

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE OXITETRACICLINA Y TILMICOSINA EN EL TRATAMIENTO METAFILÁCTICO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA BOVINA EN ANIMALES DE FEED LOT

Fazzio LE¹, Landoni MF²

1. Cátedra de Clínica de Grandes Animales.
2. Cátedra de Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica.
Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata.

RESUMEN: El presente estudio evaluó la eficacia de oxitetraciclina y tilmicosina como tratamiento metafiláctico de la ERB. Los animales, 1473 terneros con pesos entre 92 a 155 kg, fueron divididos al azar en tres grupos. Un grupo recibió oxitetraciclina a la dosis de 40 mg/kg, otro tilmicosina, a la dosis de 10 mg/kg y el último (control) no recibió tratamiento. En los grupos tratados metafilácticamente el número total de enfermos fue significativamente menor que en el grupo control ($P < 0.05$). La diferencia entre los grupos oxitetraciclina y tilmicosina en el número de animales que enfermaron no fue estadísticamente significativa. Desde el punto de vista económico, el costo por tratamiento metafiláctico con oxitetraciclina fue menor que el de tilmicosina (0,89 y 2,76 U\$D/100 kg peso vivo, respectivamente). Sin embargo, la aplicación de oxitetraciclina fue más complicada por los grandes volúmenes a administrar, lo que obligó a la inyección en varios puntos.

PALABRAS CLAVES: enfermedad respiratoria bovina, metafilaxia, terneros, feed lot.

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF A METAPHYLACTIC TREATMENT WITH OXYTETRACYCLINE AND TILMICOSIN ON BOVINE RESPIRATORY DISEASE IN FEED LOT CALVES

ABSTRACT: The present study has evaluated the efficacy of a metaphylactic treatment with oxytetracycline and tilmicosin on bovine respiratory disease. Animals, 1473 calves weighting 92 to 155 kg, were randomly divided into three groups. One of the groups received oxytetracycline at a dose rate of 40 mg/kg, the second tilmicosin at a dose rate of 10 mg/kg and the remaining not treatment (control group). The amount of diseased animals was significantly ($p < 0.05$) lower on groups receiving metaphylactic treatment. Statistically significant differences were not observed between oxytetracycline and timicosin treated groups. From the economic point of view, the cost of the metaphylactic treatment with oxytetracycline was lower than with tilmicosin (0.89 and 2.76 U\$S/100 kg, respectively). However, administration of oxytetracycline, due to the large volumes required that lead to multiple injections, was more complex.

KEY WORDS: bovine respiratory disease, metaphylaxis, calves, feed lot

Fecha de recepción: 08/07/10

Fecha de aprobación: 20/11/10

Dirección para correspondencia: L. Fazzio, Cátedra de Clínica de Grandes Animales. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. CC 296, (B1900AVW) La Plata. Argentina.

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

INTRODUCCION

La enfermedad respiratoria bovina (ERB) es la principal entidad que afecta bovinos en explotaciones de feed lot al comienzo de la etapa de engorde (1, 2, 3). Esta situación particular se presenta más comúnmente en explotaciones intensivas ya que ingresan terneros jóvenes y están expuestos a diversas situaciones estresantes, entre ellas, viajes prolongados, cambios de alimentación (pastoreo a comederos) y reorganización jerárquica dentro del nuevo hábitat (corral) (4, 5).

Los agentes infecciosos involucrados en los cuadros de ERB incluyen virus y bacterias; dentro de estas últimas *Pasteurella multocida* y *Mannheimia haemolytica* son las más comúnmente aisladas, y en consecuencia, el objetivo terapéutico (6, 7, 8). Esta enfermedad tiene importantes consecuencias económicas, debido a la menor ganancia diaria de peso, incremento en días hasta llegar a peso de faena, disminución en la calidad de la carcasa y pérdidas por muerte (9).

El costo-beneficio de la implementación de un evento sanitario juega un rol muy importante dentro de las explotaciones intensivas, siendo de elección las estrategias conducentes a mayor producción al menor costo (10). Para la ERB el tratamiento metafiláctico (tratar el lote cuando al menos un animal presenta signos clínicos de la enfermedad) es una herramienta útil para disminuir el número de animales afectados dentro de una población (11, 12). Numerosos autores han evaluado el uso metafiláctico de diferentes antimicrobianos y, en general, reportan resultados satisfactorios. Entre los antimicrobianos más utilizados en el tratamiento metafiláctico de la ERB se incluyen los macrólidos (tilmicosina y tulatromicina), fenicoles (florfenicol) y tetraciclinas (oxitetraciclina) (4, 10, 11, 13).

Los macrólidos, tienen la particularidad de penetrar y acumularse en las células blancas y por lo tanto mantener niveles efectivos en el foco infeccioso por periodos de tiempo prolongados, esto los transforma en herramientas muy efectivas (14). Otro antimicrobiano con perfil favorable para el uso metafiláctico es la oxitetraciclina (en especial los preparados de larga acción) ya que posee alta liposolubilidad, lo que le permite acceder fácilmente al foco infeccioso y mantenerse en el mismo por un período de tiempo prolongado; esto último se ve aumentado cuando se administra a dosis altas (15).

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia clínica, relación costo-beneficio y practicidad, del tratamiento metafiláctico de la ERB en terneros de feed lot con oxitetraciclina de larga acción a la dosis de 40 mg/kg y de tilmicosina a la dosis de 10 mg/kg ambos por vía subcutánea.

MATERIALES Y MÉTODOS

El ensayo se realizó entre los meses de junio de 2008 a julio de 2009, en un feed lot comercial con capacidad para 13000 animales ubicado en la localidad de Marcos Paz, provincia de Buenos Aires, Argentina. Se utilizaron 1473 terneros (machos y hembras) de razas cruzas británicas (Hereford y A. Angus) y cruzas indicas (Bradford y Brangus). Todos los animales fueron adquiridos en mercados de concentración con pesos que variaron entre los 92 a 155 kg.

A su llegada al establecimiento los animales fueron alojados en corrales de recepción, donde se les suministró heno de buena calidad y agua. Al momento del arribo y durante las primeras 72 h se verificó la presencia de signos de ERB. Un lote se consideró de riesgo cuando al menos un 10 % de los animales presentaba mala condición corporal, signos de depresión, descarga nasal, presencia de secreciones oculares y tos. Por otro lado, se consideró la duración del viaje, condiciones climáticas y ausencia de registro de antecedentes sanitarios.

Cumplidas las 72 h de descanso y rehidratación, los animales fueron identificados con caravanas numeradas, suministrándoseles una dosis de vacuna polivalente clostridial (Policlostrigen® Biogénesis-Bagó) y antiparasitario (Ivergen®-ivermectina 1%- Biogénesis-Bagó). Posteriormente, los animales fueron divididos al azar en tres grupos. El primer grupo recibió oxitetraciclina base (Maxibiotic® 20% Biogénesis-Bagó) a la dosis de 40 mg/kg por vía subcutánea (grupo OXIT), el segundo tilmicosina (Micotil® Elanco Animal Health), por la misma vía, a la dosis de 10 mg/kg (grupo TIL) y el tercero no recibió tratamiento antimicrobiano de ningún tipo y fue considerado grupo control (grupo CTL). Los animales permanecieron en los corrales asignados (corral 1, 2, 3, 4 y 5) por un lapso de 50 días (momento en que culminó el ensayo), no permitiéndose el ingreso ni egreso de animales.

La alimentación fue a base de granos maíz, expeler de girasol, afrechillo de trigo y núcleo vitamínico mineral. El contenido de fibra de la ración inicial fue del 25 %, el cual fue disminuyendo progresivamente.

Los corrales eran observados dos veces al día (mañana y tarde) por veterinarios y personal entrenado en el diagnóstico de ERB. Los signos clínicos evaluados fueron clasificados en básicos y complementarios. Dentro de los signos básicos se incluyeron: apariencia general del animal y actitud, hiperpnea (> 30/min), presencia de secreción por ollares, temperatura corporal rectal por encima de 39,5 °C. Como signos complementarios: tos, presencia de secreciones oculares, indiferencia al medio, renuencia al movimiento, posición ortopneica y decúbito permanente. El estado clínico de los animales fue clasificado

en cuatro grados: Grado 0 (sin signos), grado 1 (leve, con presencia de los signos básicos), grado 2 (estado moderado, signos básicos acompañados de uno o dos signos complementarios) y grado 3 (estado grave, signos básicos acompañados por más de tres signos complementarios).

Los animales con signos clínicos de la enfermedad fueron tratados en el corral de forma terapéutica con oxitetraciclina base inyectable (Maxibiotic® 20% Biogénesis-Bagó) a la dosis de 40 mg/kg en combinación con el antiinflamatorio no esteroide, meloxicam (Metacam® 20 % Boering Ingelheim) a la dosis de 0.5 mg/kg. A los animales que murieron durante el estudio se les realizó la necropsia correspondiente, tomándose muestras para estudios bacteriológicos.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante contrastes ortogonales del grupo control con los grupos tratados (CTL vs TRT) y entre los grupos tratados (OXIT vs TIL), aplicando el número de animales en cada grupo como covariable de análisis. En todos los casos se considero significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

En todos los corrales incluidos en el estudio se identificaron animales con ERB pertenecientes al grupo CTL, indicando la presencia de la enfermedad en la población.

En la tabla 1 se presenta la conformación final de los corrales con el número de animales correspondiente a cada grupo de tratamiento ensayado.

En la tabla 2 se presenta el número (y porcentaje correspondiente) de animales que padeció ERB dentro cada grupo experimental y requirió tratamiento terapéutico.

En la tabla 3 se presenta el porcentaje total de animales que desarrollaron un cuadro clínico de ERB en cada uno de los grupos (CTL, OXIT y TIL) y los contrastes respectivos entre CTL vs TRT y entre los tratamientos antimicrobianos (OXIT vs TIL).

En los animales que desarrollaron la enfermedad, el score de estado clínico al momento del tratamiento fue de $1,16 \pm 0,37$; $1 \pm 0,00$ y $1,14 \pm 0,38$ para los grupos CTL, TIL y OXIT, respectivamente, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos.

En el grafico I se presenta la distribución temporal al momento de la primer administración terapéutica en los animales que presentaron signos clínicos de ERB en los tres grupos experimentales.

Durante el ensayo se registró un animal muerto, en el corral 5, el cual pertenecía al grupo CTL. El cuadro clínico estaba clasificado como grado 1, con una temperatura corporal rectal de

Tabla 1: Número de animales en los diferentes grupos experimentales en los corrales de observación.

Grupos	Corral 1	Corral 2	Corral 3	Corral 4	Corral 5	TOTAL
CTL	108	91	77	101	57	434
OXIT	89	109	70	90	162	520
TIL	80	98	108	124	109	519
TOTAL	277	298	255	315	328	1473

CTL: control, OXIT: oxitetraciclina, TIL: tilmicosina.

Tabla 2. Distribución de animales enfermos de acuerdo al corral y grupo experimental.

Grupos	Corral 1 (%)	Corral 2 (%)	Corral 3 (%)	Corral 4 (%)	Corral 5 (%)	TOTAL
Tratados CTL	7 (6,5)	12 (13,2)	11 (14,3)	9 (8,9)	3 (5,3)	42
Tratados OXIT	2 (2,2)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	2 (1,2)	7
Tratados TIL	0 (0)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	2
Peso Promedio (kg)	120	130	155	92	93	NC

CTL: grupo control, OXIT: grupo oxitetraciclina, TIL: grupo tilmicosina, NC: no corresponde

Tabla 3. Porcentaje total de animales enfermos dentro de cada grupo experimental y comparación estadística de los grupos.

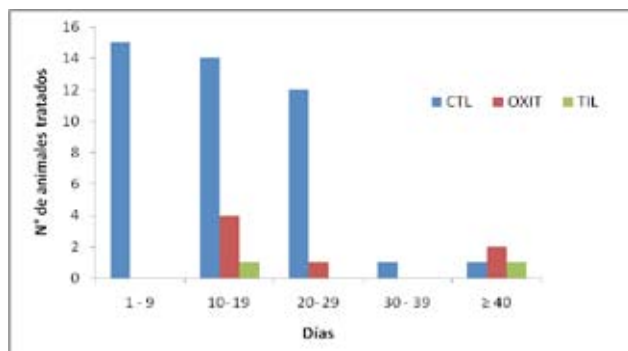
	Tratamiento (%)			SEM	Valor de P	
	CTL	OXIT	TIL		CTL vs TRAT	OXIT vs TIL
Enfermos	8,8	1,2	0,2	1,0	< 0,001	0,47

CTL: grupo control, OXIT: grupo oxitetraciclina, TIL: grupo tilmicosina

TRAT: grupos que recibieron tratamiento antibiótico (oxitetraciclina + tilmicosina).

SEM: error estándar de la media.

Figura I. Distribución temporal del tratamiento terapéutico en los animales que mostraron signos de ERB en los tres grupos experimentales.



CTL: grupo control, OXIT: grupo oxitetraciclina, TIL: grupo tilmicosina.

40,3 °C. La muerte se produjo 5 h post-tratamiento al 6to día de haber ingresado al corral. El diagnóstico anatomopatológico fue de bronconeumonía fibrinosa con afectación de lóbulo craneal, lóbulo medio y región cráneo-ventral del lóbulo caudal de ambos pulmones. La porción afectada del pulmón se observó de color rojo oscuro y al tacto poseía consistencia friable. Los estudios bacteriológicos de las muestras extraídas del lóbulo medio y caudal izquierdo, indicaron la presencia de *Pasteurella multocida* y *Mannheimia hemolítica*. El antibiograma realizado a las cepas aisladas reportó alta sensibilidad a oxitetraciclina, tilmicosina, florfenicol y fosfomicina y sensibilidad intermedia a estreptomycin.

DISCUSIÓN

El mayor porcentaje de ERB en establecimientos de feedlot en Argentina se presenta en animales recientemente ingresados. En ese momento confluyen diferentes factores estresantes que favorecen la aparición de la enfermedad (11,16). Los resultados obtenidos demuestran que el tratamiento metafiláctico, independientemente del antimicrobiano utilizado, modifica la distribución temporal y el número de animales enfermos por ERB (ver Gráfico I).

En el presente estudio se observaron animales con signos de ERB en el grupo CTL en todos los corrales de observación. Los porcentajes variaron entre el 5,3 a 14,3 %. Este valor es simi-

lar al reportado por nuestro grupo de trabajo en un estudio anterior, donde se comparó la eficacia terapéutica de los dos antimicrobianos en estudio (12). Este valor de incidencia, común para nuestro país, es mucho más bajo que el reportado para países del hemisferio norte de América y África. En este sentido, Jim et al. (9) reportan para un feedlot comercial en Alberta, Canadá, una tasa de incidencia en el rango de 27 a 32 %, Daniels et al. (11) para el estado de Arizona, USA, valores cercanos al 47 %, mientras que Thompson et al. (17) reportan para la provincia de Gauteng, Sudáfrica, una incidencia del 23 %. Las causas de las diferencias en la incidencia de ERB son difíciles de explicar; podrían estar relacionadas a la mayor virulencia de los agentes etiológicos de la ERB así como, a las diferencias de manejo en los distintos países. Es importante remarcar que *Pasteurella multocida* y *Mannheimia haemolytica* son habitantes normales de la nasofaringe, y su patogenicidad es consecuencia de la colonización del tracto respiratorio inferior. La capacidad de estas bacterias de colonizar esta zona depende de fallas en el sistema inmune, las cuales están relacionadas con los niveles de estrés al que los animales se ven sometidos (5). Por otro lado se cita a *Mycoplasma bovis* como causa emergente y ha sido incluido en la patogenia de ERB (18). Este es un punto importante que diferencia nuestro país con países donde ERB posee más alta incidencia. En Argentina *Mycoplasma spp.* no es, a la fecha, un aislamiento habitual ni es frecuente encontrar lesiones compatibles con este microorganismo en los estudios histopatológicos. Esto no es así en países como Canadá o USA, en los cuales *Mycoplasma bovis* es el principal agente aislado de lavajes bronco pulmonares y de muestras recolectadas en la necropsia (4,18). Esta incidencia diferencial de *Mycoplasma spp.*, podría ser la explicación de la baja incidencia de ERB en nuestro país, ya que *Mycoplasma bovis* actuaría como agente perpetuante produciendo lesiones caseonecroticas difíciles de resolver, colonizando zonas previamente lesionadas por otros agentes infecciosos (18, 19).

En los grupos tratados metafilácticamente con OXIT y TIL el número total de enfermos fue significativamente menor comparado con el grupo CTL en todos los corrales; es de destacar lo observado en los corrales 3 y 4 donde no se

presentaron casos en los grupos tratados con OXIT y TIL, mientras que se observó un alto porcentaje de animales enfermos dentro del grupo CTL. Esto demuestra la eficacia del tratamiento metafiláctico frente a ERB independientemente del antimicrobiano elegido. La eficacia observada en el presente estudio es significativamente mayor comparada con la reportada para estos fármacos por otros autores (11, 13). En el mismo sentido Booker *et al.* (10) informan una eficacia menor del tratamiento metafiláctico, aún cuando complementaban la terapia con antimicrobianos en la ración.

Es importante remarcar que la diferencia entre el grupo OXIT y TIL en el número de animales que enfermaron (1,2 y 0,2 %, respectivamente) no fue significativa desde el punto de vista estadístico. Asimismo, el porcentaje de animales con signos de enfermedad que debieron ser tratados es significativamente menor al reportado por otros autores que utilizaron OXIT o TIL de forma metafiláctica. Booker *et al.* (10) informan que un 14,04 % de animales requirieron tratamiento luego de la administración metafiláctica de TIL, mientras que este valor fue de 17,02 % cuando se utilizó OXIT. La causa de estas diferencias, en el caso de OXIT, podría ser consecuencia de la menor dosis utilizada en el mencionado estudio (30 mg/kg). Por otro lado, se debe considerar la presencia de *Mycoplasma spp*, el cual al inducir importantes lesiones en el parénquima pulmonar reduciría la capacidad de penetración de los antimicrobianos (18).

Todos los animales que mostraron signos de ERB (independientemente del grupo al que pertenecían), se recuperaron en forma completa tras la administración terapéutica de oxitetraciclina en monodosis. Otros autores (10) informan que tras la administración metafiláctica de TIL y OXIT un 14 % y 17 %, respectivamente, requirieron tratamiento terapéutico; de ese porcentaje, el 38 % requirió una segunda dosis.

El único animal que murió durante el ensayo lo hizo 5 horas post-tratamiento lo que indicaría un fallo en la detección precoz de los signos clínicos de ERB más que en la eficacia del antimicrobiano utilizado. Cabe aclarar que el antibiograma de los aislamientos procedentes de este animal reportaron que las cepas bacterianas presentes eran sensibles a los antibióticos utilizados en el presente estudio.

Desde el punto de vista económico, el costo por tratamiento metafiláctico con OXIT fue sustancialmente menor que el de TIL (0,89 y 2,76 U\$D/100 kg peso vivo, respectivamente), aún cuando la dosis utilizada, 40 mg/kg, es el doble de la dosis utilizada habitualmente para el tratamiento de ERB en bovinos.

Desde el punto de vista práctico el tratamiento con TIL, comparado con la aplicación de

OXIT, fue rápido y fácil. La administración de OXIT, debido a la alta dosis y baja concentración de los preparados comerciales disponibles en Argentina, implicó la administración de grandes volúmenes (por ejemplo, para animales de 155 kg -como los del corral 3- se debían administrar 60 ml), esto obligó a dividir la dosis en al menos 4 puntos de aplicación, mientras que para TIL la dosis para animales de ese peso era de 5 ml, lo que permitía la aplicación en un solo punto.

Basado en los resultados del presente estudio, la administración metafiláctica de TIL, a la dosis 10 mg/kg y de OXIT, a la dosis de 40 mg/kg fueron igualmente efectivas para prevenir cuadros de ERB en animales de feed lot. Desde el punto de vista de los costos de tratamiento OXIT es ventajosa, sin embargo la menor practicidad en la administración implica un costo adicional en lo referente al manejo de los animales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Costa EF, Giuliadori 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.
2. Kelly AP, Janzen ED. A review of morbidity and mortality rates and disease occurrence in North America feedlot cattle. *Can Vet J* 1986; 27: 496-500.
3. Schunicht OC, Booker CW, Guichon PT, Jim GK, Wildman BK, Pittman TJ, Perrett T. An evaluation of the relative efficacy of tulathromycin for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in Nebraska. *Can Vet J* 2007; 48(6): 600-606.
4. Cattray B, Duchateau L, Van De Ven J, Laevens H, Opsomer G, Haesebrouck F, De Kruif A. Efficacy of metaphylactic florfenicol therapy during natural outbreaks of bovine respiratory disease. *J Vet Pharmacol Therap* 2008; 31: 479-487.
5. Cusack PM, Mc Meniman N, Lean IJ. The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots. *Aust Vet J* 2003; 81: 480-487.
6. Dabo SM, Taylor JD, Confer AW. *Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev* 2007; 8:129-150.
7. Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW. *Medicina Veterinaria. Tratado de las enfermedades del Ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino.* 9ª Edición. Ed. Mc Grow- Hill. 2002; pp 514-547.
8. Rice JA, Carrasco-Medina L, Hodgins DC, Shewen PE. *Mannheimia haemolytica* and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev* 2007; 2: 117-128.
9. Jim GK, Booker CW, Guichon PT, Schunicht OC, Wildman BK, Johnson JC, Lockwood PW. A comparison of florfenicol and tilmicosin for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada. *Can Vet J* 1999; 40(3): 179-184.
10. Booker CW, Abutarbush SM, Schunicht OC, Jim GK, Perrett T, Wildman BK, Guichon PT, Pittman TJ, Jones C, Pollock CM. Evaluation of the efficacy of tulathromycin as a metaphylactic antimicrobial in feedlot

L. Fazio y col.

calves. *Vet Therp* 2007. 8 (3): 183-200.

11. Daniels TK, Bowman JGP, Sowell BF, Branine ME, Hubbert ME. Effects of metaphylactic antibiotics on behavior of feedlot calves. *Profess Anim Scientist* 2000; 16 (4): 247-253.

12. Fazio 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 feed lot. *Analecta Vet* 2009; 29 (1): 20-24.

13. Van Donkersgoed J, Merrill JK, Hendrick S. Comparative efficacy of tilmicosin versus tulathromycin as a metaphylactic antimicrobial in feedlot calves at moderate risk for respiratory disease. *Vet Therap* 2008; 9 (4): 291- 297.

14. Lawrence K. Micotil: safe use and administration. *Vet Rec* 2007; 161: 731-740.

15. Terhune TN, Upson DW. Oxytetracycline pharmacokinetics, tissue depletion, and toxicity after administration of a long acting preparation at double the label dosage. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194 (7): 911-917.

16. 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.

17. 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.

18. Caswell JL, Archambault M. *Mycoplasma bovis* pneumonia in cattle. *Anim Health Res Rev* 2007; 8 (2): 161-186.

19. Khodakaram-Tafti A, López A. Immunohistopathological Findings in the Lungs of Calves Naturally Infected with *Mycoplasma bovis*. *J Vet Med A* 2004; 51: 10-14.