



Abanico Veterinario. Enero-Diciembre 2022; 12:1-13. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2022.231>

Nota de Investigación. Recibido:14/07/2022. Aceptado:26/10/2022. Publicado:02/12/2022. Clave: e2022-45.  
<https://www.youtube.com/watch?v=KNjfhacdsKQ>

## Supervivencia de *Pasteurella multocida* aislada de conejo a la lisis inducida por el sistema complemento

Partial resistance of *Pasteurella multocida* isolated from rabbits to lysis induced by the complement system



Alcaraz-Sosa Elena\*<sup>1, 2</sup> , Carmona-Gasca Carlos<sup>3</sup> , Salgado-Moreno Socorro<sup>3</sup> ,  
Sahagún-Ruiz Alfredo\*\*<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunología Molecular, Departamento de Microbiología e Inmunología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México. <sup>2</sup>Departamento de Producción Agrícola y Animal, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Medicina Veterinaria y Zootecnia, Calzada del Hueso 1100, Colonia Villa Quietud, Coyoacán, 09460, Ciudad de México, México. <sup>3</sup>Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Nayarit, Km 3.5 Carretera Compostela - Chapalilla, Compostela, Nayarit, México CP 63700 \*Autor responsable: Elena Alcaraz Sosa. \*\*Autor de correspondencia: Alfredo Sahagún Ruiz. E-mail: ealcaraz@correo.xoc.uam.mx, carmonagasca@uan.edu.mx, socorro.salgado@uan.edu.mx, sahaun@unam.mx

### RESUMEN

La pasteurelosis es una enfermedad bacteriana que provoca daños económicos en sistemas de producción cunícola de todo el mundo y es una zoonosis comprobada en humanos infectados por los animales de compañía. El sistema complemento causa la lisis de diversos microorganismos patógenos formando el complejo de ataque a la membrana. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la actividad del complemento sérico humano sobre la capacidad de supervivencia de un aislado virulento de *Pasteurella multocida* tipo A. La bacteria se obtuvo de un caso clínico de una coneja con neumonía, por medio de un hisopado nasal para aislamiento en cultivo puro e identificación por pruebas bioquímicas. *P. multocida* fue enfrentada por 30 min a 37°C, a suero humano normal y a suero humano inactivado por calor. La lisis por la acción del complemento tuvo una reducción significativa en la viabilidad del microorganismo comparado con el cultivo enfrentado al complemento inactivado ( $P < 0.05$ ), sin embargo, el  $51.07 \pm 1.70$  % logró evadir la actividad lítica del complemento. En la presente investigación se concluye que el sistema complemento ofrece protección parcial contra infecciones por *P. multocida* serotipo A causante de pasteurelosis neumónica en conejos.

**Palabras clave:** Pasteurelosis, inhibición del desarrollo, bacteria, complejo de ataque a la membrana.

### ABSTRACT

Pasteurellosis is one of the most serious bacterial diseases of rabbits, causes considerable economic damage in production systems worldwide and is a widely proven zoonosis with cases in humans infected by companion animals. The activated complement system causes lysis of various pathogenic microorganisms by the formation of the membrane attack complex. The objective of the present work was to evaluate the survivability of a virulent isolate of *Pasteurella multocida* type A to human serum complement activity. A female rabbit was referred as a clinical case of pneumonic pasteurellosis, a nasal swab was performed for isolation and identification. *P. multocida* was isolated in pure culture, characterized by



standard biochemical identification tests, then challenged for 30 min at 37°C with normal serum and heat-inactivated serum. Lysis by complement action had a significant reduction in the viability of the microorganism with respect to the culture challenged with inactivated complement ( $p < 0.05$ ), however, a significant percentage  $51.07 \pm 1.70$  % managed to evade complement lytic activity. In the context of health, it is concluded that the complement system offers partial protection against infections by *P. multocida* serotype A causing pneumonic pasteurellosis in rabbits.

**Keywords:** Pasteurellosis, developmental inhibition, bacteria, membrane attack complex.

## INTRODUCCIÓN

*Pasteurella multocida* es una bacteria Gram negativa que afecta a una amplia gama de especies domésticas. Es un patógeno que forma parte de la microbiota normal de cavidad oral, orofaringe y tracto respiratorio superior, actúa como agente primario y oportunista (Aktories *et al.*, 2012; Register & Brockmeier, 2019). En los lepóridos causa bronconeumonía aguda y crónica, rinitis atrófica purulenta, sinusitis, atrofia de los cornetes nasales, distorsión del maxilar, también está asociada con otitis media, infección genital, pioderma, septicemia y afecta en su crecimiento (Massacci *et al.*, 2018; D'Amico *et al.*, 2022).

La pasteurellosis es una de las enfermedades bacterianas más graves del conejo provocando daños económicos en los sistemas de producción a nivel mundial (El-Sheikh *et al.*, 2021). Esta enfermedad suele ser endémica en la producción cunícola y su prevalencia se ha estimado entre el 7% y casi el 100% (Zhu *et al.*, 2020). La aparición de enfermedades es inevitable en cualquier unidad de producción animal y conduce a pérdidas económicas (Quesada *et al.*, 2013). Los conejos pueden infectarse con *P. multocida* después de su nacimiento y la incidencia de la infección aumenta con la edad hasta aproximadamente los 5 meses, con ello, la mayoría de los conejos adultos han sido infectados y son portadores de *P. multocida* (Palócz *et al.*, 2014).

La transmisión antropozoonótica se produce a través de mordeduras de animales, arañazos, lamidos en abrasiones de la piel o por contacto con secreciones nasales, sin olvidar que *P. multocida* es el aislado más frecuente observado en las infecciones humanas (Souza, 2009; Wilson & Ho, 2013; Abreu *et al.*, 2018; D'Amico *et al.*, 2022). La prevalencia de antisueros frente a *P. multocida* fue 2 veces mayor en individuos sanos con exposición ocupacional (Wilson & Ho, 2013), lo que indica que la exposición a animales aumenta la probabilidad de infección y en casi todos los casos la muerte parece ser el resultado de una complicación de la infección adquirida a través del contacto con animales (Hey *et al.*, 2012). La utilización de conejos como animales de compañía expone a los dueños a la infección por *P. multocida*; lo anterior ha sido documentado pero la problemática no ha sido determinada como un problema de salud pública (Lin *et al.*, 2006; Per *et al.*, 2010; Ferreira *et al.*, 2016; D'Amico *et al.*, 2022).



El sistema complemento está constituido por más de 50 proteínas circulantes que se producen en el hígado, la biosíntesis extrahepática ocurre en fibroblastos, células T y B, adipocitos y células endoteliales. El complemento genera una reacción enzimática en cadena que puede ser activado por tres vías: la vía clásica, la vía alterna y la vía de las lectinas (Bajic *et al.*, 2015; Mathern & Heeger, 2015), participa en la respuesta inmune y se activa por el reconocimiento de patrones moleculares asociados con patógenos, células dañadas y complejos inmunes (Bajic *et al.*, 2015). Para eliminar dichos patógenos, la cascada de complemento provoca su opsonización que facilita su fagocitosis, su lisis por la polimerización del complejo de ataque de membrana, así como una respuesta proinflamatoria que conduce al reclutamiento y la activación de células inmunitarias tanto de la respuesta inmune innata, como de la respuesta inmune adaptativa (Ricklin *et al.*, 2010; Bajic *et al.*, 2015; Mathern & Heeger, 2015).

La tendencia actual para el tratamiento de la pasteurelosis está basada en la aplicación de antibióticos, pero en los últimos años aumentó el interés por tener terapias alternativas para su tratamiento (Kubatzky, 2012; Moreno-Torres *et al.*, 2019). El efecto del sistema complemento y su modulación para controlar el desarrollo de diversos microorganismos infecciosos han sido demostrados, pero la actividad del complemento sérico contra *P. multocida* aislada de conejo no ha sido evaluada. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la actividad del complemento sérico humano sobre la capacidad de supervivencia de un aislado virulento de *P. multocida* tipo A.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Una coneja raza cabeza de león (*Oryctolagus cuniculus*) de seis meses que presentaba semiología compatible con neumonía productiva, con moderada secreción blanquecina de las fosas nasales, fue tratada con enrofloxacin vía oral por más de tres meses. Se realizó un hisopado de la secreción para el aislamiento del agente causal en agar sangre (AS) incubando por 24 h a 37°C. Después de realizar el aislamiento en cultivo puro, se realizó la caracterización mediante técnicas de identificación fenotípica estándar y para la identificación del tipo capsular se hizo la prueba de hialuronidasa y acriflavina siguiendo las metodologías descritas por Koneman & Allen (2008). Los procedimientos contenidos en el presente trabajo fueron avalados por el Comité interno para el cuidado y uso de los animales (CICUA) oficio DC-2016/2-1.

Para los ensayos de supervivencia, la bacteria se subcultivó en agar sangre (AS) por 24 h, posteriormente una colonia fue inoculada en caldo infusión cerebro corazón (CICC) durante 16 h a 37 °C con agitación de 185 rpm hasta que el cultivo alcanzó una densidad óptica de 0.43 a 600 nm (aproximadamente  $3.42 \times 10^8$  bacterias/mL). Posteriormente fue centrifugado a 4,400 Xg a 21 °C por 15 min, el sedimento bacteriano se lavó una vez con solución salina de fosfatos (PBS) y se ajustó a  $1 \times 10^3$  bacterias/tubo. Se utilizó suero humano normal (SN) con complemento activo y para el control el complemento fue



inactivado calentando el suero humano a 56 °C por 30 min (SIC), la concentración final del suero fue del 40%. Las bacterias fueron incubadas con SN o con SIC a 37°C por 30 min bajo agitación de 190 rpm. Después el cultivo se centrifugó a 5,500 Xg decantando el sobrenadante, la pastilla fue suspendida en 100 µL de PBS, se realizaron diluciones decuples hasta 10<sup>-4</sup>, para sembrar por extensión en AS por triplicado incubando a 37 °C por 18 h para determinar el número de unidades formadoras de colonias (UFC), se calculó el porcentaje de supervivencia considerando el número de colonias obtenidas tras la incubación con SIC como el 100% de supervivencia.

Los resultados de la prueba de supervivencia fueron analizados utilizando media, rango y desviación estándar, también se compararon mediante la prueba ANOVA de una vía donde un valor P < 0.05 se interpretó como significativo. Lo anterior fue realizado usando el programa GraphPad Prism versión 6.0.0 para Windows ([GraphPad Prism, 2012](#)).

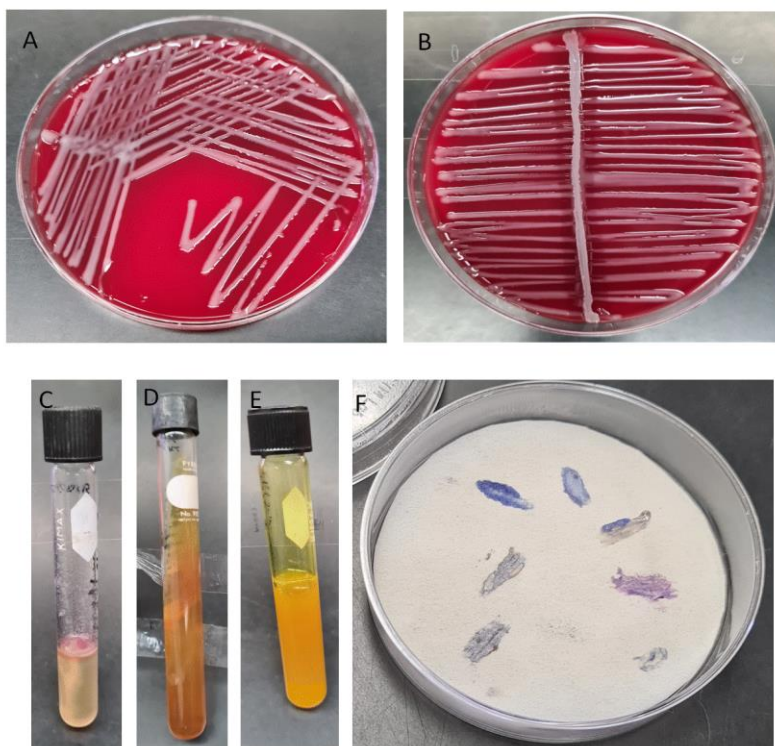
## RESULTADOS

Se aisló la bacteria en cultivo puro y de forma abundante en AS a partir del hisopado nasal de la coneja cabeza de león (*Oryctolagus cuniculus*) desarrollándose dentro de las 24 h de incubación. Después se realizó la tinción de Gram, se observaron bacilos Gram negativos y con la tinción de Giemsa bacilos con aspecto bipolar. Las pruebas bioquímicas realizadas se describen en la Tabla 1 y las imágenes en la Figura 1. La identificación del agente causal fue *P. multocida* y por la prueba de hialuronidasa fue subclasificado en el tipo capsular A.

**Tabla 1.** Pruebas bioquímicas estándar y antibiograma aplicadas al aislado de *P. multocida* obtenida de la coneja enferma.

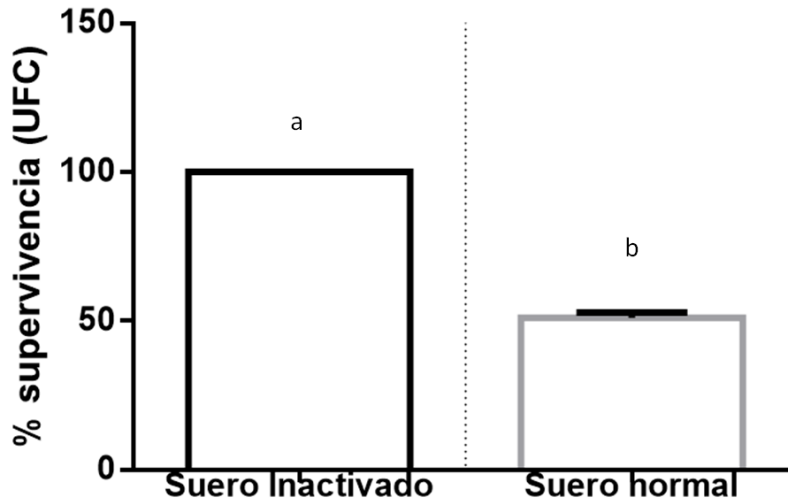
PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN	Resultado	IDENTIFICACIÓN DE SEROTIPO	Resultado
Oxidasa	+		
Agar TSI	6	Acriflavina	-
Motilidad	-	Hialuronidasa	+
Glucosa	+		
Desarrollo en agar sangre	+	<b>ANTIBIOGRAMA</b>	
Hemólisis	-	Cefotaxima	S
Desarrollo en MacConkey	-	Ciprofloxacino	S
Reducción de Nitratos	+	Neomicina	R
Indol	+	Norfloxacina	S
Urea	-	Sulfametoxazol-trimetoprima	S
Citrato de Simmons	-	Imipenem	S

Positivo (+), Negativo (-), Sensible (S), Resistente (R).



**Figura 1. Pruebas bioquímicas aplicadas para la identificación de *P. multocida* aislada del hisopado nasal de la coneja cabeza de león.** A) Cultivo puro en placa con agar sangre sin hemólisis. B) Prueba de hialuronidasa positiva. C) Prueba de SIM; indol positivo, producción de ácido sulfhídrico negativo y motilidad negativa. D) Prueba TSI; producción de gas negativo, producción de ácido sulfhídrico negativo y fondo y superficie amarillos. E) Prueba de acriflavina negativa. F) Prueba de oxidasa positiva.

El efecto del sistema complemento *en P. multocida* fue evaluado tras la incubación del cultivo bacteriano con SN o con SIC al 40 % durante 30 min. En diez experimentos independientes las bacterias viables fueron cuantificadas, el porcentaje de células supervivientes fue calculado comparando el número de bacterias viables incubadas en los dos tratamientos. Los resultados indican que el sistema complemento sérico tiene acción bactericida sobre *P. multocida*; el ensayo mostró que el cultivo tratado con el SN permitió la supervivencia *in vitro* del  $51.07 \pm 1.70$  %, con respecto al SIC ( $P < 0.05$ ) (Figura 2).



**Figura 2. Supervivencia de *P. multocida* a la acción del sistema complemento presente en el suero.** A la izquierda se muestra la cantidad de UFCs de *P. multocida* que desarrollaron después de incubarlas con SIC y a la derecha al incubarse con SN. SIC= suero Inactivado a 56 °C durante 30 min. SN= suero normal (n=10). <sup>a-b</sup>Medias con distinta letra son estadísticamente diferentes (P<0.05).

## DISCUSIÓN

Se confirmó la presencia de *P. multocida* tipo capsular A en una coneja raza cabeza de león (*Oryctolagus cuniculus*) que únicamente presentaba secreción blanquecina por las fosas nasales. Los signos y lesiones que comúnmente se observan son rinitis, sinusitis, conjuntivitis, dacriocistitis, secreción nasal y ocular. Otros hallazgos no respiratorios son meningitis, dermatitis y piometra que la paciente no presentaba (Rosell & De La Fuente, 2016; Massacci *et al.*, 2018). *P. multocida* es la bacteria responsable de la pasteurelosis en conejos (Aktories *et al.*, 2012; Wilson & Ho, 2013), a pesar de la diversidad de los signos y lesiones que pueden presentar estos animales se debe sospechar de esta enfermedad aún con escasa signología respiratoria.

La tendencia de utilizar conejos como animales de compañía se ha incrementado, la convivencia con el ser humano es más estrecha comparada con los conejos destinados a la producción; por ende, su estado de salud debe ser supervisado para evitar enfermedades zoonóticas (D'Amico *et al.*, 2022). La pasteurelosis causa una alta morbilidad y mortalidad en conejos sin importar su fin zootécnico, ya sea en producción, como animales de laboratorio o como animales de compañía (Aktories *et al.*, 2012; D'Amico *et al.*, 2022), por lo tanto, la vigilancia de la pasteurelosis en conejos que conviven estrechamente con humanos debe ser monitoreada.



El tipo capsular A es mayormente aislado en casos de pasteurelisis en conejos, y también ha sido reportado como causante de la enfermedad en otras especies animales mamíferos como: cabras, borregos, cerdos y bovinos (Soriano-Vargas *et al.*, 2012). El tipo capsular A también está muy relacionado con el cólera aviar en todo el mundo en diversas especies de aves como pavos, pollos (Harper *et al.*, 2012; Guan *et al.*, 2020), patos (Soriano-Vargas *et al.*, 2012) y otras aves silvestres (Wilson & Ho, 2013).

A nivel internacional existen tendencias para identificar a *P. multocida* mediante pruebas moleculares como es la PCR, pero la identificación por técnicas estándar fenotípicas es confiable para proporcionar una caracterización definitiva (Dziva *et al.*, 2008). Esta consiste en el aislamiento de la bacteria en AS de carnero al 5 % o en agar infusión cerebro y corazón (AICC), sin desarrollo en agar MacConkey, observación microscópica de bacilos cortos pleomórficos, no flagelados, Gram negativos de tinción bipolar con la tinción de Giemsa, que desarrollan como aerobios facultativos a 37 °C (Dziva *et al.*, 2008; WOA, 2012; Panna *et al.*, 2015; D'Amico *et al.*, 2022). Las pruebas bioquímicas resultan en catalasa, oxidasa e indol positivas, fermentación de sacarosa, glucosa y maltosa (Dziva *et al.*, 2008; WOA, 2012; Wilson & Ho, 2013; Panna *et al.*, 2015). Lo anterior asociado a la presentación de la enfermedad en los conejos, es suficiente para caracterizar definitivamente a la bacteria (Dziva *et al.*, 2008), como lo observado en el aislado, donde además se observó la prueba hialuronidasa positiva para identificarla como *P. multocida* tipo capsular A.

El antibiograma realizado después de la identificación muestra que el aislado de *P. multocida* es susceptible a cefotaxima, ciprofloxacino, norfloxacina, sulfametoxazol-trimetoprima e imipenem y resistente a neomicina; en la historia clínica se refiere que la paciente fue tratada con enrofloxacin por más de 3 meses sin mejoría alguna. Palócz *et al.* (2014) reporta que la enrofloxacin es un buen antibiótico contra las infecciones de *P. multocida*, pero que la vía de administración oral no muestra buen efecto. Bourély *et al.* (2019) y Jamali *et al.* (2014) también reportan que las cepas aisladas de cerdos y conejos son sensibles, pero que las aisladas de bovinos y patos, son resistentes. La sensibilidad y resistencia a los antibióticos contra *P. multocida* es muy variable, esto depende en gran medida de las concentraciones de la bacteria, dosificaciones del antibiótico y especies animales.

Los aislados de *P. multocida* tipo capsular A de todas las especies son sensibles a una amplia gama de antibióticos como el florfenicol, el trimetoprima-sulfametoxazol y las penicilinas (Gunathilake *et al.*, 2015). Contrario a lo anterior, se reporta que los aislados de bovinos, muestran una marcada resistencia a la penicilina G, estreptomycin, oxitetraciclina, ampicilina y tiamfenicol (Jamali *et al.*, 2014), y son susceptibles a la amoxicilina, amikacina, cefazolina, ceftiofur, cefquinoma, cloranfenicol, enrofloxacin, florfenicol y kanamicina (Jamali *et al.*, 2014; Bourély *et al.*, 2019). Para una mayor eficacia



contra *P. multocida*, los antibióticos de elección deben administrarse combinados. Las mejores combinaciones son con amoxicilina y ácido clavulánico, doxiciclina con metronidazol, clindamicina con ciprofloxacina o combinación de trimetoprima-sulfametoxazol o ceftriaxona (Wilson & Ho, 2013). La elección de antibióticos en conejos es limitada, ya que muchos antibióticos orales afectan la microbiota intestinal, provocando infecciones como clostridiasis (Elazab *et al.*, 2018). Ante la variabilidad de susceptibilidad y resistencia mostrada por *P. multocida* es muy importante que antes de administrar una antibioticoterapia, siempre deben realizarse pruebas de susceptibilidad a antibióticos.

El plasma sanguíneo tiene elementos capaces de proteger al organismo de la presencia de patógenos, entre ellos el sistema complemento, en este estudio se observó el efecto inhibitorio del complemento sérico contra *P. multocida*. La inhibición del desarrollo de *P. multocida* en el SN por acción del complemento fue demostrada a diferencia del SIC, donde las proteínas del sistema complemento fueron desnaturalizadas. El sistema complemento es la principal respuesta humoral del sistema inmune innato y tiene gran relevancia en la protección contra las bacterias y otros patógenos invasores debido a su actividad opsonica y citolítica sobre el patógeno, además de su actividad proinflamatoria (Carroll & Isenman, 2012). Aun cuando se demuestra que el sistema complemento tiene acción bactericida contra *P. multocida*, existen otros componentes en la sangre que tienen acción inhibitoria del desarrollo de la bacteria (Nicholson, 2016). La capacidad del individuo para controlar la infección también depende de otros componentes del sistema inmune como la producción de anticuerpos IgA que inhiben la infección y el desarrollo de la bacteria en la mucosa respiratoria, mientras que, en su invasión a tejidos, depende de la producción de anticuerpos IgG junto con la activación del sistema Complemento (Aktories *et al.*, 2012).

Las cepas encapsuladas de *P. multocida* serogrupo A de origen aviario son altamente resistentes al complemento y crecen activamente en suero (Harper *et al.*, 2012; Guan *et al.*, 2020). Sin embargo, el aislado de *P. multocida* obtenido de la coneja fue parcialmente sensible a la acción del complemento tal y como pasa con los mutantes espontáneos con cápsula reducida, o las cepas que han sido tratadas con hialuronidasa, que son generalmente más susceptibles a la aglutinación sérica, destrucción y fagocitosis del suero mediada por el complemento y por los neutrófilos (Guan *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2021). *Rodentibacter pneumotropicus* (antes *Pasteurella pneumotropica*) sobrevive en un 50% cuando se incuba con SN, por lo que *R. pneumotropicus* ha desarrollado mecanismos para evadir el sistema complemento humano que pueden aumentar la eficiencia para acceder y colonizar los tejidos internos donde puede causar infecciones graves (Sahagun-Ruiz *et al.*, 2014).

Las infecciones por *P. multocida* en humanos surgen como resultado de heridas donde las mordeduras o arañazos de conejos están implicados evidenciando la antropozoonosis





(Lin *et al.*, 2006; Per *et al.*, 2010; D'Amico *et al.*, 2022). Cuando estas infecciones no son consecuencia de heridas por mordedura, suelen estar relacionadas con el contacto de las lesiones cutáneas, naso-orofaríngeas o de mucosas respiratorias superiores, especialmente en niños pequeños, ancianos, personas embarazadas o inmunodeprimidas (Baud *et al.*, 2012; Wilson & Ho, 2013, D'Amico *et al.*, 2022). Los conejos utilizados para uso doméstico que son portadores de *P. multocida* son una potencial fuente de infección para humanos expuestos a los conejos infectados, como: médicos veterinarios, dueños, criadores, personal de rastros que están en contacto con ellos.

## CONCLUSIONES

Existe una reducción en el número de UFCs de *P. multocida* al exponerlas al complemento activo presente en el suero humano normal en comparación con las expuestas al suero inactivado. El complemento humano es un componente del sistema inmune que ofrece resistencia parcial al desarrollo de *P. multocida* tipo capsular A.

## Agradecimientos

Esta investigación fue financiada por el proyecto PAPIIT IN221021 DGAPA-UNAM otorgado a Alfredo Sahagún Ruiz. En el mismo sentido, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT) otorgó la beca doctoral a Luz Elena Alcaraz Sosa (beca 168668).

## LITERATURA CITADA

ABREU F, Rodríguez-Lucas C, Rodicio MR, Vela AI, Fernández-Garayzábal JF, Leiva, PS, Fernández J. 2018. Human *Pasteurella multocida* infection with likely zoonotic transmission from a pet dog, Spain. *Emerging Infectious Diseases*. 24(6):1145. ISSN: 1080-6059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004854/>

AKTORIES K, Orth JH, Adler B. 2012. *Pasteurella multocida*. *Current Topics of Microbiology and Immunology*. 361:1. ISSN: 0070-217X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23230602>

BAJIC G, Degn SE, Thiel S, Andersen GR. 2015. Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases. *Journal of the European Molecular Biology Organization*. 34(22):2735-2757. ISSN: 0261-4189. <https://doi.org/10.15252/emboj.201591881>

BAUD D, Bizzini A, Jatón K, Achtari C, Prod'hom G, Greub G. 2012. *Pasteurella multocida* zoonotic ascending infection: an unusual cause of tubo-ovarian abscess. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 12(1):84-85. ISSN: 1530-3667. <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0610>



BOURÉLY C, Cazeau G, Jouy E, Haenni M, Madec JY, Jarrige N, Gay E. 2019. Antimicrobial resistance of *Pasteurella multocida* isolated from diseased food-producing animals and pets. *Veterinary Microbiology*. 235:280-284. ISSN: 0378-1135. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.07.017>

CARROLL MC, Isenman DE. 2012. Regulation of humoral immunity by complement. *Immunity*. 37(2):199-207. ISSN: 1074-7613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.08.002>

D'AMICO F, Casalino G, Bozzo G, Camarda A, Lombardi R, Dimuccio MM, Circella E. 2022. Spreading of *Pasteurella multocida* Infection in a Pet Rabbit Breeding and Possible Implications on Healed Bunnies. *Veterinary Sciences*. 9(6):301. ISSN: 2306-7381. <https://doi.org/10.3390/vetsci9060301>

DZIVA F, Muhairwa AP, Bisgaard M, Christensen H. 2008. Diagnostic and typing options for investigating diseases associated with *Pasteurella multocida*. *Veterinary Microbiology*. 128(1-2):1-22. ISSN: 0378-1135. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.10.018>

EL-SHEIKH SM, Youssef FM, Mohamed HI, El-Saber Batiha G, Albrakati A, Galal AA. 2021. Efficacy of grape seed hydro-alcoholic extract in the treatment of experimentally *Pasteurella multocida* infected rabbits. *Veterinary Medicine and Science*. 7(3):923-934. ISSN: 2053-1095. <https://doi.org/10.1002/vms3.446>

ELAZAB ST, Schrunk DE, Griffith RW, Ensley SM, Dell'Anna G, Mullin K, Hsu WH. 2018. Pharmacokinetics of cefquinome in healthy and *Pasteurella multocida*-infected rabbits. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 41(3):374-377. ISSN: 1365-2885. <https://doi.org/10.1111/jvp.12489>

FERREIRA TSP, Moreno LZ, Felizardo MR, de Gobbi DDS, Filsner PHdLN, de Moura Gomes VT, Moreno AM. 2016. Pheno-and genotypic characterization of *Pasteurella multocida* isolated from cats, dogs and rabbits from Brazil. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 45:48-52. ISSN: 2356-6140. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.02.004>

GRAPHPAD Prism. 2012. GraphPad Software®. version 6.0.0 for Windows, San Diego, California USA. [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)

GUAN L, Zhang L, Xue Y, Yang J, Zhao Z. 2020. Molecular pathogenesis of the hyaluronic acid capsule of *Pasteurella multocida*. *Microbial pathogenesis*. 149:104380. ISSN: 0882-4010. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104380>



GUNATHILAKE R, Verma A, Caffery M, Sowden S. 2015. *Pasteurella multocida* peritonitis after cat scratch in a patient with cirrhotic ascites. *Infectious Disease Reports*. 7(2):5937. ISSN: 2036-7449. <https://doi.org/10.4081/idr.2015.5937>

HARPER M, Boyce JD, Adler B. 2012. The Key Surface Components of *Pasteurella multocida*: Capsule and Lipopolysaccharide. In: Aktories K, Orth J, Adler B. *Pasteurella multocida*. Current Topics in Microbiology and Immunology. 361. Springer, Berlin, Heidelberg. ISBN: 9783642310164. [https://doi.org/10.1007/82\\_2012\\_202](https://doi.org/10.1007/82_2012_202)

HEY P, Gow P, Torresi J, Testro A. 2012. Cirrhosis, cellulitis and cats: a 'purrfect' combination for life-threatening spontaneous bacterial peritonitis from *Pasteurella multocida*. Case Reports. *British Medical Journal*. 2012:007397. ISSN: 1757-790X. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007397>

JAMALI H, Rezagholipour M, Fallah S, Dadrasnia A, Chelliah S, Velappan RD, Ismail S. 2014. Prevalence, characterization and antibiotic resistance of *Pasteurella multocida* isolated from bovine respiratory infection. *The Veterinary Journal*. 202(2):381-383. ISSN: 1090-0233. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.07.024>

KONEMAN EW, Allen S. 2008. Koneman. Diagnostico Microbiologico/Microbiological diagnosis: Texto Y Atlas En Color/Text and Color Atlas: Ed. médica panamericana. ISBN: 9500608952.

[https://books.google.com.ec/books?id=jyVQueKro88C&printsec=frontcover&source=gbs\\_vpt\\_reviews#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.ec/books?id=jyVQueKro88C&printsec=frontcover&source=gbs_vpt_reviews#v=onepage&q&f=false)

KUBATZKY KF. 2012. *Pasteurella multocida* and immune cells. *Pasteurella multocida*. 53-72. ISBN: 9783642310171. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-31017-1>

LI N, Feng T, Wang Y, Li P, Yin Y, Zhao Z, He F. 2021. A single point mutation in the *hyaC* gene affects *Pasteurella multocida* serovar A capsule production and virulence. *Microbial pathogenesis*. 159:105145. ISSN: 0882-4010. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105145>

LIN PH, Bush RL, Zhou W, Peden EK, Lumsden AB. 2006. Endovascular treatment of traumatic thoracic aortic injury—should this be the new standard of treatment? *Journal of vascular surgery*. 43(2):22-29. ISSN: 1097-6809. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.10.068>

MASSACCI FR, Magistrali CF, Cucco L, Curcio L, Bano L, Mangili P, Christensen H. 2018. Characterization of *Pasteurella multocida* involved in rabbit infections. *Veterinary Microbiology*. 213:66-72. ISSN: 1873-2542. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.11.023>



MATHERN DR, Heeger PS. 2015. Molecules great and small: the complement system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 10(9):1636-1650. ISSN: 1555-905X. <https://doi.org/10.2215/cjn.06230614>

MORENO-TORRES A, Malvido-Jiménez IR, de la Peña-Moctezuma A, Castillo-Sánchez LO, Fraga TR, Barbosa AS, Sahagún-Ruiz A. 2019. Culture-attenuated pathogenic *Leptospira* lose the ability to survive to complement-mediated-killing due to lower expression of factor H binding proteins. *Microbes and Infection*. 21(8-9):377-385. ISSN: 1769-714X. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.03.001>

NICHOLSON LB. 2016. The immune system. *Essays in biochemistry*. 60(3):275-301. ISSN: 1744-1358. <https://doi.org/10.1042/ebc20160017>

PALÓCZ O, Gál J, Clayton P, Dinya Z, Somogyi Z, Juhász C, Csikó G. 2014. Alternative treatment of serious and mild *Pasteurella multocida* infection in New Zealand White rabbits. *BMC Veterinary Research*. 10(1):1-7. ISSN: 1746-6148. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0276-6>

PANNA SN, Nazir KNH, Rahman MB, Ahamed S, Saroare MG, Chakma S, Majumder UH. 2015. Isolation and molecular detection of *Pasteurella multocida* Type A from naturally infected chickens, and their histopathological evaluation in artificially infected chickens in Bangladesh. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*. 2(3):338-345. ISSN: 2311-7710. <http://dx.doi.org/10.5455/javar.2015.b104>

PER H, Kumandaş S, Gümüş H, Öztürk MK, Çoşkun A. 2010. Meningitis and subgaleal, subdural, epidural empyema due to *Pasteurella multocida*. *The Journal of emergency medicine*. 39(1):35-38. ISSN:0736-4679. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2008.04.008>

QUESADA SP, Paschoal JAR, Reyes FGR. 2013. Considerations on the aquaculture development and on the use of veterinary drugs: special issue for fluoroquinolones-a review. *Journal of Food Science*. 78(9):R1321-R1333. ISSN: 1750-3841. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12222>

REGISTER KB, Brockmeier SL. 2019. Pasteurellosis. In: Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, Zhang J. Diseases of swine 884-897. John Wiley and Sons. Hoboken. ISBN: 9781119350927. <https://doi.org/10.1002/9781119350927.ch57>

RICKLIN D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. 2010. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature immunology*. 11(9):785-797. ISSN: 1529-2916. <https://doi.org/10.1038/ni.1923>



ROSELL J, de La Fuente L. 2016. Causes of mortality in breeding rabbits. *Preventive Veterinary Medicine*. 127:56-63. ISSN:1873-1716.  
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.03.014>

SAHAGUN-RUIZ A, Granados Martínez AP, Breda LC, Fraga TR, Castiblanco Valencia MM, Barbosa AS, Isaac L. 2014. *Pasteurella pneumotropica* evades the human complement system by acquisition of the complement regulators factor H and C4BP. *PLoS One*. 9(10):e1111194. ISSN: 1932-6203.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111194>

SORIANO-VARGAS E, Vega-Sánchez V, Zamora-Espinosa JL, Acosta-Dibarrat J, Aguilar-Romero F, Negrete-Abascal E. 2012. Identification of *Pasteurella multocida* capsular types isolated from rabbits and other domestic animals in Mexico with respiratory diseases. *Tropical Animal Health Production*. 44(5):935-937. ISSN:1573-7438.  
<https://doi.org/10.1007/s11250-011-9995-x>

SOUZA MJ. 2009. Bacterial and Parasitic Zoonoses of Exotic Pets. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 12(3):401-415. ISSN: 1558-4232.  
<https://doi.org/10.1016/j.cvex.2009.06.003>

World Organization for Animal Health (WOAH). 2012. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. *Infection Bursal Disease*. 12:549-565. ISBN: 9290446226.  
<https://doi.org/10.1017/S0031182005007699>

WILSON BA, Ho M. 2013. *Pasteurella multocida*: from zoonosis to cellular microbiology. *Clinical microbiology reviews*. 26(3):631-655. ISSN: 1098-6618.  
<https://doi.org/10.1128/cmr.00024-13>

ZHU W, Fan Z, Qiu R, Chen L, Wei H, Hu B, Wang F. 2020. Characterization of *Pasteurella multocida* isolates from rabbits in China. *Veterinary Microbiology*. 244:108649. ISSN: 1873-2542. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108649>

#### [Errata Erratum](#)

<https://abanicoacademico.mx/revistasabanico-version-nueva/index.php/abanico-veterinario/errata>