. Tiamulina-Oxitetraciclina ser 3.....	73
TABLA 56. Tiamulina-Oxitetraciclina ser 5.....	74
TABLA 57. Tiamulina-Oxitetraciclina ser 7.....	74
TABLA 58. Acido Oxolinico-Floxacin ser 1.....	77
TABLA 59. Acido Oxolinico-Floxacin ser 3.....	77
TABLA 60. Acido Oxolinico-Floxacin ser 5.....	78
TABLA 61. Acido Oxolinico-Floxacin ser 7.....	78
TABLA 62. Acido Oxolinico-Oxitetraciclina ser 1.....	80
TABLA 63. Acido Oxolinico-Oxitetraciclina ser 3.....	80
TABLA 64. Acido Oxolinico-Oxitetraciclina ser 5.....	81
TABLA 65. Acido Oxolinico-Oxitetraciclina ser 7.....	81

TABLA 66. Floxacin-Oxitetraciclina ser 1.....	84
TABLA 67. Floxacin-Oxitetraciclina ser 3.....	84
TABLA 68. Floxacin-Oxitetraciclina ser 5.....	85
TABLA 69. Floxacin-Oxitetraciclina ser 7.....	85
TABLA 70. Resultados de las combinaciones de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipos 1, 3, 5 y 7.....	83

TABLEROS DE AJEDRES DE LAS COMBINACIONES ANTIBIOTICAS CON CEPAS DE CAMPO

CEPA M1

TABLA 71. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	88
TABLA 72. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	88
TABLA 73. Acido Oxolinico-Floxacin.....	89
TABLA 74. Tiamulina-Oxitetraciclina.....	89

CEPA A3

TABLA 75. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	92
TABLA 76. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	92
TABLA 77. Acido Oxolinico-Floxacin.....	93

CEPA LP1

TABLA 78. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	95
TABLA 79. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	95
TABLA 80. Acido Oxolinico-Floxacin.....	96
TABLA 81. Tiamulina-Oxitetraciclina.....	96

CEPA LP2

TABLA 82. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	99
TABLA 83. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	99
TABLA 84. Acido Oxolinico-Floxacin.....	100
TABLA 85. Tiamulina-Oxitetraciclina.....	100

CEPA LP3

TABLA 86. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	103
TABLA 87. Eritromicina-Oxitetraciclina.....	103
TABLA 88 Tiamulina-Oxitetraciclina.....	104

CEPA LP4

TABLA 89. Kitasamicina-Oxitetraciclina.....	107
TABLA 90 Eritromicina-Oxitetraciclina.....	107
TABLA 91. Tiamulina-Oxitetraciclina.....	108
TABLA 92. Acido Oxolinico-Floxacin.....	108
TABLA 93 Resultados de las combinaciones con cepas de campo de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>.....	106

LISTA DE GRAFICAS

GRAFICA 1. Curvas de crecimiento de las cepas de <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> serotipos 1, 3, 5 y 7.....	27
GRAFICA 2. Isobogramas de la Combinación Kitasamicina-Acido Oxolinico serotipos 1, 3, 5 y 7.....	31
GRAFICA 3. Isobogramas de la Combinación Kitasamicina-Floxacin serotipos 1, 3, 5 y 7.....	34
GRAFICA 4. Isobogramas de la Combinación Kitasamicina-Enrofloxacin serotipos 1, 3 y 7.....	38
GRAFICA 5. Isobogramas de la Combinación Kitasamicina-Eritromicina serotipos 1, 3, 5 y 7.....	41
GRAFICA 6. Isobogramas de la Combinación Kitasamicina-Tiamulina serotipos 1, 3, 5 y 7.....	44
GRAFICA 7. Isobogramas de la Combinación Kitasamicina-Estreptomicina serotipos 1, 3, 5 y 7.....	48
GRAFICA 8. Isobogramas de la Combinación Kitasamicina-Oxitetraciclina serotipos 1, 3, 5 y 7.....	51
GRAFICA 9. Isobogramas de la Combinación Eritromicina-Acido Oxolinico serotipos 1, 3, 5 y 7.....	55
GRAFICA 10. Isobogramas de la Combinación Eritromicina-Floxacin serotipos 1, 3, 5 y 7.....	58
GRAFICA 11. Isobogramas de la Combinación Eritromicina-Tiamulina serotipos 1, 3, 5.....	61
GRAFICA 12. Isobogramas de la Combinación Eritromicina-Oxitetraciclina serotipos 1, 3, 5 y 7.....	65
GRAFICA 13. Isobogramas de la Combinación Tiamulina-Acido Oxolinico serotipos 1, 3, 5 y 7.....	68
GRAFICA 14. Isobogramas de la Combinación Tiamulina-Floxacin serotipos 1, 3, 5 y 7.....	72
GRAFICA 15. Isobogramas de la Combinación Tiamulina-Oxitetraciclina serotipos 1, 3, 5 y 7.....	75
GRAFICA 16. Isobogramas de la Combinación Acido Oxolinico-Floxacin serotipos 1, 3, 5 y 7.....	79
GRAFICA 17. Isobogramas de la Combinación Acido Oxolinico-Oxitetraciclina serotipos 1, 3, 5 y 7.....	82
GRAFICA 18. Isobogramas de la Combinación Floxacin-Oxitetraciclina serotipos 1, 3, 5 y 7.....	86
GRAFICA 19. Isobogramas de la Cepa M1.....	90
GRAFICA 20. Isobogramas de la Cepa A3.....	94
GRAFICA 21. Isobogramas de la Cepa LP1.....	97
GRAFICA 22. Isobogramas de la Cepa LP2.....	101
GRAFICA 23. Isobogramas de la Cepa LP3.....	105
GRAFICA 24. Isobogramas de la Cepa LP4.....	109

LISTA DE ABREVIATURAS

- PCP** Pleuroneumonía Contagiosa Porcina
- MIC** Mínima Concentración Inhibitoria
- MCB** Mínima Concentración Bactericida
- BHI** Broth Hearth Infusión
- FIC** Fracción de la Mínima Concentración Inhibitoria
- NAD** Nicotinamida Adenina Dinucleótido
- DNA** Ácido desoxiribonucleico
- RNA** Ácido Ribonucleico
- IM** Intramuscular
- IV** Intravenoso
- ml** mililitros
- ul** microlitros
- ug** microgramos
- Ap** *Actinobacillus pleuropneumoniae*

RESUMEN

Las combinaciones antibióticas o asociaciones antibióticas pretenden aumentar las posibilidades terapéuticas mediante el empleo simultáneo de antibióticos. Todas ellas buscan encontrar una fórmula capaz de solucionar las infecciones bacterianas y disminuir el costo de los tratamientos. Cuando se combinan dos agentes antimicrobianos se pueden observar tres tipos de acción: Sinérgismo, antagonismo e indiferencia.

En este trabajo se demostró que cada serotipo de *Actinobacillus pleuroneumoniae* presenta diferente patrón de susceptibilidad a los antibióticos ensayados, los cuales fueron: Acido Oxolínico, Floxacín, Enrofloxacina, Kitasamicina, Estreptomicina, Tiamulina, Eritromicina y Oxitetraciclina. Se realizaron todas las posibles combinaciones entre estos antibióticos y se ensayaron mediante la prueba sinérgica conocida como el "tablero de ajedrez". Se evaluó cada serotipo para cada combinación, encontrando que el efecto de la interacción varía de serotipo a serotipo, tanto en las cepas de catálogo como en las de campo. Las combinaciones que tuvieron un efecto sinérgico fueron Kitasamicina-Acido Oxolínico para el serotipo 7, Kitasamicina-Eritromicina para el serotipo 5, Kitasamicina-Oxitetraciclina para los serotipos 3, 5 y 7, Tiamulina-Floxacín para el serotipo 7, Acido Oxolínico-Floxacín para el serotipo 3 y Acido Oxolínico-Oxitetraciclina para todos los serotipos ensayados.

Dentro de las combinaciones antibióticas que presentaron efecto antagonístico estuvieron Kitasamicina-Acido Oxolínico para los serotipos 3 y 5, Kitasamicina-Eritromicina para el serotipo 7, Kitasamicina-Tiamulina para los serotipos 1, 3 y 7, Tiamulina-Floxacín para los serotipos 1, 3 y 5, Tiamulina-Oxitetraciclina para los serotipos 5 y 7, Acido Oxolínico-Floxacín para el serotipo 5 y Floxacín-Oxitetraciclina para los serotipos 3, 5 y 7. Mientras que para las combinaciones Kitasamicina-Enrofloxacina, Eritromicina-Acido Oxolínico, Eritromicina-Floxacín, Eritromicina-Tiamulina, Eritromicina-Oxitetraciclina y Tiamulina-Acido Oxolínico el resultado fue antagonístico para todos los serotipos ensayados.

Por otro lado, se seleccionaron cuatro combinaciones para ser ensayadas con las cepas de campo, por haber presentado un efecto sinérgico marcado con las cepas de catálogo, estas fueron, Kitasamicina-Oxitetraciclina, Eritromicina-Oxitetraciclina, Tiamulina-Oxitetraciclina y Acido Oxolínico-Floxacín. Los resultados fueron muy variables, debido probablemente a que estas cepas han sido expuestas a diversos agentes antimicrobianos, desarrollando así multiresistencia antibiótica.

I. INTRODUCCION.

I.1. *Actinobacillus pleuropneumoniae*, sus características.

El *Actinobacillus pleuropneumoniae* es el agente causal más común de la Pleuroneumonía Contagiosa Porcina (PCP), una enfermedad severa y frecuentemente mortal que afecta al cerdo de cualquier edad. La enfermedad fue reportada por primera vez por Pattison en 1957, del que siguieron reportes de Estados Unidos, Gran Bretaña y Argentina. A partir de esta fecha, tanto el microorganismo como la enfermedad se han identificado en todo el mundo.

El *Actinobacillus pleuropneumoniae* es un microorganismo anaerobio facultativo, no esporulado, encapsulado, no móvil, cocobacilo pleomórfico gram negativo. Dentro de sus características bioquímicas destacan que es urea positivo y fermenta el manitol, la xylosa y la ribosa, con fermentación variable de la lactosa (Fedorka-Cray y col, 1993). Después de realizar un pase en medio artificial, el microorganismo puede perder su capsula, con el consecuente cambio en su morfología colonial, de lisa a rugosa. Las colonias presentan beta-hemólisis en agar sangre, aunque existen aislamientos que no son hemolíticos. Se han identificado fimbrias en algunos aislamientos e identificados por tinción negativa (Hirsch y col, 1982).

Por el requerimiento para crecer con Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD), el *Actinobacillus pleuropneumoniae* fue identificado originalmente como *Haemophilus parahemolyticus*. En 1978, después de su identificación bioquímica y características de crecimiento entre cepas de origen porcino y humano, Kilian y colaboradores propusieron una cepa neotipo, Shope 4074, llamada *Haemophilus pleuropneumoniae*. En 1983 Pohl y colaboradores realizaron experimentos de hibridación de DNA con *Haemophilus pleuropneumoniae* y *Haemophilus influenzae* encontrando que el porcentaje de hibridación de DNA entre los genomas no mantenía ninguna relación. Sin embargo, basado en estos experimentos y sus características fenotípicas, el *Haemophilus pleuropneumoniae* se mantuvo relacionado con *Actinobacillus lignieresii*. Mas tarde, Pohl y colaboradores propusieron colocar al *Haemophilus pleuropneumoniae* dentro del género *Actinobacillus* especie *pleuropneumoniae* con 2 biovariedades: Una biovariedad I factor V (NAD)-dependiente y una biovariedad 2 factor V-independiente (Fenwick y Henry, 1994).

Por otro lado, existen pocas descripciones de plásmidos en *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Hirsch en 1982 describe dos aislamientos, SD-1 y SD-2 de pulmones procedentes de Dakota del Sur en Estados Unidos. La cepa SD-1 contenía dos plásmidos, el pVM104 y el pVM105. El plásmido pVM104 tenía un peso molecular de 2.7 megadaltones y confería la resistencia a Sulfonamida y Estreptomicina. El plásmido pVM105 tenía un peso molecular de 3.5 megadaltones y confería la resistencia a Sulfonamida y Ampicilina. El segundo aislamiento, SD-2 contenía únicamente un plásmido, el pVM106, el cual aparentemente fue idéntico al pVM104. Mas tarde en 1989, Willson reportó la presencia de un plásmido de 8.1 Kb, resistente a Estreptomicina y Sulfonamida.

Los factores responsables para la especificidad del serotipo son los componentes capsulares, el polisacárido, el lipopolisacárido o ambos. Se han identificado 12 serotipos diferentes del microorganismo, los cuales presentan diferentes distribuciones geográficas. Los serotipos 1, 5

y 7 son los más frecuentes en el Medio Oeste de los Estados Unidos. Los serotipos 1, 2, 3, 5 y 7 son comunes en Canadá y los serotipos 1, 2, 5, 7 y 9 son comunes en Europa. En México los serotipos más frecuentes son 1 y 3, según reporte de Ciprián y col en 1994.

En un brote típico de Pleuroneumonía Porcina causado por una cepa virulenta de *Actinobacillus pleuropneumoniae* la morbilidad puede exceder el 50% con una mortalidad variable desde el 1 al 10%. Los cerdos en crecimiento son los más severamente afectados, así como los inmunodeprimidos (Fenwick y Henry, 1994).

Los primeros signos clínicos asociados con la enfermedad frecuentemente son anorexia, dificultad respiratoria caracterizada por rápida respiración diafragmática, posición de "perro sentado" con boca abierta, cianosis en orejas y extremidades, inmovilidad, nos breve, vomito ocasional y muerte con hemorragia nasal en uno o cuatro días o bien recuperación espontánea (Pijooan, 1982).

Pocas enfermedades progresan tan rápidamente como la PCP, la muerte puede presentarse dentro de las 4 primeras horas desde que aparecen los signos clínicos. El rápido curso de la enfermedad requiere, por tanto, de un diagnóstico preciso y la iniciación de un tratamiento antibiótico inmediato (Fedorka-Cray y col, 1994).

1.2. Control y tratamiento con agentes antimicrobianos.

Para el control de la PCP se han utilizado una variedad de antibióticos, entre los cuales están las Penicilinas, Tetraciclinas, Sulfonamidas, Eritromicina, Estreptomicina y antibióticos nuevos como la Tiamulina, Spectomicina (Vaillancourt y col, 1982), Cefllofur (Evans y col, 1994) y a últimas fechas y ampliamente desarrollado por laboratorios japoneses, la Kitasamicina, con muy buenos resultados (Asahi, Lab, 1994), así como Quinolonas de primera generación; Ácido Nalidixico y Ácido Oxolínico; Fluoroquinolonas como la Ciprofloxacina, Enrofloxacin y muchos más.

La adición de los antibióticos al alimento es de poco valor en un brote de pleuroneumonía, ya que los animales están anoréxicos, además de que es difícil dar una dosis terapéutica que contenga la MIC que el microorganismo requiere para ser eliminado, por lo que un tratamiento por esta vía no previene la infección, solo se puede reducir la severidad de la enfermedad clínica ó el número de microorganismos por cerdo infectado.

Los tratamientos antibióticos parenterales han demostrado ser los más efectivos en estos brotes de la enfermedad, sin embargo, el costo de los mismos es alto. Cuando se presenta un brote de PCP, el productor tiene solamente dos opciones: 1) vivir con la enfermedad, minimizando el impacto económico en el desarrollo del hato ó 2) Tener un hato libre de *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Fenwick y Henry, 1994).

Cualesquiera que sea la decisión tomada, es evidente que se requieren desarrollar mecanismos de control efectivos de la PCP, lo cual puede lograrse mediante la construcción de estrategias basadas en el completo conocimiento del microorganismo, el cerdo, el medio ambiente, las instalaciones, el conocimiento de la enfermedad y el estado inmunológico del hato (Fenwick y Henry, 1994).

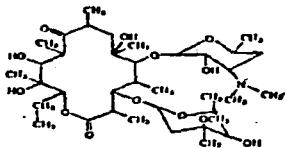
A pesar de todo lo que hasta ahora se conoce de la enfermedad, se siguen presentando cuantiosas pérdidas económicas por su presencia. Por tanto debe seguir trabajando en el desarrollo de métodos de inmunización más efectivos o de mejores tratamientos quimioterapéuticos para el control del *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

1.2.1. Macrólidos.

Los antibióticos del tipo Macrólido estructuralmente poseen un anillo lactónico macrocíclico en cuya cadena lateral se agregan azúcares variados y complejos, uno de los cuales contiene un grupo dimetilamino. Dentro de este grupo están la Eritromicina, Tilosina, Tiamulina Spiramicina, Clindamicina, I iconomicina, Josamicina y otros más.

Estos antibióticos son particularmente útiles contra *Mycoplasmas* y bacterias gram-positivas (Prescott y Yielding, 1990). Son antibióticos con buena actividad contra bacterias gram-negativas como el *Actinobacillus pleuropneumoniae*, excepto la Tilosina y Spiramicina que tienen una baja actividad (Gutierrez y col, 1993).

1.2.1.1. Eritromicina .



La Eritromicina es un antibiótico poco soluble en agua e inestable en jugo gástrico, su pKa es de 8.8 (Prescott y Yielding, 1990).

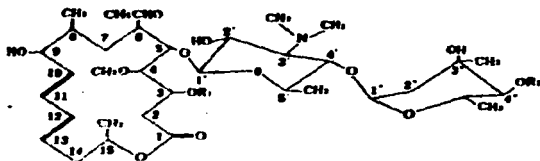
Se fija a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano e inhibe la síntesis de proteínas dependiente del P.N.A al bloquear la transpeptidación, translocación o ambas. La acción de la Eritromicina puede ser bacteriostática o bactericida, según la especie bacteriana, fase de crecimiento, densidad del inóculo y concentración del fármaco. Generalmente es bacteriostático, aunque a elevadas concentraciones es bactericida.

Existen preparaciones de Eritromicina para su administración oral y parenteral. Para esta última se cuenta con sales de gluceptato y lactobionato para inyección intravenosa, y sal de estilsuccinato para inyección intramuscular. Para administración oral se cuenta con Eritromicina base, estearato, estolato y estilsuccinato. La base y la sal de estearato son lábiles a los ácidos gástricos y su absorción disminuye en presencia de alimento en el estómago. Esto no sucede con la sal de estolato, la cual alcanza las concentraciones séricas más elevadas de todos los productos orales.

La Eritromicina se distribuye ampliamente en todos los tejidos orgánicos. Las concentraciones más elevadas se encuentran en hígado, bazo, bilis y secreciones bronquiales; son suficientes en líquido pleural, ascítico, oído medio, amígdalas, humor acuoso y prostata y pobres en líquido cefalorraquídeo. Atraviesa la barrera placentaria y se concentra en la sangre materna. Se elimina por metabolismo hepático y excreción renal y biliar. Solamente del 2 al 5% de la dosis oral y del 12 al 15% de la dosis intravenosa se excretan sin cambios por la orina.

Hay pocos estudios de las interacciones de los Macrólidos con otros antibióticos. Las combinaciones "in vitro" de Macrólidos con Lincomicina y Cloranfenicol son antagonicas. Su combinacion "in vitro" con Penicilina o Gentamicina tiene efecto antagonico sobre *Listeria*. La Eritromicina combinada con Penicilina G tiene efecto sinérgico contra *S. aureus*; con Ampicilina muestra sinérgismo contra *Nocardia asteroides*. En un estudio la combinacion de Eritromicina con Gentamicina tuvo efecto sinérgico contra *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*. La combinacion con Penicilina G o Rifampicina tuvo efecto sinérgico en *Rhodococcus equi* (Prescott y Yielding, 1990).

1.2.1.2. Kitasamicina.



La Kitasamicina es un antibiótico que en la actualidad tiene gran interés en medicina veterinaria. Posee una fuerte actividad antimicrobiana contra bacterias gram-positivas, Mycoplasmas y Spiroquetas. Ha sido objeto de estudios "in vitro" e "in vivo" por laboratorios como Asahi Lab y Toyo Jozo Co. LTD, en Japón. Se ha desarrollado comercialmente por estos últimos, encontrándose en diferentes presentaciones, polvo inyectable, polvo soluble para disolverse en el agua de bebida y como aditivo en el alimento. Su utilización se ha extendido en casi todo el mundo, como países de Europa, Centro y Sur America, el Lejano Oriente, Asia, Australia, Nueva Zelanda, además de Japón. Las presentaciones en el alimento han demostrado ser eficaces para combatir mycoplasmosis respiratoria en aves, neumonía enzootica en cerdos, infecciones por *Actinobacillus* y problemas diarreicos también en cerdos. Estas preparaciones son utilizadas también con el objeto de promover el crecimiento y aumentar la eficiencia del alimento en pollos y cerdos. La Kitasamicina es un antibiótico de baja toxicidad y amplio margen de seguridad y vida media. Efectivos niveles en sangre se obtienen en períodos cortos después de la dosis, produciendo altas concentraciones en el pulmón y otros órganos. No se han encontrado residuos del antibiótico en tejido en pollos o cerdos después de la terapia antibiótica (Asahi, Lab. 1995).

1.2.2. Diterpenos.

Los antibióticos del tipo diterpeno son compuestos químicos que contienen un esqueleto enbonado construido con unidades de isopreno unidas entre sí de un modo regular de "cabeza con cola"

1.2.2.1. Tiamulina.

La Tiamulina es un derivado semisintético del antibiótico Pleuromutilin, el primer compuesto semejante a los Diterpenos (Diterpeno-like) producido por un Basidiomiceto.

Químicamente es 14-deoxy-14(dietilaminoetil) mercaptoacetoxy mutilin. La Tiamulina es una base orgánica débil con un pKa de 7.6. Comercialmente se presenta como una sal de fumarato. Es un antibiótico ampliamente utilizado en medicina veterinaria. En los cerdos se utiliza para combatir infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus pleuropneumoniae*, disentería y leptospirosis (Prescott y Yielding, 1990). Tiene su mejor actividad contra bacterias gram-negativas, como el *Haemophilus pleuropneumoniae* (Schultz y col, 1990), además de que es activo contra *Leptospira*, *Treponema hydatenteriae* y bacterias anaerobias.

Puede ser administrado vía oral, en el agua de bebida, obteniéndose muy buenos resultados (Backbo, 1988). Su mecanismo de acción es similar al resto de los antibióticos del tipo Macrólido. Existe poca información acerca de sus características farmacocinéticas, sin embargo es similar al resto de los Macrólidos. Penetra bien a las células, se concentra y elimina en la leche.

El antibiótico se fija a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano e inhibe la síntesis de proteínas dependiente del RNA al bloquear la transpeptidación, translocación o ambas. La acción de la Tiamulina puede ser bacteriostática o bactericida, según la especie bacteriana, fase de crecimiento, densidad del inóculo y concentración del mismo.

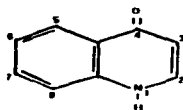
1.2.3. Quinolonas.

Las Quinolonas son un grupo de agentes antimicrobianos sintéticos, que han sido utilizados predominantemente en medicina humana, extendiéndose cada día más en medicina veterinaria. La primera Quinolona introducida en la clínica fue el Ácido Nalidixico en 1963, para combatir infecciones de las vías urinarias (Hannan y col, 1989). Con el tiempo se encontró que generaba rápidamente resistencia bacteriana, lo que limitó su uso.

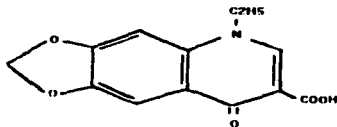
El Ácido Nalidixico ha contribuido con el núcleo básico para el desarrollo de compuestos, que han sido de gran impacto en los últimos años, las Fluoroquinolonas. La sustitución que se realicen en el núcleo básico conducen a Quinolonas de segunda y tercera generación.

La actividad antimicrobiana de las quinolonas de primera generación es muy limitada y suelen ser activos contra algunas bacterias gram negativas. Su mecanismo se basa en la acción que tienen sobre la DNA girasa bacteriana, siendo así bactericidas.

Núcleo básico de las Quinolonas



1.2.3.1. Acido Oxolinico.



El Acido Oxolinico es una Quinolona de segunda generación, con sustituciones en las posiciones 6 y 7 del núcleo básico de las Quinolonas. Otros ejemplos de Quinolonas de segunda generación son, Cinoxacina, Flumequina, Acido Pipemídico, con similares indicaciones y ninguna ventaja terapéutica.

Actúa sobre la DNA girasa (o topoisomerasa), la cual está involucrada en la replicación del DNA bacteriano, siendo así bactericidas a bajas concentraciones (Hannan y col, 1989). Recientemente han sido introducidas las Fluoroquinolonas en medicina veterinaria, con la característica de tener una remarcada potencia y amplio espectro de actividad en contra microorganismos aerobios y anaerobios facultativos, como los *Mycoplasmas* y las *Rickettsias* (Hannan y col, 1989), buena penetración en tejido y relativamente baja incidencia de reacciones adversas además de que pueden ser administradas vía oral. Se ha demostrado que son altamente eficientes (especialmente Ciprofloxacina y Enrofloxacin) contra bacterias gram negativas como el *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Prescott y Yielding, 1990).

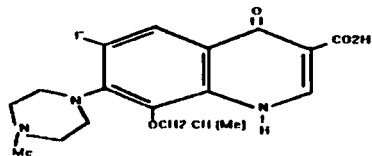
1.2.3.2. Fluoroquinolonas.

Las Fluoroquinolonas, son análogos sintéticos del Acido Nalidixico, el antibiótico prototipo de las Quinolonas. Las modificaciones estructurales del Acido Nalidixico fueron diseñadas para una mejor su resistencia e incrementar al máximo su actividad antimicrobiana. El átomo de fluor en el carbono 6 del núcleo básico representó el avance más importante de este grupo de Quinolonas, conduciendo a la creación de una nueva familia de antibióticos, las Fluoroquinolonas. El átomo de fluoruro en la posición 6 aumenta la actividad contra gram positivos y el anillo de piperacina en posición 7 le confiere actividad contra *Pseudomonas*. Las características propias de cada Fluoroquinolona se deben a su sustitución en la posición 1.

Las Quinolonas de tercera generación incluyen Ciprofloxacina, Enoxacina, Norfloxacina, Ofloxacina y Petloxacina, entre otras.

Las Quinolonas actúan sobre la DNA girasa bacteriana, esta produce un giro negativo en el DNA e induce rupturas del mismo. Al unirse a la subunidad A y B de la DNA girasa, bloquean esta actividad.

1.2.3.3. Floxacina.



El Floxacina es una Fluoroquinolona de bastante uso en años recientes en la medicina veterinaria, ya que tiene elevada potencia antimicrobiana.

Las sustituciones en las posiciones 6 y 7 aumentan la actividad del antibiótico, ya que se eleva la afinidad por la DNA girasa. El volumen de los radicales es directamente proporcional a la afinidad por la DNA girasa, y en este caso, el Floxacina tiene un radical cíclico en la posición 7 del núcleo básico. Hay Fluoroquinolonas donde los radicales son lineales, como la Enrofloxacin y la Danofloxacin.

El antibiótico puede ser administrado por vía oral, alcanzándose niveles séricos máximos una a dos horas después de su administración oral, aunque esto varía dependiendo de la Fluoroquinolona en cuestión. El Floxacina y en general todas las Fluoroquinolonas se absorben sin dificultad y los antiácidos, al igual que los alimentos, dificultan su absorción. Se metabolizan en bípido y se excretan por filtración en tubos renales, eliminándose finalmente por orina (Dr. Napoleón González Saldaña, 1988).

Por otro lado se sabe poco acerca de la toxicidad potencial de estos compuestos en animales domésticos, como aves, cerdos y bovinos.

Los valores de MIC para patógenos del tracto respiratorio de cerdo están alrededor de 0.005 µg/ml en patógenos del tracto respiratorio del cerdo.

El mecanismo de acción, como ya se mencionó es similar al resto de las fluoroquinolonas, siendo altamente bactericida.

1.2.4. Tetraciclinas.

Las Tetraciclinas son un grupo de antimicrobianos con acción bacteriostática. La primera Tetraciclina producida fue Clortetraciclina en 1948, dos años más tarde fue producida la Oxitetraciclina a partir de diferentes microorganismos.

Las Tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro con un amplio rango de actividad bacteriostática contra microorganismos gram positivos y gram negativos. Son capaces de quelar iones metálicos, aunque esto no es responsable de su acción antibacteriana. Las propiedades quelantes son importantes en relación a su absorción a nivel de tracto gastrointestinal. Son insolubles en agua y pueden formar complejos metálicos a nivel del intestino.

Las Tetraciclinas tienen propiedades antimicrobianas virtualmente idénticas y dan resistencia cruzada completa.

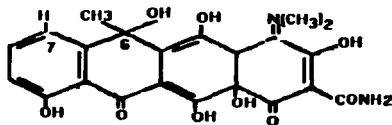
El mecanismo de acción más importante de las Tetraciclinas depende de su capacidad para bloquear la unión del complejo aminoácido-RNA de transferencia con el ribosoma. Como consecuencia, no se dispone de aminoácidos para el RNA mensajero y no se producen polipéptidos, impidiendo la síntesis de proteínas a este nivel.

La vía de administración más frecuente es la oral, aunque también pueden ser administradas por vía intramuscular o intravenosa. Se absorben adecuadamente a través del tubo digestivo, sobre todo cuando el animal está en ayunas, con excepción de Minociclina y Doxiciclina que se absorben muy bien, aun en presencia de alimento. El pico máximo de absorción se obtiene después de dos o tres horas de ser administradas.

1.24.1. Oxitetraciclina.

La Oxitetraciclina es un antibiótico de amplio uso en medicina veterinaria con buenos resultados en infecciones por patógenos del tracto respiratorio de los cerdos.

Al igual que el resto de las Tetraciclinas tiene propiedades antimicrobianas virtualmente idénticas y da resistencia cruzada entre sí.



Penetra en forma adecuada a diversos compartimentos orgánicos, mostrando niveles adecuados en líquido pleural, sinovial y ascítico, y concentraciones casi iguales a las séricas

en las secreciones dentro de los senos maxilares. En el líquido cefalorraquídeo se encuentran 10-20% de los niveles séricos. Como las demás tiende a depositarse en hueso y puede alcanzar concentraciones 10 a 100 veces mayores que en sangre.

Todas las Tetraciclinas se excretan por vía renal esto ocurre principalmente por filtración glomerular y en menor proporción, en bilis y heces. Aparecen altas concentraciones en la orina durante las primeras dos horas después de una dosis oral y persisten 6 a 12 horas. La excreción de Doxiciclina y Minociclina es más lenta. La Oxitetraciclina se acumula en presencia de falla renal. A pesar de considerarse antibióticos de amplio espectro, las indicaciones para su uso son precisas. Teniendo en cuenta sus efectos teratogénicos sobre los tejidos calcificados, debe evitarse, por tanto, su empleo en embarazadas y niños menores de nueve años.

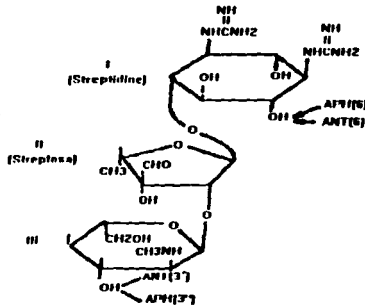
Se utiliza en infecciones producidas por *Mycoplasma*, *Haemophilus*, *Actinobacillus*, y en general por patógenos del tracto respiratorio del cerdo.

1.2.5. Aminoglucósidos.

Los Aminoglucósidos constituyen un importante grupo de antibióticos que por su espectro antibacteriano y su acción bactericida tienen gran utilidad en el tratamiento de infecciones graves causadas por organismos gram-negativos. Químicamente, tienen en común un anillo aminociclitol, al cual se unen diversos aminoazúcares; estos últimos son los responsables de sus diferentes características farmacocinéticas y antibacterianas.

De los Aminoglucósidos más utilizados en medicina veterinaria están la Estreptomicina, Neomicina, Kanamicina, Gentamicina y Tobramicina tienen una actividad irregular contra bacterias gram-negativas. En un estudio realizado en 1993 por Gutierrez y col. en España reportó que los Aminoglucósidos más activos contra *Actinobacillus pleuropneumoniae* fueron Kanamicina y Gentamicina, mientras que Neomicina y Estreptomicina tuvieron una actividad baja. La Tobramicina fue activa contra el 100% de las cepas ensayadas y con una MIC de 2.0 ug/ml.

1.2.5.1. Estreptomina.



La Estreptomina es un antibiótico Aminoglucoídico que ha sido utilizado en medicina veterinaria. Su mecanismo de acción es de inhibir la síntesis de proteínas bacterianas al fijarse a proteínas ribosómicas específicas de la subunidad 30S del ribosoma bacteriano por medio de tres mecanismos diferentes:

A. Inhibiendo la iniciación de la síntesis de proteínas.

B. Impidiendo el alargamiento de la cadena polipeptídica.

C. Aumentando la frecuencia de lecturas erróneas del código genético, lo que da por resultado proteínas estructuralmente anormales.

Estos cambios incapacitan a la bacteria para producir las proteínas necesarias para sus procesos vitales (Davis & Dulbecco, 1978).

Su vía de administración idónea es la parenteral (IM ó IV), ya que cuando se administra por vía oral, no se absorbe debido a que es un catión muy polares, por lo que se inactiva con pH ácido. Cuando se administra por vía IM, su absorción es completa y rápida, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas en 30 a 90 minutos, aunque esto va a depender del estado de la circulación y de la masa muscular, por lo que está contraindicada en pacientes con problemas vasculares (choques, edemas, etc).

Cuando se administran los Aminoglucoídicos por vía IV, su absorción es completa, la concentración sérica máxima y el tiempo que tarda en alcanzarse depende de la dosis y velocidad con que se administra (no debe ser menor de 20 minutos). Una vez en la sangre, se fijan poco a proteínas, difunden por el espacio extracelular y alcanzan concentraciones adecuadas en los líquidos intersticial, sinovial, peritoneal, pericárdico y ascítico. Su penetración a líquido cefalorraquídeo es pobre, aun en presencia de inflamación, excepto durante el período neonatal. En secreciones respiratorias, las concentraciones alcanzadas

son bajas, pero aumentan con la administración repetida del medicamento. Se excretan por vía renal (Gonzalez Saldaña, 1988).

1.2.6. Cefalosporinas.

Las Cefalosporinas pertenecen al grupo de antibióticos betaláctámicos. El núcleo activo de las Cefalosporinas es el ácido 7-aminocefalosporánico, a partir del cual, añadiendo cadenas laterales, se logra la producción de compuestos semisintéticos con mayor actividad antimicrobiana que el original.

Existen Cefalosporinas de primera, segunda, tercera e inclusive cuarta generación. Dentro de este grupo se encuentran la Cephalexina, Cefazolina y Cefaclor (de primera generación), Cefuroxime, Cefizoxime y Ceftriaxone (de tercera generación).

Estos antibióticos son altamente activos contra microorganismos tienen buena actividad contra cocos y bacilos gram-positivos. Tienen baja actividad contra bacterias gram-negativas, sin embargo en un estudio realizado por Gutierrez y col en 1993 en España reportó que el Cefuroxime, Cefizoxime y Ceftriaxone tienen una elevada actividad contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*. El Ceftriaxone tuvo una MIC de 1.0 ug/ml en la mayoría de las cepas ensayadas (Gutierrez y col, 1993).

Su efecto básico es bactericida. Su sitio de acción principal es la porción externa de la membrana citoplasmática bacteriana, donde se une con las proteínas receptoras. Provocando inhibición de la tercera fase de la síntesis de la pared bacteriana (formación del peptidoglucano), el cual desempeña un papel fundamental en la estructura de la bacteria.

Una vez que se pierde la pared, el agua del espacio extracelular penetra al espacio intracelular por diferencia osmótica y, por lo tanto, hay salida de elementos intracelulares. Además, están las enzimas autolíticas (peptidoglucanhidrolasas), las cuales en forma normal intervienen en la división y crecimiento bacteriano, en estas circunstancias actúan como autolisinas (Gonzalez, Saldaña 1988).

Las Cefalosporinas de segunda generación tienen un mecanismo de acción similar a las de primera generación. Su espectro antimicrobiano es un poco más amplio que el de las primera generación, siendo activos contra *Haemophilus influenzae*. Estos antibióticos pueden administrarse por vía oral y parenteral. Tienen buena distribución en todos los tejidos, excepto el sistema nervioso central. La única Cefalosporina de este grupo que alcanza adecuadas concentraciones en líquido cefalorraquídeo es el Cefuroxime, utilizándose en neuroinfecciones con buenos resultados. Se eliminan por vía renal. (Gonzalez Saldaña, 1988).

El Cefitiofur, una Cefalosporina de tercera generación, es un antibiótico que a últimas fechas esta siendo utilizado ampliamente en Estados Unidos con muy buenos resultados para combatir la PCP en cerdos. Es un antibiótico resistente a la beta-lactamasa. Se caracteriza por ser de amplio espectro, siendo activo contra *Actinobacillus spp*, *Pasterella spp*, y muchos otros microorganismos gram positivos y gram-negativos (Hsu y col, 1988).

1.3. Combinaciones antibióticas.

El uso de las combinaciones antibióticas ha sido una práctica común en la medicina clínica, particularmente en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos (Eliopoulos, 1988). La mayoría de estas combinaciones han sido empíricas, basadas ocasionalmente en el conocimiento bien definido de los patógenos involucrados. Las combinaciones antibióticas se usan para extender el espectro antibacteriano en la terapia de las infecciones con patógenos desconocidos, aunque también son útiles en el tratamiento de infecciones producidas por patógenos conocidos, ya que se incrementa la actividad bactericida o reduce el riesgo de la aparición de resistencia.

Cuando se combinan dos agentes antimicrobianos podemos observar tres tipos de efectos: sinérgismo, antagonismo e indiferencia.

Una combinación es sinérgica cuando el efecto general obtenido es significativamente superior a los efectos de cada antibiótico y hay destrucción de la bacteria, el ejemplo clínico mas sobresaliente y de conocimiento mas antiguo es la combinación de Penicilina y Estreptomina frente a *Enterococcus* (antes conocido como *Streptococcus faecalis*) en la endocarditis infecciosa causada por el microorganismo. El empleo individual de estos antibióticos es ineficaz, pero cuando se aplican simultáneamente se obtiene la curación del proceso. La Penicilina actúa sobre la pared celular bacteriana, permitiendo el ingreso de la Estreptomina al interior del ribosoma del microorganismo provocando así su destrucción.

Una combinación es antagonista cuando el efecto obtenido es significativamente inferior a los efectos individuales de cada antibiótico por separado, por tanto se conduce a un resultado negativo. El resultado clínico se expresa como una falla curativa o en un retraso de la evolución del proceso.

Una combinación es indiferente cuando el efecto obtenido es similar a los efectos individuales de cada antibiótico por separado.

Sin embargo, sinérgismo y antagonismo son interacciones difíciles de predecir, ya que el resultado varía en función al microorganismo y puede ocurrir únicamente en un rango estrecho de concentraciones de la droga. El conocimiento de los diferentes mecanismos de acción de cada agente antimicrobiano permite predecir el efecto de las combinaciones antibióticas a realizar.

1.3.1. Sinérgismo.

Las combinaciones antibióticas podrán ser sinérgicas si ellas involucran los siguientes mecanismos de acción:

- 1 Inhibición secuencial de pasos sucesivos en el metabolismo (ejemplo: Trimetoprim-Sulfametoxazol)
- 2 Inhibición secuencial de la síntesis de la pared celular (ejemplo: Mecillin- Ampicilina).
- 3 Facilitación de la entrada de la droga de un antibiótico por el otro (ejemplo: Beta Láctámicos-Amino glucósidos)
- 4 Inhibición de enzimas inactivantes (ejemplo: Ampicilina-Acido Clavulánico) (Prescott y Yelding, 1988)

1.3.2. Antagonismo.

Las combinaciones podrán ser antagonicas si se involucran los siguientes mecanismos.

1. Inhibición de la actividad bactericida de la droga, por ejemplo la combinación de un agente bacteriostático con un bactericida.
2. Competencia por los sitios de unión de la droga, por ejemplo, combinaciones de Macrolidos con Cloranfenicol.
3. Inhibición de los mecanismos de permeabilidad celular, por ejemplo combinaciones de Cloranfenicol con Aminoglucósidos.
4. Depresión de la resistencia enzimática, por ejemplo combinaciones de nuevas Cefalosporinas de 3a generación con viejas drogas Betalactamicas (Prescott y Yielding, 1988).

En el desarrollo de las pruebas sinérgicas de antibióticos los microbiólogos comunmente usan "tableros de ajedrez" en dos dimensiones para dos agentes, en donde el método a utilizarse es el de dilución y mas convenientemente, el de microdilución (Lorian, 1988). El método determina la actividad inhibitoria o bactericida de concentraciones especificas en combinación a un tiempo fijado. Las interacciones "in vitro" se calculan algebraicamente y se interpretan como sinérgia, indiferente o antagonismo, dependiendo de que la actividad antibacteriana de la combinación de los agentes individuales, sea mas grande que, equivalente a, o menor que. Las interacciones "in vitro" tambien se representan geométricamente como isobologramas (Berenbaum, 1978).

Ademas de que no son de uso rutinario, se utilizan en situaciones en las que se desconoce si existe sinérgismo, por ejemplo un nuevo agente antimicrobiano o cuando la predictibilidad no se puede realizar por el desarrollo de factores de resistencia bacteriana o tratamientos fallidos.

Los métodos para determinar actividad sinérgica no han sido estandarizados y existe una controversia acerca del valor de estas pruebas para los tratamientos clínicos.

1.4. Métodos para determinar la actividad antimicrobiana.

Existen dos métodos generales para determinar la actividad antimicrobiana:

- 1 Método de Difusión.
- 2 Método de Dilución

1.4.1. Métodos de Difusión.

Difusión en Disco

El método de difusión en disco se basa en colocar un inóculo estandarizado del microorganismo con un hisopo estéril sobre una placa de agar Mueller-Hinton, y posteriormente colocar discos de papel filtro impregnados con el agente antimicrobiano, después de incubar las placas de agar a 35-37° C durante 18 a 24 horas se mide el diámetro de la zona de inhibición alrededor del disco.

El tamaño de la zona de inhibición es inversamente proporcional a la Mínima Concentración Inhibitoria (MCI) del microorganismo (Balows y col, 1991).

1.4.2. Difusión en agar ócilindro-placa.

El método de difusión proporciona información cualitativa (o semicuantitativa) sobre la actividad antimicrobiana. El método consiste en colocar un inóculo estandarizado del microorganismo control sobre placas conteniendo 21 ml de medio para antibióticos y posteriormente colocar simétricamente seis cilindros estériles de acero inoxidable sobre la superficie, llenarlos en forma alternada con una solución estandar del antibiótico y una solución problema del antibiótico a ensayar. Las placas se incuban a 35-37° C durante 18 a 24 horas y se miden los diámetros de las zonas de inhibición obtenidas (Balows y col, 1991).

1.4.3. Métodos de dilución.

1. Mínima Concentración Bactericida (MBC).

2. Mínima Concentración Inhibitoria (MIC).

Los métodos de dilución en caldo tienen la ventaja de proporcionar información cuantitativa de la actividad antimicrobiana de una droga.

1.4.4. Método de la Mínima Concentración Bactericida (MBC).

Este método también es conocido como curvas de mortalidad y permite determinar la habilidad de un agente antimicrobiano para matar a una bacteria determinada. Es un parámetro aceptado en la evaluación de nuevos agentes antimicrobianos y se usa frecuentemente como herramienta de investigación.

Ya sea que se desarrolle el método de macrodilución o microdilución en caldo, los tubos o pozos conteniendo las concentraciones del agente antimicrobiano iguales o mayores a la MIC son subcultivados para determinar en donde se inhibió el crecimiento del microorganismo (acción bacteriostática) o fue matado (acción bactericida). El punto final de la prueba (MBC) se define como la concentración más baja del agente antimicrobiano que mata a casi el 99.9% del inóculo ensayado (Balows y col, 1991).

1.4.5. Método de la Mínima Concentración Inhibitoria (MIC).

El método MIC se define como la dilución más alta del agente antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano. Este método determina el nivel de resistencia de una población bacteriana.

1.4.5.1. Método de Microdilución en Caldo.

El método de microdilución en caldo (MIC) se usa para medir cuantitativamente la actividad "in vitro" de un agente antimicrobiano contra una bacteria aislada. Una placa de plástico de microdilución estéril se inocula conteniendo diferentes concentraciones del agente antimicrobiano con una suspensión estandarizada de la bacteria a ensayar, después de incubar a 35-37°C durante 18-24 horas, se determina la MIC observando la concentración más baja del agente antimicrobiano que inhibió el crecimiento de la bacteria.

Pruebas MIC "punto de quiebre" representan una modificación de pruebas MIC de microdilución en las cuales generalmente una de tres concentraciones de cada agente son probados y los resultados son reportados cuantitativamente. Esto permite ensayar mas antibióticos por placa.

La placa básica de MIC microdilución en caldo utiliza caldo Mueller-Hinton pH ajustado. Este medio soporta el crecimiento rápido de la mayoría de los microorganismos fastidiosos. Existen técnicas en donde se usan medios diferentes al caldo Mueller-Hinton, estas son alternativas utilizadas algunas veces para ensayar bacterias fastidiosas o de difícil crecimiento (Balows y col, 1991).

1.5. Métodos para realizar pruebas sinérgicas (Lorian, 1988).

El método más utilizado ampliamente utilizado para realizar pruebas sinérgicas es el "tablero de ajedrez". Por medio de esta técnica se ensayan combinaciones de antibióticos "in vitro". Dentro de las ventajas mas importantes del procedimiento estan la de ser de facil entendimiento para el analista, desarrollarse rápidamente, además de que su interpretación matemática es también sencilla.

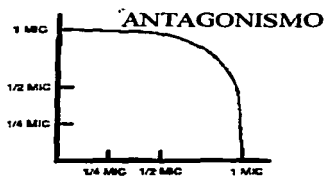
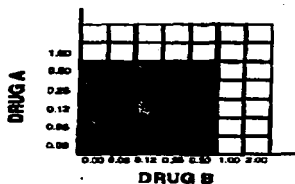
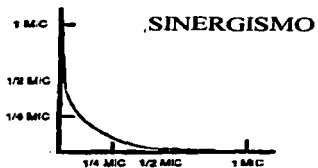
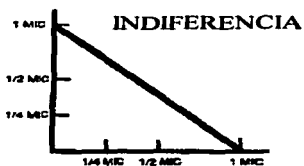
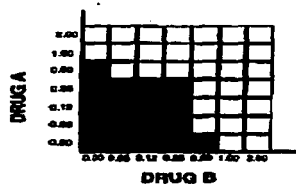
El termino "tablero de ajedrez" se refiere al patrón formado al realizar las diluciones múltiples de los dos agentes antimicrobianos a ensayar. En esta técnica el antibiótico A se diluye sobre el eje de las abscisas y el antibiótico B se diluye sobre el eje de las ordenadas.

El tablero resultante contiene 96 pozos en el que cada uno de ellos contiene una combinación de concentraciones diferente de cada antibiótico ensayado.

El método puede desarrollarse en medio líquido, utilizando micropozos de dilución (microdilución) o con tubos (macrodilución); o en medio semisólido (agar), este método es menos utilizado ya que el realizar diluciones seriadas en agar son más tediosas y difíciles de desarrollar con exactitud (Balows y col, 1991).

El resultado del tablero de ajedrez puede ser analizado matemáticamente para obtener los valores de MIC y FIC de cada uno de los antibióticos involucrados en la combinación. Con estos datos se pueden obtener las gráficas conocidas como Isobogramas: Para ello se grafica sobre el eje de las abscisas los valores de FIC del antibiótico "A" y sobre el eje de las ordenadas los valores de FIC para el antibiótico "B". El resultado conduce a tres tipos de graficas, las cuales se interpretan como indiferencia, antagonismo o sinergismo, (Berembaun, 1978), a continuación se muestran ejemplos de estas curvas.

Representación de los Tableros de Ajedrez como Isoblogramas (Berembaun, 1978).



1.5. JUSTIFICACION.

La proliferación de las enfermedades respiratorias del cerdo, sobre todo la Pleuropneumonía Contagiosa Porcina (PCP), se ha incrementado en nuestro país y en el mundo entero, la resistencia del *Actinobacillus pleuropneumoniae* a los antibióticos comúnmente usados va también en aumento, por lo que se justifica la necesidad de: implementar combinaciones antibióticas que tengan efecto sinérgico en la acción antimicrobiana

2. OBJETIVO GENERAL.

Encontrar combinaciones de agentes antimicrobianos con un efecto sinérgico para bacterias que afectan el aparato respiratorio del cerdo, en especial para *Actinobacillus pleuropneumoniae*, serotipos 1, 3, 5 y 7.

2.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Dentro de las combinaciones que se ensayaran con cada uno de los cuatro serotipos estan:

- 2.1.1. Kitasamicina-Acido Oxolinico
- 2.1.2. Kitasamicina-Floxacin
- 2.1.3. Kitasamicina-Enrofloxacin
- 2.1.4. Kitasamicina-Eritromicina
- 2.1.5. Kitasamicina-Tiamulina
- 2.1.6. Kitasamicina-Oxitetraciclina
- 2.1.7. Kitasamicina-Estreptomicina
- 2.1.8. Eritromicina-Acido Oxolinico
- 2.1.9. Eritromicina-Floxacin
- 2.1.10. Eritromicina-Tiamulina
- 2.1.11. Eritromicina-Oxitetraciclina
- 2.1.12. Tiamulina-Acido Oxolinico
- 2.1.13. Tiamulina-Floxacin
- 2.1.14. Tiamulina-Oxitetraciclina
- 2.1.15. Acido Oxolinico-Floxacin
- 2.1.16. Acido Oxolinico-Oxitetraciclina
- 2.1.17. Floxacin-Oxitetraciclina

3. MATERIALES Y METODOS.

3.1. MEDIOS DE CULTIVO.

Los medios de cultivo utilizados fueron placas de agar Infusión Cerebro Corazón (BII), Caldo BIII, placas de agar Sangre y un concentrado fresco de levadura.

3.1.1. Caldo Infusión Cerebro Corazón (BIII).

Pesar la cantidad indicada por el proveedor, colocar el polvo en un matras erlenmeyer de capacidad adecuada, agitar hasta completa disolución, repartir el medio en botellas de vidrio con tapón de rosca y esterilizar por calor húmedo 15 libras, 15 minutos, 121°C. Meter el medio a prueba de esterilidad a 37°C durante 18 horas. Eliminar las botellas contaminadas y conservar las demás a temperatura ambiente.

3.1.2. Agar Infusión Cerebro Corazón (BIII).

Pesar la cantidad de polvo indicada por el proveedor, colocar el polvo en un matras erlenmeyer de capacidad adecuada, calentar el medio hasta temperatura de ebullición para clarificar el medio, esterilizar por calor húmedo, 15 libras, 15 minutos, 121°C. Dejar que la temperatura del medio baje hasta aproximadamente 40°C, para ello colocar el matraz en un baño a la temperatura indicada. Agitar por rotación suave, sin permitir que se formen burbujas y servir en cajas de petri estériles (aproximadamente 20 ml por caja). Dejar solidificar a temperatura ambiente. Meter las placas a prueba de esterilidad a 37°C durante 18 horas. Desechar aquellas placas que presenten crecimiento bacteriano y guardar las demás a 4°C.

3.1.3. Agar Sangre.

Pesar el polvo deshidratado de base para agar sangre, conforme indique el proveedor, colocar el polvo en una matraz erlenmeyer de capacidad adecuada, calentar hasta temperatura de ebullición para clarificar el medio. Esterilizar por calor húmedo a 15 libras, 15 minutos, 121°C. Dejar que la temperatura del medio baje hasta aproximadamente 40°C, para ello colocar el matraz en un baño a la temperatura indicada. Adicionar un 10% de sangre completa desfibrinada de carnero, agitar por rotación suave, sin permitir que se formen burbujas y servir en cajas de petri estériles (aproximadamente 20 ml por caja). Dejar solidificar a temperatura ambiente. Meter las placas a prueba de esterilidad a 37°C durante 18 horas. Desechar aquellas placas que presenten crecimiento bacteriano y guardar las demás a 4°C.

3.1.4. Extracto fresco de levadura.

Disolver 50g de levadura fresca de panadería en 100 ml de KH_2PO_4 0.2 M. Calentar a 80-85°C. Clarificar por filtración utilizando cartuchos Millipore "Lifegard" CP-15. Ajustar el pH a 7.6 con $NaOH$ 1.0N. Esterilizar por filtración utilizando membranas Millipore de 0.22 μ m de diámetro. Almacenar a -20°C hasta su utilización.

3.2. ANTIRIÓTICOS (donados por Laboratorios Trianón S.A. de C.V.).

3.2.1. Kitasamicina.

Kitasamicina base. Lote E95-9404109. Potencia 950.0 ug/mg.

3.2.2. Ácido Oxolínico

Ácido Oxolínico, sal sódica. Lote 9200923. Potencia 998.0 ug/mg. Ferro Im.

3.2.3. Enrofloxacina.

Enrofloxacina base. Lote EFB-0170394. Potencia 998.0 ug/mg. Sica, S.A. de C.V.

3.2.4. Oxitetraciclina.

Oxitetraciclina HCl BP 88. Lote 503. Potencia 870.0 ug/mg. Benichem, S. A. de C.V.

3.2.5. Floxacín.

Floxacín base. Potencia 983.6 ug/mg.

3.2.6. Eritromicina.

Clulimicina polvo soluble. Tioocianato de Eritromicina. Lote 8903. Potencia 508.0 ug/mg. Cedva Mexicana Grupo Sanofi.

3.2.7. Tiamulina.

Tiamutín polvo soluble. Tiamulina Fumarato. Lote 906. Potencia 450.0 ug/mg. Roussel, S.A. de C.V.

3.2.8. Estreptomina.

Estrepto-monaxin, Solución inyectable. Sulfato de Estreptomina. Lote CEM017. Potencia 1000 ug/mg. Farmacéuticos Lakeside S.A. de C.V.

3.3. CEPAS.

3.3.1. Cepas de catálogo.

A. rhinobacillus pleuropneumoniae ATCC 27088 serotipo 1

A. rhinobacillus pleuropneumoniae ATCC 27009 serotipo 3

Actinobacillus pleuropneumoniae ATCC 33377 serotipo 5

Actinobacillus pleuropneumoniae ATCC 33590 serotipo 7

Staphylococcus aureus.

3.3.2. Cepas de campo de *Actinobacillus pleuropneumoniae*:

M1 (cepa aislada de un pulmón de cerdo de un caso procedente de Monterrey, Nuevo Leon México)

A1 (cepa aislada de pulmón de cerdo, procedente del Estado de México)

IP1, IP2, IP3, IP4 (cepas aisladas de diferentes pulmones de cerdo procedentes de La Piedad, Michoacán México)

3.4. COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS.

El método del Tablero de Ajedrez ("checkboard assay"), es una de las técnicas más frecuentemente utilizadas para probar combinaciones de agentes antimicrobianos "in vitro". Se dice que la técnica es un procedimiento sencillo, que puede desarrollarse relativamente en un período corto de tiempo, aunque presenta puntos críticos, como se discutirá más adelante (Lorian, 1980).

Es importante mencionar, que aunque la técnica no lo pedía, cada combinación se repitió seis veces, como mínimo, antes de poder pasar a la siguiente.

3.4.1. Kítasamicina-Acido Oxolínico.

3.4.2. Kítasamicina-Floxacin

3.4.3. Kítasamicina-Enrofloxacina

3.4.4. Kítasamicina-Eritromicina.

3.4.5. Kítasamicina-Tiamulina.

3.4.6. Kítasamicina-Estreptomicina.

3.4.7. Kítasamicina-Oxitetraciclina.

3.4.8. Eritromicina-Acido Oxolínico.

3.4.9. Eritromicina-Floxacin.

3.4.10. Eritromicina-Tiamulina.

3.4.11. Eritromicina-Oxitetraciclina.

3.4.12. Tiamulina-Acido Oxolínico.

3.4.13. Tiamulina-Floxacin.

3.4.14. Tiamulina-Oxitetraciclina.

3.4.15. Ácido Oxolínico-Floxacin.

3.4.16. Ácido Oxolínico-Oxitetraciclina.

3.4.17. Floxacin-Oxitetraciclina.

COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS

Combinación No.	Antibiótico "A"	Antibiótico "B"
1	Kitasamicina	Acido Oxolinico
2	Kitasamicina	Floxacin
3	Kitasamicina	Enrofloxacin
4	Kitasamicina	Eritromicina
5	Kitasamicina	Tiamulina
6	Kitasamicina	Estreptonicina
7	Eritromicina	Oxitetraciclina
8	Eritromicina	Acido Oxolinico
9	Eritromicina	Floxacin
10	Eritromicina	Tiamulina
11	Eritromicina	Oxitetraciclina
12	Tiamulina	Acido Oxolinico
13	Tiamulina	Floxacin
14	Tiamulina	Oxitetraciclina
15	Acido Oxolinico	Floxacin
16	Acido Oxolinico	Oxitetraciclina
17	Floxacin	Oxitetraciclina

3.5. METODOLOGÍA.

3.5.1. Curva de Crecimiento.

1. Sembrar por estria cruzada el microorganismo en cajas con agar BHI mas 10% de levadura.
2. Incubar a 37°C durante 18 horas.
3. Verificar la pureza del microorganismo, asi como la morfología colonial y microscópica del mismo.
4. A partir de este cultivo, sembrar 10 ml de Caldo BHI con 10% de levadura con una pasada ligera del microorganismo.
5. Incubar a 37°C durante 18 horas
6. Inocular un matraz erlenmeyer de 125 ml conteniendo 25 ml de Caldo BHI mas 10% de levadura con 0.2 ml del cultivo de toda la noche preparado
7. Incubar a 37°C (de preferencia con agitación suave).
8. Tomar una muestra del cultivo anterior a las 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 horas de incubación para determinar Absorbancia y Unidades Formadoras de Colonias (UFC/ml).
9. Leer la Absorbancia a 530 nm y frente a un blanco de caldo BHI con levadura estéril.
10. Graficar Absorbancia y UFC/ml contra tiempo.
11. Determinar el tiempo de generación y velocidad específica de crecimiento, a partir de la gráfica realizada

Con datos de crecimiento a los diferentes tiempos, tanto de Absorbancia como de Unidades Formadoras de Colonias/ml (UFC/ml), construir las curvas de crecimiento para cada serotipo

El cálculo de la velocidad específica de crecimiento, así como el tiempo de generación, se calculan utilizando la siguiente fórmula:

$$u = \frac{\ln X_2 - \ln X_1}{t_2 - t_1}$$

$$t_g = \frac{\ln 2}{u}$$

En donde:

u = Velocidad específica de crecimiento

X = Número de células/ml

t = Tiempo en horas

t_g = Tiempo de generación

3.5.2. Preparación de las soluciones de antibióticos.

1. Pesar la cantidad adecuada de polvo (en balanza analítica), necesaria para preparar una solución del antibiótico con concentración de 512 ug/ml. Para ello tomar en cuenta la potencia del polvo

2. Colocar el polvo pesado en un matraz volumétrico de 100 ml, perfectamente limpio y seco

3. Disolver el polvo, bajo las condiciones que se indica en la tabla y agitar durante 15 minutos, hasta completa disolución.

ANTIBIÓTICO	CONDICIONES DE DISOLUCIÓN
Kiliasarcina	Metanol, 10 ml y aforar con agua destilada estéril
Acido Oxolinico	Agua destilada estéril
Elixacin	Acido Acético 0.1 M, 2 ml y aforar con agua destilada estéril
Enrolloxacina	HCl 0.05 N, 10 ml y aforar con agua destilada estéril
F. Ieptomicina	Agua destilada estéril
F. itromicina	Agua destilada estéril
F. amulina	Agua destilada estéril
Oxitetraciclina	Agua destilada estéril

4. Colocar la solución en un frasco con tapa de rosca y conservar a 4°C por no más de 7 días

5. A esta solución se etiquetará como "solución stock" de 512 ug/ml.

6. En caso de que se requieran hacer series de diluciones, tomar 25 ml de esta solución y aforar a 50 ml en un matraz volumétrico de 50 ml.

3.5.3. Preparación de la suspensión de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

1. Sembrar por estría cruzada el microorganismo, sobre una caja de Agar BHI adicionado con 10% de levadura.
2. Incubar a 37°C durante 18 horas.
3. Verificar la morfología colonial y microscópica del microorganismo.
4. Si el microorganismo se encuentra puro, sembrar 10 ml de caldo BHI con 10% de levadura con una asada ligera de la bacteria.
5. Incubar a 37°C durante 18 horas.
6. Ajustar la concentración del microorganismo a aproximadamente 5×10^6 UFC/ml, utilizando para ello utilizar caldo BHI con 10% de levadura fresco.
7. Utilizar esta suspensión bacteriana inmediatamente, ya que el título se altera con el paso del tiempo.
8. Una vez utilizada la suspensión, realizar una cuenta colonial de la misma, utilizar para ello cajas con agar BHI adicionado con 10% de levadura y sembrar por duplicado las diluciones adecuadas.
9. Incubar las cajas sembradas a 37°C durante 18 horas.
10. Contar las colonias crecidas en cada una de las cajas y calcular las Unidades Formadoras de Colonias/ml (UFC/ml). El título deberá, por tanto, acercarse a aproximadamente 5×10^9 UFC/ml. Concentración bacteriana requerida para realizar las pruebas sinérgicas (Método del Tablero de Ajedrez).
11. Realizar la cuenta colonial cada vez que se prepare la misma.

3.5.4. Método del Tablero de Ajedrez.

1. Para realizar las pruebas sinérgicas, se requiere de que todo el material se encuentre perfectamente estéril. Placas de poliestireno de fondo plano y 96 pozos, tips de plástico.
2. Colocar 100 μ l a todos los pozos de Caldo BHI con levadura fresco estéril.
3. Diluir el Antibiótico A de izquierda a derecha, para ello utilizar 100 μ l en la columna 12 de la placa y hacer diluciones dobles hacia la izquierda hasta la columna 2. La columna 1, así como el pozo H 12 (control de Medio de Cultivo), no deberán contener Antibiótico A.
4. Colocar 100 μ l de las diluciones seriadas (las cuales se deberán preparar previamente al experimento) del Antibiótico B de arriba hacia abajo, comenzando por la hilera B, y terminando con la hilera H. La hilera A no deberá contener Antibiótico A, así como el pozo H 12.
5. El pozo H12 es un control de Medio de Cultivo y el A1 es un control de Suspensión bacteriana.
6. Colocar 50 μ l de la suspensión bacteriana fresca a todos los pozos de la placa, excepto al pozo H 12.
7. Agitar la placa con suavidad, sin permitir que se derrame el líquido.
8. Etiquetar.
9. Tapar perfectamente la placa.
10. Incubar a 37°C durante 20 horas aproximadamente.
11. Realizar la lectura de cada placa.

3.5.4.1. Lectura de la prueba.

1. Colocar la placa sobre una fuente de luz.
2. Examinar cada uno de los pozos de la placa.
3. El pozo A1 es un control de turbidez abundante (crecimiento bacteriano), mientras que el H12 es un control de medio de cultivo estéril, por tanto deberá observarse completamente claro (sin crecimiento bacteriano). En caso de que los controles no se observen como se indica, desechar la placa.
4. Registrar los pozos que presenten turbidez y los que estén claros, para ello es conveniente contar con una cuadrícula limpia que simule el tablero de 96 pozos.
5. Leer la Mínima Concentración Inhibitoria (MIC) del Antibiótico A (hileras A), esto es, el pozo que presente la concentración más baja del Antibiótico y que cause la inhibición completa del crecimiento bacteriano.
6. Leer la MIC del Antibiótico B (fila 1), de igual manera que el inciso anterior.
7. Examinar perfectamente todo el tablero y registrar turbidez o pozos claros.
8. Calcular la Fracción de la Mínima Concentración Inhibitoria (FIC) de cada uno de los antibióticos ensayados.

3.5.4.2. Cálculo de la FIC.

Calcular la FIC para cada antibiótico utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{FIC del Antibiótico A} = \frac{\text{MIC del Antibiótico A en combinación}}{\text{MIC del Antibiótico A solo}}$$

$$\text{FIC del Antibiótico B} = \frac{\text{MIC del Antibiótico B en combinación}}{\text{MIC del Antibiótico B solo}}$$

3.5.4.3. Interpretación.

Sumar las dos fracciones calculadas, y obtener el FIC index

$$\text{FIC index} = \text{FIC de A} + \text{FIC de B}$$

SINERGISMO, si x es menor o igual a 0.5

donde x = FIC index

INDIFERENTE, si x está entre 0.5 y 4.0

ANTAGONISMO, si x es mayor a 4.0

4. RESULTADOS.

4.1. Caracterización de *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Ap) serotipos 1,3,5 y 7.

Los serotipos 1, 3, 5 y 7 de Ap fueron seleccionados para este trabajo por ser los más frecuentes en México y América Latina, además de su marcada virulencia.

Con el fin de conocer las cepas, se realizaron una serie de pruebas que a continuación se describen.

4.1.1. Morfología colonial y microscópica.

Para determinar la morfología colonial se sembraron los cuatro serotipos por aislamiento en agar BHI + 10 % de levadura como fuente de NAD. Se incubó a 37°C durante 24 horas, observándose colonias redondas, translúcidas, de color crema, consistencia suave mucóide, con superficie lisa y brillante, del tipo "waxy".

Se realizó tinción de gram para observar la morfología microscópica, encontrándose coccobacilos ó bacilos muy cortos gram negativos pleomórficos.

4.2. Curva de crecimiento.

Las cuatro serotipos de Ap requieren de medio suplementado con NAD para crecer, cuando se le proporciona, las cepas crecen rápidamente a 37°C, sin embargo, cada una de ellas presenta curvas de crecimiento diferentes, así como tiempos de generación completamente diferentes.

Cada uno de los cuatro serotipos de Ap fue monitoreado mediante la prueba de "satelitismo", para ello se sembró en Agar BHI por estria simple, colocando al final una estria abundante de *Staphylococcus aureus*, cepa nodriza. Las cajas se incubaron a 37°C durante 18 horas. El microorganismo creció a lo largo de la cepa nodriza, la cual le proporcionó el factor de crecimiento ó NAD.

Se realizaron curvas de crecimiento de cada uno de los serotipos. Las condiciones de crecimiento fueron: Incubación a 37°C, cultivo estacionario, medio BHI + 10 % de levadura; monitoreándose durante 8 horas.

Los datos de crecimiento a los diferentes tiempos, tanto de absorbancia como de Unidades Formadoras de Colonias/ml (UFC/ml), mostrados en la Tabla 1, se construyeron las curvas de crecimiento para cada serotipo, las cuales se muestran en la Gráfica 1.

TABLA I
CURVAS DE CRECIMIENTO DE *Actinobacillus pleuropneumoniae*
ser 1, 3, 5 y 7.

T	Ap1 A	UFC/ml	Ap3 A	UFC/ml	Ap5 A	UFC/ml	Ap7 A	UFC/ml
0	0.02	1.74 x 10 ⁵	0.001	1.08 x 10 ⁵	0.01	8.54 x 10 ⁴	0	1.10 x 10 ⁵
1	0.04	2.11 x 10 ⁶	0.002	1.60 x 10 ⁶	0.36	1.10 x 10 ⁶	0.07	1.75 x 10 ⁶
2	0.053	5.90 x 10 ⁶	0.037	1.86 x 10 ⁷	0.52	2.10 x 10 ⁶	0.28	2.20 x 10 ⁶
3	0.128	1.37 x 10 ⁷	0.182	1.00 x 10 ⁸	0.59	9.30 x 10 ⁶	0.40	8.40 x 10 ⁶
4	0.283	2.90 x 10 ⁷	0.526	5.35 x 10 ⁸	0.63	1.00 x 10 ⁷	0.68	2.00 x 10 ⁷
5	0.44	1.10 x 10 ⁸	0.632	6.60 x 10 ⁸	0.75	1.40 x 10 ⁷	0.74	5.20 x 10 ⁷
6	0.49	1.60 x 10 ⁸	0.699	8.70 x 10 ⁸	0.82	2.70 x 10 ⁷	0.77	5.80 x 10 ⁷
7	0.491	1.80 x 10 ⁸	0.746	1.10 x 10 ⁹	0.85	3.00 x 10 ⁷	0.76	5.10 x 10 ⁷
8	0.519	2.00 x 10 ⁸	0.795	1.10 x 10 ⁹	0.87	3.20 x 10 ⁷	0.50	8.00 x 10 ⁶
9	0.493	2.80 x 10 ⁸	0.839	1.14 x 10 ⁹	0.98	3.30 x 10 ⁷	-	-

T = Tiempo en horas; A = Absorbancia; UFC/ml = Unidades Formadoras de Colonias/ml;
Ap = *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Con los valores de UFC/ml (en negritas) de cada serotipo de *Actinobacillus pleuropneumoniae* se calcularon, la velocidad específica de crecimiento (u) y el tiempo de generación (tg). Los resultados fueron los siguientes.

El serotipo 1 de Ap inicia la fase logarítmica después de una hora de incubación, la cual se extiende por cinco horas más. Esta fase inicia con una población de 2.11 x 10⁶ y termina con 1.10 x 10⁷. La velocidad específica de crecimiento calculada fué de 0.98, y el tiempo de generación de 0.70 hr⁻¹.

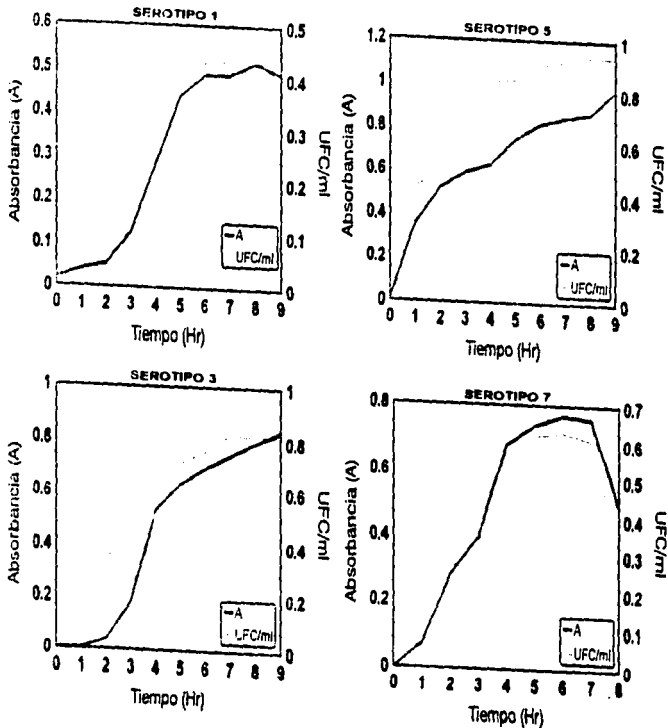
El serotipo 3 de Ap presentó una curva de crecimiento donde la fase logarítmica inicia después de una hora de incubación, y se extiende durante las siguientes seis horas. esta fase inicia con una población de 1.06 x 10⁶ y termina con 1.10 x 10⁹. La velocidad específica de crecimiento de 1.08 y el tiempo de generación de 0.63 hr⁻¹.

El serotipo 5 de Ap presentó una curva de crecimiento en donde la fase logarítmica inicia inmediatamente después de comenzar la incubación, y se extiende por seis horas más.

Esta fase inicia con una población de 8.54 x 10⁴ y termina con 2.70 x 10⁷. La velocidad específica de crecimiento fué de 0.57, y el tiempo de generación de 1.20 hr⁻¹.

Finalmente el serotipo 7, el microorganismo inicia la fase logarítmica hacia la primera hora de incubación, la cual se extiende durante las siguientes cuatro horas de crecimiento. La fase estacionaria se inicia a las cinco horas de incubación, manteniéndose por cuatro horas más. La fase logarítmica inicia con una población de 1.75 x 10⁶ y termina en 5.20 x 10⁷. La velocidad específica de crecimiento fué de 0.84, y el tiempo de generación de 0.81 hr⁻¹.

GRAFICA 1
CURVAS DE CRECIMIENTO DE
Actinobacillus pleuropneumoniae



4.3. PRUEBAS SINERGICAS.

4.3.1. Combinaciones antibióticas con cepas de catálogo.

Actinobacillus pleuropneumoniae ATCC 27088 serotipo 1
Actinobacillus pleuropneumoniae ATCC 27009 serotipo 3
Actinobacillus pleuropneumoniae ATCC 33377 serotipo 5
Actinobacillus pleuropneumoniae ATCC 33590 serotipo 7

4.3.2. Kitasamicina-Acido Oxolínico.

El valor de la Mínima Concentración Inhibitoria (MIC) para Kitasamicina para los serotipos 1, 3 y 7 de *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Ap) fué de 16.0 ug/ml, a diferencia del serotipo 5, el cual tuvo una MIC de 32.0 ug/ml. En el caso del Acido Oxolínico, el valor de MIC para los serotipos 3, 5 y 7 fue de 2.0 ug/ml, mientras que para el serotipo 1 fue de 1.28 ug/ml.

El resultado de la combinación para el serotipo 1 mostró ser del tipo **indiferente**, donde los valores de FIC (Fracción de la Mínima Concentración Inhibitoria) fluctuaron entre 0.75 y 1.25.

El efecto obtenido para los serotipos 3 y 5 fué de tipo **antagónico**, los valores de FIC se elevaron hasta 18.0 y 6.0 respectivamente.

Para el serotipo 7, el efecto fué de tipo **sinérgico-indiferente**, con un punto **sinérgico**.

Así, las concentraciones **sinérgicas** entre Kitasamicina y Acido Oxolínico fueron: 2.0 ug/ml con 0.5 ug/ml. El valor de FIC fué 0.375; estos datos se concentraron en una Tabla de análisis matemático, Tablas 2-5. Los Isoblogramas correspondientes se muestran en la Gráfica 2.

4.3.3. Kitasamicina-Floxacin.

Los valores de MIC para Floxacin fueron de 0.64 ug/ml para el serotipo 1, 3 y 5; y de 0.32 ug/ml para el serotipo 7.

La MIC de la Kitasamicina fué de 16.0 ug/ml para los serotipos 1, 3 y 7, mientras que para el serotipo 5 fué de 32.0 ug/ml.

El resultado de esta combinación para los cuatro serotipos fué de tipo **indiferente**.

Los valores de FIC para el serotipo 1 fluctuaron entre 0.625 y 1.25, para el serotipo 3 entre 0.625 y 1.062, para el serotipo 5 entre 0.562 y 1.0 y finalmente para el serotipo 7 entre 1.25 y 5, aunque es importante mencionar que se presentó un punto de **antagónismo** en el serotipo 5 con un valor de FIC de 5 y concentraciones de Kitasamicina y Floxacin de 64.0 ug/ml y 0.32 ug/ml respectivamente. El análisis matemático de los datos se muestran en las Tablas 6-9 y los Isoblogramas correspondientes en la Gráfica 3.

TABLA 2
KITASAMICINA-ACIDO OXOLINICO
Acinetobacter Pleurogrammatis ser. 1

	KITASAMICINA											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
B1												
B08												
C												
B16												
D												
B32												
E												
B64												
F												
B128												
G												
B256												
H												
B512												

POZO CLARO	KITASAMICINA ug/ml	FIG A MIC de A	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIG B MIC de A	FIG MIC de A	INTERPRETACION MIC de A
A7	16.0	0	0.08	0.063	1.063	INDIFERENTE
C7	16.0	1.0	0.16	0.125	1.125	INDIFERENTE
B7	16.0	1.0	0.32	0.25	1.25	INDIFERENTE
F3	4.0	0.25	0.64	0.5	0.75	INDIFERENTE
F1	0	MIC de B	1.28	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A- KITASAMICINA, B- ACIDO OXOLINICO

TABLA 3
KITASAMICINA-ACIDO OXOLINICO
Acinetobacter pleurogrammatis ser. 3

	KITASAMICINA											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
B3												
C												
B9												
D												
B18												
E												
B36												
F												
B72												
G												
B144												
H												
B288												

POZO CLARO	KITASAMICINA ug/ml	FIG A MIC de A	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIG B MIC de A	FIG MIC de A	INTERPRETACION MIC de A
A7	16.0	0	0.25	0.25	16.25	ANTAGONICO
B11	256.0	16.0	1.0	0.5	16.5	ANTAGONICO
C11	256.0	16.0	1.0	1.0	17.0	ANTAGONICO
B11	256.0	16.0	2.0	1.0	17.0	ANTAGONICO
I11	256.0	16.0	4.0	2.0	18.0	ANTAGONICO
I2	0.5	0.011	8.0	4.0	4.011	ANTAGONICO
I3	0	MIC de B	12.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= KITASAMICINA, B= ACIDO OXOLINICO

TABLA 4
KITASAMICINA-ACIDO OXOLINICO
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 8

KITASAMICINA												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0	
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

ACIDO OXOLINICO

POZO CLARO	KITASAMICINA ug/ml	FIC A MIC de A	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIC B MIC de B	FIC Indice	INTERPRETACION
A	128.0	4.0	0.5	0.25	4.23	ANTAGONICO
B	128.0	4.0	1.0	0.5	4.3	ANTAGONICO
C	128.0	4.0	2.0	1.0	3.0	ANTAGONICO
D	128.0	4.0	4.0	2.0	6.0	ANTAGONICO
E	u	MIC de B	2.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITASAMICINA, B = ACIDO OXOLINICO

TABLA 5
KITASAMICINA-ACIDO OXOLINICO
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 7

KITASAMICINA												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0	
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

ACIDO OXOLINICO

POZO CLARO	KITASAMICINA ug/ml	FIC A MIC de A	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIC B MIC de B	FIC Indice	INTERPRETACION
A	16.0	0.125	0.5	0.25	0.375	MIC de A
B	3.0	0.125	0.5	0.25	0.375	SINERGIJA
C	2.0	0.125	1.0	0.5	0.625	INDIFERENTE
D	3.0	0.125	2.0	1.0	1.125	INDIFERENTE
E	2.0	0.125	4.0	2.0	2.125	INDIFERENTE
F	u	MIC de B	2.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITASAMICINA, B = ACIDO OXOLINICO

GRAFICA 2
ISOBLOGRAMAS DE LA COMBINACION KITASAMICINA-AC. OXOLINICO
Actinobacillus pleuropneumoniae

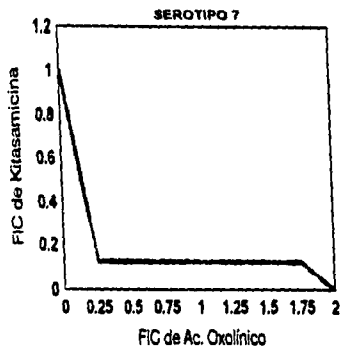
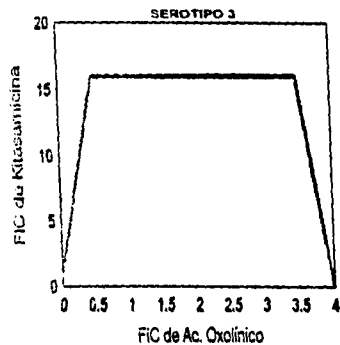
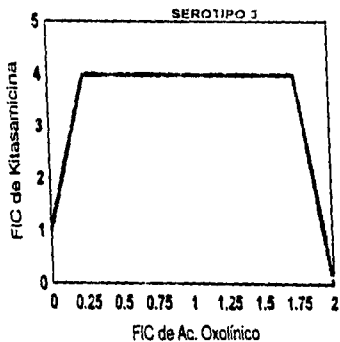
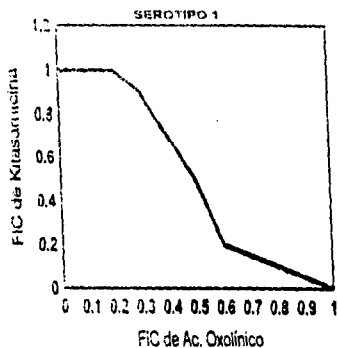


TABLA 6
 KITASAMICINA-FLOXACIN
Acinetobacter pleuropneumoniae ser. 1
 KITASAMICINA

	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	
	0	0.3	1.0	3.0	10	30	100	320	640	1280	2560	5120
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

POZO CLARO	KITASAMICINA		FLOXACIN		FIC	INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B	Indice	
A7	16.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
H6	8.0	0.3	0.08	0.125	0.625	INDIFERENTE
C6	8.0	0.3	0.16	0.25	0.75	INDIFERENTE
L6	8.0	0.3	0.32	0.5	1.0	INDIFERENTE
F3	4.0	0.25	0.64	1.0	1.25	INDIFERENTE
E1	0	MIC de B	0.64	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITASAMICINA, B = FLOXACIN

TABLA 7
 KITASAMICINA-FLOXACIN
Acinetobacter pleuropneumoniae ser. 3
 KITASAMICINA

	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	
	0	0.3	1.0	3.0	10	30	100	320	640	1280	2560	5120
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

POZO CLARO	KITASAMICINA		FLOXACIN		FIC	INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B	Indice	
A7	16.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
H6	8.0	0.3	0.08	0.125	0.625	INDIFERENTE
C6	8.0	0.3	0.16	0.25	0.75	INDIFERENTE
L6	8.0	0.3	0.32	0.5	1.0	INDIFERENTE
F3	4.0	0.062	0.64	1.0	1.062	INDIFERENTE
E1	0	MIC de B	0.64	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITASAMICINA, B = FLOXACIN

TABLA 6
KITABAMCINA-FLOXACIN
Actividad antimicrobiana cor. 6
KITABAMCINA

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A													
B													
C													
D													
E													
F													
G													
H													
I													
J													
K													
L													
M													
N													
O													
P													
Q													
R													
S													
T													
U													
V													
W													
X													
Y													
Z													

FLOXACIN

POZO CLARO	KITABAMCINA µg/ml	FIC A	FLOXACIN µg/ml	FIC B	FIC Índice	INTERPRETACION
A7	32.0	NIC de A	0	NIC de A	NIC de A	NIC de A
B7	16.0	0.5	0.08	0.003	0.243	INDIFERENTE
C7	16.0	0.5	0.16	0.133	0.623	INDIFERENTE
D7	16.0	0.5	0.32	0.33	0.75	INDIFERENTE
E7	16.0	0.5	0.64	0.3	1.0	INDIFERENTE
F7	0	NIC de B	1.28	NIC de B	NIC de B	NIC de B

A= KITABAMCINA, B= FLOXACIN

TABLA 6
KITABAMCINA-FLOXACIN
Actividad antimicrobiana cor. 7
KITABAMCINA

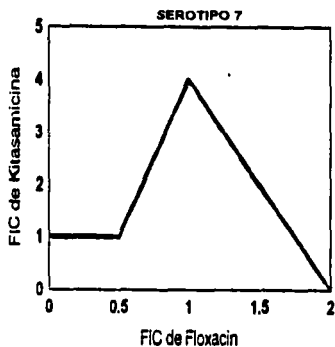
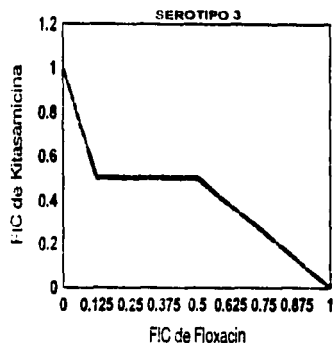
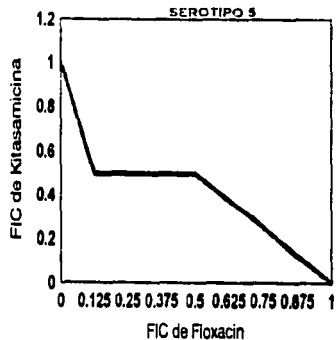
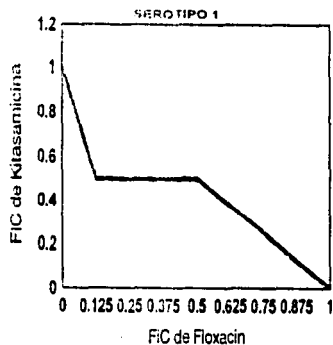
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A													
B													
C													
D													
E													
F													
G													
H													
I													
J													
K													
L													
M													
N													
O													
P													
Q													
R													
S													
T													
U													
V													
W													
X													
Y													
Z													

FLOXACIN

POZO CLARO	KITABAMCINA µg/ml	FIC A	FLOXACIN µg/ml	FIC B	FIC Índice	INTERPRETACION
A7	16.0	NIC de A	0	NIC de A	NIC de A	NIC de A
B7	16.0	1.0	0.08	0.25	1.25	INDIFERENTE
C7	16.0	1.0	0.16	0.5	1.5	INDIFERENTE
D7	16.0	4.0	0.32	1.0	5.0	ANTAGONISMO
E7	16.0	1.0	0.64	2.0	3.0	INDIFERENTE
F7	0	NIC de B	0.32	NIC de B	NIC de B	NIC de B

A= KITABAMCINA, B= FLOXACIN

GRAFICA 3
ISOBOLOGRAMAS DE LA COMBINACION KITASAMICINA-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae



4.3.4. Kitasamicina-Enrofloxacin.

El valor de la MIC para la Enrofloxacin fué de 0.156 ug/ml para el serotipo 1, 0.625 ug/ml para el serotipo 3, 0.313 ug/ml para los serotipos 5 y 7. Esto demuestra la potente acción antimicrobiana de esta Flucroquinolona. La MIC de la Kitasamicina fué similar a los anteriores. El resultado de la combinación de estos dos agentes antimicrobianos mostró ser de tipo **antagónico**. El valor de FIC para el serotipo 1 fluctuó entre 2.0 y 96.0, para el serotipo 3 entre 32.25 y 72.0, para el serotipo 5 entre 1.5 y 48.0 y para el serotipo 7 entre 1.5 y 80.0. El análisis matemático de los datos se muestran en las Tablas 10-13 y los Isobogramas correspondientes en la Gráfica 4.

4.3.5. Kitasamicina-Eritromicina.

El valor de MIC para la Eritromicina fué de 2.0 ug/ml para los serotipos 1 y 7; mientras que para los serotipos 3 y 5 de 4.0 ug/ml.

La MIC para la Kitasamicina fue de 16.0 ug/ml para los serotipos 1, 3 y 7, mientras que para el serotipo 5 fue de 32.0 ug/ml. El resultado de la combinación fue variable, registrandose para los cuatro serotipos ensayados resultados de **indiferencia**, **sinérgia** y **antagónismo**.

Así, para el serotipo 1 el resultado fué de tipo **indiferente**, los valores de FIC fluctuaron entre 0.75 y 1.125.

Para el serotipo 3, el resultado fué de tipo **indiferente**, los valores de FIC fluctuaron entre 1 y 1.25.

En el caso de serotipo 5, el resultado fué de tipo **sinérgico-indiferente**. Se presentaron dos puntos de **sinérgia** con valores de FIC de 0.375 y 0.515, en donde las concentraciones de **Kitasamicina** y Eritromicina fueron 8.0 ug/ml y 0.5 ug/ml; y de 8.0 ug/ml y 1.0 ug/ml respectivamente.

Para el serotipo 7 el resultado fué de tipo **antagónico**, los valores de FIC fluctuaron entre 4.25 y 5.0. El análisis matemáticos de los datos se muestran en las Tablas 14-17 y los Isobogramas respectivos en la Gráfica 5.

4.3.6. Kitasamicina-Tiamulina.

Los valores de MIC para la Tiamulina fueron de 8.0 ug/ml para el serotipo, 4.0 ug/ml para los serotipos 3 y 5 y de 2.0 ug/ml para el serotipo 7.

La MIC de la Kitasamicina fué de 16.0 ug/ml para los serotipos 1, 3 y 7, mientras que para el serotipo 5 fue de 32.0 ug/ml. El resultado de la combinación entre estos dos agentes antimicrobianos mostró ser del tipo **indiferente** para los cuatro serotipos.

Los valores de FIC para el serotipo 1 fluctuaron entre 2.063 y 2.5; para el serotipo 3, entre 2.125 y 2.0; para el serotipo 5, entre 1.0 y 1.25 y para el serotipo 7, entre 1.25 y 1.5. El análisis matemáticos de los datos se muestran en las Tablas 18-21, y los Isobogramas correspondientes en la Gráfica 6.

TABLE 10
KITASAMICINA-ENROFLOXACINA
Actinobacillus pleuropneumoniae var. 1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												

ENROFLOXACINA

CONCENTRACION CLARA	KITASAMICINA ug/ml	FIC A	ENROFLOXACINA ug/ml	FIC B	FIC Índice	INTERPRETACION
17	16.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
107	16.0	1.0	0.156	1.0	2.0	INDIFERENTE
178	1024.0	64.0	0.313	2.0	66.0	ANTAGONICO
179	1024.0	64.0	0.625	4.0	68.0	ANTAGONICO
181	1024.0	64.0	1.25	8.0	72.0	ANTAGONICO
182	1024.0	64.0	2.5	16.0	80.0	ANTAGONICO
183	1024.0	64.0	5.0	32.0	96.0	ANTAGONICO
184	0	MIC de B	0.156	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= KITASAMICINA, B= ENROFLOXACINA

TABLE 11
KITASAMICINA-ENROFLOXACINA
Actinobacillus pleuropneumoniae var. 3

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												

ENROFLOXACINA

CONCENTRACION CLARA	KITASAMICINA ug/ml	FIC A	ENROFLOXACINA ug/ml	FIC B	FIC Índice	INTERPRETACION
177	16.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
107	512.0	32.0	0.156	0.25	12.25	ANTAGONICO
178	512.0	32.0	0.313	0.5	32.5	ANTAGONICO
179	512.0	32.0	0.625	1.0	34.0	ANTAGONICO
181	45.0	17.0	1.56	2.0	34.0	INDIFERENTE
182	1024.0	64.0	2.5	4.0	68.0	ANTAGONICO
183	1024.0	64.0	5.0	8.0	72.0	ANTAGONICO
184	0	MIC de B	0.625	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= KITASAMICINA, B= ENROFLOXACINA

TABLA 12
KITASAMICINA-ENROFLOXACINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 8

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												
ENROFLOXACINA												

POZO CLARO	KITASAMICINA ug/ml	FIC A	ENROFLOXACINA ug/ml	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A4	32.0	MIC de A	0	MIC de B	MIC de A	MIC de A
B4	32.0	1.0	0.156	0.5	1.5	INDIFERENTE
C4	32.0	1.0	0.313	1.0	2.0	INDIFERENTE
D9	64.0	2.0	0.625	2.0	4.0	ANTAGONICO
E9	64.0	2.0	1.25	4.0	6.0	ANTAGONICO
F11	1024.0	32.0	2.5	8.0	40.0	ANTAGONICO
G11	1024.0	32.0	5.0	16.0	48.0	ANTAGONICO
C1	0	MIC de B	0.313	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITASAMICINA, B = ENROFLOXACINA

TABLA 13
KITASAMICINA-ENROFLOXACINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 7

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												
ENROFLOXACINA												

POZO CLARO	KITASAMICINA ug/ml	FIC A	ENROFLOXACINA ug/ml	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A7	16.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B7	16.0	1.0	0.156	0.5	1.5	INDIFERENTE
C10	128.0	8.0	0.113	1.0	9.0	ANTAGONICO
D11	1024.0	64.0	0.625	2.0	66.0	ANTAGONICO
E11	1024.0	64.0	1.25	4.0	68.0	ANTAGONICO
F11	1024.0	64.0	2.5	8.0	72.0	ANTAGONICO
G11	1024.0	64.0	5.0	16.0	80.0	ANTAGONICO
C1	0	MIC de B	0.313	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITASAMICINA, B = ENROFLOXACINA

GRAFICA 4
ISOBOLOGRAMAS DE LA COMBINACION KITASAMICINA-ENROFLOXACINA
Actinobacillus pleuropneumoniae

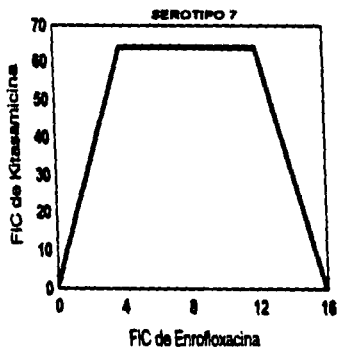
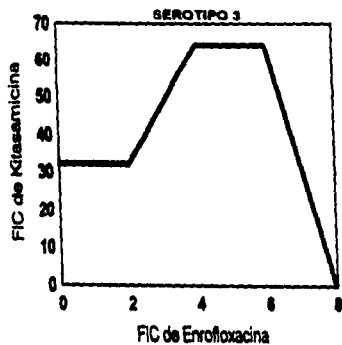
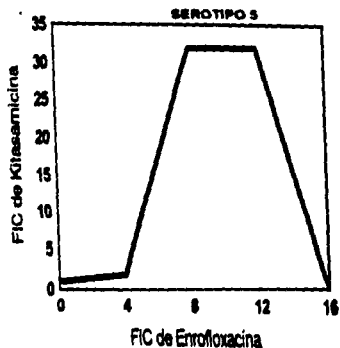
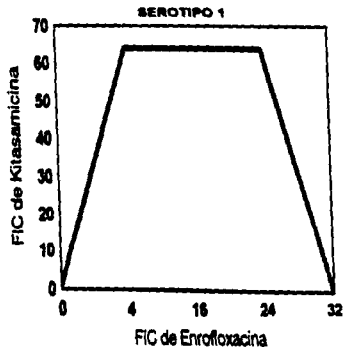


TABLE 14
 KOTABAMCINA-ERITROMCINA
Acetabactam pharyngotomica ser. 1

		KOTABAMCINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A													
B													
C													
D													
E													
F													
G													
H													
I													
J													
K													
L													
M													
N													
O													
P													
Q													
R													
S													
T													
U													
V													
W													
X													
Y													
Z													

ERITROMCINA

POZO CLARO	KOTABAMCINA		ERITROMCINA		FIC	INTERPRETA CION
	µg/ml	FIC A	µg/ml	FIC B		
A7	16.0	NRC de A	0	NRC de B	NRC de A	NRC de A
B6	8.0	0.5	0.5	0.25	0.75	INDIFERENTE
C6	8.0	0.5	1.0	0.5	1.0	INDIFERENTE
D4	2.0	0.25	2.0	1.0	1.25	INDIFERENTE
E1	0	NRC de B	2.0	NRC de B	NRC de B	NRC de B

A = KOTABAMCINA, B = ERITROMCINA

TABLE 15
 KOTABAMCINA-ERITROMCINA
Acetabactam pharyngotomica ser. 3

		KOTABAMCINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A													
B													
C													
D													
E													
F													
G													
H													
I													
J													
K													
L													
M													
N													
O													
P													
Q													
R													
S													
T													
U													
V													
W													
X													
Y													
Z													

ERITROMCINA

POZO CLARO	KOTABAMCINA		ERITROMCINA		FIC	INTERPRETA CION
	µg/ml	FIC A	µg/ml	FIC B		
A7	16.0	NRC de A	0	NRC de B	NRC de A	NRC de A
B7	16.0	1.0	0.5	0.25	1.25	INDIFERENTE
C7	16.0	1.0	1.0	0.25	1.25	INDIFERENTE
D4	8.0	0.5	2.0	0.5	1.0	INDIFERENTE
E1	0	NRC de B	4.0	NRC de B	NRC de B	NRC de B

A = KOTABAMCINA, B = ERITROMCINA

TABLE 16
KITABANCINA-ERITROMCINA
Acetabacillus pharyngosus var. 6

		KITABANCINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	4.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	8.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	16.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	32.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	64.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	128.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	256.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	512.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ERITROMCINA

FOZO CLARO	KITABANCINA		ERITROMCINA		FIC	INTERPRETA
	USOS	FIC A	USOS	FIC B		
A8	32.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B8	8.0	0.25	0.5	0.125	0.375	INDIFERENTE
C9	8.0	0.25	1.0	0.35	0.5	INDIFERENTE
D3	0.5	0.015	2.0	0.5	0.515	INDIFERENTE
F1	0	MIC de B	4.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= KITABANCINA, B= ERITROMCINA

TABLE 17
KITABANCINA-ERITROMCINA
Acetabacillus pharyngosus var. 7

		KITABANCINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	4.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	8.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	16.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	32.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	64.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	128.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	256.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A	512.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ERITROMCINA

FOZO CLARO	KITABANCINA		ERITROMCINA		FIC	INTERPRETA
	USOS	FIC A	USOS	FIC B		
A7	16.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
C9	0.8	4.0	0.5	0.25	4.25	ANTAGONISMO
D9	0.4	4.0	1.0	0.5	4.5	ANTAGONISMO
D9	0.8	4.0	2.0	1.0	5.0	ANTAGONISMO
J3	0	MIC de B	2.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= KITABANCINA, B= ERITROMCINA

GRAFICA 5
NOBEOLOGRAMAS DE LA COMBINACION KITASAMICINA-ERITROMICINA
Actinobacillus pleuropneumoniae

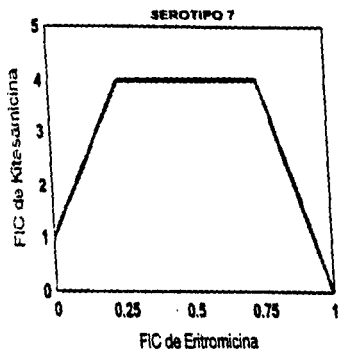
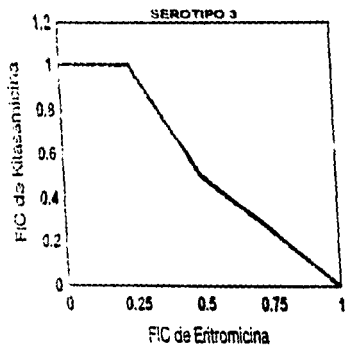
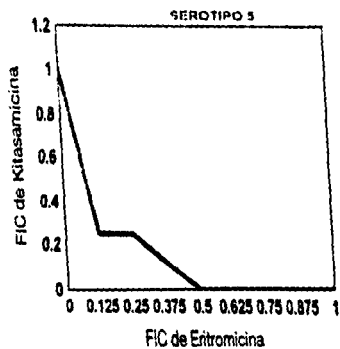
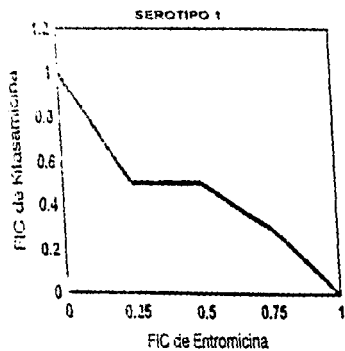


TABLE 20
KITABAMCINA TIAMULINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 6
KITABAMCINA

	1	2.5	10	40	200	800	1600	3200	6400	12800	25600	51200
3												
11												
15												
10												
11												
10												
10												
10												
16.0												
17												
12.0												

TIAMULINA

POZO CLARO	KITABAMCINA light	FIC A	TIAMULINA light	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
37	32.0	NIC de A	0	NIC de A	NIC de A	NIC de A
11	32.0	1.0	0.5	0.125	1.125	INDIFFERENTE
15	32.0	1.0	0.0	0.25	1.25	INDIFFERENTE
17	16.0	0.5	3.0	0.5	1.0	INDIFFERENTE
11	0	NIC de B	2.0	NIC de B	NIC de B	NIC de B

A = KITABAMCINA, B = TIAMULINA

TABLE 21
KITABAMCINA TIAMULINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 7
KITABAMCINA

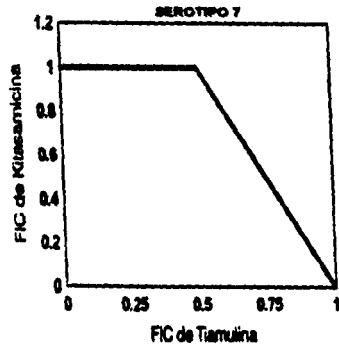
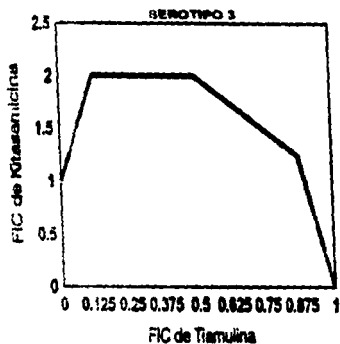
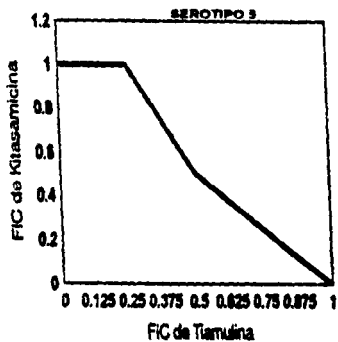
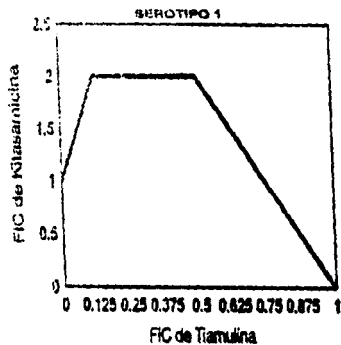
	1	2.5	10	40	200	800	1600	3200	6400	12800	25600	51200
3												
11												
15												
10												
11												
10												
10												
10												
16.0												
17												
12.0												

TIAMULINA

POZO CLARO	KITABAMCINA light	FIC A	TIAMULINA light	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
37	16.0	NIC de A	0	NIC de A	NIC de A	NIC de A
11	16.0	1.0	0.5	0.25	1.25	INDIFFERENTE
15	16.0	1.0	1.0	0.5	1.5	INDIFFERENTE
11	0	NIC de B	3.0	NIC de B	NIC de B	NIC de B

A = KITABAMCINA, B = TIAMULINA

GRAFICA 8
ISOBULOGRAMAS DE LA COMBINACION KITASAMICINA-TIAMULINA
Actinobacillus pleuropneumoniae



4.3.7. Kitasamicina-Estreptomicina.

La MIC de la Estreptomicina fué de 40.0 ug/ml para los cuatro serotipos probados. La MIC de la Kitasamicina fué de 16.0 ug/ml para los serotipos 1, 3 y 7, mientras que para el serotipo 5 fué de 32.0 ug/ml. El resultado de la combinación de los dos agentes antimicrobianos fué de tipo **antagónico** para todos los serotipos ensayados, los valores de FIC fluctuaron entre 8.5 y 32.613. El análisis matemáticos de los datos se muestran en la Tablas 22-25 y los Isobogramas correspondientes en la Gráfica 7.

4.3.8. Kitasamicina-Oxitetraciclina.

Los valores de la MIC para la Oxitetraciclina fueron de 2.0 ug/ml para todos los serotipos ensayados.

La MIC de la Kitasamicina fué de 16.0 ug/ml para los serotipos 1, 3 y 7, mientras que para el serotipo 5 fué de 32.0 ug/ml. El resultado de la combinación entre Kitasamicina y la Oxitetraciclina fué en general de tipo **sinérgico-indiferente** para los cuatro serotipos probados.

Para el serotipo 1, los valores de FIC fluctuaron entre 0.75 y 1.063, con interpretación **indiferente**.

Para el serotipo 3, el resultado fué de tipo **sinérgico-indiferente**, la MIC para la Kitasamicina fué de 16.0 ug/ml, pero al combinarse con la Oxitetraciclina bajó a 2.0 ug/ml, o sea 1/8 de MIC. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.375 y 1.063. Se presentó un punto de **sinérgia** con un valor de FIC de 0.375. Las concentraciones de Kitasamicina y Oxitetraciclina fueron de 2.0 ug/ml y 0.5 ug/ml respectivamente.

El serotipo 5 mostró una combinación también **sinérgica-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.318 y 1.063. Se obtuvo un punto de **sinérgia** con FIC de 0.318 y con concentraciones de Kitasamicina y Oxitetraciclina fueron de 2.0 ug/ml con 0.5 ug/ml respectivamente.

El serotipo 7 presentó también un resultado **sinérgico**, los valores de FIC fluctuaron entre 0.375 y 1.062. Se observó un punto de **sinérgia** con FIC de 0.375 a una concentración de los antimicrobianos de 4.0 ug/ml con 0.5 ug/ml respectivamente. El análisis matemático de los datos se muestran en las Tablas 26-29 y los Isobogramas correspondientes se muestran en la Gráfica 8.

TABLE 22
KITABAMICINA-ESTREPTOMICINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 1

A	K I T A B A M I C I N A											
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
0												
0.1												
0.613												
1												
1.25												
2												
2.5												
5												
5.0												
10.0												
11												
20.0												
41												
40.0												

ESTREPTOMICINA

POZO CLARO	KITABAMICINA usg/ml	KITABAMICINA MIC de A	ESTREPTOMICINA usg/ml	ESTREPTOMICINA MIC de B	FIG Index	INTERPRETACION
A7	16.0	MIC de A	0	MIC de B	MIC de A	MIC de A
H12	312.0	32.0	0.613	0.015	32.19	ANTIAMONICO
C12	312.0	32.0	1.25	0.031	32.306	ANTIAMONICO
F12	312.0	32.0	2.5	0.062	32.613	ANTIAMONICO
F12	312.0	32.0	5.0	0.125	32.125	ANTIAMONICO
F12	312.0	32.0	10.0	0.25	32.25	ANTIAMONICO
H11	256.0	16.0	32.0	0.5	16.5	ANTIAMONICO
H11	0	MIC de B	64.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITABAMICINA, B = ESTREPTOMICINA

TABLE 23
KITABAMICINA-ESTREPTOMICINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 3

A	K I T A B A M I C I N A											
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
0												
0.1												
0.613												
1												
1.25												
2												
2.5												
5												
5.0												
10.0												
11												
20.0												
41												
40.0												

ESTREPTOMICINA

POZO CLARO	KITABAMICINA usg/ml	KITABAMICINA MIC de A	ESTREPTOMICINA usg/ml	ESTREPTOMICINA MIC de B	FIG Index	INTERPRETACION
A7	16.0	MIC de A	0	MIC de B	MIC de A	MIC de A
H12	312.0	32.0	0.613	0.015	32.151	ANTIAMONICO
C12	312.0	32.0	1.25	0.031	32.306	ANTIAMONICO
F12	312.0	32.0	2.5	0.062	32.613	ANTIAMONICO
F12	312.0	32.0	5.0	0.125	32.125	ANTIAMONICO
F12	312.0	32.0	10.0	0.25	32.25	ANTIAMONICO
H11	256.0	16.0	20.0	0.5	16.5	ANTIAMONICO
H11	0	MIC de B	64.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITABAMICINA, B = ESTREPTOMICINA

TABLA 24
KITABAMICINA-ESTREPTOMICINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 8
KITABAMICINA

	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A												
B												
0.013												
0.25												
0.5												
1.0												
10.0												
100.0												
11												
111												
1111												
11111												

ESTREPTOMICINA

POZO CLARO	KITABAMICINA µg/ml	FC A	ESTREPTOMICINA µg/ml	FC B	FC Índice	INTERPRETACION
A	32.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
1112	512.0	16.0	0.013	0.015	16.12	ANTAGONISMO
112	512.0	16.0	1.25	0.013	16.308	ANTAGONISMO
D12	312.0	16.0	2.5	0.063	16.611	ANTAGONISMO
F12	512.0	16.0	1.0	0.125	16.125	ANTAGONISMO
F13	512.0	16.0	10.0	0.25	16.25	ANTAGONISMO
L111	256.0	8.0	20.0	0.5	8.5	ANTAGONISMO
111	0	MIC de B	60.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= KITABAMICINA, B= ESTREPTOMICINA

TABLA 25
KITABAMICINA-ESTREPTOMICINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 7
KITABAMICINA

	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A												
B												
0.013												
0.25												
0.5												
1.0												
10.0												
100.0												
11												
111												
1111												
11111												

ESTREPTOMICINA

POZO CLARO	KITABAMICINA µg/ml	FC A	ESTREPTOMICINA µg/ml	FC B	FC Índice	INTERPRETACION
A	16.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
1112	512.0	32.0	0.013	0.015	32.151	ANTAGONISMO
112	512.0	32.0	1.25	0.013	32.308	ANTAGONISMO
1112	512.0	32.0	2.5	0.063	32.611	ANTAGONISMO
F12	512.0	32.0	5.0	0.125	32.125	ANTAGONISMO
F13	512.0	12.0	10.0	0.25	32.25	ANTAGONISMO
1111	256.0	16.0	20.0	0.5	16.5	ANTAGONISMO
111	0	MIC de B	40.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= KITABAMICINA, B= ESTREPTOMICINA

GRAFICA 7
ISOBOLOGRAMAS DE LA COMBINACION KITASAMICINA-ESTREPTOMICINA
Actinobacillus pleuropneumoniae

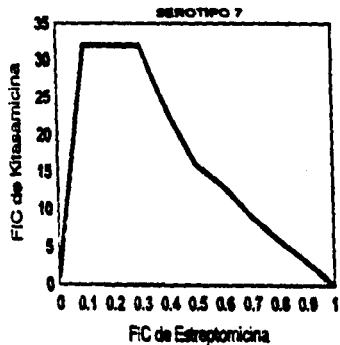
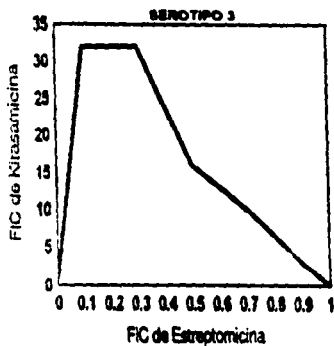
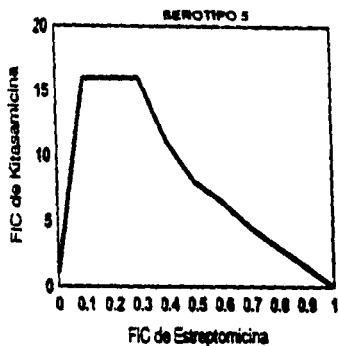
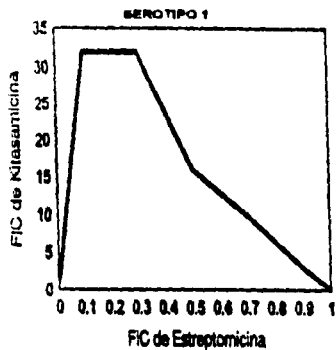


TABLA 26
KOTASAMCINA-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 1

		KOTASAMCINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
B	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
C	0.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
D	1.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
E	2.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
F	4.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
G	8.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
H	16.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
I	32.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	KOTASAMCINA		OXITETRACICLINA		FIC	INTERPRETACION
	Ug/ml	FIC A	Ug/ml	FIC B		
A7	16.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B6	8.0	0.5	0.5	0.33	0.75	INDIFERENTE
C3	4.0	0.25	1.0	0.3	0.75	INDIFERENTE
D3	1.0	0.063	3.0	1.0	1.063	INDIFERENTE
I11	0	MIC de B	3.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= KOTASAMCINA, B= OXITETRACICLINA

TABLA 27
KOTASAMCINA-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 2

		KOTASAMCINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
B	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
C	0.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
D	1.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
E	2.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
F	4.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
G	8.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
H	16.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
I	32.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	KOTASAMCINA		OXITETRACICLINA		FIC	INTERPRETACION
	Ug/ml	FIC A	Ug/ml	FIC B		
A7	16.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B4	2.0	0.125	0.5	0.23	0.275	INDIFERENTE
C3	1.0	0.063	1.0	0.5	0.563	INDIFERENTE
D3	1.0	0.063	2.0	1.0	1.063	INDIFERENTE
I11	0	MIC de B	3.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= KOTASAMCINA, B= OXITETRACICLINA

TABLA 24
KITASAMICINA-OXITETRACICLINA
Aglicósidos para diagnóstico ser. 8

	KITASAMICINA											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	KITASAMICINA µg/ml	KITASAMICINA FIC A	OXITETRACICLINA µg/ml	OXITETRACICLINA FIC B	FIC Índice	INTERPRETA CIÓN
A8	32.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B4	2.0	0.063	0.3	0.25	0.318	SINERGIJA
C4	2.0	0.063	1.0	0.3	0.363	INDIFERENTE
D4	2.0	0.063	2.0	1.0	1.063	INDIFERENTE
E11	0	MIC de B	2.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITASAMICINA, B = OXITETRACICLINA

TABLA 25
KITASAMICINA-OXITETRACICLINA
Aglicósidos para diagnóstico ser. 7

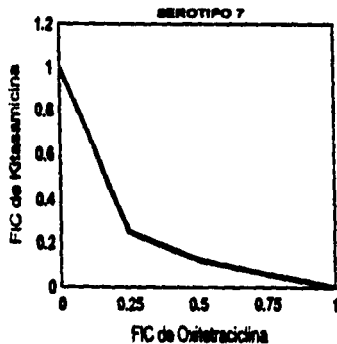
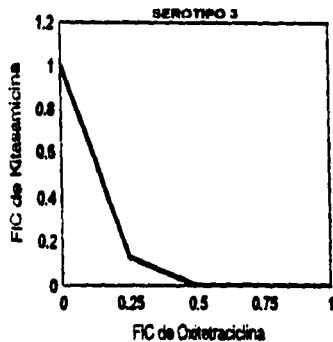
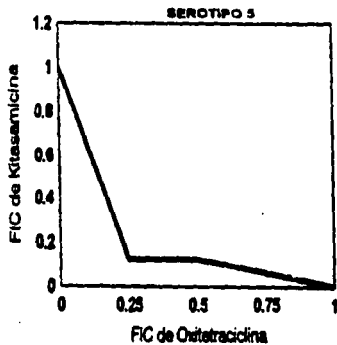
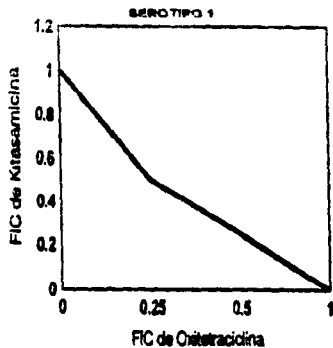
	KITASAMICINA											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	KITASAMICINA µg/ml	KITASAMICINA FIC A	OXITETRACICLINA µg/ml	OXITETRACICLINA FIC B	FIC Índice	INTERPRETA CIÓN
A7	16.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B4	2.0	0.125	0.3	0.25	0.375	SINERGIJA
C4	2.0	0.125	1.0	0.3	0.675	INDIFERENTE
D1	1.0	0.062	2.0	1.0	1.062	INDIFERENTE
E11	0	MIC de B	2.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITASAMICINA, B = OXITETRACICLINA

GRAFICA 8
ISOBOLOGRAMAS DE LA COMBINACION KITASAMICINA-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae



4.3.9. Eritromicina-Acido Oxolínico.

La MIC para Eritromicina fué de 2.0 ug/ml para los serotipo 1 y 7 y de 4.0 ug/ml para los serotipos 3 y 5.

La MIC para Acido Oxolínico fué de 1.28 ug/ml para los serotipos 3, 5 y 7, y de 2.56 ug/ml para el serotipo 1. El resultado de esta combinación fue de tipo **antagónico** para los cuatro serotipos ensayados.

Para los serotipos 1 y 7, el valor de MIC de la Eritromicina fué de 2.0 ug/ml, pero al combinarse con el Acido Oxolínico éste se eleva a 512 ug/ml, o sea 512 veces.

Para los serotipos 3 y 5, el valor de MIC para la Eritromicina de 4.0 ug/ml, al combinarse con el Acido Oxolínico se eleva a 512 ug/ml, también 512 veces mayor. Los valores de FIC subieron hasta 130 en los serotipos 3 y 5 y hasta 257, 258 en los serotipos 1 y 7 respectivamente.

El análisis matemáticos de los datos se muestran en las Tablas 30-33 y los Isoblogramas correspondientes se muestran en la Gráfica 9.

4.3.10 Eritromicina-Floxacin.

La MIC para Eritromicina fué de 2.0 ug/ml para los serotipos 1 y 7 y de 4.0 ug/ml para los serotipos 3 y 5.

La MIC para Floxacin fué de 0.8 ug/ml para todos los serotipos ensayados.

La combinación de estos dos agentes antimicrobianos resultó ser también de tipo **antagónico** para todos los serotipos ensayados. La MIC de Eritromicina se elevó de 2.0 ug/ml hasta 512.0 ug/ml, o sea 128 veces en todos los serotipos.

Para los serotipos 1 y 7, los valores de FIC fluctuaron entre 256.125 y 258.0.

Para los serotipos 3 y 5, los valores de FIC fluctuaron entre 128.125 y 130.0, y de la misma manera. El análisis matemáticos de los datos se muestran en las Tablas 34-37 y los Isoblogramas correspondientes se muestran en la Gráfica 10.

4.3.11. Eritromicina-Tiamulina.

Los valores de MIC para la Tiamulina fué de 8.0 ug/ml para los serotipos 1 y 3, de 4.0 ug/ml para el serotipo 5 y de 2.0 ug/ml para el serotipo 7.

La MIC para Eritromicina fué de 2.0 ug/ml para los serotipo 1 y 7 y de 4.0 ug/ml para los serotipos 3 y 5. El resultado de la combinación fué variable para los serotipos ensayados.

El serotipo 1 mostró un comportamiento **antagónico**, donde los valores de FIC fluctuaron entre 32.062 y 64.5. La Eritromicina con un valor de MIC de 2.0 ug/ml, al combinarse con la Tiamulina eleva su MIC hasta 64 ug/ml, o sea 12 veces mayor. Valores por tanto claramente **antagónicos**.

Los serotipos 3 y 5 mostraron un comportamiento de **indiferencia**, para el serotipo 3 los valores de FIC fluctuaron entre 1.062 y 1.5, y para el serotipo 5 entre 1.125 - 3.0 respectivamente.

Por el contrario el serotipo 7 mostró un comportamiento **antagónico**, los valores de FIC fluctuaron entre 2.25 y 8.5. El análisis matemáticos de los datos se muestran en las Tablas 38-41 y los Isoblogramas correspondientes en la Gráfica 11.

TABLA 30
ERITROMICINA-ACIDO OXOLINICO
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 1
ERITROMICINA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

ACIDO OXOLINICO

POZO CLARO	ERITROMICINA ug/ml	FIC A	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A4	2.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
H12	512.0	256.0	0.08	0.031	256.031	ANTAGONICO
L12	512.0	256.0	0.16	0.062	256.062	ANTAGONICO
M12	512.0	256.0	0.32	0.125	256.125	ANTAGONICO
N12	512.0	256.0	0.64	0.25	256.25	ANTAGONICO
O12	512.0	256.0	1.28	0.5	256.5	ANTAGONICO
P12	512.0	256.0	2.56	1.0	257.0	ANTAGONICO
U11	0	MIC de U	2.56	MIC de U	MIC de U	MIC de U

A= ERITROMICINA, B= ACIDO OXOLINICO

TABLA 31
ERITROMICINA-ACIDO OXOLINICO
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 3
ERITROMICINA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

ACIDO OXOLINICO

POZO CLARO	ERITROMICINA ug/ml	FIC A	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A7	512.0	128.0	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
H12	512.0	128.0	0.08	0.062	128.062	ANTAGONICO
L12	512.0	128.0	0.16	0.125	128.125	ANTAGONICO
M12	512.0	128.0	0.32	0.25	128.25	ANTAGONICO
N12	512.0	128.0	0.64	0.5	128.5	ANTAGONICO
O12	512.0	128.0	1.28	1.0	129.0	ANTAGONICO
P12	512.0	128.0	2.56	2.0	130.0	ANTAGONICO
U11	0	MIC de U	1.28	MIC de U	MIC de U	MIC de U

A= ERITROMICINA, B= ACIDO OXOLINICO

TABLA 32
ERITROMICINA-ACIDO OXOLINICO
Activación de las plasmopropiedades por. 6

		ERITROMICINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0 ¹	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A													
B													
C	1.08												
D	0.16												
E	0.32												
F	0.64												
G	1.28												
H	2.56												
I	5.12												

ACIDO OXOLINICO

POZO CLARO	ERITROMICINA		ACIDO OXOLINICO		FIC Index	INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B		
A3	16.0	MIC de A	0.08	MIC de B	128.062	MIC de A
B12	312.0	128.0	0.08	0.062	128.062	ANTAGONICO
C12	512.0	128.0	0.16	0.125	128.125	ANTAGONICO
D12	312.0	128.0	0.32	0.25	128.25	ANTAGONICO
E12	512.0	128.0	0.64	0.5	128.5	ANTAGONICO
F12	512.0	128.0	1.28	1.0	129.0	ANTAGONICO
G12	512.0	128.0	2.56	2.0	130.0	ANTAGONICO
H17	16.0	1.0	3.12	4.0	3.0	ANTAGONICO
I1	0	MIC de B	1.28	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMICINA, B= ACIDO OXOLINICO

TABLA 33
ERITROMICINA-ACIDO OXOLINICO
Activación de las plasmopropiedades por. 7

		ERITROMICINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A													
B													
C	1.08												
D	0.16												
E	0.32												
F	0.64												
G	1.28												
H	2.56												
I	5.12												

ACIDO OXOLINICO

POZO CLARO	ERITROMICINA		ACIDO OXOLINICO		FIC Index	INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B		
A1	2.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B12	312.0	256.0	0.08	0.063	256.063	ANTAGONICO
C12	312.0	256.0	0.16	0.125	256.125	ANTAGONICO
D12	412.0	256.0	0.32	0.25	256.25	ANTAGONICO
E12	312.0	256.0	0.64	0.5	256.5	ANTAGONICO
F17	312.0	256.0	1.28	1.0	257.0	ANTAGONICO
G17	312.0	256.0	2.56	2.0	258.0	ANTAGONICO
H16	4.0	4.0	5.12	4.0	8.0	ANTAGONICO
I1	0	MIC de B	1.28	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMICINA, B= ACIDO OXOLINICO

GRAFICA 9
ISOBOLOGRAMAS DE LA COMBINACION ERITROMICINA-AC. OXOLINICO
Actinobacillus pleuropneumoniae

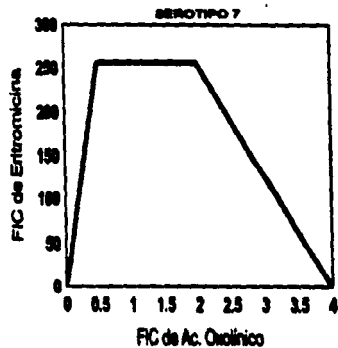
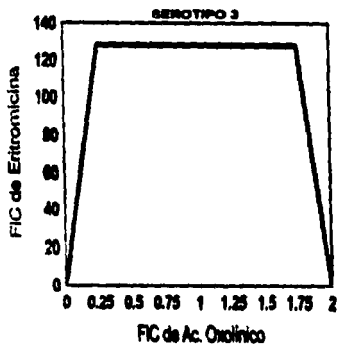
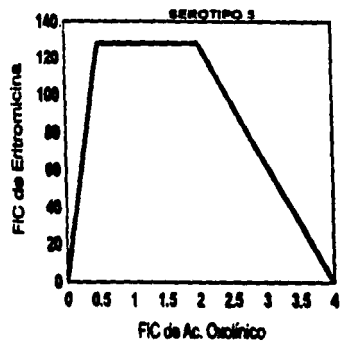
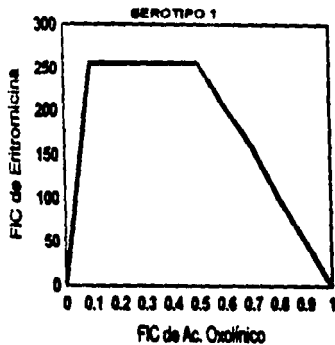


TABLE 34
ERITROMICINA-FLOXACIN
Acetivibrio pleuroaeromonas ser. 1
ERITROMICINA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A												
D												
B1												
B2												
C												
D.2												
F3												
D.4												
E												
F.8												
F.6												
F1												
F2												
F4												

FLOXACIN

POZO CLARO	ERITROMICINA ug/ml	FIC A	FLOXACIN ug/ml	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A.4	2.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B12	512.0	256.0	0.1	0.125	256.125	ANTAGONICO
C12	512.0	256.0	0.2	0.25	256.25	ANTAGONICO
D12	512.0	256.0	0.4	0.5	256.5	ANTAGONICO
F12	512.0	256.0	0.8	1.0	257.0	ANTAGONICO
F12	512.0	256.0	1.6	2.0	258.0	ANTAGONICO
F1	0	MIC de B	0.8	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMICINA, B= FLOXACIN

TABLE 35
ERITROMICINA-FLOXACIN
Acetivibrio pleuroaeromonas ser. 3
ERITROMICINA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A												
D												
B1												
B2												
C												
D.2												
F3												
D.4												
E												
F.8												
F.6												
F1												
F2												
F4												

FLOXACIN

POZO CLARO	ERITROMICINA ug/ml	FIC A	FLOXACIN ug/ml	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A5	4.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B12	512.0	128.0	0.1	0.125	128.125	ANTAGONICO
C12	512.0	128.0	0.2	0.25	128.25	ANTAGONICO
D12	512.0	128.0	0.4	0.5	128.5	ANTAGONICO
E12	512.0	128.0	0.8	1.0	129.0	ANTAGONICO
F12	512.0	128.0	1.6	2.0	130.0	ANTAGONICO
F1	0	MIC de B	0.8	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMICINA, B= FLOXACIN

TABLA 36
ERITROMICINA-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 6

		ERITROMICINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A	0												
B	0												
B1	0												
B1	0.1												
C	0												
D	0.2												
D	0.4												
E	0												
E	0.8												
F	0												
F	1.6												
G	0												
G	1.2												
H	0												
H	6.4												

FLOXACIN

POZO CLARO	ERITROMICINA ug/ml		FLOXACIN ug/ml		FIC Índice	INTERPRETACIÓN
A5	4.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
H12	312.0	128.0	0.1	0.125	128.125	ANTAGONICO
C12	312.0	128.0	0.2	0.25	128.25	ANTAGONICO
D12	312.0	128.0	0.4	0.5	128.5	ANTAGONICO
E12	312.0	128.0	0.8	1.0	129.0	ANTAGONICO
F12	312.0	128.0	1.6	2.0	130.0	ANTAGONICO
G12	0	MIC de B	0.8	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMICINA, B= FLOXACIN

TABLA 37
ERITROMICINA-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 7

		ERITROMICINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A	0												
B	0												
B1	0												
B1	0.1												
C	0												
D	0.2												
D	0.4												
E	0												
E	0.8												
F	0												
F	1.6												
G	0												
G	1.2												
H	0												
H	6.4												

FLOXACIN

POZO CLARO	ERITROMICINA ug/ml		FLOXACIN ug/ml		FIC Índice	INTERPRETACIÓN
A4	2.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
H12	312.0	256.0	0.1	0.125	256.125	ANTAGONICO
C12	312.0	256.0	0.2	0.25	256.25	ANTAGONICO
D12	312.0	256.0	0.4	0.5	256.5	ANTAGONICO
E12	312.0	256.0	0.8	1.0	257.0	ANTAGONICO
F12	312.0	256.0	1.6	2.0	258.0	ANTAGONICO
G12	0	MIC de B	0.8	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMICINA, B= FLOXACIN

GRAFICA 10
ISOBOLOGRAMAS DE LA COMBINACION ERITROMICINA-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae

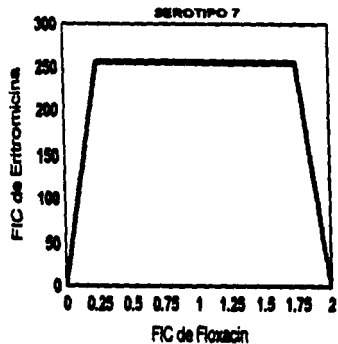
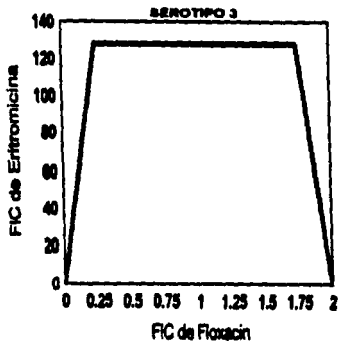
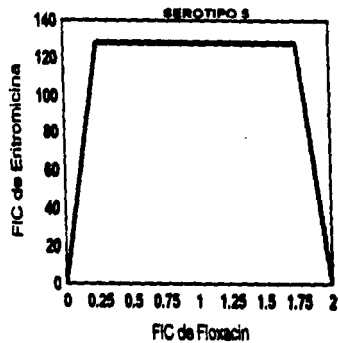
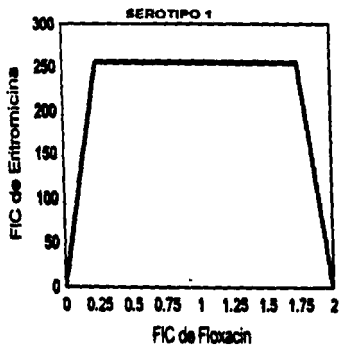


TABLA 38
ERITROMICINA-TIAMULINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 1

		ERITROMICINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A													
B													
C													
D													
E													
F													
G													
H													
I													
J													
K													
L													
M													
N													
O													
P													
Q													
R													
S													
T													
U													
V													
W													
X													
Y													
Z													

TIAMULINA

POZO CLARO	ERITROMICINA µg/ml	FIC A	TIAMULINA µg/ml	FIC B	FIC Índice	INTERPRETACION
A4	2.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
IP7	64.0	32.0	0.5	0.062	32.062	ANTAGONICO
C10	128.0	64.0	1.0	0.125	64.125	ANTAGONICO
D10	128.0	64.0	3.0	0.25	64.25	ANTAGONICO
L10	128.0	64.0	4.0	0.5	64.5	ANTAGONICO
T7	0	MIC de B	8.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMICINA, B= TIAMULINA

TABLA 39
ERITROMICINA-TIAMULINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 3

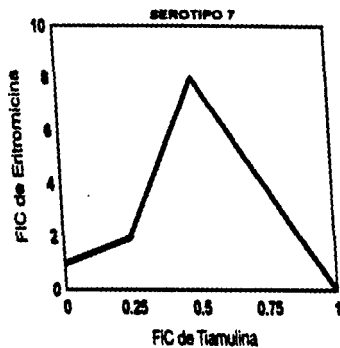
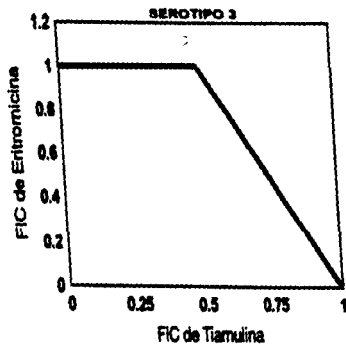
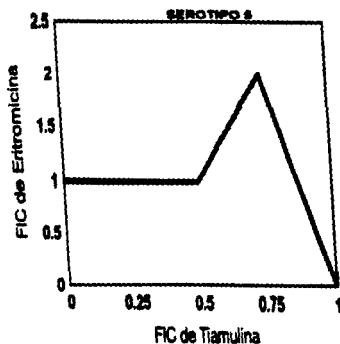
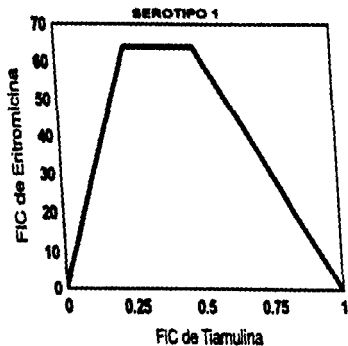
		ERITROMICINA											
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A													
B													
C													
D													
E													
F													
G													
H													
I													
J													
K													
L													
M													
N													
O													
P													
Q													
R													
S													
T													
U													
V													
W													
X													
Y													
Z													

TIAMULINA

POZO CLARO	ERITROMICINA µg/ml	FIC A	TIAMULINA µg/ml	FIC B	FIC Índice	INTERPRETACION
A3	4.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
I15	4.0	1.0	0.5	0.062	1.062	INIFERENTE
C5	4.0	1.0	1.0	0.125	1.125	INIFERENTE
I5	4.0	1.0	2.0	0.25	1.25	INIFERENTE
I5	4.0	1.0	4.0	0.5	1.5	INIFERENTE
T7	0	MIC de B	8.0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMICINA, B= TIAMULINA

GRAFICA 11
ISOBLOGRAMAS DE LA COMBINACION ERITROMICINA-TIAMULINA
Actinobacillus pleuropneumoniae



4.3.12. Eritromicina-Oxitetraciclina.

La MIC para la Eritromicina fué de 2.0 ug/ml para todos los serotipos ensayados.

La MIC para la Oxitetraciclina fué de 1.28 ug/ml para los serotipos 3 y de 2.56 ug/ml para los serotipos 1, 5 y 7.

El resultado de la combinación de estos dos antibióticos fué de tipo **antagónico**, los valores de FIC para el serotipo 1 fluctuaron entre 16.5 y 128.062, entre 6.0 y 64.125 para el serotipo 3, entre 16.5 y 64.031 para el serotipo 5 y entre 16.5 y 64.125 para el serotipo 7.

El análisis matemático de los datos se muestran en las Tablas 42-45 y los Isoblogramas correspondientes en la Gráfica 12.

4.3.13. Tiamulina-Acido Oxolinico.

La MIC del la Tiamulina fué de 12.8 ug/ml para el serotipo 1, 6.4 ug/ml para el serotipo 3 y de 3.2 ug/ml para los serotipo 5 y 7.

La MIC del Acido Oxolinico fué de 0.64 ug/ml para los serotipos 3, 5 y 7, y de 1.28 ug/ml para el serotipo 1. El resultado de la combinación de estos dos agentes antimicrobianos fue de tipo **indiferente**, aunque se presentaron puntos de **antagónismo** en los serotipos 3, 5 y 7.

Para el serotipo 1, el resultado fué **indiferente** con valores de FIC entre 0.75 y 2.125.

Para el serotipo 3, el resultado fué **antagónico-indiferente**, los valores de FIC fluctuaron entre 1.0 y 16.125. Se presentó un punto de **antagónismo** con una FIC de 8.125 y concentraciones de Tiamulina y Acido Oxolinico de 102.4 ug/ml y 0.08 ug/ml respectivamente.

Para el serotipo 5, el resultado fué **antagónico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 1.0 y 16.125. Se presentó un punto de **antagónismo** con una FIC de 32.125 y con concentraciones de Tiamulina y Acido Oxolinico de 102.4 ug/ml y 0.08 ug/ml respectivamente.

El serotipo 7, al igual que los serotipos 3 y 5, tuvo un resultado **antagónico-indiferente** con un punto de **antagónismo**. Los valores de FIC fluctuaron entre 2.25 y 16.125. El punto de **antagónismo** se presentó a las concentraciones de Tiamulina y Acido Oxolinico de 102.4 ug/ml y 0.08 ug/ml respectivamente.

El análisis matemático de los datos se muestran en las Tablas 46-49 y los Isoblogramas correspondientes en la Gráfica 13.

TABLA 42
ERITROMCINA-OXITETRACICLINA
Actinobaculum pleuropneumoniae var. 1

		ERITROMCINA											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A													
B													
B1													
B2													
B3													
B4													
B5													
B6													
B7													
B8													
B9													
B10													
B11													
B12													

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	ERITROMCINA ug/ml	FIG. A	OXITETRACICLINA ug/ml	FIG. B	FIG Índice	INTERPRETACION
A4	2.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B11	256.0	128.0	0.08	0.031	128.031	ANTAGONICO
C11	256.0	128.0	0.16	0.062	128.062	ANTAGONICO
D10	128.0	64.0	0.32	0.125	64.125	ANTAGONICO
E8	32.0	16.0	0.64	0.25	16.25	ANTAGONICO
F8	32.0	16.0	1.28	0.5	16.5	ANTAGONICO
G11	0	MIC de B	2.56	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMCINA, B= OXITETRACICLINA

TABLA 43
ERITROMCINA-OXITETRACICLINA
Actinobaculum pleuropneumoniae var. 3

		ERITROMCINA											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A													
B													
B1													
B2													
B3													
B4													
B5													
B6													
B7													
B8													
B9													
B10													
B11													
B12													

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	ERITROMCINA ug/ml	FIG. A	OXITETRACICLINA ug/ml	FIG. B	FIG Índice	INTERPRETACION
A4	2.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B11	128.0	64.0	0.08	0.062	64.062	ANTAGONICO
C10	128.0	64.0	0.16	0.125	64.125	ANTAGONICO
D9	64.0	32.0	0.32	0.25	32.25	ANTAGONICO
E7	64.0	32.0	0.64	0.5	32.5	ANTAGONICO
F8	32.0	16.0	1.28	1.0	17.0	ANTAGONICO
G11	0	MIC de B	2.56	2.0	6.0	ANTAGONICO
H1	0	MIC de B	1.28	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMCINA, B= OXITETRACICLINA

TABLE 44
ERITROMICINA - OXITETRACICLINA
Acinetobacter pleuropneumoniae ser. 6

	ERITROMICINA											
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	ERITROMICINA		OXITETRACICLINA		FIC índices	INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B		
A4	2.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B10	128.0	64.0	0.08	0.031	64.031	ANTAGONICO
C11	256.0	128.0	0.16	0.062	128.062	ANTAGONICO
D10	128.0	64.0	0.32	0.125	64.125	ANTAGONICO
E9	64.0	32.0	0.64	0.25	32.25	ANTAGONICO
F8	32.0	16.0	1.28	0.5	16.5	ANTAGONICO
G1	0	MIC de B	2.56	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMICINA, B= OXITETRACICLINA

TABLE 45
ERITROMICINA - OXITETRACICLINA
Acinetobacter pleuropneumoniae ser. 7

	ERITROMICINA											
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	32.0	64.0	128.0	256.0	512.0
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	ERITROMICINA		OXITETRACICLINA		FIC índices	INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B		
A4	2.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B9	64.0	32.0	0.08	0.031	32.031	ANTAGONICO
C10	128.0	64.0	0.16	0.062	64.062	ANTAGONICO
D10	128.0	64.0	0.32	0.125	64.125	ANTAGONICO
E9	64.0	32.0	0.64	0.25	32.25	ANTAGONICO
F8	32.0	16.0	1.28	0.5	16.5	ANTAGONICO
G1	0	MIC de B	2.56	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ERITROMICINA, B= OXITETRACICLINA

GRAFICA 12
ISOBOLOGRAMAS DE LA COMBINACION ERITROMICINA-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae

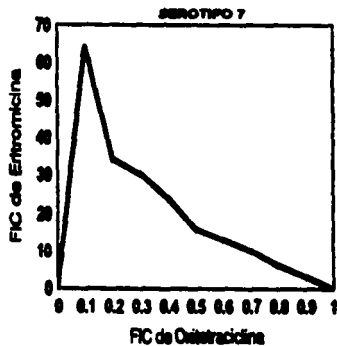
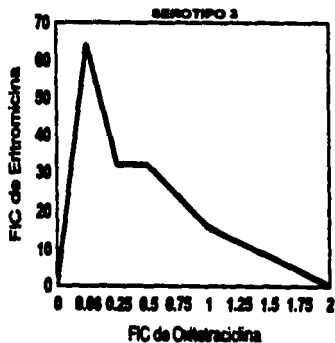
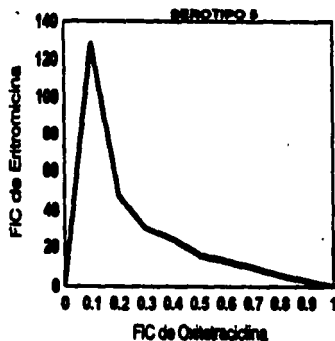
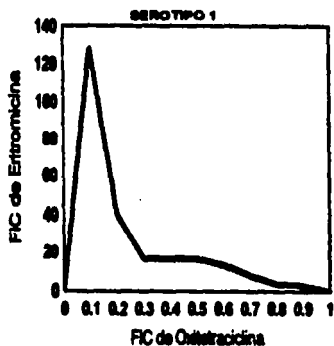


TABLA 46
TIAMULINA-ACIDO OXOLINICO
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 1

A	T I A M U L I N A												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0													
0.05													
0.1													
0.2													
0.4													
0.8													
1.6													
3.2													
6.4													
12.8													
25.6													
51.2													

ACIDO OXOLINICO

POZO CLARO	TIAMULINA ug/ml	FIC A MIC de A	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIC B MIC de B	FIC Index	INTERPRETACION
319	12.8	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
311	25.6	2.0	0.08	0.062	2.062	INDIFERENTE
311	25.6	2.0	0.16	0.125	2.125	INDIFERENTE
122	6.4	0.5	0.12	0.25	0.75	INDIFERENTE
122	6.4	0.5	0.64	0.5	1.0	INDIFERENTE
122	0.4	0.031	1.28	1.0	1.031	INDIFERENTE
121	0	MIC de B	1.28	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= TIAMULINA, B= ACIDO OXOLINICO

TABLA 47
TIAMULINA-ACIDO OXOLINICO
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 3

A	T I A M U L I N A												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0													
0.05													
0.1													
0.2													
0.4													
0.8													
1.6													
3.2													
6.4													
12.8													
25.6													
51.2													

ACIDO OXOLINICO

POZO CLARO	TIAMULINA ug/ml	FIC A MIC de A	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIC B MIC de B	FIC Index	INTERPRETACION
31	6.4	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
312	3.2	0.0	0.08	0.125	8.125	ASTAGNICO
312	6.4	1.0	0.16	0.25	1.25	INDIFERENTE
126	3.2	0.5	0.12	0.5	1.0	INDIFERENTE
126	0.4	0.062	0.64	1.0	1.062	INDIFERENTE
121	0	MIC de B	0.64	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= TIAMULINA, B= ACIDO OXOLINICO

TABLA 48
TIAMULINA-ACIDO OXOLINICO
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 8
TIAMULINA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25.6	51.2
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

ACIDO OXOLINICO

INFECCION CLARO	TIAMULINA	ACIDO OXOLINICO	FIC	INTERPRETACION		
	ug/ml	ug/ml	index			
59	3.2	0	MIC de A	MIC de A		
611	31.2	0.08	0.125	16.125	ANTAGONICO	
69	0.4	2.0	0.16	2.25	INDIFERENTE	
197	1.6	0.5	0.32	0.5	INDIFERENTE	
71	0.1	0.125	0.64	1.0	1.125	INDIFERENTE
1.1	0	MIC de B	0.64	MIC de B	MIC de B	

A= TIAMULINA, B= ACIDO OXOLINICO

TABLA 49
TIAMULINA-ACIDO OXOLINICO
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 7
TIAMULINA

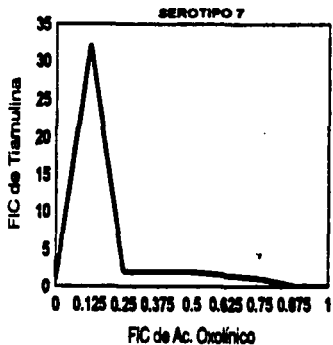
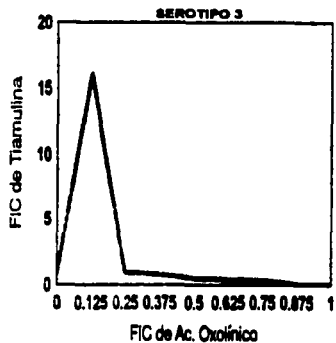
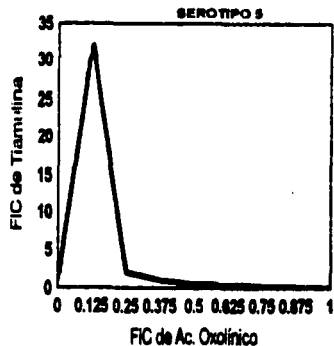
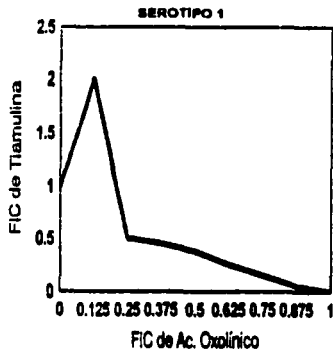
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25.6	51.2
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

ACIDO OXOLINICO

INFECCION CLARO	TIAMULINA	ACIDO OXOLINICO	FIC	INTERPRETACION	
	ug/ml	ug/ml	index		
25	3.2	0	MIC de A	MIC de A	
101	31.2	0.04	0.125	16.125	ANTAGONICO
69	0.4	2.0	0.16	2.25	INDIFERENTE
59	0.4	2.0	0.12	2.25	INDIFERENTE
13	0	MIC de B	0.64	MIC de B	MIC de B

A= TIAMULINA, B= ACIDO OXOLINICO

GRAFICA 13
ISOBOLOGRAMAS DE LA COMBINACION TIAMULINA-AC. OXOLINICO
Actinobacillus pleuropneumoniae



4.3.14. Tiamulina-Floxacin.

La MIC para Tiamulina fué de 12.8 ug/ml para el serotipo 1, 6.4 ug/ml para el serotipo 3 y de 3.2 ug/ml para los serotipos 5 y 7.

La MIC para Floxacin fué de 1.28 ug/ml para el serotipo 1, y de 0.64 ug/ml para los serotipos 3, 5 y 7.

El resultado de esta combinación fué de tipo variable, presentandose diferentes resultados para los cuatro serotipos probados.

Los serotipos 1 y 3 presentaron un resultado de tipo indiferente, los valores de FIC para el serotipo 1 fluctuaron entre 0.625 y 2.25, mientras que para el serotipo 3 fueron entre 1.5 y 2.5.

El serotipo 5 presentó un resultado antagónico, los valores de FIC fluctuaron entre 16.125 y 20.0, claramente antagónico.

El serotipo 7 presentó un resultado sinérgico, los valores de FIC fluctuaron entre 0.156 y 0.515. Se presentaron dos puntos de sinérgia con concentraciones de Tiamulina y Floxacin de 0.1 ug/ml con 0.08 ug/ml y de 0.05 ug/ml con 0.16 ug/ml respectivamente. El análisis matemático de los datos se muestran en las Tablas 50-53 y los Isoblogramas correspondientes en la Gráfica 14.

4.3.15. Tiamulina-Oxitetraciclina.

La MIC para Tiamulina fué de 12.8 ug/ml para el serotipo 1, de 6.4 ug/ml para los serotipos 3 y 5 y de 3.2 ug/ml para el serotipo 7.

La MIC para Oxitetraciclina fué de 1.28 ug/ml para los cuatro serotipos ensayados. El resultado de esta combinación fué de tipo antagónico para los serotipos ensayados.

El serotipo 1, tuvo un resultado de tipo indiferente. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.562 y 1.0.

El serotipo 3, tuvo un resultado antagónico, los valores de FIC fluctuaron entre 1.5 y 20.062, y de igual forma el serotipo 5 y 7 tuvieron un resultado de tipo antagónico, con valores de FIC entre 16.015 y 16.5 y de 32.015 y 32.5 respectivamente. El análisis matemático de los datos se muestran en las Tablas 54-57 y los Isoblogramas en la Gráfica 15.

TABLA 10
TIAMULINA-FLOXACIN
Acinetobacter pharyngosuis ser. 1

		TIAMULINA											
		0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25.6	51.2
A	0												
B	0												
C	0.08												
D	0.16												
E	0.32												
F	0.64												
G	1.28												
H	2.56												
I	5.12												

POZO CLARO	TIAMULINA µg/ml	FC A	FLOXACIN µg/ml	FC B	FC Índice	INTE. PREYA CIÓN
A10	12.8	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B11	25.6	2.0	0.08	0.082	2.082	INDEPENDIENTE
C11	25.6	2.0	0.16	0.122	2.122	INDEPENDIENTE
D11	25.6	2.0	0.32	0.21	3.25	INDEPENDIENTE
E7	1.6	0.125	0.64	0.3	0.633	INDEPENDIENTE
F1	0	MIC de B	1.28	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= TIAMULINA, B= FLOXACIN

TABLA 11
TIAMULINA-FLOXACIN
Acinetobacter pharyngosuis ser. 3

		TIAMULINA											
		0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25.6	51.2
A	0												
B	0												
C	0.08												
D	0.16												
E	0.32												
F	0.64												
G	1.28												
H	2.56												
I	5.12												

POZO CLARO	TIAMULINA µg/ml	FC A	FLOXACIN µg/ml	FC B	FC Índice	INTE. PREYA CIÓN
A9	6.4	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B10	12.8	2.0	0.08	0.125	2.125	INDEPENDIENTE
C10	12.8	2.0	0.16	0.23	2.23	INDEPENDIENTE
D11	12.8	2.0	0.32	0.3	2.3	INDEPENDIENTE
E	3.2	0.5	0.64	0.3	0.5	INDEPENDIENTE
F1	0	MIC de B	0.64	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= TIAMULINA, B= FLOXACIN

TABLE 82
TIAMULINA-FLOXACIN
Antibacterial pharmacokinetics ser. 8

TIAMULINA												
i	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25.6	51.2
A												
B												
0.08												
0.16												
0.32												
0.64												
1.28												
2.56												
5.12												

FLOXACIN

POZO CLARO	TIAMULINA µg/ml	FIC A MIC de A	FLOXACIN µg/ml	FIC B MIC de B	FIC µg/ml	INTERPRETA CION
A8	3.2	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	NI
B12	31.2	16.0	0.08	0.125	16.125	AN
C12	31.2	16.0	0.16	0.25	16.25	AN
D12	31.2	16.0	0.32	0.5	16.5	AN
E12	31.2	16.0	0.64	1.0	17.0	AN
F12	31.2	16.0	1.28	2.0	18.0	AN
G12	31.2	16.0	2.56	4.0	20.0	AN
H1	0	MIC de B	0.64	MIC de B	MIC de B	NI

A= TIAMULINA, B= FLOXACIN

TABLE 83
TIAMULINA-FLOXACIN
Antibacterial pharmacokinetics ser. 7

TIAMULINA												
i	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25.6	51.2
A												
B												
0.08												
0.16												
0.32												
0.64												
1.28												
2.56												
5.12												

FLOXACIN

POZO CLARO	TIAMULINA µg/ml	FIC A MIC de A	FLOXACIN µg/ml	FIC B MIC de B	FIC µg/ml	INTERPRETA CION
A7	1.2	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	NI
B7	0.7	0.04	0.09	0.125	0.14	NI
C7	0.05	0.015	0.16	0.25	0.265	NI
D7	0.05	0.015	0.32	0.5	0.515	NI
E7	0	MIC de B	0.16	MIC de B	MIC de B	NI

A= TIAMULINA, B= FLOXACIN

GRAFICA 14
ISOBOLOGRAMAS DE LA COMBINACION TIAMULINA-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae

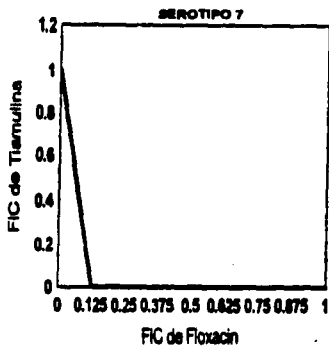
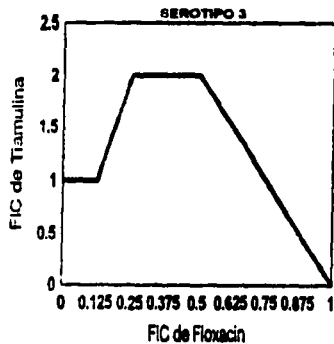
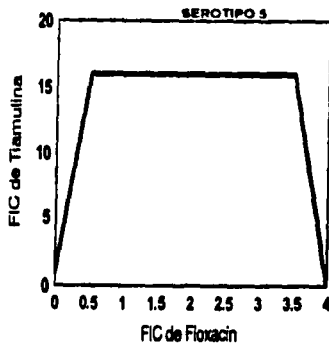
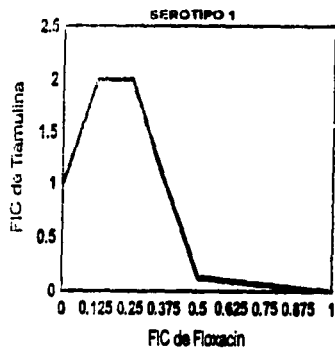


TABLA B4
TIAMULINA-OXITETRACICLINA
Activación por concentración ser. 1

	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25.6	51.2
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	TIAMULINA ug/ml	OXITETRACICLINA ug/ml	FIC A	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A10	12.8	0	ABC de A	ABC de A	ABC de A	ABC de A
B9	6.4	0.5	0.08	0.08	0.583	INDIFERENTE
C9	6.4	0.5	0.16	0.125	0.625	INDIFERENTE
D9	6.4	0.5	0.32	0.25	0.75	INDIFERENTE
E9	6.4	0.5	0.64	0.5	1.0	INDIFERENTE
F11	0	1.28	ABC de B	ABC de B	ABC de B	ABC de B

A= TIAMULINA, B= OXITETRACICLINA

TABLA B5
TIAMULINA-OXITETRACICLINA
Activación por concentración ser. 2

	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25.6	51.2
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	TIAMULINA ug/ml	OXITETRACICLINA ug/ml	FIC A	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A7	6.4	0	ABC de A	ABC de A	ABC de A	ABC de A
B13	128.0	12.0	0.08	0.062	10.083	ANTIARRIN. S3
C11	25.6	4.0	0.16	0.125	4.125	ANTIARRIN. S3
D11	25.6	4.0	0.32	0.25	4.25	ANTIARRIN. S3
E11	25.6	4.0	0.64	0.5	4.5	ANTIARRIN. S3
F8	3.2	0.9	1.28	1.0	7.5	INDIFERENTE
G1	0	1.28	ABC de B	ABC de B	ABC de B	ABC de B

A= TIAMULINA, B= OXITETRACICLINA

TABLE 00
TIAMULINA-OXITETRACICLINA
Acetabactilus phaeoacuminatus var. 0
TIAMULINA

	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25.6	51.2
A												
B												
0.08												
C												
0.16												
D												
0.32												
E												
0.64												
F												
1.28												
G												
2.56												
H												
5.12												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	TIAMULINA μg/ml	FXC A	OXITETRACICLINA μg/ml	FXC B	FXC INDEX	INTERPRETA CIÓN
A0	6.4	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B13	102.4	16.0	0.08	0.013	16.013	ANTIAMINICO
C13	102.4	16.0	0.16	0.031	16.031	ANTIAMINICO
D13	102.4	16.0	0.32	0.063	16.063	ANTIAMINICO
E13	102.4	16.0	0.64	0.125	16.125	ANTIAMINICO
F13	102.4	16.0	1.28	0.25	16.25	ANTIAMINICO
G13	102.4	16.0	2.56	0.5	16.5	ANTIAMINICO
F1	0	MIC de B	3.12	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= TIAMULINA, B= OXITETRACICLINA

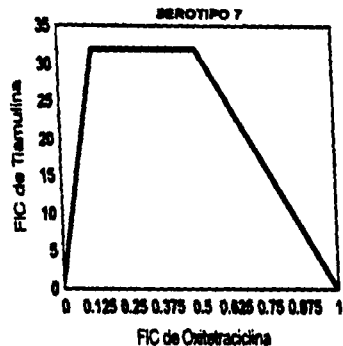
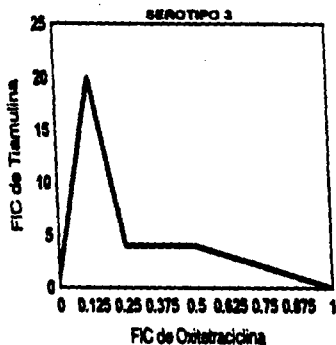
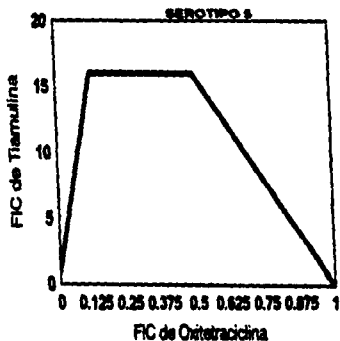
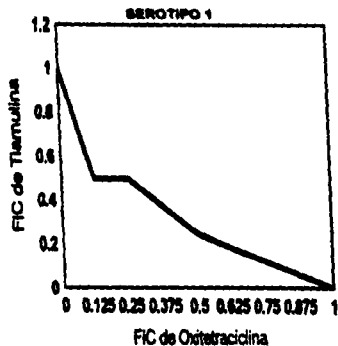
TABLE 01
TIAMULINA-OXITETRACICLINA
Acetabactilus phaeoacuminatus var. F
TIAMULINA

	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25.6	51.2
A												
B												
0.08												
C												
0.16												
D												
0.32												
E												
0.64												
F												
1.28												
G												
2.56												
H												
5.12												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	TIAMULINA μg/ml	FXC A	OXITETRACICLINA μg/ml	FXC B	FXC INDEX	INTERPRETA CIÓN
A0	3.2	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B13	102.4	32.0	0.08	0.013	32.013	ANTIAMINICO
C13	102.4	32.0	0.16	0.031	32.031	ANTIAMINICO
D13	102.4	32.0	0.32	0.063	32.063	ANTIAMINICO
E13	102.4	32.0	0.64	0.125	32.125	ANTIAMINICO
F13	102.4	32.0	1.28	0.25	32.25	ANTIAMINICO
G13	102.4	32.0	2.56	0.5	32.5	ANTIAMINICO

GRAFICA 18
ISOBLOGRAMAS DE LA COMBINACION TIAMULINA-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae



4.3.16. Acido Oxolinico-Floxacin.

La MIC de Acido Oxolinico fué de 2.0 ug/ml para los serotipos 1, 5 y 7 y de 1.6 ug/ml para el serotipo 3.

La MIC de Floxacin fué de 0.64 ug/ml para los serotipos 3, 5 y 7 y de 1.28 ug/ml para el serotipo 1. El resultado de la combinación de estas dos Quinolonas fué variable.

Para el serotipo 1 el resultado fué de tipo **indiferente**, donde los valores de FIC fluctuaron entre 0.562 y 1.0.

Para el serotipo 3 el resultado fué de tipo **sinérgico**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.25 y 0.567. Se presentaron dos puntos de **sinérgia** con valores de FIC de 0.25 y 0.375, las concentraciones de los dos antibióticos ensayados fueron de 0.2 ug/ml con 0.08 ug/ml y 0.1 ug/ml con 0.16 ug/ml respectivamente. Un punto de **indiferencia** se obtuvo con valor de FIC de 0.562.

Para el serotipo 5 el resultado fué **antagónico**. Los valores de FIC fluctuaron entre 5.0 y 9.0.

Para el serotipo 7 el resultado fué de tipo **indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 1.0 y 1.25, valores claramente **indiferentes**.

El análisis matemático de los datos se muestran en las Tablas 58-61 y los Isobogramas correspondientes en la Gráfica 16.

4.3.17. Acido Oxolinico-Oxitetraclina.

La MIC de Acido Oxolinico fué de 0.64 ug/ml para todos los serotipos ensayados.

La MIC de Oxitetraclina fué de 2.56 ug/ml para el serotipo 1 y de 1.28 ug/ml para los serotipos 3, 5 y 7.

El resultado de la combinación de estos dos agentes antimicrobianos fue tipo **sinérgico-indiferente**.

Para el serotipo 1 el resultado fué **sinérgico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.28 y 1.031. Se presentaron cuatro puntos de **sinérgia** con valores de FIC de 0.281, 0.312, 0.375 y 0.375. Las concentraciones de los antibióticos fueron de 0.16 ug/ml con 0.08 ug/ml, 0.32 ug/ml con 0.16 ug/ml, 0.16 ug/ml con 0.32 ug/ml y 0.08 ug/ml con 0.64 ug/ml respectivamente.

Para el serotipo 3 el resultado fué de tipo **indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.562 y 1.5.

Para el serotipo 5 el resultado fué también de tipo **sinérgico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.312 y 0.507. Se presentaron tres puntos **sinérgicos** con valores de FIC de 0.312, 0.375 y 0.5. Las concentraciones de los antibióticos en estos puntos fueron de 0.16 ug/ml con 0.08 ug/ml, 0.16 ug/ml con 0.16 ug/ml y 0.16 ug/ml con 0.32 ug/ml respectivamente.

Para el serotipo 7 el resultado fué de tipo **sinérgico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.312 y 1.062. Se presentaron tres puntos de **sinérgia** con valores de FIC de 0.312, 0.375 y 0.5. Las concentraciones de los antibióticos involucrados fueron de 0.16 ug/ml con 0.08 ug/ml, 0.16 ug/ml con 0.16 ug/ml y 0.16 ug/ml con 0.32 ug/ml respectivamente. El análisis matemático de los datos se muestran en las Tablas 62-65 y los Isobogramas correspondientes se muestran en la Gráfica 17.

TABLA 5B
 ACIDO OXOLINICO-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 1
 A C I D O O X O L I N I C O

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	
A												
B												
01												
01.16												
03												
03.12												
7												
1.64												
1.28												
1*												
2.56												
11												
11.12												

FLOXACIN

POZO CLARO	ACIDO OXOLINICO		FLOXACIN		FIC	INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B	Indice	
A4	3.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
12*	4.0	0.5	0.08	0.062	0.562	INDIFERENTE
13*	4.0	0.5	0.16	0.125	0.625	INDIFERENTE
05	4.0	0.5	0.12	0.25	0.75	INDIFERENTE
1.5	4.0	0.5	0.64	0.5	1.0	INDIFERENTE
11	0	MIC de B	1.28	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A* ACIDO OXOLINICO, B* FLOXACIN

TABLA 5B
 ACIDO OXOLINICO-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 3
 A C I D O O X O L I N I C O

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	
A												
B												
01												
01.16												
03												
03.12												
7												
1.64												
1.28												
1*												
2.56												
11												
11.12												

FLOXACIN

POZO CLARO	ACIDO OXOLINICO		FLOXACIN		FIC	INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B	Indice	
A7	1.6	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
01*	0.2	0.125	0.08	0.125	0.25	SINERGIJA
13*	0.1	0.062	0.16	0.25	0.312	SINERGIJA
19*	0.1	0.062	0.12	0.5	0.562	INDIFERENTE
11	0	MIC de B	0.64	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A* ACIDO OXOLINICO, B* FLOXACIN

0
TABLA 60
ACIDO OXOLINICO-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 8
ACIDO OXOLINICO

	0	2.5	5	10	16	25	40	64	100	128	256	512
A												
B												
1.08												
C												
1.16												
D												
1.32												
E												
1.64												
F												
1.28												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

FLOXACIN

POZO CLARO	ACIDO OXOLINICO Ug/ml	FIC A	FLOXACIN Ug/ml	FIC B	FIC Índice	INTERPRETACION
A4	2.0	MIC de A	0	MIC de A	0.125	MIC de A
B7	16.0	8.0	0.08	0.125	8.125	ANTAGONICO
C7	16.0	8.0	0.16	0.25	8.25	ANTAGONICO
D7	16.0	8.0	0.32	0.5	8.5	ANTAGONICO
E6	8.0	4.0	0.64	1.0	3.0	ANTAGONICO
F6	8.0	4.0	1.28	2.0	6.0	ANTAGONICO
G1	0	MIC de B	0.64	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ACIDO OXOLINICO, B= FLOXACIN

0
TABLA 61
ACIDO OXOLINICO-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 7
ACIDO OXOLINICO

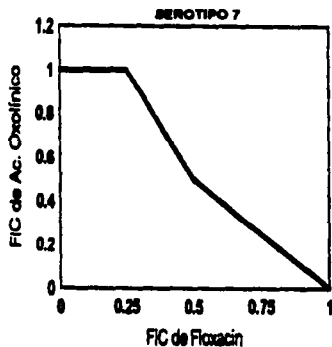
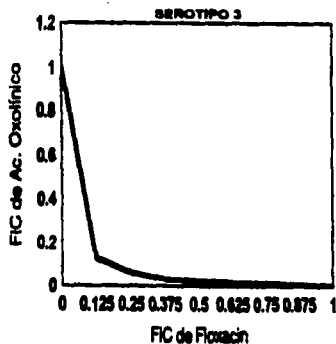
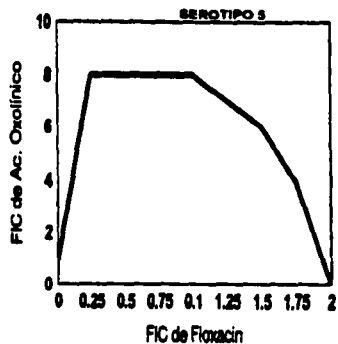
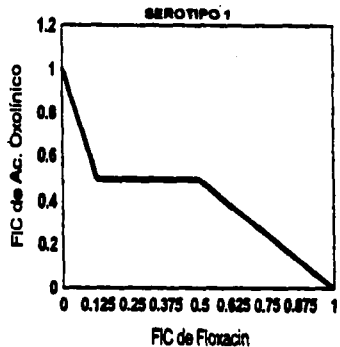
	0	2.5	5	10	16	25	40	64	100	128	256	512
A												
B												
1.08												
C												
1.16												
D												
1.32												
E												
1.64												
F												
1.28												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

FLOXACIN

POZO CLARO	ACIDO OXOLINICO Ug/ml	FIC A	FLOXACIN Ug/ml	FIC B	FIC Índice	INTERPRETACION
A4	2.0	MIC de A	0	MIC de A	0.125	MIC de A
B4	2.0	1.0	0.08	0.125	1.125	INDIFERENTE
C4	2.0	1.0	0.16	0.25	1.25	INDIFERENTE
D3	1.0	0.5	0.32	0.5	1.0	INDIFERENTE
E1	0	MIC de B	0.64	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= ACIDO OXOLINICO, B= FLOXACIN

GRAFICA 16
ISOBOLOGRAMAS DE LA COMBINACION AC. OXOLINICO-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae



ESTA TESIS
 SALIR DE LA BIBLIOTECA
 NO SE PUEDE

TABLA 62
 ACIDO OXOLINICO-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae var. 3
 ACIDO OXOLINICO

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.005	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.32	0.64	1.28	2.56	5.12
A												
B												
0.08												
0.16												
0.32												
0.64												
1.28												
2.56												
5.12												

OXITETRACICLINA

PORO CLARO	ACIDO OXOLINICO		OXITETRACICLINA		FIC		INTERPRETACION
	Ug/ml	FIC A	Ug/ml	FIC B	Indice	Indice	
10	0.64	MIC de A	0	MIC de B	MIC de A	MIC de A	SINERGIJA
11	0.16	0.25	0.08	0.08	0.281	0.281	SINERGIJA
12	0.16	0.25	0.16	0.062	0.112	0.112	SINERGIJA
13	0.16	0.25	0.32	0.125	0.375	0.375	SINERGIJA
14	0.16	0.125	0.64	0.25	0.375	0.375	SINERGIJA
15	0.08	0.125	1.28	0.5	0.625	0.625	INDIFERENTE
16	0.08	0.125	2.56	1.0	1.031	1.031	INDIFERENTE
17	0	MIC de B	2.56	MIC de B	MIC de B	MIC de B	INDIFERENTE

A= ACIDO OXOLINICO, B= OXITETRACICLINA

TABLA 63
 ACIDO OXOLINICO-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae var. 3
 ACIDO OXOLINICO

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.005	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.32	0.64	1.28	2.56	5.12
A												
B												
0.08												
0.16												
0.32												
0.64												
1.28												
2.56												
5.12												

OXITETRACICLINA

PORO CLARO	ACIDO OXOLINICO		OXITETRACICLINA		FIC		INTERPRETACION
	Ug/ml	FIC A	Ug/ml	FIC B	Indice	Indice	
10	0.64	MIC de A	0	MIC de B	MIC de A	MIC de A	INDIFERENTE
11	0.12	0.5	0.08	0.062	0.562	0.562	INDIFERENTE
12	0.12	0.5	0.16	0.125	0.625	0.625	INDIFERENTE
13	0.12	0.5	0.32	0.25	0.75	0.75	INDIFERENTE
14	0.12	0.5	0.64	0.5	1.0	1.0	INDIFERENTE
15	0.12	0.5	1.28	1.0	1.5	1.5	INDIFERENTE
16	0	MIC de B	1.28	MIC de B	MIC de B	MIC de B	INDIFERENTE

A= ACIDO OXOLINICO, B= OXITETRACICLINA

TABLA 64
ACIDO OXOLINICO-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 6
ACIDO OXOLINICO

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0.005	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.32	0.64	1.28	2.56	5.12	
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIG. A	OXITETRACICLINA ug/ml	FIG. B	FIG. INDEX	INTERPRETACION
A	0.04	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B	0.16	0.25	0.08	0.062	0.112	SINERGHIA
C	0.16	0.25	0.16	0.125	0.175	SINERGHIA
D	0.16	0.25	0.32	0.25	0.5	SINERGHIA
E	0.005	0.002	0.04	0.5	0.517	INDIFERENTE
F	0	MIC de B	1.28	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = ACIDO OXOLINICO, B = OXITETRACICLINA

TABLA 65
ACIDO OXOLINICO-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 7
ACIDO OXOLINICO

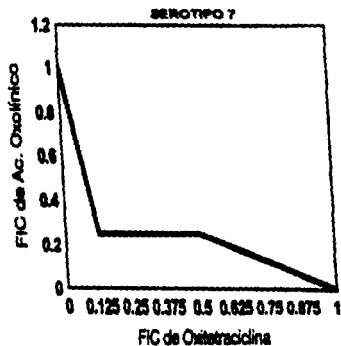
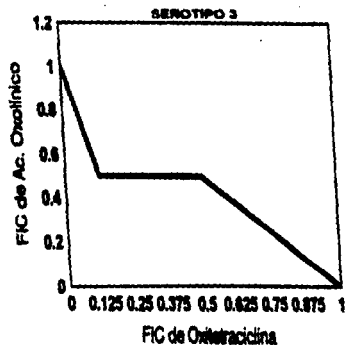
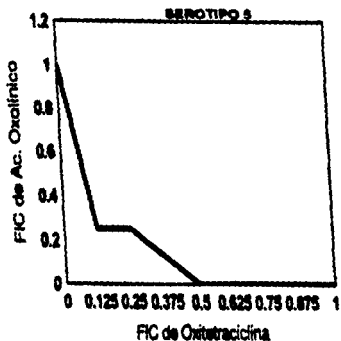
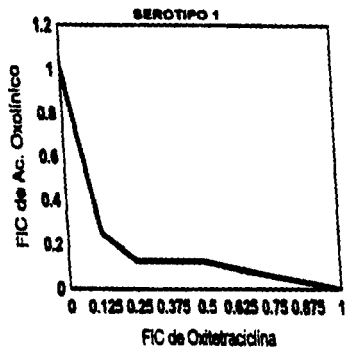
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0.005	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.32	0.64	1.28	2.56	5.12	
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
I												
J												
K												
L												
M												
N												
O												
P												
Q												
R												
S												
T												
U												
V												
W												
X												
Y												
Z												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIG. A	OXITETRACICLINA ug/ml	FIG. B	FIG. INDEX	INTERPRETACION
A	0.04	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B	0.16	0.25	0.08	0.062	0.112	SINERGHIA
C	0.16	0.25	0.16	0.125	0.175	SINERGHIA
D	0.16	0.25	0.32	0.25	0.5	SINERGHIA
E	0.16	0.25	0.64	0.5	0.75	INDIFERENTE
F	0.01	0.002	1.28	1.0	1.062	INDIFERENTE
G	0	MIC de B	1.28	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = ACIDO OXOLINICO, B = OXITETRACICLINA

GRAFICA 17
ISOBLOGRAMAS DE LA COMBINACION AC. OXOLINICO-OXITETRACICLINA
Acinetobacter pleuropneumoniae



4.3.18. Floxacín-Oxitetraciclina.

La MIC para Floxacín fue de 0.2 ug/ml para los serotipos 1, 5 y 7 y de 0.4 ug/ml para el serotipo 3.

La MIC para Oxitetraciclina fué de 1.28 ug/ml para los cuatro serotipos ensayados.

El resultado de la combinación entre estos dos agentes antimicrobianos fué de tipo **antagónico-indiferente**.

Para el serotipo 1 el resultado fué **indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.562 y 1.0.

Para los serotipos 3 y 5 el resultado fué de tipo **antagónico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 1.031 y 129.0 para el serotipo 3, mientras que para el serotipo 5 fueron de 2.031 y 257.0.

Para el serotipo 7 el resultado fué de tipo **antagónico**. Los valores de FIC fluctuaron entre 16.5 y 32.25.

El análisis matemático de los datos se muestran en las Tablas 66-69 y los Isoblogramas correspondientes en la Gráfica 18.

Finalmente, todos los datos obtenidos de las combinaciones con las cepas de catálogo se concentraron en la Tabla 70, para su mejor entendimiento.

TABLA 70
RESULTADOS DE LAS COMBINACIONES DE *Actinobacillus pleuropneumoniae*,
serotipos 1, 3, 5 y 7.

Combinación	Ap 1	Ap 3	Ap 5	Ap 7
Kitasamicina-Acido Oxolínico	indiferente	antagónico	antagónico	sinérgico-indiferente
Kitasamicina-Floxacín	indiferente	indiferente	indiferente	indiferente
Kitasamicina-Enrofloxacin	antagónico	antagónico	antagónico	antagónico
Kitasamicina-Eritromicina	indiferente	indiferente	sinérgico-indiferente	antagónico
Kitasamicina-Famulina	indiferente	indiferente	indiferente	indiferente
Kitasamicina-Estreptomicina	antagónico	antagónico	antagónico	antagónico
Kitasamicina-Oxitetraciclina	indiferente	sinérgico-indiferente	sinérgico-indiferente	sinérgico-indiferente
Fritromicina-Acido Oxolínico	antagónico	antagónico	antagónico	antagónico
Eritromicina-Floxacín	antagónico	antagónico	antagónico	antagónico
Eritromicina-Famulina	antagónico	indiferente	indiferente	antagónico
Fritromicina-Oxitetraciclina	antagónico	antagónico	antagónico	antagónico
Famulina-Acido Oxolínico	indiferente	antagónico-indiferente	antagónico-indiferente	antagónico-indiferente
Famulina-Floxacín	indiferente	indiferente	antagónico	sinérgico
Famulina-Oxitetraciclina	indiferente	antagónico	antagónico	antagónico
Acido Oxolínico-Floxacín	indiferente	sinérgico	antagónico	indiferente
Acido Oxolínico-Oxitetraciclina	sinérgico-indiferente	indiferente	sinérgico-indiferente	sinérgico-indiferente
Floxacín-Oxitetraciclina	indiferente	antagónico-indiferente	antagónico-indiferente	antagónico

Ap = *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

TABLE 66
FLOXACIN-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 1

	FLOXACIN											
	0	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
0.08												
C												
0.16												
D												
0.32												
E												
0.64												
F												
1.28												
G												
2.56												
H												
I												
J												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	FLOXACIN		OXITETRACICLINA		FIC Index		INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B	MIC de A	MIC de B	
A3	0.2	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de B	
I15	0.4	0.5	0.08	0.062	0.362		INDIFERENTE
C4	0.4	0.5	0.16	0.125	0.625		INDIFERENTE
I14	0.4	0.5	0.32	0.25	0.75		INDIFERENTE
I3	0.4	0.5	0.64	0.5	1.0		INDIFERENTE
I1	0	MIC de B	1.28	MIC de B	MIC de B	MIC de B	

A= FLOXACIN, B= OXITETRACICLINA

TABLE 67
FLOXACIN-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 3

	FLOXACIN											
	0	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
0.08												
C												
0.16												
D												
0.32												
E												
0.64												
F												
1.28												
G												
2.56												
H												
I												
J												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	FLOXACIN		OXITETRACICLINA		FIC Index		INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B	MIC de A	MIC de B	
A3	0.4	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de B	
I15	0.4	1.0	0.08	0.031	1.031		INDIFERENTE
C6	0.8	2.0	0.16	0.063	2.063		INDIFERENTE
I16	0.8	2.0	0.32	0.125	2.125		INDIFERENTE
I11	2.6	6.4	0.64	0.25	6.425		ANITACRONICA
I12	31.2	128.0	1.28	0.5	128.5		ANITACRONICA
I13	51.2	128.0	2.56	1.0	129.0		ANITACRONICA
I1	0	MIC de B	2.56	MIC de B	MIC de B	MIC de B	

A= FLOXACIN, B= OXITETRACICLINA

TABLA 68
FLOXACIN-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 6
FLOXACIN

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0,05	0,1	0,2	0,4	0,8	1,6	3,2	6,4	12,8	25,6	51,2
A												
B												
0,08												
0,16												
0,32												
0,64												
1,28												
2,56												
5,12												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	FLOXACIN		OXITETRACICLINA		FIC Index	INTERPRETACION
	$\mu\text{g/ml}$	FIC A	$\mu\text{g/ml}$	FIC B		
0,4	0,2	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
0,8	0,4	2,0	0,08	0,031	3,031	INDIFERENTE
1,6	1,6	6,25	0,16	0,062	6,062	ANTAGONISMO
3,2	3,2	128,0	0,32	0,125	128,125	ANTAGONISMO
6,4	6,4	256,0	0,64	0,25	256,25	ANTAGONISMO
12,8	12,8	256,0	1,28	0,5	256,5	ANTAGONISMO
25,6	25,6	256,0	2,56	1,0	257,0	ANTAGONISMO
51,2	51,2	MIC de B	1,28	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A* FLOXACIN, B* OXITETRACICLINA

TABLA 69
FLOXACIN-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae ser. 7
FLOXACIN

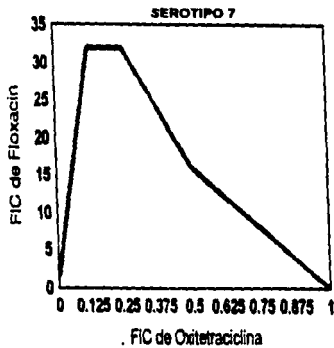
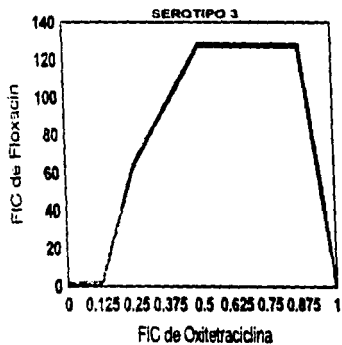
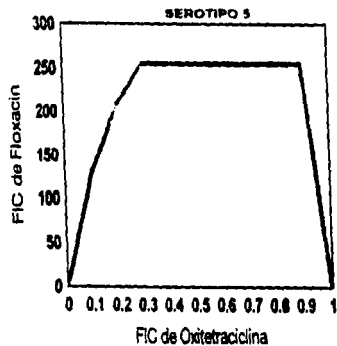
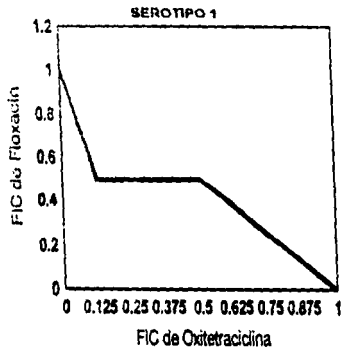
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0,05	0,1	0,2	0,4	0,8	1,6	3,2	6,4	12,8	25,6	51,2
A												
B												
0,08												
0,16												
0,32												
0,64												
1,28												
2,56												
5,12												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	FLOXACIN		OXITETRACICLINA		FIC Index	INTERPRETACION
	$\mu\text{g/ml}$	FIC A	$\mu\text{g/ml}$	FIC B		
0,4	0,2	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
0,8	0,4	15,0	0,08	0,062	12,062	ANTAGONISMO
1,6	1,6	12,0	0,16	0,125	12,125	ANTAGONISMO
3,2	3,2	12,0	0,32	0,25	12,25	ANTAGONISMO
6,4	6,4	10,0	0,64	0,5	10,5	ANTAGONISMO
12,8	12,8	MIC de B	1,28	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A* FLOXACIN, B* OXITETRACICLINA

GRAFICA 18
ISOBOLOGRAMAS DE LA COMBINACION FLOXACIN-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae



4.3.19. Combinaciones antibióticas con cepas de campo.

Como ya se mencionó anteriormente, se ensayaron seis diferentes cepas de campo, las cuales fueron M1, A3, LP1, LP2, LP3 y LP4, todas procedentes de diferentes lugares de la República Mexicana.

Las combinaciones de antibióticos ensayadas frente a estas cepas fueron:

Kitasamicina-Oxitetraciclina; Eritromicina-Oxitetraciclina; Tiamulina-Oxitetraciclina y Acido Oxolinico-Floxacin

El criterio seguido para la selección de estas combinaciones fueron los resultados obtenidos con estas mismas combinaciones frente a las cepas de catálogo, en cuanto a los resultados de **sinergismo, indiferencia y antagonismo.**

4.3.20. Cepas M1.

4.3.20.1. Kitasamicina-Oxitetraciclina.

La MIC para Kitasamicina fué de 16.0 ug/ml y para Oxitetraciclina fué de 1.28 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **antagónico**, los valores de FIC fluctuaron entre 5.0 y 64.5.

4.3.20.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.

La MIC para Eritromicina fué de 32.0 ug/ml y para Oxitetraciclina fué de 2.56 ug/ml. El resultado de la combinación fué de tipo **antagónico-indiferente**, los valores de FIC fluctuaron entre 2.0 y 4.125.

4.3.20.3. Acido Oxolinico-Floxacin.

La MIC para Acido Oxolinico fué de 0.8 ug/ml y para Floxacin fué de 0.64 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **antagónico**, los valores de FIC fluctuaron entre 4.5 y 16.125. El análisis matemático de estas tres combinaciones se muestran en las Tablas 71-74 y los Isoblogramas correspondientes en la Gráfica 19.

4.3.20.3. Tiamulina-Oxitetraciclina.

La MIC para Tiamulina fué de 32.0 ug/ml y para Oxitetraciclina fue de 1.6 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **antagónico**, los valores de FIC fluctuaron entre 4.0 y 33.0.

TABLE 70
KITASAMICINA-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa M1

	KITASAMICINA											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
10R												
16												
12												
14												
20												
26												
12												

OXITETRACICLINA

DOSO CLARO	KITASAMICINA		OXITETRACICLINA		FIC Index	INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B		
101	1024.0	64.0	0.08	0.02	64.062	ANTIARROICO
111	1024.0	64.0	0.16	0.125	64.125	ANTIARROICO
103	1024.0	64.0	0.32	0.25	64.25	ANTIARROICO
113	1024.0	64.0	0.64	0.5	64.5	ANTIARROICO
117	256.0	16.0	1.28	1.0	12.8	ANTIARROICO
110	128.0	8.0	2.56	2.0	10.0	ANTIARROICO
112	16.0	1.0	5.12	4.0	3.0	ANTIARROICO
11	0	NIC de A	1.28	NIC de B	NIC de B	NIC de B

A=KITASAMICINA, B=OXITETRACICLINA

TABLE 71
ERITROMICINA-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa M1

	ERITROMICINA											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
10R												
16												
12												
14												
20												
26												
12												

OXITETRACICLINA

DOSO CLARO	ERITROMICINA		OXITETRACICLINA		FIC Index	INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B		
101	178.0	1.0	0.08	0.011	1.011	ANTIARROICO
110	129.0	0.9	0.16	0.02	1.02	ANTIARROICO
103	129.0	0.9	0.32	0.125	1.125	ANTIARROICO
113	41.0	0.3	0.64	0.25	0.25	INDIFERENTE
117	6.0	0.04	1.28	0.5	2.5	INDIFERENTE
110	12.0	0.08	2.56	1.0	2.0	INDIFERENTE
112	0	NIC de A	5.12	NIC de B	NIC de B	NIC de B

A=ERITROMICINA, B=OXITETRACICLINA

TABLA 72
ACIDO OXOLINICO-FLOXACIN
Acinetobacter pleuropneumoniae cepa M1

	ACIDO OXOLINICO											
	0	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	25.6	51.2
A												
B												
0.08												
0.16												
0.32												
0.64												
1.28												
2.56												
5.12												

FLOXACIN

POZO CLARO	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIG. A	FLOXACIN ug/ml	FIG. B	FIG. Index	INTERPRETACION
AN	0.4	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
BN	6.4	16.0	0.08	0.125	16.125	ANTIFARMICO
CV	3.2	8.0	0.16	0.25	8.25	ANTIFARMICO
EW	0.8	4.0	0.32	0.5	4.5	ANTIFARMICO
ET	0	MIC de B	0.64	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A=ACIDO OXOLINICO, B= FLOXACIN

TABLA 73
TIAMULINA-OXITETRACICLINA
Acinetobacter pleuropneumoniae cepa M1

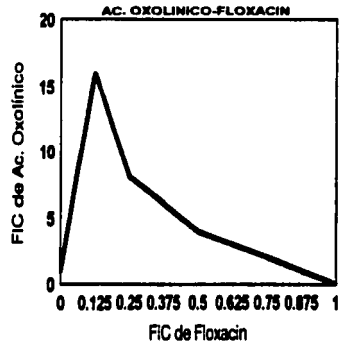
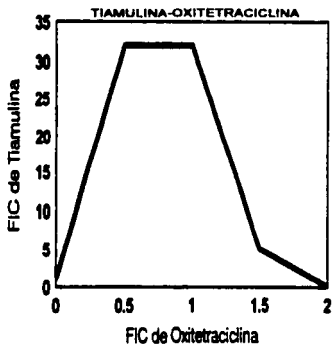
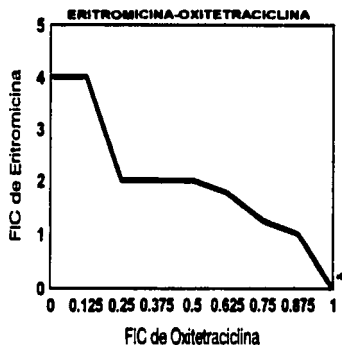
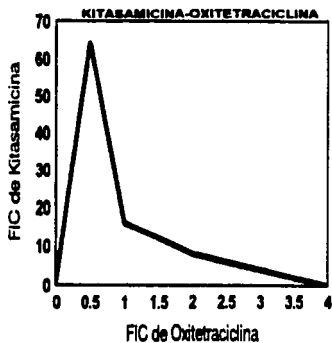
	TIAMULINA											
	0	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
A												
B												
0.8												
1.6												
3.2												
6.4												
12.8												
25.6												
51.2												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	TIAMULINA ug/ml	FIG. A	OXITETRACICLINA ug/ml	FIG. B	FIG. Index	INTERPRETACION
AN	32.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
BN	1024.0	32.0	0.8	0.5	32.5	ANTIFARMICO
CV	1024.0	32.0	1.6	1.0	32.0	ANTIFARMICO
EW	64.0	2.0	3.2	2.0	4.0	ANTIFARMICO
ET	0	MIC de B	1.6	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A=TIAMULINA, B= OXITETRACICLINA

GRAFICA 19
ISOBOLOGRAMAS
Actinobacillus pleuropneumoniae M1



4.3.21. Cepa A3.

4.3.21.1. Kitasamicina-Oxitetraciclina.

La MIC de Kitasamicina fué de 2.0 ug/ml y para Oxitetraciclina fué de 2.56 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **antagónico**, los valores de FIC fluctuaron entre 17.0 y 512.125.

4.3.21.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.

La MIC de Eritromicina fué de 32.0 ug/ml y para Oxitetraciclina fué de 2.56 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **antagónico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 2.062 y 4.125.

4.3.21.3. Acido Oxolínico-Floxacin.

La MIC de Acido Oxolínico fué de 0.2 ug/ml y para Floxacin fué de 0.16 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **antagónico**. Los valores de FIC fluctuaron entre 4.0 y 17.0. El análisis matemático de estas tres combinaciones se muestran en las Tablas 75-77 y los Isobogramas correspondientes en la Gráfica 20.

4.3.22. Cepa LPI.

4.3.22.1. Kitasamicina-Oxitetraciclina.

La MIC de Kitasamicina fué superior a 512 ug/ml y para Oxitetraciclina fué de 25.6 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **sinérgico-indiferente**, los valores de FIC fluctuaron entre 0.253 y 1.125.

El punto de **sinérgia** observado tuvo un valor de FIC de 0.253 y las concentraciones de Kitasamicina y Oxitetraciclina fueron de 4.0 ug/ml y 6.4 ug/ml respectivamente.

4.3.22.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.

La MIC de Eritromicina fué de 128 ug/ml y la de Oxitetraciclina fué de 25.6 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.562 y 1.031.

4.3.22.3. Acido Oxolínico-Floxacin.

La MIC de Acido Oxolínico fué superior a 512 ug/ml y la de Floxacin fué superior a 5.12 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 1.0 y 1.125. El análisis matemático de estas cuatro combinaciones se muestran en las Tablas 78-81 y los Isobogramas correspondientes en la Gráfica 21.

TABLA 75
KITASAMICINA-OXITETRACICLINA
Acetabacterium pleurogrammaceum cepa A3
KITASAMICINA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
A												
B												
0.08												
0.16												
0.32												
0.64												
1.28												
2.56												
5.12												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	KITASAMICINA ug/ml	FIC A	OXITETRACICLINA ug/ml	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A4	2.0	MIC de A	0	MIC de B	MIC de A	MIC de A
H11	1024.0	512.0	0.08	0.031	3.12.031	ANTAGONICO
C13	1024.0	512.0	0.16	0.062	5.12.062	ANTAGONICO
H13	1024.0	512.0	0.32	0.125	5.12.125	ANTAGONICO
F13	1024.0	512.0	0.64	0.25	5.12.25	ANTAGONICO
F11	256.0	128.0	1.28	0.5	128.5	ANTAGONICO
G18	12.0	16.0	2.56	1.0	17.0	ANTAGONICO
H18	12.0	16.0	5.1	2.0	18.0	ANTAGONICO
A1	0	MIC de B	2.56	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A= KITASAMICINA, B= OXITETRACICLINA

TABLA 76
ERITROMICINA-OXITETRACICLINA
Acetabacterium pleurogrammaceum cepa A3
ERITROMICINA

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	0	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
A												
B												
0.08												
0.16												
0.32												
0.64												
1.28												
2.56												
5.12												

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	ERITROMICINA ug/ml	FIC A	OXITETRACICLINA ug/ml	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A8	32.0	MIC de A	0	MIC de B	MIC de A	MIC de A
H11	32.0	8.0	0.08	0.031	4.031	ANTAGONICO
C10	256.0	16.0	0.08	0.062	4.062	ANTAGONICO
I22	64.0	2.0	0.32	0.125	4.125	ANTAGONICO
E9	64.0	2.0	0.4	0.25	2.25	INDIFERENTE
I21	64.0	2.0	1.28	0.5	2.5	INDIFERENTE
I29	64.0	2.0	2.56	1.0	3.0	INDIFERENTE
H1	2.0	0.062	5.12	2.0	2.062	INDIFERENTE
C17	0	MIC de B	2.56	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A=ERITROMICINA, B= OXITETRACICLINA

GRAFICA 20
 ISOBLOGRAMAS
Actinobacillus pleuropneumoniae A3

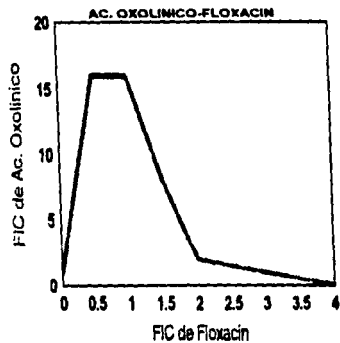
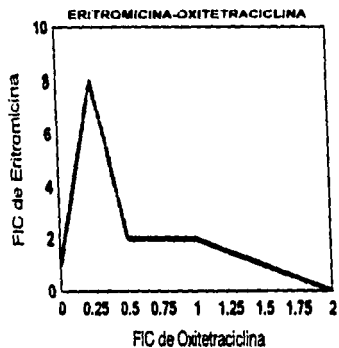
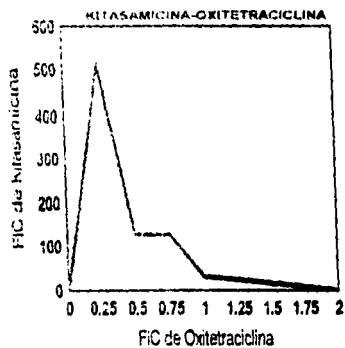


TABLA 78
KITASAMICINA-OKITETRACICLINA
Actinobacillus pleurogummosus cepa LP1

		KITASAMICINA											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		0	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
A		[REDACTED]											
B													
C													
D													
E													
F													
G													
H													
I													
J													
K													
L													
		OKITETRACICLINA											

PUNTO CLARO	KITASAMICINA		OKITETRACICLINA		FIC Índice	INTERPRETACION
	$\mu\text{g/ml}$	FIC A MIC de A	$\mu\text{g/ml}$	FIC B MIC de B		
A 11	1024.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B 11	1024.0	1.0	0.8	0.031	1.031	INDIFERENTE
C 11	1024.0	1.0	1.6	0.062	1.062	INDIFERENTE
D 11	1024.0	1.0	3.2	0.125	1.125	INDIFERENTE
E 12	4.0	0.003	0.4	0.25	0.253	SINERGIJA
F 12	4.0	0.003	12.8	0.5	0.503	INDIFERENTE
G 14	2.0	0.001	25.6	1.0	1.001	INDIFERENTE
H 11	0	MIC de B	25.6	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITASAMICINA, B = OKITETRACICLINA

TABLA 79
ERITROMICINA-OKITETRACICLINA
Actinobacillus pleurogummosus cepa LP1

		ERITROMICINA											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		0	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
A		[REDACTED]											
B													
C													
D													
E													
F													
G													
H													
I													
J													
K													
L													
		OKITETRACICLINA											

PUNTO CLARO	ERITROMICINA		OKITETRACICLINA		FIC Índice	INTERPRETACION
	$\mu\text{g/ml}$	FIC A MIC de A	$\mu\text{g/ml}$	FIC B MIC de B		
A 10	128.0	1.0	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B 10	128.0	1.0	0.8	0.031	1.031	INDIFERENTE
C 10	64.0	0.8	1.6	0.062	0.262	INDIFERENTE
D 10	64.0	0.8	3.2	0.125	0.525	INDIFERENTE
E 10	32.0	0.8	6.4	0.25	0.75	INDIFERENTE
F 10	16.0	0.8	12.8	0.5	1.0	INDIFERENTE
G 11	0	MIC de B	25.6	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = ERITROMICINA, B = OKITETRACICLINA

TABLA 80
 ACIDO OXOLINICO-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa LP1
 ACIDO OXOLINICO

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	
A	[Blacked out]															
A	[Blacked out]															
B	[Blacked out]															
C	[Blacked out]															
D	[Blacked out]															
E	[Blacked out]															
F	[Blacked out]															
G	[Blacked out]															
H	[Blacked out]															
I	[Blacked out]															
J	[Blacked out]															
K	[Blacked out]															
L	[Blacked out]															
M	[Blacked out]															
N	[Blacked out]															
O	[Blacked out]															
P	[Blacked out]															
Q	[Blacked out]															
R	[Blacked out]															
S	[Blacked out]															
T	[Blacked out]															
U	[Blacked out]															
V	[Blacked out]															
W	[Blacked out]															
X	[Blacked out]															
Y	[Blacked out]															
Z	[Blacked out]															

POZO CLARO	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIC A	FLOXACIN ug/ml	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A11	102.4	MIC de A	0	MIC de B	MIC de A	MIC de A
B11	102.4	1.0	0.08	0.016	1.016	INDIFERENTE
C11	102.4	1.0	0.16	0.031	1.041	INDIFERENTE
D11	102.4	1.0	0.12	0.062	1.062	INDIFERENTE
E11	102.4	1.0	0.64	0.125	1.125	INDIFERENTE
F11	102.4	1.0	1.28	0.25	1.25	INDIFERENTE
G11	51.2	0.5	2.56	0.5	1.0	INDIFERENTE
H11	0	MIC de H	5.12	MIC de H	MIC de H	MIC de H

A = ACIDO OXOLINICO, B = FLOXACIN

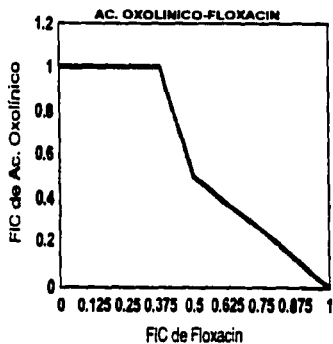
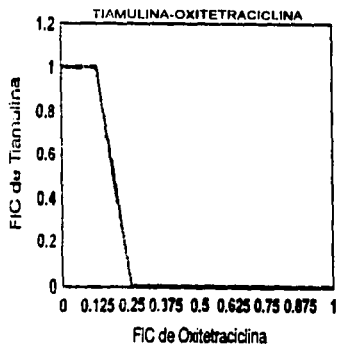
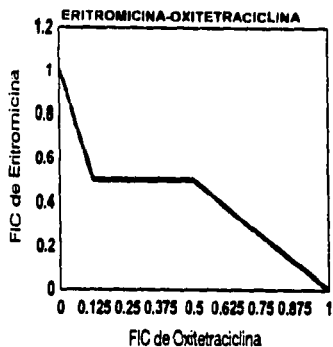
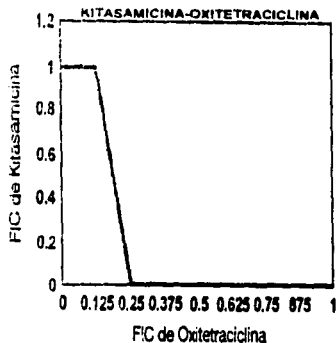
TABLA 81
 TIAMULINA OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa LP1
 TIAMULINA

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	
A	[Blacked out]															
B	[Blacked out]															
C	[Blacked out]															
D	[Blacked out]															
E	[Blacked out]															
F	[Blacked out]															
G	[Blacked out]															
H	[Blacked out]															
I	[Blacked out]															
J	[Blacked out]															
K	[Blacked out]															
L	[Blacked out]															
M	[Blacked out]															
N	[Blacked out]															
O	[Blacked out]															
P	[Blacked out]															
Q	[Blacked out]															
R	[Blacked out]															
S	[Blacked out]															
T	[Blacked out]															
U	[Blacked out]															
V	[Blacked out]															
W	[Blacked out]															
X	[Blacked out]															
Y	[Blacked out]															
Z	[Blacked out]															

POZO CLARO	TIAMULINA ug/ml	FIC A	OXITETRACICLINA ug/ml	FIC B	FIC Index	INTERPRETACION
A11	102.0	MIC de A	0	MIC de B	MIC de A	MIC de A
B11	102.0	1.0	0.8	0.011	1.011	INDIFERENTE
C11	102.0	1.0	1.6	0.062	1.062	INDIFERENTE
D11	102.0	1.0	1.2	0.125	1.125	INDIFERENTE
E11	4.0	0.008	0.4	0.28	0.298	SIN PENA
F11	4.0	0.004	1.2	0.5	0.504	INDIFERENTE
G11	2.0	0.002	2.0	1.0	1.002	INDIFERENTE
H11	0	MIC de H	2.0	MIC de H	MIC de H	MIC de H

A = TIAMULINA, B = OXITETRACICLINA

GRAFICA 21
ISOBLOGRAMAS
Actinobacillus pleuropneumoniae LP1



4.3.22.4. Tiamulina-Oxitetraciclina.

La MIC de Tiamulina fué superior a 512 ug/ml y la de Oxitetraciclina fué de 51.2 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **sinérgico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.258 y 1.125. Se presentó un punto de **sinérgia**, el valor de FIC fué de 0.258, las concentraciones de los antibióticos involucrados fueron de 4.0 ug/ml con 6.4 ug/ml respectivamente. El análisis matemático de estas cuatro combinaciones se muestran en las Tablas 77-80 y los Isoblogramas correspondientes en la Gráfica 21.

4.3.23. Cepa LP2.

4.3.23.1. Kitasamicina-Oxitetraciclina.

La MIC de Kitasamicina fué de 8.0 ug/ml y la de Oxitetraciclina fué superior a 51.2 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **antagónico**, los valores de FIC fluctuaron entre 4.5 y 51.015.

4.3.23.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.

La MIC de Eritromicina fué de 128 ug/ml y la de Oxitetraciclina fué de 12.8 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **indiferente**, los valores de FIC fluctuaron entre 0.562 y 1.5.

4.3.23.3. Acido Oxolinico-Floxacin.

La MIC de Acido Oxolinico fué de 25.6 ug/ml y para Floxacin fué de 2.56 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 1.031 y 1.5.

4.3.23.4. Tiamulina-Oxitetraciclina.

La MIC de Tiamulina fué de 512 ug/ml y para Oxitetraciclina fué superior a 51.2 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **sinérgico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.140 y 2.031. Los dos puntos de **sinérgia** observados tuvieron una FIC de 0.140 y 0.265, las concentraciones de Tiamulina y Oxitetraciclina fueron de 8.0 ug/ml con 6.4 ug/ml y de 8.0 ug/ml con 12.8 ug/ml respectivamente. El análisis matemático de estas cuatro combinaciones se muestran en las Tablas 82-85 y los Isoblogramas correspondientes en la Gráfica 22.

TABLA 54
 ACIDO OXOLINICO-FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa LP2
 ACIDO OXOLINICO

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	
A																
B																
0.08																
0.16																
0.32																
0.64																
1.28																
2.56																
5.12																

POZO CLARO	ACIDO OXOLINICO ug/ml	FIC A	FLOXACIN ug/ml	FIC B	FIC index	INTERPRETACION
A1	25.6	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B11	25.6	1.0	0.08	0.031	1.031	INDIFERENTE
C11	25.6	1.0	0.16	0.062	1.062	INDIFERENTE
D11	25.6	1.0	0.32	0.125	1.125	INDIFERENTE
E11	25.6	1.0	0.64	0.25	1.25	INDIFERENTE
F11	25.6	1.0	1.28	0.5	1.5	INDIFERENTE
G11	6.4	0.25	2.56	1.0	1.25	INDIFERENTE
H11	0	MIC de B	2.56	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A* ACIDO OXOLINICO, B* FLOXACIN

TABLA 55
 TIAMULINA-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa LP2
 TIAMULINA

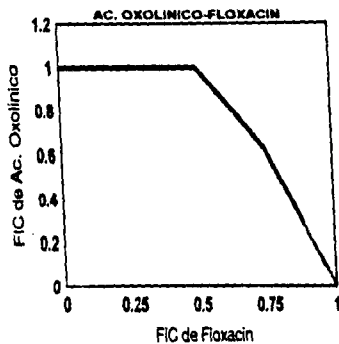
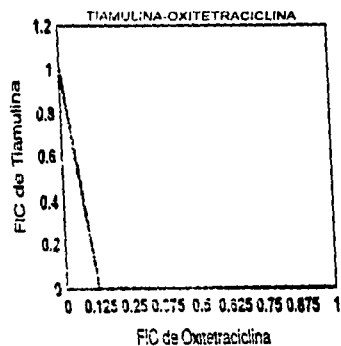
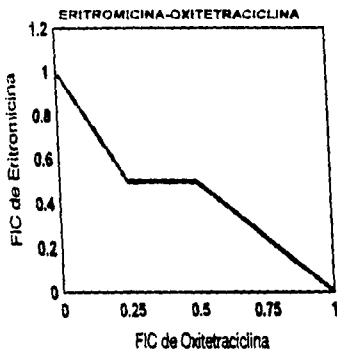
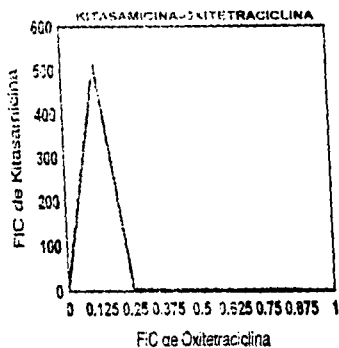
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
A															
B															
0.8															
1.6															
3.2															
6.4															
12.8															
25.6															
51.2															

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	TIAMULINA ug/ml	FIC A	OXITETRACICLINA ug/ml	FIC B	FIC index	INTERPRETACION
A12	512.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B12	1024.0	2.0	0.8	0.015	2.015	INDIFERENTE
C12	1024.0	2.0	1.6	0.031	2.031	INDIFERENTE
D12	256.0	0.5	3.2	0.062	0.562	INDIFERENTE
E12	64.0	0.015	6.4	0.125	0.140	SINERGIJA
F12	8.0	0.015	12.8	0.25	0.265	SINERGIJA
G12	4.0	0.062	25.6	0.5	0.508	INDIFERENTE
H12	2.0	MIC de B	51.2	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A* TIAMULINA, B* OXITETRACICLINA

GRAFICA 22
ISOBOLOGRAMAS
Actinobacillus pleuropneumoniae LP2



4.3.24. Cepa I P3.

4.3.24.1. Kitasamicina-Oxitetraciclina.

La MIC de Kitasamicina fué de 16.0 ug/ml y para Oxitetraciclina fué superior a 5.12 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **antagónico-indiferente**, los valores de FIC fluctuaron entre 0.625 y 64.061.

4.3.24.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.

La MIC de Eritromicina fué de 256 ug/ml y para Oxitetraciclina fué de 25.6 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **sinérgico-indiferente**, los valores de FIC fluctuaron entre 0.187 y 0.625. Se presentaron cuatro puntos de **sinérgia** con valores de FIC de 0.187, 0.25, 0.282 y 0.375, las concentraciones de Eritromicina y Oxitetraciclina fueron de 32.0 ug/ml con 1.0 ug/ml, 32.0 ug/ml con 3.2 ug/ml, 64.0 ug/ml con 0.8 ug/ml y 32.0 ug/ml con 6.4 ug/ml respectivamente.

4.3.24.3. Tiamulina-Oxitetraciclina.

La MIC de Tiamulina fué de 512 ug/ml, y la de Oxitetraciclina fué superior a 5.12 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **sinérgico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.133 y 2.062. Se presentaron dos puntos de **sinérgia** con valores de FIC de 0.133 y 0.254. Las concentraciones de Tiamulina y Oxitetraciclina fueron de 4.0 ug/ml con 0.64 ug/ml y 2.0 ug/ml con 1.28 ug/ml respectivamente. El análisis matemático de estas combinaciones se muestran en las Tablas 86-88 y los Isobogramas correspondientes en la Gráfica 23.

TABLE 65
KITASAMICINA OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa LP3
KITASAMICINA

	1	2	1	2	1	2	16	12	64	128	10	11	12
A													
B													
11R													
116													
112													
114													
112H													
112V													
112													

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	KITASAMICINA	OXITETRACICLINA	FIG	INTERPRETACION		
ug/ml	FIG. A	ug/ml	INDEX			
160	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A		
111	1024.0	0.40	0.08	0.013	64.015	ANTIRESISTE
114	1024.0	0.40	0.16	0.031	64.031	ANTIRESISTE
117	16.0	1.0	0.32	0.062	1.062	INDIFFERENTE
114	R0	0.5	0.64	0.125	0.625	INDIFFERENTE
114	R0	0.5	1.28	0.25	0.75	INDIFFERENTE
115	R0	0.5	2.56	0.5	1.0	INDIFFERENTE
112	0.4	MIC de B	1.12	MIC de B	MIC de B	

A = KITASAMICINA, B = OXITETRACICLINA

TABLE 66
ERITROMICINA OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa LP3
ERITROMICINA

	1	2	1	2	1	2	16	12	64	128	10	11	12
A													
B													
11R													
116													
112													
114													
112H													
112V													
112													

OXITETRACICLINA

POZO CLARO	ERITROMICINA	OXITETRACICLINA	FIG	INTERPRETACION		
ug/ml	FIG. A	ug/ml	INDEX			
256	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A		
111	0.19	0.25	0.0	0.031	0.382	RESISTENTE
118	12.0	0.125	1.6	0.062	0.187	INDIFFERENTE
114	2.0	0.125	1.2	0.125	0.25	INDIFFERENTE
114	12.0	0.125	2.0	0.25	0.319	INDIFFERENTE
114	12.0	0.125	12.0	0.5	0.625	INDIFFERENTE
111	0	MIC de B	25.6	MIC de B	MIC de B	

A = ERITROMICINA, B = OXITETRACICLINA

TARLA 87
 TIAMULINA-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae caps LP9
 TIAMULINA

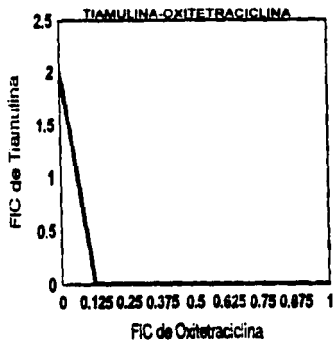
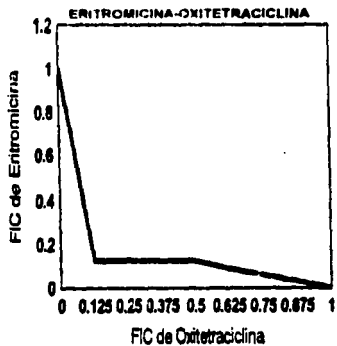
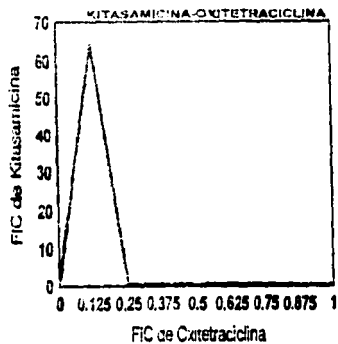
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
A													
B													
C													
D													
E													
F													
G													
H													
I													
J													
K													
L													
M													
N													
O													
P													
Q													
R													
S													
T													
U													
V													
W													
X													
Y													
Z													

OXITETRACICLINA

PROSO CLARO	TIAMULINA		OXITETRACICLINA		FIC Índice	INTERPRETACION
	ug/ml	FIC A	ug/ml	FIC B		
A12	312.0	NHC de A	0	NHC de A	NHC de A	NHC de A
B11	1024.0	2.0	0.8	0.012	2.015	INDIFERENTE
C11	1024.0	2.0	1.6	0.011	2.051	INDIFERENTE
D13	1024.0	2.0	3.2	0.062	2.062	INDIFERENTE
E5	4.0	0.008	6.4	0.125	0.133	RESISTENCIA
F4	2.0	0.004	12.8	0.25	0.254	SUPERBA
G4	2.0	0.004	25.6	0.5	0.504	INDIFERENTE
H2	0.5	NHC de B	51.2	NHC de B	NHC de B	NHC de B

A=TIAMULINA, B=OXITETRACICLINA

GRAFICA 23
 ISOBOLOGRAMAS
Actinobacillus pleuropneumoniae LP3



4.3.25. Cepas LP4

4.3.25.1. Kitasomicina-Oxitetraciclina.

La MIC de Kitasomicina fué de 8.0 ug/ml y la de Oxitetraciclina fué de 5.12 ug/ml. El resultado de esta combinación fue de tipo **antagónico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 1.0 y 128.015.

4.3.25.2. Eritromicina-Oxitetraciclina.

La MIC de Eritromicina fué de 256.0 ug/ml y la de Oxitetraciclina fué de 25.6 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **sinérgico-indiferente**. Se presentaron cuatro puntos de **sinérgia** con valores de FIC de 0.187, 0.25, 0.282 y 0.375 y las concentraciones de Eritromicina y Oxitetraciclina fueron de 32.0 ug/ml con 1.6 ug/ml, 32.0 ug/ml con 3.2 ug/ml, 6.4 ug/ml con 0.8 ug/ml y de 32.0 ug/ml con 6.4 ug/ml respectivamente.

4.3.25.3. Tiamulina-Oxitetraciclina.

La MIC de Tiamulina fué de 8.0 ug/ml y la de Oxitetraciclina fué de 25.6 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **antagónico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.625 y 128.062.

4.3.25.4. Acido Oxolínico-Floxacin.

La MIC de Acido Oxolínico fué de 12.8 ug/ml y para Floxacin fué de 2.56 ug/ml. El resultado de esta combinación fué de tipo **sinérgico-indiferente**. Los valores de FIC fluctuaron entre 0.282 y 1.562. Se presentó un punto de **sinérgia** en donde la concentración de Acido Oxolínico y Floxacin fueron de 0.4 ug/ml con 0.64 ug/ml respectivamente. El análisis matemático de estas cuatro combinaciones se muestran en las Tablas 89-92 y los Isoblogramas correspondientes en la Gráfica 24. Finalmente, los platos de todas las combinaciones con las cepas de campo se concentraron en la Tabla 93, para su mejor entendimiento.

TABLA 93
RESULTADOS DE LAS COMBINACIONES CON LAS CEPAS DE CAMPO DE
Actinobacillus pleuropneumoniae

Combinación	Cepas de campo					
	M1	A3	LP1	LP2	LP3	LP4
Eritromicina-Oxitetraciclina	antagónico	antagónico	sinérgico-indiferente	antagónico	antagónico-indiferente	antagónico-indiferente
Eritromicina-Oxitetraciclina	antagónico	antagónico-indiferente	indiferente	indiferente	sinérgico-indiferente	sinérgico-indiferente
Tiamulina-Oxitetraciclina	antagónico	antagónico	indiferente	indiferente	indiferente	sinérgico
Acido Oxolínico-Oxitetraciclina	antagónico	indiferente	sinérgico-indiferente	indiferente	sinérgico-indiferente	sinérgico-indiferente

TARLA 88
KITASAMICINA-OKITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa LP4

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1							16	12	8	10	11	12
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												

OKITETRACICLINA

POZO CLARO	KITASAMICINA		OKITETRACICLINA		FIG	INTERPRETACION
	ug/ml	FIG. A	ug/ml	FIG. B	leches	
10	80	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
11	0,250	128 0	0,08	0,015	128 0,15	ACTIVO
12	250 0	32 0	0,16	0,011	32 0,11	ACTIVO
13	8 0	1 0	0,12	0,002	1 0,02	INDIFERENTE
14	8 0	1 0	0,4	0,125	1 1,25	INDIFERENTE
15	8 0	1 0	1,25	0,25	1,25	INDIFERENTE
16	1 0	0	2,56	0,5	1 0	INDIFERENTE
17	0	MIC de B	5 12	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = KITASAMICINA, B = OKITETRACICLINA

TARLA 89
ERITROMICINA-OKITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa LP4

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1							16	12	8	10	11	12
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												

OKITETRACICLINA

POZO CLARO	ERITROMICINA		OKITETRACICLINA		FIG	INTERPRETACION
	ug/ml	FIG. A	ug/ml	FIG. B	leches	
10	250 0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
11	5 0	0,25	0	0,011	0,25	MIC de B
12	12 0	0,125	1 0	0,002	0,12	SIN PREGA
13	12 0	0,125	1 0	0,125	0,1	SIN PREGA
14	12 0	0,125	1 0	0,25	0,12	SIN PREGA
15	15 0	0,125	1 0	0,5	0,25	INDIFERENTE
16	0	MIC de B	25 0	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A = ERITROMICINA, B = OKITETRACICLINA

TABLA 10
TIAMULINA-OXITETRACICLINA
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa LP4

POSOS CLAROS	TIAMULINA						OXITETRACICLINA								
	0	2	4	6	8	10	0	2	4	6	8	10			
A															
B															
C															
D															
E															
F															
G															
H															
I															
J															
K															
L															
M															
N															
O															
P															
Q															
R															
S															
T															
U															
V															
W															
X															
Y															
Z															

OXITETRACICLINA

POSOS CLAROS	TIAMULINA		OXITETRACICLINA		FIC Index	INTERPRETACION
	µg/ml	FIC A	µg/ml	FIC B		
A	8.0	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B	1024.0	128.0	0.8	0.011	128.0/11	ANTAGONISMO
C	1024.0	128.0	1.6	0.062	128.0/62	ANTAGONISMO
D	8.0	1.0	3.2	0.125	1.125	INDIFERENTE
E	4.0	0.5	6.4	0.25	0.25	INDIFERENTE
F	1.0	0.125	12.8	0.5	0.625	INDIFERENTE
G	0	MIC de B	25.6	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A=TIAMULINA, B=OXITETRACICLINA

TABLA 11
ACIDO OXOLINICO FLOXACIN
Actinobacillus pleuropneumoniae cepa LP4

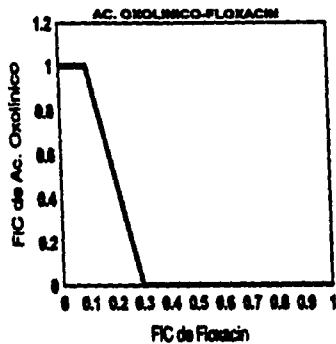
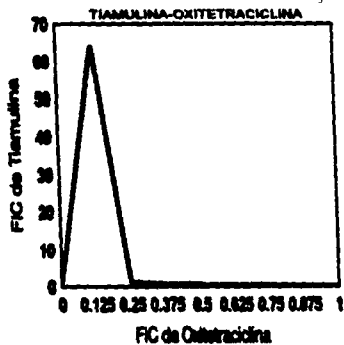
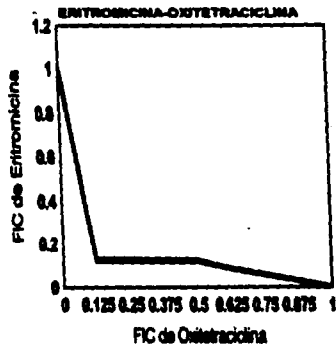
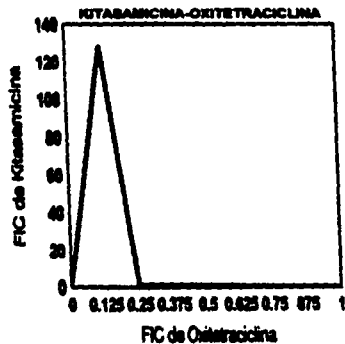
POSOS CLAROS	ACIDO OXOLINICO						FLOXACIN								
	0	2	4	6	8	10	0	2	4	6	8	10			
A															
B															
C															
D															
E															
F															
G															
H															
I															
J															
K															
L															
M															
N															
O															
P															
Q															
R															
S															
T															
U															
V															
W															
X															
Y															
Z															

FLOXACIN

POSOS CLAROS	ACIDO OXOLINICO		FLOXACIN		FIC Index	INTERPRETACION
	µg/ml	FIC A	µg/ml	FIC B		
A	12.4	MIC de A	0	MIC de A	MIC de A	MIC de A
B	3.2	1.0	0.08	0.011	0.532	INDIFERENTE
C	3.2	1.0	0.16	0.062	0.562	INDIFERENTE
D	1.6	0.5	0.32	0.125	0.175	SINERGIJA
E	0.4	0.012	0.64	0.25	0.282	SINERGIJA
F	0.005	0.001	1.28	0.5	0.501	INDIFERENTE
G	0	MIC de B	2.56	MIC de B	MIC de B	MIC de B

A=ACIDO OXOLINICO, B=FLOXACIN

GRAFICA 24
ISOBLOGRAMAS
Actinobacillus pleuropneumoniae LP4



cat.

5. DISCUSIÓN.

La Pleuropneumonía Contagiosa Porcina (PCP) fue reportada por primera vez por Pattison en 1957. A partir de esta fecha ha sido blanco de diversos estudios, sin embargo fue a finales de los años 70's cuando en el ámbito internacional surgió como una enfermedad de importancia económica en cerdos de engorda (Fenwick y Henry, 1994). El agente etiológico es el *Actinobacillus pleuropneumoniae* y su distribución es mundial. Actualmente se reconocen 12 serotipos de este microorganismo, que varían en su virulencia y distribución, como lo Fenwick en 1988 y recientemente Ciprián y colaboradores, así como Díaz y col.

La enfermedad es altamente contagiosa y fatal, si no se inicia con un tratamiento antibiótico después de que se ha presentado el primer caso en el hato, por tanto, su control requiere de terapia antibiótica parenteral inmediata (Willson y col, 1989). Dentro de esta terapia se han utilizado Penicilinas, Tetraciclinas, Sulfonamidas, Eritromicina, Tiamulina, Kitasamicina y antibióticos nuevos como el Cefiofur (Cefalosporina de 3a. generación). Además también de manera común se han utilizado las Tetraciclinas ó Penicilinas y estreptomicina combinadas. La mayoría de las cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* de Norteamérica son susceptibles a los antibióticos mencionados, sin embargo, cada vez y con mayor frecuencia se identifican cepas resistentes, en otras partes del mundo, sobre todo a la Penicilina y a las Tetraciclinas (Willson y col, 1989; Fenwick y Henry, 1994). La resistencia a los antibióticos esta genéticamente codificada en un plásmido (Hirsch y col, 1982), las cepas pueden adquirir multiresistencia antibiótica mediante el mecanismo de conjugación bacteriana, por lo que algunos investigadores se han dado a la tarea de determinar periódicamente el patrón de susceptibilidad de las cepas (Nadeau y col, 1988; Gutiérrez y col, 1993) y otros más a la identificación de los plásmidos presentes en las cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Debido a lo anterior es difícil seleccionar una terapia eficaz en el cuadro agudo de esta enfermedad, el cual generalmente es mortal. La fase crónica de la PCP es la responsable de la deseminación y de gran pérdida económica, debido a que ocasiona una pobre conversión alimenticia y ganancia diaria de peso pobres (Gutiérrez y col, 1993).

Las combinaciones de antibióticos se han utilizado para el tratamiento en pacientes seriamente enfermos de manera rutinaria en la clínica humana y la medicina veterinaria no ha sido la excepción. Todas las combinaciones practicadas han sido de tipo empírico, basado ocasionalmente en principios generales derivados de la práctica diaria, ya sea por el manejo bien definido de bacterias o la predicción de las actividades de los antibióticos a utilizar (Blaser, 1991).

En años pasados, raras veces se requería de la participación del laboratorio de microbiología clínica para confirmar el posible efecto de una combinación de antibióticos. En la actualidad esto ha cambiado, los laboratorios de producción de medicamentos, de interés veterinario, demandan la asistencia de los microbiólogos para realizar estudios "in vitro" e "in vivo" y así poder predecir el efecto benéfico o no de una combinación de agentes antimicrobianos, lo cual se traduce en la optimización de las concentraciones de los antibióticos en el tratamiento de infecciones bacterianas, como en casos de neumonia en cerdos o alguna otra especie animal.

El objetivo principal de la realización de combinaciones de antibióticos es la de clasificar a la combinación como sinérgica, indiferente o antagonista. Sin embargo, esta clasificación no siempre es completa, ya que existen combinaciones, las cuales ambas son antagonistas e indiferente o indiferente y sinérgica, dependiendo de las concentraciones de los antibióticos o inoculo bacteriano considerado (Blaser, 1991).

Sabemos que los antibióticos comúnmente utilizados en el tratamiento de la PCP cada vez tienen menor efecto antibacteriano, debido posiblemente a que las cepas día a día van adquiriendo mayor resistencia a los antibióticos, esto ha conducido al uso rutinario de combinaciones antibióticas, la mayoría de ellas elaboradas de manera empírica. En base a esto el diseño experimental se basó en la realización de combinaciones de antibióticos, utilizando un agente antimicrobiano de cada grupo con la finalidad de clasificarlas dentro de la categoría sinérgica, antagonista o indiferente. Berenbaum (1978) dice que sinérgico y antagonista son interacciones difíciles de predecir, ya que el resultado varía en función al microorganismo y especie bacteriana, además de que pueden ocurrir únicamente en un rango estrecho de concentraciones del antibiótico. Sin embargo, el conocimiento de los diferentes mecanismos de acción de los agentes antimicrobianos permite predecir el efecto resultante (Presenti y Yielding, 1990).

En este trabajo de investigación se probaron diferentes combinaciones de antibióticos, de uso común en el tratamiento de la PCP, producida específicamente por el *Actinobacillus pleuropneumoniae*, serotipos 1, 3, 5 y 7. Esto se logró por la existencia de técnicas de ensayo de antibióticos como fueron las pruebas sinérgicas mediante el tablero de ajedrez en microdilución, así como ocho diferentes antibióticos de cada grupo seleccionado, que fueron Kitasamicina, Floxacina, Enrofloxacin, Ácido Oxolínico, Eritromicina, Tiamulina, Oxitetraciclina y Estreptomicina, antibióticos utilizados en los últimos años en el tratamiento de las neumonías en cerdos.

La Kitasamicina se combinó con ocho diferentes antibióticos; los del grupo de las Quinolonas fueron el Ácido Oxolínico y dos Fluoroquinolonas, el Floxacina y la Enrofloxacin. Con el Ácido Oxolínico se presentó un efecto que depende del serotipo de *Actinobacillus pleuropneumoniae* involucrado. Así para el serotipo 1 fue indiferente; antagonista para los serotipos 3 y 5 y en el caso del serotipo 7 el comportamiento fue de tipo sinérgico-indiferente. Esto quizá se deba a que cada serotipo tiene un patrón de resistencia antibiótica diferente como lo reportó Ciprián y colaboradores en 1994. En el caso de la combinación Kitasamicina con Floxacina, el efecto para todos los serotipos fue de tipo indiferente, el serotipo 7 presentó un claro efecto sinérgico, lo contrario a la combinación realizada con Enrofloxacin la cual fue antagonista. Este comportamiento fue reportado por Lewin y Smith en 1989. Por lo anterior, no es sorprendente que los inhibidores de la síntesis de proteínas como la Kitasamicina o la Eritromicina e inhibidores de la síntesis de RNA como la Rifamicina tengan efecto antagonista a la actividad bactericida de las Quinolonas, las cuales dependen de su actividad antimicrobiana a que actúan sobre la DNA girasa.

Los japoneses al realizar estudios sobre las neumonías de cerdos reportaron MICs (Mínimas Concentraciones Inhibitorias) para la Kitasamicina en un rango entre 1.0 µg/ml y 0.25 µg/ml en organismos patógenos como el *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en este trabajo, ya que las MICs encontradas fueron de 16.0 µg/ml para los serotipos 1, 3 y 7 y de 32.0 µg/ml para el serotipo 5, valores muy cercanos al rango reportado.

En el caso de las Quinolonas, los datos pueden ser comparados con los valores de MIC reportados por Prescott y Yielding en 1990 para Ciprofloxacina, Enrofloxacin y Norfloxacina, de 0.03 ug/ml, 0.06 ug/ml y 0.125 ug/ml respectivamente en cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* procedentes de Norteamérica. Nuestros resultados mostraron valores de MIC superiores, comparándolos con el dato reportado para Ciprofloxacina. Los serotipos 1 y 3 fueron 21.3 veces mayor, el serotipo 5 fué 42.6 veces mayor y el serotipo 7 fué 10.6 veces mayor.

En el caso de la Enrofloxacin las MICs para el serotipo 1 fué 2.6 veces mayor, el serotipo 3 fué 10.4 veces mayor y los serotipos 5 y 7 fueron 5.2 veces mayores en comparación con los datos reportados anteriormente. Estos valores, a pesar de ser comparativamente altos, representan concentraciones de antibiótico relativamente bajas y por lo tanto están de acuerdo a lo mencionado para las Fluoroquinolonas (Prescott, 1990), antibióticos de gran potencia y amplio espectro de actividad antibacteriana y de amplio uso en la clínica.

En el caso de la Eritromicina, el resultado de la combinación con Kitasamicina tuvo una tendencia a la indiferencia, aunque para el serotipo 5 se presentó un efecto sinérgico con un valor de FIC de 0.375 y el serotipo 7 presentó un efecto antagónico, nuevamente observamos que el resultado varía dependiendo del serotipo.

En un estudio realizado en España en 1993 por Gutiérrez y col. el rango de MIC para Eritromicina fluctuó entre 0.06 ug/ml y 8.0 ug/ml en diferentes cepas de *Actinobacillus* cruvandas, lo que representa diluir la solución antibiótica concentrada 1:128. En nuestros resultados los valores de MIC representan diluciones 1:4 para los serotipos 1 y 7 y 1:2 para los serotipos 3 y 5. Estas diluciones representan concentraciones de antibiótico bajas, por lo que puede decirse que *Actinobacillus pleuropneumoniae* es altamente susceptible a Eritromicina. Sin embargo es importante mencionar que la susceptibilidad del Ap a la Eritromicina ha variado mucho (Vaillancourt y col, 1988). Podría pensarse que existiera competencia por los sitios de unión al ribosoma en algunos serotipos, sin embargo, el resultado de la combinación tuvo una tendencia a la indiferencia para unos serotipos y a la sinergia para otros, sugiriendo que los antibióticos tienen mas de un sitio de unión al ribosoma, y no hay competencia entre ellos. En el caso del serotipo 7, podría pensarse que los sitios sean los mismos y que de esta manera antagonicen las acciones de los mismos antibióticos.

La Oxitetraciclina tuvo un efecto sinérgico al combinarse con la Kitasamicina para los cuatro serotipos ensayados, los valores de FIC estuvieron abajo del limite superior de 0.5. Este resultado concuerda con el obtenido por los laboratorios japoneses Asahi Lab y podría explicarse ya que los dos antibióticos actúan sobre la síntesis de proteínas en diferentes fracciones ribosomales. Sabemos que la Oxitetraciclina actúa a nivel de la fracción 30 S ribosomal. Ellogando la unión en el punto A de la fase de reconocimiento (Davis & Daffner, 1978). Así las acciones a diferentes niveles potencializan la acción biológica, combiniendo a un efecto sinérgico.

Los valores de MIC para Oxitetraciclina fueron de 2.0 ug/ml para los cuatro serotipos de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Estos valores pueden compararse con los encontrados en un estudio realizado en 1988 por Nadeau y col. donde las MICs fueron mayores o iguales a 2.0 ug/ml, mientras que en un reporte mas reciente (Gutiérrez y col, 1993). Los valores de MIC estuvieron en un rango de 1.0 ug/ml hasta más de 128.0 ug/ml.

Es evidente que esta combinación podría ser utilizada para optimizar alguna fórmula comercial. Por ejemplo podrían bajarse la dosis de Oxitetraciclina (10-50 mg/Kg) administradas via intravenosa a cerdos infectados con *Actinobacillus pleuropneumoniae*, (Pipers y col, 1990). Por otro lado, es muy importante que todo tratamiento antibiótico se realice con la finalidad de no estimular el desarrollo de cepas resistentes. Por ejemplo en un tratamiento realizado con cerdos infectados en Canadá en 1985, la proporción de cepas resistentes a la Oxitetraciclina fue alta. El 43% de los aislamientos de *Actinobacillus pleuropneumoniae* fueron susceptibles al antibiótico. En 1989 Willson y col recomendaron que cuando se presente un brote de PCP agudo en un hato, el tratamiento debe iniciarse de inmediato, aunque esto también impida que el microbiólogo pueda determinar la susceptibilidad del patógeno involucrado en el tiempo adecuado.

La combinación realizada entre Kitasamicina y Tiamulina tuvo un efecto indiferente. Los valores de MIC para Tiamulina fueron 8.0 ug/ml para los serotipos 1 y 3, y 2.0 ug/ml para los serotipos 5 y 7. El patrón de susceptibilidad a la Tiamulina según Gutiérrez y col es muy amplio, ya que reporta un rango de valores de MIC entre 0.06 ug/ml y 128.0 ug/ml, o sea el rango obtenido a partir de la solución concentrada y su dilución 1:1024, de 57 cepas estudiadas y de las cuales el 68.4 % fueron resistentes al antibiótico. Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que las cepas de catálogo utilizadas tienen una susceptibilidad pobre a la Tiamulina, y cuando se combina con Kitasamicina su efectividad no se potencia. La Tiamulina es un antibiótico de amplio uso en México y otros países, su eficacia esta comprobada en hatos infectados crónicamente, por ejemplo en un estudio realizado en donde se trataron cerdos infectados con 180 ppm de Tiamulina en el agua de beber hubo una ganancia de peso positiva (Baekbo y Szancer, 1988), o al ser administrada intramuscularmente (Schultz y col, 1990).

Al combinar Kitasamicina con Estreptomicina el efecto fue antagonico. Este efecto podría explicarse en la competencia por las mismas proteínas de unión al ribosoma. Aunque, sabemos que la acción antibacteriana de los antibióticos por separado es bastante buena; en tanto la Kitasamicina es un antibiótico altamente bactericida y que en los últimos años se ha desarrollado comercialmente de manera muy amplia por los japoneses, la Estreptomicina tiene fuerte acción bactericida, sin embargo, la mayoría de las cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* han desarrollado resistencia al antibiótico. Los valores de MIC para Estreptomicina encontrados en este estudio fueron de 40.0 ug/ml para los cuatro serotipos ensayados, estos datos indican que el antibiótico, al igual que otros Aminoglucósidos, tienen baja efectividad individual a la infección por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, en los serotipos 1, 3, 5 y 7.

Otro grupo de combinaciones fueron las realizadas entre Eritromicina y el resto de los antibióticos. Así la Eritromicina se combinó con las Quinolonas, el Acido Oxolínico y una Fluoroquinolona, el Floxacina, presentándose un efecto antagonico en todos los serotipos ensayados en los dos casos. Las acciones de los antibióticos no contribuyen entre sí a su potencialización, por el contrario se antagonizan. Este resultado concuerda con Lewin y Smith, quienes en 1989 indicaron que los inhibidores de la síntesis de proteínas como la Eritromicina, antagonizan la actividad bactericida de las Quinolonas.

De igual manera que la combinación anterior, la Eritromicina antagonizó la acción de la Oxitetraciclina, en los cuatro serotipos ensayados, compitiendo por sitios de unión en el ribosoma.

La Eritromicina combinada con la Tiamulina presentó un efecto variable. Los serotipos 1 y 7 fueron de tipo antagonico, mientras que los serotipos 3 y 5 fueron indiferentes. La Tiamulina al igual que los antibioticos antes mencionados también inhibe síntesis de proteínas, siendo lógico de esta manera que el resultado hay sido de tipo antagonico, sin embargo, los serotipo 3 y 5 tuvieron efectos indiferentes, este tipo de comportamiento no se ha reportado anteriormente y en este trabajo se comprobó.

La Tiamulina también se combinó con las Quinolonas, el Ácido Oxolinico y el Floxacin. Los resultados fueron variables. La combinación con el Ácido Oxolinico fue primordialmente antagonica. Así los serotipos 3, 5 y 7 fueron antagonico-indiferentes y el serotipo 1 fue sinérgico-indiferente. Hannan en 1989 reportó una evaluación "in vitro" de varias Quinolonas, entre ellas las Fluoroquinolonas evaluadas en este estudio y otros agentes antimicrobianos por separado contra patógenos que afectan el tracto respiratorio del cerdo, encontrando que las Fluoroquinolonas son marcadamente más activas "in vitro" contra patógenos como el *Mycoplasma*, *H. pleuropneumoniae* y *H. parasuis*, a diferencia de las Quinolonas de primera generación como el Ácido Nalixico. El autor reportó valores de MIC promedios para Ciprofloxacina de 0.01 ug/ml, Tiamulina de 6.22 ug/ml y Tiosina de 15.02 ug/ml, en nueve cepas de *Haemophilus pleuropneumoniae* y dos cepas de *H. parasuis*, mostraron el efecto bactericida de las Fluoroquinolonas. Sin embargo, es importante mencionar que no existen reportes del efecto de la combinación entre Quinolonas y Tiamulina.

Nuestros resultados entre Tiamulina y Ácido Oxolinico mostraron que es mucho más conveniente el uso por separado de los antibioticos a su combinación, en tanto se llega a tener efecto antagonico. Hay sin embargo una excepción, el serotipo 1 tuvo un punto sinérgico donde la MIC para Tiamulina baja de 1 a 1/4 de MIC, al combinarse con 0.32 ug/ml de Ácido Oxolinico.

En el caso de la combinación con Floxacin, hubo también efectos variables, fluctuando desde la indiferencia para los serotipos 1 y 3, antagonico para el serotipo 5 y sinérgico para el serotipo 7. Esta variación de efectos de serotipo a serotipo para la combinación podría explicarse en base a la adquisición de factores de resistencia antibiotica. Sin embargo esta hipótesis es puramente especulativa, en tanto no se ha comprobado plenamente que la presencia de plásmidos R sean los causantes de estos efectos en serotipos de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. En un estudio realizado en Canadá por Nadeau en 1988 observó cepas multiresistentes de *Actinobacillus pleuropneumoniae* sugiriendo fuertemente que la resistencia esta mediada por plásmidos, sin embargo el autor insiste también en que requieren de más estudios para poderlo confirmar. Del mismo modo Hirsch y col en 1982 sugirieron que el microorganismo obtiene sus genes de resistencia a antibioticos de fuentes externas, posiblemente de la familia *Enterobacteriaceae*, mediante la transferencia de plásmidos a cepas sensibles de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, asociándose a un plásmido pequeño cryptico ya presente en la cepa receptora. Se han identificado varios plásmidos en cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, el pVM104, el pVM105 y el pVM106. Los plásmidos pVM104 y pVM106 son idénticos, tienen un peso molecular de 2.3 megadaltones y codifican para la resistencia a Sulfonamida y Estreptomicina, y el plásmido pVM105 tiene un peso molecular de 3.5 megadaltones y codifica para la resistencia a Sulfonamida y Ampicilina. Sin embargo ninguno de estos plásmidos posee la capacidad de promover su transformación (Hirsch y col, 1982).

La combinación Tiamulina con Oxitetraciclina resultó tener una tendencia antagónica, aunque para el serotipo 1 se presentó un resultado sinérgico-indiferente. De hecho la Oxitetraciclina se ha usado ampliamente en el tratamiento de la PCP con buenos resultados. En un estudio realizado por Hannan en 1989 con cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* reportó valores MIC promedio para Oxitetraciclina de 2.5 ug/ml y similares para las Fluoroquinolonas, sin embargo la Ciprofloxacina fue de 3 a 4 veces más activa que la Oxitetraciclina.

Las Quinolonas también se combinaron entre sí. La combinación entre el Ácido Oxolinico con el Floxacin mostró efectos variables. Los serotipos 1 y 7 fueron indiferentes, el serotipo 3 fue sinérgico-indiferente y finalmente el serotipo 5 fue antagónico. Es importante mencionar que la clasificación convencional de las interacciones entre antibióticos no cubre todos los posibles resultados entre ellos, así las interacciones sinérgico-indiferente y antagónico-indiferente quedan fuera, resultados que en la práctica son comúnmente encontrados.

En el caso del serotipo 3, la MIC del Ácido Oxolinico bajo de 1.6 ug/ml hasta 0.09 ug/ml al combinarse con 0.09 ug/ml de Floxacin, o sea bajo a 1 MIC a 1/16 de MIC al combinarse con 0.09 ug/ml de Floxacin.

El Ácido Oxolinico se combinó con la Oxitetraciclina, el resultado fue sinérgico para los serotipos 1, 5 y 7 y de tipo indiferente para el serotipo 3. La MIC de Ácido Oxolinico para el serotipo 1 de 1 a 1/4 de MIC al combinarse con 0.08 ug/ml de Oxitetraciclina. De igual forma para los serotipos 5 y 7 la MIC del Ácido Oxolinico también bajo de 0.64 ug/ml a 1/4 de MIC al combinarse con la misma concentración de Oxitetraciclina. Estos resultados podrían explicarse en función a una complementación de los mecanismos de acción entre los antibióticos, mientras la Quinolona actúa sobre DNA, la Oxitetraciclina actúa sobre síntesis de proteínas y provocar sinergia.

Otra Quinolona, el Floxacin, se combinó con la Oxitetraciclina. El resultado fue antagónico para los serotipos 3, 5 y 7 e indiferente para el serotipo 1. Esta combinación, al contrario de la realizada con la Quinolona de primera generación, fue antagónica, en tanto las Fluoroquinolonas se ha probado altamente bactericidas cuando se utilizan en forma individual.

Antes de probar diferentes combinaciones de antibióticos en las diferentes cepas de campo se realizó prueba de aglutinación en placa con antiseros conocidos para serotipificar las mismas. Así las cepas M1 y LP1 fueron serotipo serotipo 1, las cepas A3 y LP2 fueron serotipo 3 y las cepas LP3 y LP4 dieron prueba cruzada para los serotipos 1 y 3.

Las combinaciones seleccionadas para ensayar las diferentes cepas de campo de *Actinobacillus pleuropneumoniae* fueron Kitasamicina-Oxitetraciclina, Eritromicina-Oxitetraciclina, Ácido Oxolinico-Floxacin y Tiamulina-Oxitetraciclina, porque mostraron resultados muy representativos en cuanto al efecto de la combinación al ser ensayadas con las cepas de catálogo.

La combinación Kitasamicina-Oxitetraciclina mostró un resultado antagónico para la mayoría de las cepas de campo ensayadas, excepto la cepa LP1, la cual tuvo un resultado de tipo indiferente.

Los valores de MIC para Kitasamicina estuvieron en rango bastante amplio, la cepa A3 fue 8 veces menor a la cepa de catálogo. Las cepas M1 y LP3, tuvieron un valor de MIC de 16 ug/ml, equivalente a las de catálogo; las cepas LP2 y LP4, tuvieron un valor de MIC de

8.0 ug/ml, o sea 2 veces menor y la cepa LP1 fue superior a 512 ug/ml. Como se puede observar, la susceptibilidad de estas cepas a la Kitasamicina fue en general bastante buena. Es notorio el resultado obtenido para la cepa procedente de un brote de PCP en Monterrey, en donde el tratamiento con Kitasamicina fué exitoso. La cepa LP1 mostró una MIC superior a 512.0 ug/ml, lo cual hace pensar que esta cepa ha sido expuesta al antibiótico con mucha frecuencia desarrollándose resistencia al mismo.

La susceptibilidad a la Oxitetraciclina fue baja, en tanto los valores de MIC para las cepas procedentes de la Piedad Michoacán estuvieron en un rango de 12.8 ug/ml, e inclusive superior a 512 ug/ml. La cepa M1 tuvo un rango de MIC entre 1.28 ug/ml y 2.56 ug/ml, de 2.56 ug/ml, valores que concuerdan con los datos obtenidos con las cepas de catálogo. De la misma manera la cepa A3 tuvo una MIC de 2.56 ug/ml, valor acorde a lo esperado.

Por otro lado, la susceptibilidad a la Eritromicina mostrada por las cepas de campo fue en general baja. Las cepas A3 y M1 tuvieron valores de MIC 16 veces mayores, mientras que el resto de las cepas ensayadas fueron 64 y 128 veces mayores respectivamente. Es evidente que *Actinobacillus pleuropneumoniae* tiene una pobre susceptibilidad a la Eritromicina, probablemente como consecuencia al uso frecuente del antibiótico en la clínica.

Fueron cuatro las combinaciones ensayadas con cepas de campo. La combinación Kitasamicina-Oxitetraciclina tuvo efecto antagonico en la mayoría de las cepas ensayadas, excepto la cepa LP1, en la cual el efecto fue sinérgico. Para la combinación Eritromicina-Oxitetraciclina, el resultado varió ampliamente de cepa a cepa. Así las cepas procedentes de la Piedad Michoacán, LP3 y LP4 mostraron efecto sinérgico-indiferente, las cepas M1, LP1 y LP2 fueron indiferentes, mientras que la cepa A3 fué antagonica. La combinación Tiamulina-Oxitetraciclina tuvo efecto sinérgico-indiferente en las cepas LP1, LP2 y LP3, mientras que para la cepa LP4 fué antagonico-indiferente. La cepa M1 fué indiferente. La combinación Ácido Oxolinico-Floxacin tuvo un efecto variable en las cepas ensayadas. Con la cepa LP4 fué sinérgica, mientras que con las cepas M1, A3 y LP3 fué antagonica.

Finalmente, mucho se tendrá que seguir investigando acerca de las combinaciones de antimicrobianos y sus probables efectos sobre microorganismos patógenos de interés veterinario. Sin embargo, en función a los resultados obtenidos en este trabajo, es evidente que el uso rutinario de los antibióticos en la clínica veterinaria ha provocado el desarrollo de multiresistencia antibiótica y por lo tanto ha limitado los tratamientos para las enfermedades respiratorias, como la Pleuropneumonia Contagiosa Porcina. Este estudio abre un nuevo panorama de combinaciones antibióticas conocidas y estudiadas para dar un mejor tratamiento y obtener un mejor camino hacia el mejor tratamiento de estas infecciones.

6. CONCLUSIONES.

1. Se realizaron combinaciones antibióticas, dentro de las cuales, algunas tuvieron resultado sinérgico frente al *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotipos 1, 3, 5 y 7.
2. Se comprobó que la técnica del tablero de ajedrez para pruebas sinérgicas funciona perfectamente para identificar interacciones entre agentes antimicrobianos en combinación.
3. La combinación Kitasamicina-Eritromicina fue sinérgica para el serotipo 5.
4. La combinación Kitasamicina-Ácido Oxolinico fue sinérgica para el serotipo 7.
5. La combinación Kitasamicina-Oxitetraciclina fue sinérgica para los serotipos 3, 5 y 7.
6. La combinación Tiamulina-Floxacin fue sinérgica para el serotipo 7.
7. La combinación Ácido Oxolinico-Floxacin fue sinérgica para el serotipo 3.
8. La combinación Ácido Oxolinico-Oxitetraciclina fue sinérgica para los serotipos 1, 5 y 7.
9. Se demostró que el patrón de susceptibilidad antimicrobiana de cada uno de los serotipos ensayados fue diferente, ya que los resultados obtenidos variaron de serotipo a serotipo, aun al enfrentarse a un mismo antibiótico.
10. El comportamiento de las cepas de catálogo de *Actinobacillus pleuropneumoniae* en comparación con las cepas de campo procedentes de diferentes partes de la República Mexicana, varía ampliamente. En tanto las cepas de campo han sido expuestas a tratamientos antibióticos diversos.
11. Se comprobó que la Kitasamicina es un antibiótico potente frente a las cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, con valores de MIC para cada serotipo relativamente bajos.
12. Se comprobó que las Fluoroquinolonas, como la Enrofloxacin y el Floxacin son agentes antimicrobianos muy potentes, en tanto los valores de MIC fueron muy bajos de alrededor de 0.08 µg/ml, para los cuatro serotipos ensayados.
13. Antibióticos como la Estreptomicina y Eritromicina, que han sido utilizados años atrás en el tratamiento de la PCP en México, tienen un pobre efecto en contra de los serotipos 1, 3, 5 y 7 de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, aseveración que se basa en los valores de MIC obtenidos.
14. El comportamiento de las cepas de campo a las diferentes combinaciones antibióticas ensayadas fue primordialmente de tipo indiferente ó antagonico, lo cual esta indicando que estas cepas presentan altos niveles de resistencia antibiótica.

7. BIBLIOGRAFIA.

1. Asahi Vet. S.A. and Asahi Chemical Industry Co., LTD. (1995) Kitasamycin, Macrolide Antibiotic. Animal Health Use.
2. Backstrom, K.; G. Kruse and M. T. Collins. (1990) The Preventive of Long-Acting Ox.tetracycline on Induced Infection of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* in Swine. Proceeding of the 11th. I.P.V.S. Congress, pag 96.
3. Backbo, P. and J. Szancer. (1988) Strategic antibiotics (tiamulin) medication of weaners for *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Proceeding of the 11th I.P.V.S. Congress, pag 44.
4. Balows, A.; H.G.Truper.; M. Dworkin.; W. Harder and K. Heinzschleifer. (1987) The Prokaryotes. 2a Edition. A Handbook on the Biology of Bacteria: Ecophysiology, Isolation, Identification, Applications. Springer-Verlag. Volume IV. Chapter 182. pag 3342-3351.
5. Balows, A Manual of Clinical Microbiology. Fifth Edition. A.S.M. (1991). Chapter 110 and 115. Washington, D.C. pag 1105-1116 y 1156-1165.
6. Berenbaum, M.C. (1978) A Method for Testing for Synergy with Any Number of Agents. The Journal of Infectious Diseases. Vol. 137, No. 2, pag 122-130.
7. Blaser, J. (1991). Interactions of antimicrobial combinations in vitro: The relativity of synergism. Scan. J Infect. Dis. Suppl. Vol 74 pag 71-79.
8. Ciprián, A. C., S. Mendoza Elvira y C. Garcia Meneses. (1994). Primer Ciclo Nacional de Afecciones Respiratorias del Cerdo. Memorias. U.N.A.M.
9. Davis and Dulbecco (1978). Tratado de Microbiología 2a Edición. Salvat Editores S.A. Mallorca. Barcelona España.
10. Eliopoulos, G. M. and C.T. Eliopoulos. (1988). Antibiotic Combinations: Should they be Tested?. Clinical Microbiology Reviews. April 1988, Vol. 1, No. 2. pag 139-156.
11. Evans, R.A., F.K. Uhlenhopp, L.J. Hoffman, R.J. Yancey and J.B. Paulissen (1990) Ceftiofur Hydrochloride, a New Broad-Spectrum Cephalosporin: Effectiveness Against Induced *Haemophilus pleuropneumoniae* of Growing Swine. Proceeding of the 11 th. I.P.V.S. pag 94.
12. Fedorka-Cray, P.; L. Hoffman, W.C. Cray and G.A. Anderson (1993) *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*. Part I. History, Epidemiology, Serotyping and Treatment. Food Animal. The Compendium Vol 15, No. 10 pag 1447-1454.
13. Fedorka-Cray, P.; W.C. Cray and G.A. Anderson. (1994) *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*. Part II. Virulence Factors, Immunity and Vaccines. Food Animal. The Compendium. Vol 16, No. 1 pag 117-124.

14. Fenwick, B and S. Henry. (1994). Porcine Pleuropneumoniae. J.A.V.M.A. Vol 204, No. 9 pag 1334-1340.
15. Flauss, I. and A. Tan. (1994) Synergy Study Between Lincomycin and Chlorotetracycline Against *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida*. Proceeding of the 13th. I.P.V.S. Congress, Bangkok, Thailand. pag 186.
16. Flauss, L. and W. Kaeuwjinda (1994) Synergy Study Between Lincomycin and Spectomycin Against *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida*. Proceeding of the 13th I.P.V.S. Congress, Bangkok, Thailand. pag 184.
17. Gilbride, K A ; S. Rosendal and J.L.Brunton. (1989). Plasmid Mediated Antimicrobial Resistance in Ontario Isolates of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*. Can. J. Vet. Res. Vol 53 pag 38-42.
18. Gutierrez, C.B. ; S. Piriz, S. Valido and E.F. Rodriguez Ferri. (1993). In Vitro Susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* Strains to 42 Antimicrobial Agents. Am. J. Vet. Res Vol 54, No. 4 pag 546-550.
19. Hagiwara, M Kubo, K. Yamamoto, K. Imamura, T. Ibayashi, N. Ando and S. Jiarakul. (1994). The Efficacy of a Spectomycin Feed Additive In Experimental Infections with *Actinobacillus pleuropneumoniae* In Swine. Proceeding of the 13th. I.P.V.S. Congress, Bangkok, Thailand. pag 185.
20. Hallander, H.O.; K. Dornbusch, L. Gezelius, K. Jacobson and Y. Karlsson. (1982). Synergism Between Aminoglycosides and Cephalosporins with Antipseudomonal Activity: Interaction Index and Killing Curve Method. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Vol. 22, No. 5 pag 743-752.
21. Hannan, P.C.T.; P.J. O'Hanlon and N.H. Rogers. (1989). In Vitro Evaluation of Various Quinolone Antibacterial Agents Against Veterinary Mycoplasmas and Porcine Respiratory Bacterial Pathogens. Research in Veterinary Science, Vol. 46, pag 202-211.
22. Hernandez Morales O. E. (1994). Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria de tres Quinolonas para *Actinobacillus pleuropneumoniae* (serotipos 1, 3, 5, y 7). Tesis Profesional. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. U.N.A.M.
23. Hirsch, D.C., I.D. Martin and M.C. Libal (1994). Plasmid-Mediated Antimicrobial Resistance in *Haemophilus pleuropneumoniae*. Am J. Vet. Res Vol 43, No. 2. pag 269-272.
24. Horton Robert H., Laurence A. Moran, Raymond S. Oels, J. David Raven, K. Gray Scrimgeour (1975). Bacteriología. Prentice-Hall Hispanoamericana, S. A. México.

25. Hsu, F. S., S. M. Chou, F.W. S. Fang and S. B. S. Lin. (1988). Effects of Ceftiofur a Penicillam Derivative in the Treatment of Experimentally Induced *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* Pneumonia en Swine. Proceeding of the 10 th. I.P.V.S. Congress pag 14.
26. Hwan Kim, B. and B. Yeal Jung. (1994) Serotypes and Antimicrobial Susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* Isolated from Pneumonic Lungs of Korean Swine. Proceeding of the 13th. I.P.V.S. Congress, Bangkok, Thailand. pag 126.
27. Isenberg, H.D. (1992). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. American Society for Microbiology Washington, D.C. Vol. 1, Section 5.
28. Lewin, C. S and J.T. Smith. (1989). Interactions of the 4-Quinolones with other Antibacterials. *J. Med. Microbiol.* Vol 29, pag 221-227.
29. Lorian, V. (1989). *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 2a. Edition. Williams & Wilkins. pag 540-547, 833-835.
30. Mengelers, M.J.B.; B. Van Klingeren and A. Van Miert. (1990). In vitro Susceptibility of Some porcine Respiratory Tract Pathogens to Aditoprim, Trimethoprim, Sulfadimethosine, Sulfamethoxazole and Combinations of these Agents. *Am. J. Vet. Res.* Vol 51, No. 11, pag 1860- 1864.
31. Nadeau, M.; S. Lariviere, R. Higgins and G.P. Martineau. (1988). Minimal Inhibitory Concentrations of Antimicrobial Agents Against *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Can. J. Vet. Res.* Vol. 52, pag 315-318.
32. Pattison, Y. H. Howell, D. G. and Elliot J (1957). *Haemophilus-like organism* isolated from pig lung and the associated pneumonia lesions. *J. Comp. Pathol.* 67. pag 320-329.
33. Pijoan, C. (1985). Neumonía del cerdo. Encuentro sobre enfermedades infecciosas del cerdo. Editado por Correa, G.P. y Morilla, G. A. Asociación Mexicana de Veterinarios Especialistas en Cerdos (AMVEC) pag 85-99.
34. Pijpers, A., E.J. Schoevers, H. VanGogh, L.A.M.G. VanLeengoed, I.J.R. Visser, J. S.P.A. VanMiert and H.M. Verheijden (1990). The Pharmacokinetics of Oxytetracycline Following Intravenous Administration in Healthy and Diseased Pigs. *J. Vet. Pharmacol. Therap* Vol 13, pag 320-326.
35. Prescott, J.F. and K.M. Yielding. (1990) In Vitro Susceptibility of Selected Veterinary Bacterial Pathogens to Ciprofloxacin, Enrofloxacin and Norfloxacin. *Canadian Journal Veterinary Research* Vol 54, pag 195-197.

36. Sanders, C.C.; W.E. Sanders and E.S. Moland. (1993). Decimal Assay for Aditivity of Drugs Permits Delineation of Synergy and Antagonism. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol. 37, No. 2, pag 260-264.
37. Sakano, T.; Y. Shibata, Y. Samegai, A. Taneda, M. Okada, T. Irisawa and S. Sato. (1993). Experimental Pneumonia of Pigs Infected with Aujeszky's Disease Virus and *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J. Vet. Med. Sci.* Vol. 55, No. 4, pag 575-579.
38. Schultz, G.L.; R.A. Schultz, M.D. Anderson and T.L. Cue. (1990). An Evaluation of Tiamulin Base Administered Intramuscularly to Pigs for the Treatment of *Haemophilus pleuropneumoniae*. Proceeding of the 11th. I.P.V.S. Congress, pag 92.
39. Shanholtzer, C.J.; L.R. Peterson, M.L. Mohn, J.A. Moody and D.N. Gerding. (1984). MICs for *Staphylococcus aureus* as Determined by Macrodilution and Microdilution Techniques. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol. 26, No. 2, pag 214-219.
40. Stephano, A.; C. Diaz, F. Vazquez-Rejas and Navarro-Fierro. (1990) Efficacy of a New Antimicrobial (Enrofloxacin) Against Experimental Infection with *Haemophilus pleuropneumoniae* in Pigs. Proceeding of the 11th. I.P.V.S. Congress. pag 95.
41. Straw, B.F.; V.K. Touvinen and M. Bigras-Poulin. (1989). Estimation of the Cost of Pneumonia in Swine Herds. *J.A.V.M.A.* Vol. 195, No. 1, pag 1702-1706.
42. Suzuki, S.; K. Ohnue, K. Ohishi, M. Muramatsu and T. Takahashi. (1989) Antimicrobial Susceptibility of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* Isolated from Pigs with Pleuropneumonia. *Jpn. J. Vet. Sci.* Vol. 51, No. 2, pag: 450-452.
43. Tarasick, K.; Z. Pejsak, A. Hogg and M.P. Carlson. (1994). Efficacy of an *Actinobacillus pleuropneumoniae* Bacterin Against Serotypes 1, 3, 5 y 9. *Can. Vet. J.* Vol. 3 pag 233-238.
44. Trotter, Y. L.; P.F. Wright and S. Lariviere. (1992). Optimization and Standardization of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Protocol for Serodiagnosis of *Actinobacillus pleuropneumoniae* Serotype 5. *Journal of Clinical Microbiology*. Vol. 30, No. 1, pag 46-53.
45. Vaillancourt, J.P.; R. Higgins, G.P. Martineau, K.R. Mittal and S. Lariviere. (1988) Changes in the Susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* to Antimicrobial Agents in Quebec (1981-1986). *J.A.V.M.A.* Vol. 193, No. 4, pag 470-473.
46. Voet Donald D. and Judith G. Voet. Biochemistry. (1990). John Wiley & Sons Inc. USA.
47. Wilson, P.L., H.G. Demmer, A. Potter and W. Albritton. (1989). Characterization of a Streptomycin-Sulfonamide Resistance Plasmid from *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol. 33, No. 2, pag 235-238.

48. Willson, P.J. and D. Osborne. (1985). Comparison of common Antibiotic Therapies for *Haemophilus pleuropneumoniae* in Pigs. Can. Vet. J. Vol. 26, pag 312-316.
49. Windholz Martha. et. al. (1983). The Index Merck. An Encyclopedia of Chemicals, drugs and Biologicals. 10. Edition. Merck & CO, Inc. Rahway, N.J. USA.