

Una visión práctica de la antibioterapia en porcino

Fuente: Lorenzo Fraile Sauce. Profesor agregado Universidad de Lleida, Avinguda Alcalde Rovira Roure, 191, 25198, Lleida lorenzo.fraile@ca.udl.cat.

Artículo publicado en la revista Suis n.º 128, junio 2016.

Hay una gran presión social y política para que se reduzca el consumo de antibióticos en medicina y veterinaria

Los antimicrobianos son una herramienta fundamental para los clínicos que ejercen su trabajo en porcicultura y preservar su eficacia es fundamental para que esta actividad productiva sea sostenible en el futuro. Un consumo muy elevado de antimicrobianos es un factor de riesgo para incrementar la presencia de bacterias resistentes a estos fármacos.

Los programas de medicina preventiva se basan en instaurar una serie de medidas para el control de enfermedades que son importantes en porcicultura. Las herramientas disponibles se basan en el uso de vacunas, medidas de higiene y manejo y en el uso de antimicrobianos en el caso concreto de enfermedades bacterianas (tabla 1).

Tabla 1. Infecciones bacterianas y enfermedades comunes en porcino.			
Bacteria		Enfermedad	Grupo de edad
Entérica	Escherichia coli	Diarrea neonatal	1-3 días
		Diarrea en lechones	7-14 días
		Diarrea posdestete	5-14 días después del destete
	Clostridium perfringens	Tipo C: enteritis necrótica	1-7 días
		Tipo A: diarrea	10-21 días, lechones destetados
	Clostridium difficile	Diarrea, desmedro	3-7 días
	Salmonella spp.	Typhimurium: diarrea ocasional, septicemia, muerte	Cerdos en cebo, 6-16 semanas
		Derby: diarrea ocasional	Cerdos en cebo
		Choleraesuis: septicemia, diarrea, muerte	Cerdos en acabado, 12-16 semanas
	Lawsonia intracellularis	Enteropatía proliferativa porcina (ileitis)	Cerdos en cebo
		Ileitis necrótica/regional	Cerdos en cebo
		Enteropatía hemorrágica porcina	Cerdos en acabado y adultos jóvenes, 16-40 semanas
	Brachyspira hyodysenteriae	Disentería porcina	Cebo y acabado, 6-26 semanas
			Todas las edades en un brote primario
Brachyspira pilosicoli	Espiroquetosis intestinal (colitis)	Cerdos en cebo	
Respiratoria	Pasteurella multocida	Rinitis atrófica	1-8 semanas
	Bordetella bronchiseptica	-	Deformidad nasal de por vida
	Mycoplasma hyopneumoniae	Neumonía enzoótica	Cebo y acabado
	Pasteurella multocida	Enfermedad respiratoria inducida por Mycoplasma (MIRD)	Cebo y acabado, invasor secundario
	Actinobacillus pleuropneumoniae	Pleuroneumonía	Cebo y acabado, MDA durante 10 semanas
Septicemia, bacteriemia y otras infecciones	E. coli	Bacteriemia, artritis, onfalitis	Posdestete
		Cistitis, nefritis	Cerdas
	Streptococcus suis	Meningitis, endocarditis, artritis y peritonitis	2-10 semanas
	Haemophilus parasuis	Enfermedad de Glässer (artritis, pericarditis, peritonitis)	2-10 semanas
	Mycoplasma hyosynoviae	Artritis micoplasmática	16 semanas o más
	Staphylococcus aureus	Bacteriemia, artritis, osteomielitis, mastitis y metritis	Todos los grupos de edad
	Staphylococcus hyicus	Epidermitis exudativa	Lechones pre y posdestete
Erysipelothrix rhusiopathiae	Erisipela (dermatitis, artritis y endocarditis)	Cebo, acabado y cerdas	

En la actualidad, no se dispone de vacunas eficaces para todas las enfermedades bacterianas. Por tanto, los antimicrobianos son una herramienta fundamental para los clínicos que ejercen su trabajo en porcicultura y preservar su eficacia es fundamental para que esta actividad productiva sea rentable y sostenible en el futuro. Sin embargo, los antimicrobianos pueden no ser eficaces porque las bacterias generan una serie de mecanismos de resistencia frente a ellos. La consecuencia directa es que no podemos curar a nuestros animales y que, además, podemos diseminar estas bacterias resistentes a otras especies, incluida la especie humana. Uno de los factores que está involucrado en la generación de estas resistencias antimicrobianas es un uso no prudente de los mismos. Este uso no prudente consiste básicamente en una selección inadecuada o una utilización incorrecta. En Europa se ha decidido que hay que reducir el consumo de antimicrobianos en todas las especies de interés veterinario, incluida la porcina, para disminuir la probabilidad de generar resistencias antimicrobianas. El último informe europeo sobre consumo de

antimicrobianos en España (ESVAC, 2013) puso de manifiesto que nuestro consumo de estos fármacos es de los más elevados de Europa y que nuestros hábitos de consumo no han cambiado en los últimos años. En la actualidad, no se sabe cuál es la parte proporcional de este consumo que corresponde a porcicultura pero todos sabemos que, con toda probabilidad, será una de las especies de abasto con mayor consumo por kilo de carne producido. Por tanto, estamos o estaremos en el punto de mira de las autoridades europeas sobre esta materia. Por otra parte, la Agencia Española del Medicamento ha puesto en marcha un programa nacional para el control de resistencias antimicrobianas en España, tanto en humana como en veterinaria, y está haciendo una campaña a nivel nacional para concienciar de este problema. En este contexto nacional y europeo, todos los implicados en la producción de cerdos nos debemos plantear qué puede hacer cada uno de nosotros para intentar optimizar el uso de antimicrobianos en esta especie. Creo sinceramente que se puede hacer mucho por mejorar en este campo. Quizá el punto de partida para cada uno de nosotros es saber dónde estamos:

- ¿Sabemos cuántos miligramos de antimicrobianos utilizamos para producir un kilo de carne?
- ¿Hemos realizado un buen diagnóstico del problema y los antimicrobianos son realmente necesarios?
- ¿Utilizamos la higiene y desinfección como debemos en nuestras explotaciones?
- ¿Utilizamos los antimicrobianos para curar a los animales o es realmente una herramienta para prevenir las enfermedades?
- ¿Somos capaces de defender ante las autoridades que necesitamos estas herramientas?
- ¿Utilizamos la dosis correcta y monitorizamos que los animales se medican correctamente?

El programa nacional de resistencias antimicrobianas y la presión que viene de Bruselas se puede ver como una pesada losa impuesta por los “burócratas” o como una oportunidad para mejorar el sector porcino. En este artículo revisaremos los conceptos básicos del uso de antimicrobianos en porcino con el fin último de optimizar su uso bajo condiciones de producción habituales.

Necesidad de utilizar antimicrobianos

Los antimicrobianos son una herramienta fundamental porque hay muchas enfermedades bacterianas que pueden afectar al cerdo y no hay vacunas disponibles para todas ellas. En la tabla 2 se hace un resumen de los agentes etiológicos bacterianos más probables y la probabilidad (figura 1) de que ocurran estas enfermedades bacterianas en función de la edad de los cerdos, de acuerdo con un trabajo danés (Aerestup *et al.*, 2008). Es discutible que los valores numéricos descritos se puedan extrapolar a nuestro país, pero el patrón epidemiológico sí que es comparable. De la figura 1 se infiere que es necesario instaurar programas de medicina preventiva para el control de enfermedades respiratorias, digestivas y sistémicas. A continuación se detallan los programas de medicina preventiva más habituales en porcino para controlar las enfermedades bacterianas más frecuentes. Evidentemente, esta lista no

pretende incluir todas las posibles enfermedades bacterianas que se podrían padecer en explotaciones porcinas y es posible que en una determinada explotación o sistema de integración haya alguna enfermedad muy importante que no está descrita aquí.

Tabla 2. Agentes bacterianos que están implicados con más probabilidad en enfermedades de etiología bacteriana dependiendo de la edad de los animales.				
Lactación (0-3 semanas)	Transición (3-10 semanas)	Engorde (10-24 semanas)	Adultos jóvenes	Cerdas
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Lawsonia intracellularis</i>	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Streptococcus suis</i>	<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>		
<i>Staphylococcus hyicus</i>	<i>Haemophilus parasuis</i>	<i>Lawsonia intracellularis</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>		
<i>Clostridium</i> spp.	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>		<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
	<i>Staphylococcus hyicus</i>	<i>Brachyspira pilosicoli</i>		

Dentro de las enfermedades respiratorias, hay que instaurar programas de medicina preventiva para el control de *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* y *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Afortunadamente, disponemos de vacunas registradas frente a *Mycoplasma hyopneumoniae* y *Actinobacillus pleuropneumoniae* que han demostrado su eficacia para poder obtener su registro por parte de las autoridades veterinarias. En cualquier caso, estas vacunas no evitan la infección ni confieren una protección completa desde un punto de vista clínico. Por tanto, esta profilaxis vacunal debe ir siempre acompañada de unas medidas correctas de manejo para que sean realmente eficaces. En nuestro país, es muy habitual vacunar frente a *Mycoplasma hyopneumoniae* pero es poco frecuente instaurar programas vacunales frente a *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Por otra parte, no hay vacunas disponibles frente a *Pasteurella multocida* que está involucrada en cuadros respiratorios junto con *Mycoplasma hyopneumoniae* (neumonía enzoótica) o como agente secundario de infecciones víricas. En cualquier caso, puede ser necesario utilizar antimicrobianos para el tratamiento de infecciones debidas a *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* y *Actinobacillus pleuropneumoniae* durante la fase de cría de los animales.

Dentro de las enfermedades digestivas, es bastante frecuente padecer cuadros digestivos predestete debido a *Escherichia coli*. Afortunadamente, están disponibles vacunas que se aplican en cerdas gestantes para disminuir la incidencia de enfermedades digestivas en lechones predestete. Por otra parte, es muy probable tener cuadros digestivos en fase de posdestete debido a *Escherichia coli*. Recientemente, ha aparecido en el mercado una vacuna que puede limitar la incidencia de colibacilosis posdestete pero, desafortunadamente, no tiene eficacia frente a todos los serogrupos de *Escherichia coli* que están involucrados en estos cuadros. Es esperable que en el futuro se pueda disponer de una vacuna que pueda cubrir todos los posibles serogrupos implicados. Por otra parte, también es probable que se puedan dar cuadros digestivos en la fase de engorde debido a *Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli* y *Lawsonia intracellularis*.

Desafortunadamente, solo se dispone de una vacuna registrada para el control de *Lawsonia intracellularis*. Por tanto, puede ser necesario utilizar antimicrobianos para el tratamiento de *Escherichia coli*, *Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli* y *Lawsonia intracellularis* durante la fase de cría de los animales.

Es también bastante probable observar enfermedades sistémicas (distribuidas por varias partes del organismo), producidas por bacterias, que se observan con más frecuencia en la fase de transición, como la enfermedad de Glässer debida a *Haemophilus parasuis*, y varios cuadros clínicos asociados a infecciones por *Streptococcus suis* (artritis y meningitis por ejemplo). Otra enfermedad sistémica común se puede observar tras la infección por *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Para estas enfermedades sistémicas se dispone de vacuna frente a *Erysipelothrix rhusiopathiae* y *Haemophilus parasuis*. En cualquier caso, podría ser necesario tener que utilizar antimicrobianos frente a *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis* y *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Aplicación de antibióticos al lechón lactante

La Comisión Europea claramente establece que no se deben aplicar tratamientos antibióticos de modo profiláctico en los lechones lactantes. Es evidente que este uso es claramente profiláctico porque cuando se administran antimicrobianos a estos animales no hay, normalmente, ningún cuadro clínico generalizado. Sin embargo, la administración de antimicrobianos durante la fase de lactación es muy frecuente en nuestro país y en otros países como Bélgica (Callens *et al.*, 2012) y Dinamarca (Kasper, comunicación personal). Desde un punto de vista puramente práctico, a los animales lactantes se les realizan varias acciones (crotalado, manipulación de colmillos y corte de cola) que pueden conllevar un riesgo de padecer infecciones bacterianas. Por tanto, la administración de antimicrobianos puede estar indicada junto con la aplicación de estas medidas de manejo. Por otra parte, la administración de estos fármacos es individualizada y por vía intramuscular. Así, la cantidad de antimicrobianos utilizados (medidos en mg/kg de cerdo final) es muy baja y las dosis administradas se aplican correctamente. En cualquier caso, el objetivo final debe ser intentar eliminar este uso profiláctico a largo plazo mediante la instauración de medidas extremas de higiene y de manejo en las maternidades.

Aplicación de antibióticos durante la fase de transición

La Comisión Europea establece claramente que se debe evitar el uso profiláctico de antimicrobianos en la fase de transición mediante la instauración de las siguientes medidas:

- Establecer estrategias de alimentación adecuadas sobre todo en la fase posdestete.
- Realizar correctamente prácticas de manejo básicas como un buen sistema de todo dentro/todo fuera y un buen sistema de higiene y desinfección de las instalaciones.

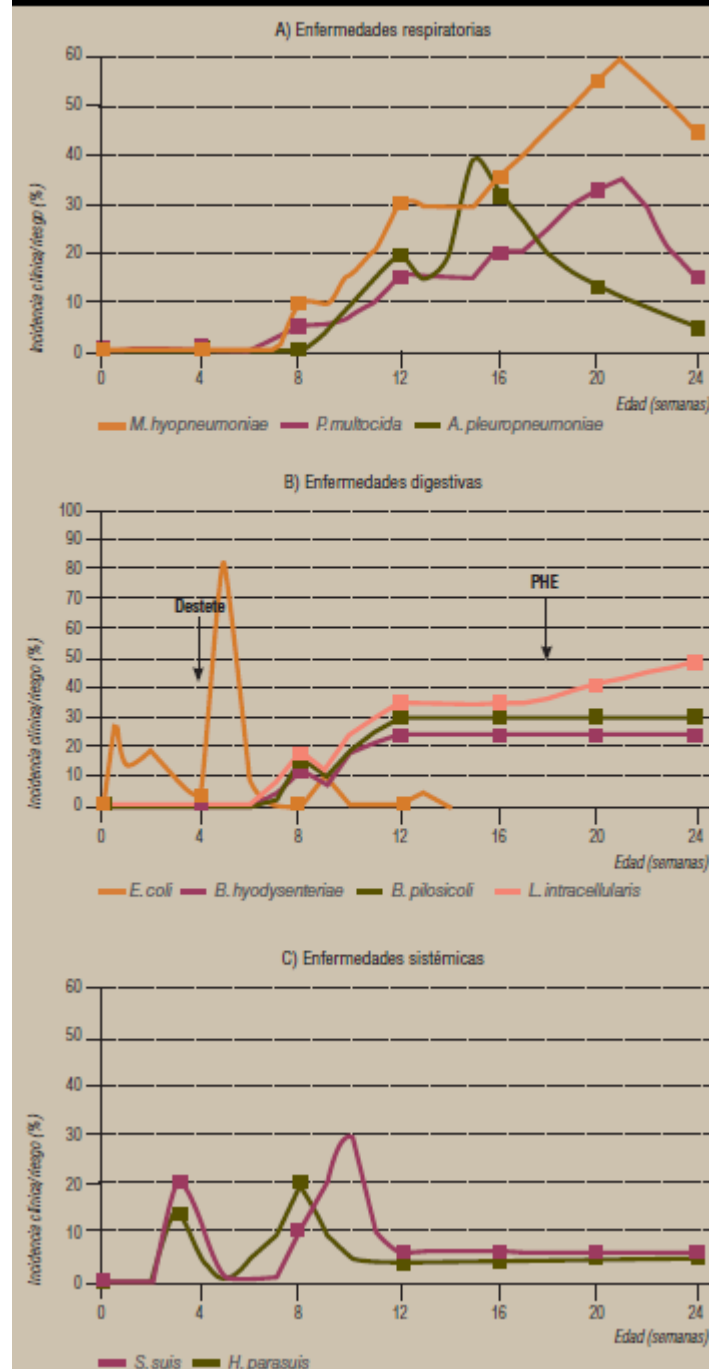
- Controlar de un modo estricto los sistemas de ventilación que permitan garantizar una calidad del aire óptima en los animales.
- Incrementar la resistencia a las infecciones de los animales sobre todo mediante la instauración de planes vacunales adecuados o el uso de sustancias que puedan mejorar la respuesta inmunitaria en los cerdos (inmunomoduladores).
- Evitar la mezcla de animales de diversos orígenes para disminuir la probabilidad de tener epidemias en la población.

Las medidas planteadas por la Comisión Europea las podemos suscribir todas las personas que estamos involucradas en la producción porcina pero todos sabemos que, en ocasiones, no se pueden aplicar correctamente. Desde un punto de vista práctico, es muy habitual administrar antimicrobianos en nuestro país en la fase de transición con tres fines:

Control de enfermedades respiratorias

En la transición pueden ocurrir problemas respiratorios pero si observamos la epidemiología de las principales enfermedades respiratorias (figura 1), los principales agentes responsables de cuadros respiratorios en porcino (*Mycoplasma hyopneumoniae* y *Actinobacillus pleuropneumoniae*) no son los que están implicados con más frecuencia en esta fase productiva. De hecho, las bacterias que suelen estar más implicadas son *Pasteurella multocida* y *Bordetella bronchiseptica*. Estas bacterias pueden dar más problemas si las condiciones ambientales no son las adecuadas y/o si hay una recirculación vírica concomitante (tipo PRRSV por ejemplo) que predispone a padecer infecciones bacterianas. Por tanto, el uso profiláctico de antimicrobianos para el control de cuadros respiratorios se debería evitar controlando el ambiente, optimizando el manejo de los animales y controlando la circulación de infecciones víricas concomitantes. En resumen, disponemos de herramientas en la actualidad para minimizar o eliminar el uso profiláctico de antimicrobianos con este fin en la fase de transición.

Figura 1. Epidemiología de las principales enfermedades bacterianas que afectan al cerdo durante la fase de cría. Se indica el índice o riesgo clínico. Se puede explicar como la probabilidad de que aparezca un determinado problema clínico a cada edad.



Control de enfermedades digestivas

En la transición es muy probable que ocurran cuadros digestivos (fundamentalmente diarrea) ya que en la fase posdestete se dan conjuntamente muchos factores de riesgo para incrementar su incidencia (cambio de alimentación líquida a sólida, estrés por realojamiento y el efecto negativo del destete sobre el equilibrio digestivo). Como hemos comentado previamente, la bacteria implicada con más frecuencia es *Escherichia coli*. Desde hace mucho tiempo, el control de esta problemática digestiva

posdestete se ha basado en el uso de antimicrobianos (aminoglucósidos y/o sulfato de colistina) y/o óxido de cinc (no es un antimicrobiano como tal) en el pienso que toman los animales prácticamente durante toda la fase de transición. Este uso de los antimicrobianos es claramente profiláctico y se debería evitar, tanto como sea posible, a menos que esté justificado en determinados casos ya que implica utilizar grandes cantidades de antimicrobiano por kilo de cerdo producido final. En el control de esta problemática se pueden y deben explorar otras aproximaciones que, hasta ahora, no han sido necesarias ya que el uso de antimicrobianos de modo profiláctico era la mejor solución técnica. Estas aproximaciones se basan en estudiar muy bien, junto con el nutrólogo, la estrategia nutricional (formulación de pienso, presentación y cantidad a administrar) a utilizar en la fase posdestete, la utilización de otras estrategias que puedan controlar la proliferación de *Escherichia coli* (p.ej.: combinación de ácidos orgánicos y/o aceites esenciales en el pienso y/o agua) y la utilización de nuevas aproximaciones vacunales para el control de *Escherichia coli* posdestete que vayan apareciendo en el mercado. De nuevo se ha de resaltar la gran importancia que puede tener utilizar protocolos de manejo y de higiene y desinfección adecuados para el control de estos cuadros. Por último, hay que remarcar que siempre se pueden utilizar antimicrobianos para tratar a los animales que padecen cuadros digestivos en la fase posdestete.

Control de enfermedades sistémicas

En la transición es posible que aparezcan cuadros sistémicos debido a infecciones por *Haemophilus parasuis* y *Streptococcus suis* (figura 1). En la actualidad se utilizan ampliamente antimicrobianos de la familia de los betalactámicos en los piensos de transición (normalmente durante toda la fase de transición) para evitar la aparición de cuadros clínicos debidos a estas dos bacterias. Este uso es claramente profiláctico e incrementa sustancialmente la cantidad de antimicrobianos para producir un kilo de cerdo final. Este uso debe revisarse en profundidad ya que puede ser que, en bastantes ocasiones, no sea necesaria esta aproximación para todas las explotaciones. El caso más claro pueden ser las infecciones producidas por *Haemophilus parasuis*. En ocasiones, hay brotes clínicos achacables a esta bacteria como consecuencia de recirculaciones víricas concomitantes (por ejemplo PRRSV). En estos casos, parece razonable plantearse la utilización de antimicrobianos solo cuando hay recirculaciones víricas y no siempre. Finalmente, el caso de las infecciones producidas por *Streptococcus suis* debe estudiarse con más profundidad. Esta bacteria es responsable de zoonosis y, por tanto, es necesario un buen control de la misma, tanto para los animales como para las personas. Desafortunadamente, no hay vacuna disponible para su control y el uso de antimicrobianos puede ser necesario. En este caso, debemos plantearnos durante cuánto tiempo es necesario administrar estos fármacos para su control. No parece necesario que en todas las explotaciones sea necesario durante toda la fase de transición. En este caso, también se deben testar otras opciones de control, no basadas en antimicrobianos, que están o pueden aparecer próximamente en el mercado.

Aplicación de antibióticos durante la fase de engorde

En la fase de engorde se utilizan antimicrobianos de modo profiláctico en las primeras fases de engorde (piensos de entrada) para evitar la aparición de cuadros respiratorios. Además, hay explotaciones que los utilizan para controlar cuadros digestivos debido a *Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli* y *Lawsonia intracellularis* durante periodos largos de tiempo en la fase de cebo. Evidentemente, este uso implica incrementar sustancialmente los miligramos de antimicrobiano por kilo final de cerdo producido. En la actualidad, disponemos de muchas vacunas para controlar enfermedades respiratorias víricas (PCV2 y PRRSV) y bacterianas (*Mycoplasma hyopneumoniae* y *Actinobacillus pleuropneumoniae*). Por tanto, no es razonable plantearse utilizar antimicrobianos de modo profiláctico para el control de estas infecciones como primera opción en un programa de medicina preventiva. Evidentemente, si aparecen cuadros clínicos, los animales se deben tratar con antimicrobianos. Por otra parte, solo se dispone de una vacuna comercial frente a *Lawsonia intracellularis* en el caso de las enfermedades digestivas más propias de la fase de engorde. En este caso, puede ser necesario utilizar antimicrobianos para el control de *Brachyspira hyodysenteriae* y *Brachyspira pilosicoli*. De nuevo debe plantearse en profundidad durante cuánto tiempo tratar con antimicrobianos y si existen alternativas para el control de estas dos enfermedades que no impliquen el uso continuado de antimicrobianos. No hay mucha información al respecto pero modificaciones en la formulación del pienso y la utilización de productos naturales con actividad frente a estas bacterias pueden ser una alternativa razonable. Por último, no debemos olvidar que en esta fase son también aplicables las recomendaciones que hizo la Comisión Europea (2015/C299/04) sobre el uso de antimicrobianos en porcino (ver apartado de transición).

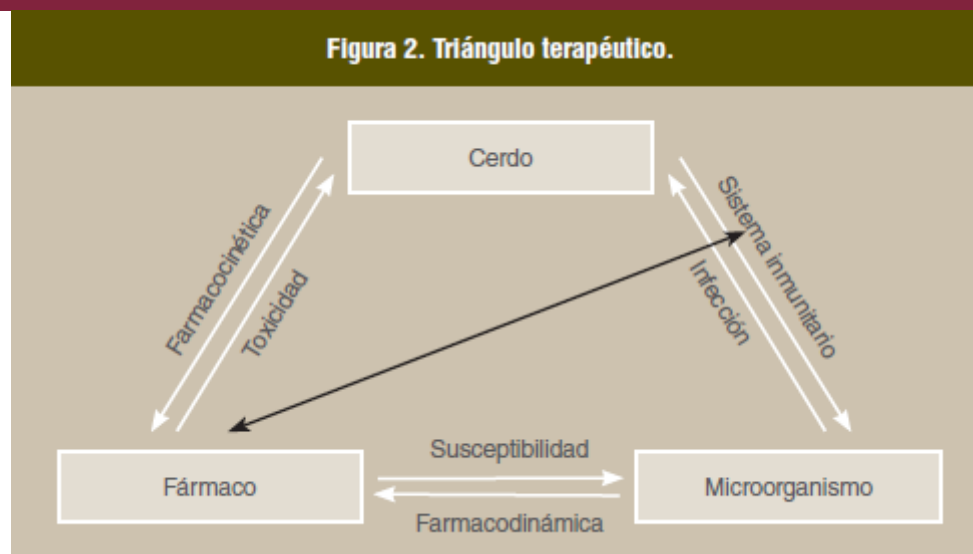
Aplicación de antibióticos en los animales adultos

En general, no se utilizan antimicrobianos de modo profiláctico en los animales adultos. Sin embargo, todavía se plantea en algunas explotaciones la utilización de antimicrobianos posparto en todas las reproductoras para evitar la aparición de enfermedades puerperales de etiología bacteriana. Creo sinceramente que este uso profiláctico no está justificado y que solo se deben tratar aquellos animales que padezcan cuadros clínicos durante este periodo de su fase productiva. Este planteamiento es el que hace también la Comisión Europea y subraya la importancia de extremar las medidas de higiene en el parto y el uso de piensos adaptados específicamente a esta fase como las mejores herramientas para disminuir la prevalencia de estas enfermedades.

Uso de antimicrobianos en porcino

Los principios de la terapia antibiótica se basan en un triángulo terapéutico que incluye las relaciones entre la bacteria responsable de la infección, el animal enfermo y el fármaco utilizado para tratar la infección (figura 2). La elección del antimicrobiano y el diseño de un régimen de dosificación depende del conocimiento del microorganismo causante de la enfermedad (experiencia clínica

o aislamiento), de la acción del fármaco sobre el microorganismo (farmacodinámica o sensibilidad), de la acción del fármaco sobre el animal tratado (toxicidad), de la disposición del fármaco en ese animal en particular (farmacocinética) junto con otras consideraciones como son la aparición de resistencias, el bienestar animal y el coste económico del tratamiento. Desde un punto de vista práctico, no se discute la necesidad de aplicar antimicrobianos en animales enfermos ya que es una obligación desde el punto de vista veterinario y del bienestar animal. Otra aplicación práctica de los antimicrobianos es desde el punto de vista metafiláctico, es decir, aplicar antimicrobianos a una población de animales cuando solo un porcentaje de ellos está enfermo. Este uso es controvertido puesto que es discutible a partir de qué porcentaje de animales es necesario hacer un tratamiento en masa en lugar de aplicar un tratamiento individualizado a los animales enfermos. En esta decisión deben intervenir criterios epidemiológicos y de experiencia clínica. Por último el uso más controvertido es la utilización profiláctica de antimicrobianos, es decir, aplicar estos fármacos cuando no hay animales enfermos en la población para evitar la aparición de un problema clínico en la explotación. Este punto es muy controvertido y la idea de futuro es restringir este uso al mínimo posible y solo en aquellos casos en los que haya otras medidas de medicina preventiva que se puedan instaurar. A continuación, se va a revisar el uso de antimicrobianos en porcino bajo condiciones prácticas en nuestro país y se contrastará con las recomendaciones que ha publicado recientemente la Comisión Europea (2015/C299/04) para un uso prudente de antimicrobianos en porcino.



Bibliografía

Aarestrup F.M., Oliver Duran C., Burch D.G. Antimicrobial resistance in swine production. *Animal Health Reviews*. 9(2):135-48, 2008.

Apley M. An antimicrobial targeting toolbox for the swine practitioner. Allen D. Leman Swine Conference. 76-83, 2005.

Blood D.C., Radostits, O.M. Medicina Veterinaria. Editorial Interamericana-Mcgraw-Hill. Madrid, 1992.

Burch D.G.S., Duran C.O., Aarestrup F.M. Guidelines for antimicrobial use in swine. In: Guardabassi L., Jensen L.B., Kruse H. eds. Guide to Antimicrobial Use in Animals. Oxford: Wiley Blackwell; 122–123, 2008.

Burch D.G.S. Examination of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships of orally administered antimicrobials and their correlation with the therapy of various bacterial and mycoplasmal infections in pigs. Fellowship Thesis. Royal College of Veterinary Surgeons. 2012.

Comunicación de la comisión Europea (2015/C299/04). Directrices para una utilización prudente de los antimicrobianos en medicina veterinaria. Drlica K. A strategy for fighting antibiotic resistance. ASM News 67: 27–33, 2001.

FVE. 1999. Antibiotic Resistance & Prudent use of Antibiotics in Veterinary Medicine. Federation of Veterinarians of Europe. (http://www.fve.org/papers/pdf/vetmed/position_papers/antibioen.pdf).--Prudent use

Henry S.C., Apley M. Therapeutics In 8th edition of Disease of Swine. Edited by Straw, B.A, Dállaire S., Mengeling W.L. and Taylor D.J. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1999.

Lees P., Alibaldi F. Rational dosing of antimicrobial drugs: animals frente a humans. International Journal Antimicrobial Agents. 19: 269-284, 2002.

Lees P., Cunningham F.M., Elliott J. Principles of pharmacodynamics and their application in veterinary pharmacology. Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics. 27: 397-414, 2004.

Lees P., Concordet D., Alibaldi F., Toutain P.L. Drug selection and optimization of dosage schedules to minimize antimicrobial resistance. Chapter five, in Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin (Editor Frank M. Aarestrup). Pages: 49- 71, 2006.

Mackinnon J.D. The proper use and benefits of veterinary antimicrobial agents in swine practice. Veterinary Microbiology. 35:357-367, 1993.

Mckellar Q.A., Sanchez Bruni S.F., Jones D.G.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics. 27: 503-514, 2004.

Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 3. ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 2000.

Song J.H. The goals of antimicrobial therapy. International Journal Infection Disease. 7: S1-S4, 2003.

Taylor D.J. Pig Diseases, 8th edn. Glasgow: DJ Taylor, 220–223, 2006.

Toutain P.L., Del Castillo J.R.E., Bousquet-Melou A. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. Research in Veterinary Science. 73: 105-114, 2002.

Toutain P.L., Lees P. Integration and modelling of pharmacokinetic and pharmacodynamic data to optimize dosage regimens in veterinary medicine. Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics. 27: 467-477, 2004.

