

Artículo original

## Efecto del tratamiento con florfenicol en el control de la enfermedad respiratoria bovina en engorde a corral

Walter R. Galvan, Guido J. Arriaga, Nicolás Streitenberger, María F. Landoni, Luis E. Fazzio  
Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Calle 60 y 118. cc 296 (1900)  
La Plata. Buenos Aires. Argentina.

e-mail: fazzio@fcv.unlp.edu.ar

(Recibido 18 de abril 2019; aceptado 18 de julio 2019)

### RESUMEN

El objetivo del presente ensayo fue evaluar la eficacia del tratamiento metafiláctico con dosis únicas de florfenicol (20 y 40 mg/kg vía subcutánea) frente a la enfermedad respiratoria en terneros en engorde a corral. Se incluyeron 1.297 terneros, machos y hembras, con peso promedio de 110 kg, divididos en 5 corrales. Los animales fueron asignados, al azar, en tres grupos; florfenicol 20 mg/kg (FLO<sub>20</sub>), florfenicol 40 mg/kg (FLO<sub>40</sub>) mientras que el tercer grupo, control, no recibió tratamiento (CTL). Se registró el peso individual de cada uno de los grupos en estudio (n=30 por grupo) los días 0, 21 y 50 del ensayo. El diseño fue en bloque (corral) y el animal fue considerado la unidad experimental. El porcentaje de animales enfermos fue de 10,83; 3,48 y 2,31 para los grupos CTL, FLO<sub>20</sub> y FLO<sub>40</sub>, respectivamente. Además, se observó en los primeros 21 días del ensayo, una mayor ganancia diaria de peso ( $p < 0,001$ ) en los grupos FLO<sub>20</sub> y FLO<sub>40</sub>. El tratamiento metafiláctico con FLO disminuyó la morbilidad por enfermedad respiratoria y mejoró la ganancia diaria de peso. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos FLO<sub>20</sub> y FLO<sub>40</sub> en la ganancia diaria, incidencia de enfermedad respiratoria, porcentaje de retratamientos, ni mortalidad.

**Palabras clave:** antibióticos, terneros, ganancia diaria de peso

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad respiratoria bovina (ERB) es la principal causa de enfermedad, muerte y pérdidas productivas en sistemas intensivos de engorde a corral<sup>1,2</sup>. Al momento de ingreso al engorde, confluyen múltiples factores que favorecen la aparición de la enfermedad entre los que se pueden mencionar, viajes prolongados, cambios de alimentación, mezcla de lotes y reorganización jerárquica dentro del corral<sup>3,4</sup>.

Los microorganismos involucrados en los cuadros de ERB incluyen virus y bacterias; dentro de estas últimas *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis* son las más comúnmente aisladas y, en consecuencia, "blanco" del tratamiento antimicrobiano<sup>5-7</sup>.

Florfenicol (FLO) es un antibiótico de amplio espectro, derivado del cloranfenicol, con actividad frente a bacterias Gram (+), Gram (-), micoplasmas y chlamydias<sup>8</sup>. Es más potente que

### ABSTRACT

#### **Effects of treatment with florfenicol in the control of bovine respiratory disease in feed-lots**

The aim of this study was to evaluate the efficacy of metaphylactic treatment with single doses of florfenicol (20 and 40 mg/kg subcutaneously), against respiratory disease in feedlot calves. A total of 1297 male and female calves with an average weight of 110 kg were placed in five pens. They were randomly assigned to three groups: one group treated with florfenicol SC 20mg/kg (FLO<sub>20</sub>), a group treated with florfenicol SC 40 mg/kg (FLO<sub>40</sub>) and the control group (CTL) received no treatment. Individual weight was obtained in each group (n=30) on days 0, 21 and 50 of the trial. A complete randomized block (pen) design was used and the animal was considered the experimental unit. The percentage of ill animals was 10.83, 3.48 and 2.33 for the CTL, FLO<sub>20</sub> and FLO<sub>40</sub> groups, respectively. Moreover, a higher daily weight gain was observed in the FLO<sub>20</sub> and FLO<sub>40</sub> groups within the first 21 days of the trial ( $p < 0,001$ ). Metaphylactic treatment with FLO reduced morbidity due to respiratory disease and improved daily weight gain. No statistically significant differences were found between FLO<sub>20</sub> and FLO<sub>40</sub> groups regarding daily weight gain, respiratory bovine disease incidence, retreatment or mortality.

**Keywords:** antibiotic, calves, daily weight gain

cloranfenicol y tianfenicol, y se comporta como bactericida frente a ciertos patógenos, entre ellos, los asociados a ERB<sup>9,10</sup>.

Florfenicol ha demostrado ser eficaz *in vivo* e *in vitro* frente a *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni* y *M. bovis*<sup>10,11</sup>. Si bien estudios *in vitro* reportan su eficacia frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi* y *Shigella dysenteriae*, las concentraciones inhibitorias mínimas para estos patógenos son 2 a 10 veces mayores que las reportadas para *M. haemolytica*, *P. multocida* o *H. somni*<sup>12,13</sup>.

Florfenicol es ampliamente utilizado como tratamiento metafiláctico en engorde a corral<sup>11</sup>. Sin embargo, existen divergencias entre los autores sobre cuál es la dosis y el esquema de administración de máxima eficacia. En este sentido se han utilizado monodosis de 20 mg/kg de peso vivo<sup>14</sup>, de 40 mg/kg<sup>15-17</sup> y esquemas de dos dosis de 20mg/kg con intervalo de 48 h<sup>18</sup>.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia del

tratamiento metafiláctico con dosis únicas de FLO de 20 y 40 mg/kg por vía subcutánea en terneros con alto riesgo de padecer ERB. La hipótesis de trabajo es que el tratamiento metafiláctico reduce el riesgo de ERB y modifica la ganancia diaria de peso (GDP) al inicio del engorde de manera dosis dependiente, siendo el tratamiento monodosis de 40 mg/kg el más eficaz.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los procedimientos realizados en el presente ensayo fueron aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Universidad Nacional de La Plata. Registrado en el Protocolo para el Uso de Animales de Investigación Científica (Protocolo de identificación interna N° 56-5-16P - apartado enfermedad respiratoria-).

### Establecimiento

El presente ensayo se realizó entre los meses de agosto y septiembre en un establecimiento de engorde a corral comercial con capacidad para 11.000 animales ubicado en la localidad de Marcos Paz (34°08'S, 58°08'W), provincia de Buenos Aires, Argentina.

### Animales, manejo y plan sanitario

Se utilizaron 1.297 terneros (machos y hembras) de razas británicas (Hereford y A. Angus) y sintéticas (Bradford y Brangus). Todos los animales fueron adquiridos en mercados de concentración con pesos que variaron entre los 100 y 130 kg. Al momento de la llegada los animales fueron alojados en

corrales de recepción, donde se les suministró rollo de pastura de muy buena calidad y agua apta para consumo. Durante las primeras 72 h se verificó la presencia de signos de ERB, donde el lote arribado se consideró "de riesgo" cuando al menos un 5% de los animales presentaba signos de depresión, mal estado general, descarga nasal, presencia de secreciones oculares y tos<sup>19</sup>, condición necesaria para incorporarlo al ensayo. Cumplidas las horas de descanso y rehidratación, los animales fueron identificados con caravanas numeradas. El esquema sanitario incluyó una dosis de vacuna polivalente clostridial y desparasitación (ricobendazole 10%).

### Diseño y formación de grupos

Se utilizó un diseño completamente aleatorio en bloque en el que se consideró al animal como la unidad experimental y al corral como criterio de bloque. Los animales fueron divididos al azar en tres grupos. Uno de los grupos recibió tratamiento con florfenicol (Floroxin® Biogénesis-Bagó) a la dosis de 20 mg/kg por vía subcutánea (FLO<sub>20</sub>), otro florfenicol (Floroxin® Biogénesis-Bagó) a la dosis de 40 mg/kg por la misma vía (FLO<sub>40</sub>), y el restante no recibió tratamiento, grupo control (CTL). Los animales fueron separados por sexo y permanecieron en 5 corrales (2 de hembras y 3 de machos) hasta culminar el ensayo (50 días). Cada corral alojó 260 (± 45) terneros con 87 (±16), 86 (± 15) y 86 (±14) animales para los grupos CTL, FLO<sub>20</sub> y FLO<sub>40</sub>, respectivamente (Tabla 1). De cada corral incluido en el estudio, se registró el peso individual en 30 animales por grupo (30 CTL, 30 FLO<sub>20</sub> y 30 FLO<sub>40</sub>) a primera hora de la mañana, previo a la entrega del alimento, los días 0, 21 (±2) y 50 (±3) del estudio. No se permitió el ingreso ni la salida de animales de los corrales asignados.

**Tabla 1:** Resumen de las características de los animales experimentales incluidos en el estudio

	corral 1	corral 2	corral 3	corral 4	corral 5
<b>n</b>	210	316	289	263	219
<b>Raza</b>	Hereford	Bradford	Bradford/ Brangus	Bradford/ Brangus	A. Angus
<b>Sexo</b>	hembra	macho	macho	hembra	macho
<b>Peso inicial (Kg)</b>	118	120	131	110	100
<b>Procedencia</b>	1ro de Mayo (Entre Ríos)	La Salada (Corrientes)	Esquina (Corrientes)	Esquina (Corrientes)	Guatrache (La Pampa)

Los corrales eran observados dos veces al día (mañana y tarde) por profesionales veterinarios y personal entrenado en el diagnóstico de ERB. El estado clínico de los animales se clasificó según Hanzlicek<sup>20</sup> en cuatro grados: 1 (sin signos), 2 (signos leves), 3 (signos moderados) y 4 (signos graves). Los signos clínicos evaluados fueron apariencia general y actitud, presencia de secreción por ollares, presencia de secreciones oculares, indiferencia al medio, renuencia al movimiento, posición ortopneica y decúbito permanente. Los animales que mostraban signos clínicos de enfermedad respiratoria, fueron llevados a la manga donde se registró además la temperatura corporal rectal, considerándose hipertermia cuando superaba los 39,5°C. Los animales que alcanzaron el grado 3 (moderado) de ERB fueron tratados de forma terapéutica con tilmicosina (Micotil® 300 mg/ml Elanco Animal Health) SC, a la dosis de 10mg/kg en combinación con meloxicam (Metacam® 20% Boering Ingelheim) a la dosis de 0.5 mg/kg y devueltos al corral de engorde con sus compañeros de lote. A los animales que murieron durante el ensayo, se les realizó la necropsia completa y se tomaron muestras, según criterio del profesional actuante, para análisis complementarios

(histopatología, bacteriología, parasitología, virología, análisis clínicos etc.). Los animales que presentaron signos clínicos y/o que resultaron muertos por otra afección diferente a ERB (timpanismo, úlcera de abomaso, afecciones podales, etc.) fueron retirados del ensayo y excluidos del análisis estadístico.

### Análisis Estadístico

El riesgo de enfermedad se evaluó con un modelo de regresión logística mixta con una distribución binomial y enlace logit (SAS 9.1). El modelo incluyó el efecto aleatorio del animal, del corral, y el efecto fijo del tratamiento (CTL vs. FLO<sub>20</sub> vs. FLO<sub>40</sub>), sexo (hembra vs. macho) y las respectivas interacciones.

La variable peso se analizó como medidas repetidas en el tiempo y la separación de medias mediante opción SLICE (SAS 9.1). El modelo incluyó el efecto aleatorio del animal, corral y los efectos fijos del tiempo (0 vs. 21 vs. 50), tratamiento (CTL vs. FLO<sub>20</sub> vs. FLO<sub>40</sub>), sexo (hembra vs. macho) y las respectivas interacciones.

El intervalo de tiempo entre el tratamiento metafiláctico (72 h posteriores al arribo) y tratamiento terapéutico (detección de

animal enfermo) se estimó con el método de Kaplan-Meier y la diferencia entre grupos mediante el procedimiento log rank (SPSS 21).

## RESULTADOS

No se observó comportamiento inusual en los animales tratados, ni signos de toxicidad inducidos por el tratamiento con FLO.

En el análisis de riesgo de enfermedad, el sexo no fue estadísticamente significativo, por lo cual fue removido del modelo experimental. El porcentaje de animales enfermos fue

10,83; 3,48 y 2,31 para los CTL, FLO<sub>20</sub> y FLO<sub>40</sub>, respectivamente. De modo que los animales en el grupo CTL tuvieron un riesgo de enfermarse 3,39 (1/0,295) y 5,18 (1/0,193) veces mayor que los FLO<sub>20</sub> y los FLO<sub>40</sub>, respectivamente (Tabla 2).

En el análisis de peso, el sexo y corral no fueron estadísticamente significativos, por lo cual fueron removidos del modelo experimental. La GDP en los primeros 21 días fue significativamente mayor en los grupos tratados que en control ( $p < 0,001$ ; Tabla 3). El tiempo transcurrido (mediana) desde la administración del tratamiento metafiláctico hasta la aparición de la enfermedad (tratamiento terapéutico) fue de 8, 11 y 11 días para los grupos CTL, FLO<sub>20</sub> y FLO<sub>40</sub> respectivamente

**Tabla 2:** Efecto del tratamiento metafiláctico con florfenicol sobre el riesgo de enfermedad respiratoria bovina en animales de engorde a corral (n=1297)

	Incidencia		Enfermedad respiratoria bovina		
	%	N	RP <sup>a</sup>	IC 95% <sup>b</sup>	P
CTL <sup>c</sup>	10.83	47/434	Referente		<0.001
FLO <sub>20</sub> <sup>d</sup>	3.48	15/431	0.295	0.162-0.537	
FLO <sub>40</sub> <sup>e</sup>	2.31	10/432	0.193	0.096-0.388	

<sup>a</sup>RP: razón de probabilidad (odds ratio)

<sup>b</sup>IC 95%: intervalo de confianza del 95%

<sup>c</sup>CTL: grupo control sin tratamiento

<sup>d</sup>FLO<sub>20</sub>: grupo tratado con una dosis única de Florfenicol (20 mg/kg), vía subcutánea

<sup>e</sup>FLO<sub>40</sub>: grupo tratado con una dosis única de Florfenicol (40 mg/kg), vía subcutánea

**Tabla 3:** Efecto del tratamiento metafiláctico con florfenicol en el peso de los animales en engorde a corral (n=450)

	CTL <sup>c</sup>	FLO <sub>20</sub> <sup>d</sup>	FLO <sub>40</sub> <sup>e</sup>	EE	Valor de P
Peso*	112	113	113	1.3	0.64
GDP <sub>p1</sub>	0.44 <sup>X</sup>	0.69 <sup>Y</sup>	0.68 <sup>Y</sup>	0.21	<0.001
GDP <sub>2</sub>	1.02	1.01	1.02	0.24	0.48
GDP <sub>t</sub>	0.72	0.85	0.84	0.15	0.059

<sup>c</sup>CTL: grupo control sin tratamiento

<sup>d</sup>FLO<sub>20</sub>: grupo tratado con una dosis única de Florfenicol (20 mg/kg), vía subcutánea

<sup>e</sup>FLO<sub>40</sub>: grupo tratado con una dosis única de Florfenicol (40 mg/kg), vía subcutánea

EE = error estándar de la media (máximo valor reportado)

\* Peso corporal al momento de comenzar el ensayo en kilogramos

GDP<sub>1</sub> = ganancia diaria de peso desde el día 0 a 21 en kilogramos

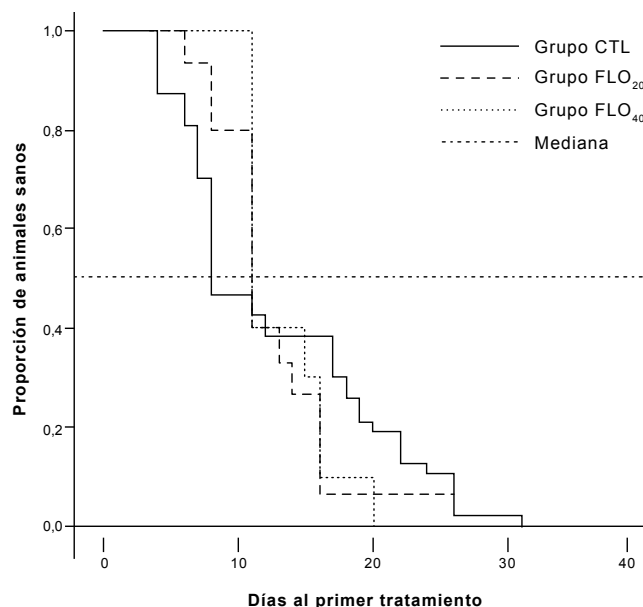
GDP<sub>2</sub> = ganancia diaria de peso desde el día 21 a 50 en kilogramos

GDP<sub>t</sub> = promedio de la ganancia diaria de peso durante el estudio (día 0 a 50)

( $p=0,935$ ; Figura 1). El porcentaje de retratamientos fue similar en los tres grupos, 10,6% (5/47), 13,3% (2/15) y 10% (1/10) para los grupos CTL, FLO<sub>20</sub> y FLO<sub>40</sub> respectivamente ( $p=0,41$ ).

Las muertes registradas durante el desarrollo del presente estudio (2 animales en el grupo CTL cuyo diagnóstico de muerte fue bronconeumonía fibrinosa; 1 en el grupo FLO<sub>20</sub> por bronconeumonía fibrinosa y 2 en el grupo FLO<sub>40</sub>, uno

por enteritis hemorrágica severa subaguda -coccidiosis- con lesiones de bronconeumonía supurativa, y el restante por bronconeumonía fibrinosa), no mostraron diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,87$ ). Todos los animales que murieron durante el ensayo se encontraban tratados en forma terapéutica por presencia de signos de ERB, no observándose desarrollo en la marcha bacteriológica.



**Figura 1.** Efecto del tratamiento metafiláctico con florfenicol en el intervalo de tiempo (días) desde la llegada al establecimiento y el diagnóstico de enfermedad respiratoria bovina.

## DISCUSIÓN

El mayor porcentaje de ERB en establecimientos de engorde a corral en Argentina se presenta en animales recientemente ingresados<sup>21-24</sup>. En ese momento, confluyen diferentes factores estresantes que favorecen la aparición de la enfermedad<sup>18,25</sup>. Los resultados obtenidos demuestran que el tratamiento con FLO, independientemente de la dosis aplicada, disminuye de manera significativa el riesgo de padecer ERB en la etapa de iniciación del engorde.

El período de tiempo desde la administración de tratamiento metafiláctico hasta la identificación de animales enfermos no se vio afectado por el tratamiento aplicado; la mediana de los animales pertenecientes al grupo CTL que se enfermaron fue el día 8, mientras que en los grupos FLO<sub>20</sub> y FLO<sub>40</sub> el día 11. En un ensayo en el que se utilizó similar diseño, categoría animal y oxitetraciclina como antimicrobiano, se observó un retraso estadísticamente significativo (7 días) en la aparición de ERB en el grupo tratado<sup>26</sup>. Una posible explicación a las diferencias encontradas entre estos ensayos podría ser la diferente vida media de los antimicrobianos utilizados, ya que este parámetro farmacocinético para oxitetraciclina de larga acción es casi cuatro veces mayor que el reportado para FLO (98,5 h y 27 h respectivamente)<sup>9,27</sup>. Considerando que ambos antibióticos poseen una cinética de muerte bacteriana del tipo concentración dependiente, la mayor duración de niveles sanguíneos de oxitetraciclina se reflejaría en una protección más prolongada y, por lo tanto, un retraso en la aparición de ERB en el grupo tratado en comparación con el grupo control.

Con relación a la GDP, en los animales tratados metafilácticamente (FLO<sub>20</sub> y FLO<sub>40</sub>) se observaron diferencias frente al grupo CTL en los primeros 21 días. Una posible explicación podría ser la mayor proporción de animales enfermos en el grupo CTL los cuales, consumen menor cantidad de alimento<sup>28,29</sup>. De hecho, se reportan diferencias significativas en el tiempo y frecuencia diaria de alimentación entre animales clínicamente sanos y enfermos de ERB<sup>18</sup>. Se cita además, que aún consumiendo la misma cantidad de alimento, los animales enfermos derivan un mayor porcentaje de la energía incorporada para la defensa frente a los microorganismos patógenos<sup>30,31</sup>.

El tratamiento metafiláctico con FLO disminuyó la incidencia de morbilidad por ERB y mejoró la GDP en los primeros 21 días en comparación con el CTL. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos FLO<sub>20</sub> y FLO<sub>40</sub> en la GDP, incidencia de ERB, porcentaje de retratamientos ni mortalidad.

## Agradecimientos

Trabajo realizado en el marco del Programa de Incentivos a Docentes Investigadores, 11/V257, U.N.L.P.

## Conflictos de interés

Todos los autores declaran que no existe conflicto de intereses, incluyendo las relaciones financieras, personales o de otro tipo con otras personas u organizaciones que pudieran influir de manera inapropiada en el trabajo.

## REFERENCIAS

- Mintert, J. Beef feedlot industry. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2003;19:387–395.
- Forbes AB, Ramage C, Sales J, Baggott D, Donachie W. Determination of the duration of antibacterial efficacy following administration of Gamithromycin using a bovine *Mannheimia haemolytica* challenge model. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 831–835.
- Cusack PM, Mc Meniman N, Lean IJ. The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots. *Aust Vet J* 2003; 81:480-487.
- Catry B, Duchateau L, Van De Ven J, Laevens H, Opsomer G, Haesebrouck F y col. Efficacy of metaphylactic florfenicol therapy during natural outbreaks of bovine respiratory disease. *J Vet Pharmacol Therap* 2008; 31:479–487.
- Dabo SM, Taylor JD, Confer AW. *Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev* 2007; 8:129-150.
- Rice JA, Carrasco-Medina L, Hodgins DC, Shewen PE. *Mannheimia haemolytica* and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev* 2007; 8(2):117-128.
- Panceira R, Confer AW. Pathogenesis and pathology of bovine pneumonia. *Vet Clin North America Food Anim Pract*. 2010; 26:191-214.
- Papich M, Riviere J. Chloramphenicol and derivatives, macrolides, lincosamides and miscellaneous antimicrobials. En: Riviere JE, Papich MG (editores) *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 8<sup>th</sup> ed. Iowa, John Wiley & Sons, 2013, pg. 945-954.
- Papich MG. Florfenicol. En: Papich MG (editor). *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2016, pg. 327-329.
- Lobell RD, Varma KJ, Johnson JC, Sams RA, Gerken DF, Ashcraft SM. Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular doses to cattle. *J. Vet Pharmacol Therap* 1994; 17:253-258.
- Francoz D, Fortin M, Fecteau G, Messier SE. Determination of *Mycoplasma bovis* susceptibilities against six antimicrobial agents using the E test method. *Vet Microbiol*. 2005; 105:57-64.
- Marshall SA, Jones RN, Wanger A, Washington JA. Dorn GV, Leber AL y col. Proposed MIC quality control guidelines for National Committee for Clinical Laboratory Standards susceptibility tests using seven veterinary antimicrobial agents: ceftiofur, enrofloxacin, florfenicol, penicillin G-novobiocin, pirlimycin, premafloxacin, and spectinomycin. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2027–2029.
- Illambas J, Potter T, Sidhu P, Rycroft AN, Cheng Z, Lees P. Pharmacodynamics of florfenicol for calf pneumonia pathogens. *Vet Rec*. 2013; 30:343-345.
- Hoar BR, Jelinski MD, Ribble CS, Janzen ED, Johnson JC. A comparison of the clinical field efficacy and safety of florfenicol and tilmicosin for the treatment of undifferentiated bovine respiratory disease of cattle in western Canada. *Can Vet J* 1998; 39:161-166.
- González-Martín JV, Cerviño EL, López M, Pérez Villalobos N, López-Guerrero V, Astiz S. Reducing antibiotic use: selective metaphylaxis with florfenicol in commercial feedlots. *Livest Sci* 2011; 141:173–181.
- Thiry J, González-Martín JV, Elvira L, Pagot E, Voisin F, Lequeux G y col. Treatment of naturally occurring bovine respiratory disease in juvenile calves with a single administration of a florfenicol plus flunixin meglumine formulation. *Vet Rec* 2014; 174:430-431.
- Frank GH, Briggs RE, Duff GC, Loan RW, Purdy CW. Effects

- of vaccination prior to transit and administration of florfenicol at time of arrival in a feedlot on the health of transported calves and detection of *Mannheimia haemolytica* in nasal secretions. Am J Vet Res 2002; 63:251-256.
- 18- Daniels TK, Bowman JGP, Sowell BF, Branine ME, Hubbert ME. Effects of metaphylactic antibiotics on behavior of feedlot calves. Profess Anim Scientist 2000; 16: 247-253.
  - 19- Booker CW, Abutarbush SM, Schunicht OC, Jim GK, Perrett T, Wildman BK y col. Evaluation of the efficacy of tulathromycin as a metaphylactic antimicrobial in feedlot calves. Vet Ther 2007; 8:183-200.
  - 20- Hanzlicek GA. Epidemiology, diagnosis, and prevention of bovine respiratory disease complex. Mississippi State University. Doctoral Thesis 2010.
  - 21- Costa EF, Giuliodori MJ, Dezillio M, Romero JR. Mortalidad en un feedlot de La Plata (Buenos Aires, Argentina): causas, distribución mensual e impacto económico. Analecta Vet 2003; 23:13-19.
  - 22- Galvan WR, Yacachury N, Streitenberger N, Quiroga A, Fazzio LE. Lesiones anatomopatológicas de bovinos en engorde a corral de un establecimiento en la Provincia de Buenos Aires. Rev Colegio Vet Pcia Bs As 2014; 58: 54 -59.
  - 23- Fazzio LE, Landoni MF. Estudio comparativo de la eficacia de oxitretaciclina a la dosis de 40 mg/kg y tilmicosina, combinadas con meloxicam, en el tratamiento de enfermedad respiratoria bovina en animales de feedlot. Analecta Vet 2009; 29:20-24.
  - 24- Fazzio, LE., Landoni MF. Comparación de la eficacia de oxitetraciclina y tilmicosina en el tratamiento metafiláctico de la enfermedad respiratoria bovina en animales de feedlot. Analecta Vet 2010; 30:35-40.
  - 25- Duff GC, Galyean ML. Board-invited review: recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. J Anim Sci 2007; 85: 823–840.
  - 26- Fazzio LE, Giuliodori MJ, Galván WR, Streitenberger N, Landoni MF. A metaphylactic treatment with double dose oxytetracycline reduces the risk of bovine respiratory disease in feedlot calves. Rev Vet 2015; 26: 2-4.
  - 27- Meijer LA, Ceyssens KGF, De Jong WT, De Greve B. Correlation between tissue and plasma concentrations of oxytetracycline in veal calves. J Toxicol Environ Health A 1993;40:35-45.
  - 28- Jim GK, Booker CW, Guichon PT, Schunicht OC, Wildman BK, Johnson JC y col. A comparison of florfenicol and tilmicosin for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada. Can Vet J 1999; 40:179-184.
  - 29- Thompson P, Stone A, Schultheiss W. Use of treatment records and lung lesion scoring to estimate the effect of respiratory disease on growth during early and late finishing periods in South African feedlot cattle. J Anim Sci 2006; 84:488-498.
  - 30- Kelley KW, Weigent DA, Kooijmann R. Protein hormones and immunity. Brain Behav Immunol 2007; 21:384-392.
  - 31- Borghetti P, Saleri R, Mocchegiani E, Corradi A, Martelli P. Infection, immunity and the neuroendocrine response. Vet Immunol Immunopathol 2009;130:141-162.