

Colibacilosis en conejos: vacunas

Miguel Blanco, Jesús E. Blanco y Jorge Blanco

Las enteritis causadas por los *Escherichia coli* enteropatógenos (ECEP) son una de las principales causas de enfermedad, mortalidad y pérdidas económicas en las granjas comerciales de cría de conejos. Entre los ECEP aislados en España predominan las cepas altamente virulentas no toxigénicas del bioserotipo O103:K-H2 (ramnosa negativas). La administración oral de vacunas elaboradas con bacterias vivas atenuadas puede resolver en un futuro muy cercano las diarreas provocadas por los ECEP O103:K-H2.

Problemática de la colibacilosis

Las enteritis o diarreas son una de las principales causas de enfermedad, mortalidad y pérdidas económicas en las granjas comerciales de cría de conejos. Los animales afectados se deshidratan como consecuencia de la constante pérdida de agua y electrolitos. Tiene lugar una hipoalimentación debida a la falta de absorción de nutrientes, lo cual es especialmente grave en los gazapos ya que generalmente tienen pocas reservas de glucógeno en el hígado. El resultado es una pérdida pronunciada de peso y un retraso en el crecimiento. Además, cerca del 30% de los gazapos diarreicos mueren (1).

Se trata de un síndrome que, presentando una etiología multifactorial, afecta fundamentalmente a conejos lactantes (7 a 12 días) y recién destetados (4 a 6 semanas). Las enteritis en los conejos pueden ser provocadas por bacterias (*Escherichia coli*, *Clostridium spp.*, *Salmonella spp.* y *Bacillus piliformes*), virus (rotavirus) y parásitos (coccidios). Los tres agentes etiológicos más frecuentes son los *Escherichia coli* enteropatógenos (ECEP), los rotavirus y los coccidios. Las infecciones mixtas, provocadas por ECEP y rotavirus o por EPEC y coccidios, son también bastante usuales (1,2).

Este artículo se centra fundamentalmente en los aspectos microbiológicos de las enteritis causadas por los ECEP. A éstos se les atribuye el 34% de los casos de diarrea en gazapos ocurridos en granjas de Canadá (1), el 40% de los casos en Bélgica y Holanda (2) y más del 50% de los casos en Francia (3). Nuestros datos, obtenidos en Zaragoza, Teruel y Galicia, indican que en las granjas españolas son responsables de cerca de la mitad de los casos (4, datos no publicados).

Entre los factores que favorecen las diarreas por ECEP, también conocidas como colibacilosis, pueden destacarse: las malas condiciones higiénicas de manejo, la supresión de la ingestión de calostro, las coccidiosis y virosis, las temperaturas extremas (frío y calor), el estrés

y factores relacionados con la dieta alimenticia. Así, los piensos que tienen menos de un 10% de fibra cruda provocan un exceso de bicarbonato sérico y, como consecuencia, un aumento del pH intestinal que facilita el crecimiento de *E. coli*, fundamentalmente en el ciego (5).

E. coli es uno de los microorganismos más abundantes de la flora normal del intestino grueso del hombre y los animales. Se elimina al exterior por las heces y puede sobrevivir cierto tiempo en el agua y los alimentos, de manera que su aislamiento es un indicador de contaminación fecal reciente. Cuando nos llega al laboratorio de Microbiología Clínica una muestra fecal de una persona o un animal con diarrea, sabemos que al realizar el correspondiente coprocultivo van a crecer, con toda probabilidad, colonias de *E. coli*. Entonces el problema a resolver es saber si se trata de un *E. coli* enteropatógeno (ECEP) o de una cepa no patógena que forma parte de la flora normal intestinal, lo que no siempre resulta sencillo. No obstante, en el caso que nos ocupa, que es el de las diarreas en conejos, la cuestión es algo menos complicada ya que *E. coli* se encuentra normalmente en muy baja concentración en las heces de la mayor parte de los conejos sanos. Por lo tanto, si al sembrar las heces de un conejo con diarrea nos encontramos con un crecimiento confluyente y abundante de *E. coli*, es bastante probable que la cepa aislada sea enteropatógena (6).

La colibacilosis del conejo: antecedentes

Desde casi principios de siglo se sabe que *E. coli* puede producir enteritis en conejos, pero hasta 1977 no se pudo establecer el mecanismo que les permitía causar diarrea. Fue en ese año cuando los americanos Cantey y Blake (7), trabajando con la cepa RDEC-1 del serotipo O15:K-H-, determinaron que los ECEP para conejos presentaban un nuevo mecanismo de enteropatógenidad. Esta cepa, a diferencia de los *E. coli* K88+ y K99+ que causan diarrea en lechones y terneros, no produce enterotoxinas. Además, tampoco es capaz de penetrar dentro de los enterocitos, es decir, no es enteroinvasiva. Sin embargo, cuando se administra oralmente a conejos destetados provoca una diarrea severa con una alta tasa de mortalidad. La cepa RDEC-1 posee la adhesina fimbrial AF/R1 que le permite adherirse y colonizar el epitelio intestinal (8). Una vez que las bacterias están adheridas, se ponen en contacto directo la pared celular de la célula bacteriana con la membrana apical de los enterocitos, y unas proteínas de la pared celular codificadas por el gen EAE terminan dañando las vellosidades intestinales y eliminando los microvilli de los enterocitos. Precisamente por esta propiedad de unirse íntimamente a los enterocitos y barrer sus microvilli, los *E. coli* enteropatógenos que causan diarrea en conejos

también se conocen con el nombre de *attaching and effacing E.coli* (9,10,11,12).

Peeters et al. (13,14), tras realizar infecciones experimentales en conejos lactantes y destetados, llegaron a la conclusión de que existen dos tipos de *E.coli* enteropatógenos: unos que son capaces de provocar diarrea en conejos lactantes y otros que inducen enteritis en conejos destetados (Tabla 1). Los primeros colonizan todo el intestino delgado y el grueso, mientras que las cepas responsables de diarrea en animales destetados se multiplican únicamente en la parte distal del intestino delgado (íleon), en el ciego y colon. A pesar de este diferente tropismo por grupo de edad, ambos tipos de cepas enteropatógenas se comportaban como *attaching and effacing E.coli*, dañando las vellosidades intestinales y barriendo el borde coliado de los enterocitos. Los estudios de Peeters et al. (14), realizados con cepas de *E.coli* aisladas en Bélgica y Holanda, también pusieron de manifiesto que la mayor parte de los ECEP para conejos pertenecen a un reducido número de serotipos y que las cepas patógenas para conejos lactantes (O109:K:H2) presentaban diferentes serotipos que las aisladas de conejos destetados con diarrea (O15:K:H-, O20:K:H7, O103:K:H2, O128:K:H2, O132:K:H2 y O153:K:H7).

Tabla 1. Colibacilosis experimental con ECEP en gazapos lactantes y destetados.

<i>E.coli</i> aislados de	Nº de conejos con diarrea /total infectados oralmente ¹	
	lactantes 24 a 48 h	destetados 5 semanas
Conejos con diarrea		
Lactantes	19/26 (73%)	1/17 (6%)
Destetados	0/10	67/77 (87%)
Conejos sanos	0/15	0/9

Peeters y col, 1984

¹ A los conejos lactantes se les administraron $0,5 \times 10^6$ bacterias y a los destetados una dosis de 2×10^6

En 1985 Okerman y Devrise (15) desarrollaron un sistema de biotipado, basado en el patrón de fermentación con seis azúcares y el carácter móvil (H+) o inmóvil (H-), que ha resultado muy útil en el establecimiento de la enteropatógenidad de los *E.coli* aislados de gazapos. Posteriormente, el equipo de Peeters (16) biotipó los ECEP aislados en Bélgica y Holanda siguiendo el esquema desarrollado por Okerman y Devrise, comprobando que las cepas más patógenas eran las móviles de los biotipos 1+, 2+ y 8+, y las inmóviles del biotipo 3-

(Tabla 2). Además, comprobaron que existía una buena correlación entre los biotipos y los serotipos de las cepas patógenas, de modo que llegaron a la conclusión de que las cepas móviles del bioserotipo 1+ O109:K:H2 producían diarrea en conejos lactantes, que las cepas del bioserotipo 2+ O132:K:H2 provocaban una diarrea moderada en conejos destetados, y que las cepas de los bioserotipos 3- O15:K:H- y 8+ O103:K:H2 eran muy virulentas para conejos destetados. Por lo tanto, los estudios del grupo de Peeters dejaron claro cuáles eran los bioserotipos de los ECEP que causan diarrea en las granjas de cría de conejos en Bélgica y Holanda. En estos países predominan las cepas altamente virulentas del serotipo O15:K:H-, aunque también se aíslan con relativa frecuencia las de los serotipos O109:K:H2 y O132:K:H2. Sin embargo, las cepas altamente patógenas del serotipo O103:K:H2 son raramente aisladas.

Tabla 2. Biotipos de *E.coli* y enteropatógenidad detectados en Bélgica y Holanda

Biotipo	nº de cepas ensayadas	nº de cepas que provocaron lesiones en el epitelio intestinal en conejos de 5 semanas ¹
1+	25	17 (68%)
2+	38	22 (59%)
3-	17	15 (88%)
8+	9	9 (100%)
Otros	33	9 (27%)

Peeters y col, 1988

¹ Lesiones típicas de *attaching and effacing E.coli*. La dosis administrada oralmente fue de 2×10^6 bacterias.

Camguilhem y Milon (3), después de serotipar 575 cepas de *E.coli* aisladas de 175 conejos destetados con diarrea en 119 granjas diferentes de Francia, encontraron que más del 50% de las cepas pertenecían al serogrupo O103 (Tabla 3). Después de realizar el biotipado de las cepas aisladas en Francia comprobaron que casi todas las cepas que no fermentaban la ramnosa pertenecían al serogrupo O103 (70 de 74; 94%) y que las gran mayoría de las cepas del serogrupo O103 eran ramnosa negativas (70 de 72; 97%). Tras realizar infecciones experimentales en gazapos destetados de 5 semanas, Camguilhem y Milon (3) llegaron a la conclusión de que existían dos tipos de ECEP para conejos destetados: *E.coli* muy virulentos y *E.coli* moderadamente virulentos. Las cepas muy virulentas provocan una diarrea líquida severa, deshidratación, pérdida drástica de peso y muerte entre los 5 y 14 días después de la administración oral de las bacterias. Por su parte, las cepas moderadamente virulentas provocan diarreas leves, sin deshidratación, que se producen entre los 2 y 10 días después de la infección oral experimental. Estas



GRANJA CUNÍCOLA "martí agustí"

n.º registro G. 849-001

* conejos reproductores mejorados
en base a:

CONTROLES INDIVIDUALES
CONTROLES DE LÍNEAS
CONTROLES DE RAZAS

(AGP) razas puras: NEOZELANDÉS BLANCO y CALIFORNIANO

(GP) cruces seleccionados: líneas hembra (MP/MM) y macho (PP/PM)



sanidad
rusticidad
prolificidad
instinto maternal
viabilidad



sanidad
ardor sexual
crecimiento
conformación
rendimiento

PEDIDOS E INFORMACIÓN:

calle Notaría, 9
17133 ULLASTRET
(Girona)

972-75 77 71

Con el sistema más avanzado en Europa y EEUU... MEJOR SANIDAD Y MAYOR RENTABILIDAD

SUPERFLOKS

UN PRODUCTO MUY ABSORBENTE, SUAVE, ESPONJOSO E HIGIENICO, QUE SUBSTITUYE A LA PAJA Y OTROS, EN LA CAMA DEL NIDAL Y CON EL QUE PODRA OBTENER:

MAS GAZAPOS: Al disponer de una cama de nido superhigiénica **SUPERFLOKS** está envasada al vacío. Sin peligro de contagios.

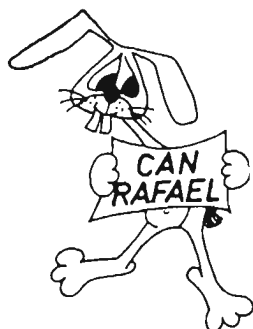
MAS SANOS: **SUPERFLOKS** no transmite infecciones.

No es punzante. Limpio de polvo, envasado muy higiénico ya que impide el contacto con insectos, ratas, ratones, gatos, etc.

MENOS COSTO: Por su capacidad de almacenamiento, manipulación y precio, la cama de nido **SUPERFLOKS** es un producto económico.

MENOS TRABAJO: Con un poder de absorción, **SUPERFLOKS** es, cinco veces superior al de la paja. Gran ahorro de reposición de camas durante la lactación.

PIDA MAS INFORMACION A :



CUNICULTURA FREIXER GRANJA CAN RAFEL

Ctra. de Vidrà, km. 5'500 - 08589 - STA. MARIA DE BESORA (Barcelona)
Tel. (93) 852 90 02 / 852 91 21 / 852 91 36 - Fax (93) 852 90 51

Tabla 3. Serogrupos de las cepas de *E.coli* aisladas en Francia de conejos destetados con diarrea.

Serogrupos	nº de cepas (n=575)
O2	17 (3%)
O15	1 (0,2%)
O68	23 (4%)
O85	8 (1%)
O103	308 (54%)
O128	19 (3%)
O132	33 (6%)
NT ^a	166 (29%)

Camguilhem y Milon, 1989

¹ No tipables con los 11 antisueros O empleados (O2, O8, O15, O18, O20, O49, O68, O85, O103, O128 y O132).

diarreas moderadas causaban únicamente un retardo transitorio del crecimiento y cursaban sin mortalidad. Como se puede ver en la Tabla 4, el 79% de las cepas muy virulentas aisladas en Francia pertenecían al serogrupo O103 y no fermentaban la ramnosa. En contraste, ninguna de las 6 cepas moderadamente virulentas y de las 14 no patógenas eran del serogrupo O103 y ramnosa negativas. A su vez, en la Tabla 5 se puede apreciar el grado de virulencia de las cepas O103 no fermentadoras de ramnosa. Resumiendo, los estudios de Camguilhem y Milon (3) pusieron de manifiesto que la mayor parte de las diarreas que sufrían los gazapos destetados en las granjas francesas eran producidas por ECEP altamente virulentos que pertenecían al serogrupo O103 y no fermentaban el azúcar ramnosa en el laboratorio.

Tabla 4. ECEP del bioseritipo O103 ramnosa (-) y virulencia.

Cepas	nº de <i>E.coli</i> O103 ramnosa (-)/ Nº total de cepas ensayadas
muy virulentas	15/19 (79%)
moderadamente virulentas	0/6
no virulentas	0/14

Camguilhem y Milon, 1989.

Etiopatogenia de la colibacilosis en España

Seguro que el lector, ahora que ya sabe cuál es la problemática de las colibacilosis en Francia, Bélgica y Holanda, se está preguntando: ¿qué pasa en las granjas

españolas?, ¿los ECEP que causan diarreas en España se parecen a los aislados en Francia o a los que se aíslan en Bélgica y Holanda?, ¿son altamente virulentos o sólo moderadamente virulentos?, ¿presentan muchas resistencias a los antibióticos o son susceptibles a las drogas más empleadas en medicina veterinaria?, ¿es factible el desarrollo de una vacuna efectiva contra las colibacilosis que afectan a las granjas de cunicultura de nuestro país?.

Tabla 5. Enteropatogenicidad de ECEP O103 ramnosa (-) aisladas en Francia.

Cepas	nº de conejos afectados/ nº total inoculados ¹	
	Diarrea	Muerte
O103 Ramnosa (-)	39/44 (89%)	33/44 (75%)
Otros serogrupos casi todas Ramnosa (+)	20/73 (37%)	10/73 (14%)

Camguilhem y Milon, 1989

¹ Experimentos realizados en conejos destetados de 5 semanas. La dosis administrada oralmente fue de 8×10^9 bacterias.

Nosotros hemos realizado dos estudios sobre los ECEP que causan diarreas en España. El primer estudio epidemiológico lo realizamos en colaboración con J. Duchá y L. Rioja del Departamento de Microbiología e Inmunología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza (4). En dicho estudio caracterizamos un total de 110 cepas aisladas de 78 conejos con diarrea y 25 sanos de 50 explotaciones localizadas en las provincias de Zaragoza y Teruel. El muestreo fue realizado entre los años 1988 y 1989, y aunque la mayor parte de las cepas procedían de conejos destetados, también se muestrearon gazapos lactantes. Como se puede ver en la Tabla 6, el 34% de las cepas aisladas de conejos con diarrea pertenecieron al serogrupo O103. Otros serogrupos frecuentemente aislados fueron el O2, O26, O49, O92 y el O128. Estos seis serogrupos se detectaron en el 81% (67/83) de las cepas aisladas de conejos con diarrea y en el 26% (7/27) de las aisladas de conejos sanos; siendo, por lo tanto, las diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,001$). El segundo estudio, realizado en Galicia, también observamos que casi la mitad de las cepas aisladas de gazapos con diarrea pertenecían al serogrupo O103 (Tabla 7) (datos no publicados). Tanto las cepas del serogrupo O103 aisladas en Galicia como las obtenidas en Zaragoza y Teruel, no fermentaban la ramnosa y pertenecían al serotipo altamente virulento O103:K:H2. No es sorprendente que las cepas que causan diarreas en España y Francia posean las mismas características ya que, según nuestras noticias, en los últimos años en España se ha procedido a realizar una importación masiva de hembras reproductoras procedentes del país Galo.

Tabla 6. Serogrupos de los *E.coli* aislados de gazapos con diarrea y sanos en granjas de Zaragoza y Teruel (4).

Serogrupo	nº de cepas de <i>E.coli</i>	
	Diarrea (n=83)	Sanos (n=27)
O2	5 (6%)	1 (4%)
O26	10 (12%)	1 (4%)
O49	7 (8%)	0 (0%)
O92	11 (13%)	1 (4%)
O103	28 (34%)	3 (11%)
O128	6 (7%)	1 (4%)
Otros ¹	16 (19%)	20 (74%)

¹ Representados por menos de cuatro cepas.

Nosotros hemos ensayado las cepas aisladas de conejos con diarrea en Zaragoza, Teruel y Galicia, y hemos comprobado que la gran mayoría de ellas no producen enterotoxinas (LT y STa), verotoxinas (VT1, VT2 y VT2v), factores necrosantes citotóxicos (CNF1 y CNF2) ni hemolisinas (Hly y EntHly) (4, datos no publicados).

Tabla 7. Serogrupos de los *E.coli* aislados de conejos con diarrea en Galicia.

Serogrupo	nº de cepas (n=103)
O2	3
O6	3
O8	4
O74	3
O92	3
O103	47 (46%)
O128	7
O159	4
Otros ¹	29

¹ Representados por menos de tres cepas.

En lo que respecta a las resistencias a antibióticos, nuestros resultados indican que un porcentaje elevado de los ECEP son resistentes a la mayoría de los antibióticos más utilizados en clínica veterinaria en nuestro país (Tabla 8). Además, nuestras investigaciones muestran que las cepas altamente virulentas del serogrupo O103 no fermentadoras de la ramnosa presentan más resistencias a los antibióticos que las cepas menos virulentas de otros serogrupos (Datos no publicados). Este resultado es muy interesante y explica el por qué mientras las cepas poco virulentas causan problemas que se pueden solucionar mejorando las medidas higiénicas y con el tratamiento antibiótico, las cepas altamente virulentas provocan diarreas difícilmente controlables con dichas medidas, siendo en ocasiones nece-

sario el sacrificio y reemplazado de los animales reproductores portadores.

Tabla 8. Resistencia a antibióticos en cepas de *E.coli* aisladas de conejos con diarrea en España.

Antibióticos ¹	nº de cepas resistentes	
	Zaragoza Teruel (n=83)	Galicia (n=95)
Cefalotina	11 (13%)	7 (7%)
Estreptomicina	50 (60%)	29 (31%)
Neomicina	18 (22%)	16 (17%)
Kanamicina	18 (22%)	20 (21%)
Tetraciclina	40 (48%)	50 (53%)
Cloranfenicol	23 (28%)	5 (5%)
Sulfadiacina	77 (93%)	65 (68%)
Trimetoprim	11 (13%)	20 (21%)
Cotrimoxazol	11 (13%)	20 (21%)
Nitrofurantoína	44 (53%)	30 (32%)

¹ Solamente se detectaron 2 (1%) cepas resistentes a la ampicilina, piperacilina, mezlocilina y amikacina; y 1 (0,6%) resistente a la tobramicina y a la gentamicina. Ninguna cepa fue resistente a la amoxicilina/ácido clavulámico, cefoxitina, cefotaxima, colistina, polimixina B, ácido nalidíxico, ácido pipemídico y norfloxacina.

Perspectivas de la vacunación contra *E. coli* en conejos

Para terminar queremos exponer algunos aspectos relacionados con el desarrollo de vacunas contra las colibacilosis en conejos. La mayor parte de los estudios al respecto fueron realizados por el equipo de Milon (17,18), quienes ensayaron varios protocolos de vacunación, todos ellos pensados para proteger a los gazapos contra las diarreas causadas por los *E.coli* no fermentadores de ramnosa del serogrupo O103. De sus trabajos se puede concluir que:

(a) la vacunación de los conejos recién destetados por ruta parenteral no protege adecuadamente frente a las infecciones por ECEP O103 ramnosa negativos;

(b) la vacunación oral de las hembras reproductoras induce una respuesta local, con la producción de IgA secretorias en la leche. No obstante, este tipo de vacunación no protege a los animales después del destete;

(c) los gazapos destetados se pueden proteger inmunizándolos oralmente el día siguiente al destete, con vacunas elaboradas con bacterias virulentas muertas con formalina o con bacterias atenuadas vivas;

(d) las vacunas que contienen bacterias virulentas muertas tienen bajo poder inmonogénico y, por ello, es necesario emplear dosis elevadas (4×10^9 bacterias) y realizar al menos cuatro administraciones en días consecutivos;

(e) las vacunas con bacterias vivas tienen la ventaja de que requieren una sola dosis con pocas bacterias (2×10^4).

Conclusiones del estudio

De todo lo expuesto anteriormente pueden extraerse las siguientes conclusiones:

(a) los ECEP causan cerca del 50% de las diarreas que se producen en las granjas de cría de conejos, ocasionando importantes pérdidas económicas;

(b) los ECEP colonizan el epitelio intestinal gracias a unas adhesinas plasmídicas (pilus AF/R1 en las cepas del serotipo O15:K:-H- y proteína 32 Kd en las cepas del serotipo O103:K:-H2) que les permiten fijarse a los receptores de los enterocitos. Posteriormente unas proteínas codificadas en el gen EAE provocan la diarrea dañando los villi y eliminando el microvilli de los enterocitos;

(c) existe un tropismo por grupo de edad, ya que las cepas que causan diarrea en gazapos lactantes no son enteropatógenas para conejos destetados, y viceversa;

(d) los ECEP que causan diarrea en conejos lactantes pertenecen al serotipo O109:K:-H2, mientras que los asociados con la diarrea potdestete se engloban en los serotipos O15:K:-H-, O20:K:-H7, O103:K:-H2, O128:K:-H2, O132:K:-H2 y O153:K:-H7;

(e) las cepas que causan diarrea en conejos se pueden dividir, según su grado de patogenicidad, en

poco virulentas y muy virulentas. Las colibacilosis provocadas por las cepas muy virulentas son difíciles de controlar, ya que el tratamiento con antibióticos no es satisfactorio en muchos casos;

(f) las cepas patógenas altamente virulentas que provocan colibacilosis en España pertenecen al serotipo O103:K:-H2, no fermentan la ramnosa y suelen ser resistentes a los antibióticos más ampliamente empleados en medicina veterinaria;

(g) es posible desarrollar una vacuna eficaz para solucionar el problema en un futuro muy cercano. Los experimentos del equipo de Milon indican que la administración oral de bacterias vivas atenuadas puede ser un método válido para proteger a los conejos destetados.

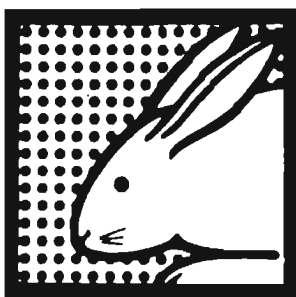
Agradecimientos

Nuestras investigaciones se han financiado con fondos de la Xunta de Galicia (XUGA 84301188) y de la CICYT (AGF92-0570). M. Blanco y J.E. Blanco agradecen a la DGICYT del Ministerio de Educación y Ciencia las becas de FPI que han disfrutado durante la realización de las investigaciones. En este estudio también han participado los técnicos de laboratorio Cristina Prado, Inés Ferreiro y M^a Luisa López.

BIBLIOGRAFÍA

- Percy D.H., Muckle C.A., Hampson R.J., Brash M.L. (1993) *Can Vet J* 34:95-102.
- Peeters J.E., Pohl P., Charlier G. (1984) *Ann Rech Vet* 15:335-340.
- Camguilhem R., Milon A. (1989) *J Clin Microbiol* 27:743-747.
- Blanco J.E., Blanco M., Blanco J., Rioja L., Ducha J. (1993) *Vet Microbiol* (En prensa).
- Prohászka L., Baron F. (1981) *Zbl Vet Med B* 28:102-110.
- Varga J., Pesti L. (1982) *Zbl Vet Med B* 29:145-152.
- Cantey J.R., Blake R.K. (1977) *J Infect Dis* 135:454-462.
- Wolf M.K., Andrews G.P., Fritz D.L., Sjogren R.W., Boedeker E.C. (1988) *Infect Immun* 56:1846-1857.
- Peeters J.E., Chalié G.J., Raeymaekers R. (1985) *Vet Pathol* 22:54-59.
- Okerman L. (1987) *Vet Microbiol* 14:33-46.
- Licois D., Reynaud A., Federighi M., Gaillard-Marinie B., Guillot J.F., Joly B. (1991) *Infect Immun* 59:3796-3800.
- Pohl P.H., Peeters J.E., Jacquemin E.R., Lintermans P.F., Mainil J.G. (1993) *Infect Immun* 61:2203-2206.
- Peeters J.E., Charlier G.J., Halen P.H. (1984) *Infect Immun* 46:690-696.
- Peeters J.E., Pohl P., Okerman L., Devrise L.A. (1984) *J Clin Microbiol* 20:34-39.
- Okerman L., Devrise L.A. (1985) *J Clin Microbiol* 22:955-958.
- Peeters J.E., Geeroms R., rskov F. (1988) *Infect Immun* 56:1442-1448.
- Camguilhem R., Milon A. (1990) *Vet Microbiol* 21:353-362.
- Milon A., Esslinger J., Camguilhem R. (1992) *Infect Immun* 60:2702-2709.

Flavomycin®



mejora el rendimiento en conejos

Solicite información a: Hoechst-Roussel Veterinaria A.I.E.

División Aditivos

Travessera de Gràcia, 47-49

08021 Barcelona Tel. (93) 419 8111

Hoechst