

Efectividad de un producto inyectable a base de tulatromicina y ketoprofeno (Tulamycin-K) en bovinos de engorde con enfermedades respiratorias

José Luis Delgado¹, Lelia Sánchez Hidalgo², Luis Alfredo Chavez³

¹ Supervisor de Investigación – Animales Mayores y Producción en Agrovvet Market S.A.

² Jefe de Sanidad – Líneas Avivet/Nutrovvet en Agrovvet Market S.A.

³ Jefe de Sanidad – Líneas Menores y Farmacovigilancia en Agrovvet Market S.A.

Código de Reporte Final: 003-20

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la efectividad de un producto inyectable a base de tulatromicina y ketoprofeno (Tulamycin-K) en bovinos de engorde con enfermedades respiratorias. Para esto se seleccionaron 30 bovinos con presencia de signos respiratorios a los cuales se les aplicó el producto con una dosis de 2,5 mg/kg de peso vivo, por vía subcutánea y sin exceder los 7,5 mL por punto de inyección. Se realizó la observación al día 3, 7, 14 y 21 post tratamiento, así como se evaluó la presencia de reacciones adversas sistémicas en los bovinos cada 24 horas hasta las 72 horas post aplicación del producto. Asimismo, se realizó un hisopado nasal de 6 bovinos para recuento de aerobios mesófilos previo a la aplicación del producto, siendo repetido al día 10 post tratamiento. Se consideró el porcentaje de efectividad según la cantidad de animales recuperados respecto del total. Se utilizó estadística descriptiva para presentar los datos obtenidos y la prueba de Wilcoxon para comparar medias de recuento de aerobios mesófilos de ollares. El total de bovinos dejó de presentar signos clínicos compatibles con problemas respiratorios luego de los 7 días post tratamiento, así también se observó una disminución en el recuento microbiano en los animales evaluados 10 días post aplicación del producto. Se concluye que el producto Tulamycin-K fue 100% efectivo contra enfermedades respiratorias de los bovinos de engorde evaluados en esta prueba.

Palabras clave: efectividad, tulatromicina, recuento de aerobios mesófilos.

INTRODUCCIÓN

El complejo respiratorio bovino (CRB) es una enfermedad de mucha importancia en la industria ganadera debido al porcentaje de morbilidad y mortalidad que causa (Loneragan *et al.*, 2001). Es así que, las prácticas de manejo como el transporte, cambio de dieta, confinamiento y peleas en los corrales crean un ambiente alto de estrés y hace susceptibles a los animales a las infecciones bacterianas (Kilgore *et al.*, 2005).

Los agentes etiológicos que causan las CRB pueden ser tanto víricos como bacterianos. Los de tipo viral son la Rinotraqueitis Bovina Infecciosa (IBR), Virus Sincitial Respiratorio Bovino (BRSV), Parainfluenza-3 (PI3), Diarrea Viral Bovina (BVD), Coronavirus y Adenovirus (Nicholas & Ayling, 2003). Los agentes patógenos bacterianos más comunes encontrados incluyen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus* y *Mycoplasma spp*, considerándose *M. haemolytica* ser el patógeno bacteriano primario (Godinho *et al.*, 2005).

Los signos clínicos más frecuentes son: secreción nasal, disnea, taquipnea, fiebre, anorexia, tos, rinitis posturas antiálgicas y se puede presentar la muerte de animal por complicaciones (Ríos Zambrano, 2017). Estos signos repercuten de forma negativa producción de los animales.

Entre las nuevas moléculas para el tratamiento del CRB tenemos a la tulatromicina. Esta es un antibiótico sintetizado para la enfermedad respiratoria en bovinos y porcinos principalmente (Letavic *et al.*, 2002). La farmacocinética de este macrólido le permite una amplia distribución en el tejido pulmonar y una disminución muy lenta de la concentración en el pulmón (Bartram *et al.*, 2016).

En este contexto, la industria farmacéutica veterinaria se ve en la exigencia de producir y/o comercializar antibióticos que presenten una efectividad comprobada contra bacterias involucradas en CRB.

OBJETIVOS

Determinar la efectividad de un producto inyectable a base de tulatromicina y ketoprofeno (Tulamycin-K) en bovinos de engorde con enfermedades respiratorias.

LUGAR DE ESTUDIO

El estudio se realizó en un establo de engorde ubicado en la Asociación Agropecuaria Sumac Pacha, distrito de Punta Hermosa, provincia de Lima, departamento de Lima. Se encuentra a 15 m.s.n.m y a una temperatura promedio que va entre 15 a 23 °C.

FECHA DE ESTUDIO Y DURACIÓN

El estudio se llevó a cabo del 13 de octubre al 11 de diciembre del 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño experimental

ETAPA TRATAMIENTO

Se procedió a la determinación del peso del animal por medio de una cinta bovinométrica y aplicación del producto Tulamycin-K. Este fue inyectado en una dosis única de 2,5 mg/kg de peso vivo, por vía subcutánea, equivalente a 1 mL de producto por 40 kg de peso vivo. No se excedió los 7,5 mL por punto de inyección en la tabla del cuello, tal como indica el inserto.

Asimismo, se realizó un hisopado nasal de 6 bovinos para recuento de aerobios mesófilos previo a la aplicación del producto. Las muestras fueron enviados a un laboratorio tercero, siguiendo la cadena de frío correspondiente.

ETAPA POST TRATAMIENTO

Se evaluó presencia de reacciones adversas sistémicas en los bovinos cada 24 horas hasta las 72 horas post tratamiento. Así también se realizó la observación de los animales al día 3, 7, 14 y 21 post aplicación del producto.

Al día 10 post tratamiento se realizó otro hisopado nasal a los 6 bovinos con recuento previo para comparar medias y evaluar si existía diferencia estadística.

Durante este periodo no se aplicó ningún producto adicional a los animales en observación.

Animales de estudio

Se seleccionaron 30 bovinos procedentes de Cajamarca, que presentaban enfermedades respiratorias de diversa índole, los cuales fueron elegidos por conveniencia. En los criterios de inclusión se consideró a los animales que presentaban dificultad al respirar, presencia de secreción nasal, estertores y sibilancias a la auscultación, temperatura elevada, depresión del sensorio y que hayan sido vacunados contra complejo respiratorio (viral). Como criterios de exclusión no se incluyó a bovinos que hayan recibido terapia de antibióticos durante 10 días previos al inicio de la aplicación del producto en estudio.

Los animales fueron mantenidos con el tipo de alimento que utiliza el establo, a la frecuencia habitual de su manejo. Asimismo, se les proporcionó agua *ad libitum* para su consumo.

Tratamientos

El producto farmacéutico veterinario en investigación (PFVI) a utilizar es una fórmula inyectable denominada Tulamycin-K a base de

tulatromicina (10 g) y ketoprofeno (12 g) en 100 mL de solución. Se usó el Lote N°S0303TU1020.

Al final del estudio, todos los toros siguieron con su ciclo productivo normal. El PFVI y productos restantes fueron enviados a AMAH para su disposición final según las normas respectivas.

EVALUACIÓN DE EFECTIVIDAD

Se evaluó la efectividad del producto en base a la presencia de signos clínicos compatibles con enfermedades respiratorias. Considerando el porcentaje de efectividad según la cantidad de animales recuperados respecto del total.

Las bases de datos fueron almacenadas en forma virtual en el área de Investigación en Sanidad Animal de Agrovvet Market S.A.

Métodos estadísticos: Se utilizó estadística descriptiva para presentar los datos obtenidos. Así también, para el análisis de recuento de aerobios mesófilos de ollares se realizó el Test de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de la variable, donde una de las variables fue no normal por lo que se utilizó una prueba no paramétrica. La prueba de elección fue de Rangos con signo de Wilcoxon.

Donde:

Ho: La mediana de las diferencias entre el análisis 1 y análisis 2 es cero.

Se evaluó a los animales, luego de la aplicación del producto y hasta 21 post dosificación, con el fin de observar si presentaban alguna reacción local o sistémica al producto.

RESULTADOS

Las características de los 30 bovinos evaluados se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Descripción de bovinos considerados en el estudio.

N°	ID	CARACTERÍSTICAS	PESO (kg)	VOLUMEN (mL)	APLICACIÓN (Tabla de cuello - SC)
1	620	Negro frente blanca	280	7	Izquierdo
2	619	Brown swiss	240	6	Derecho
3	610	Negro con lucero	260	6.5	Izquierdo
4	624	Pinto gateado	280	7	Derecho
5	626	Negro	280	7	Derecho
6	618	Negro entero albos	260	6.5	Izquierdo
7	623	Negro entero	280	7	Izquierdo
8	602	Negro mocho	280	7	Derecho
9	504	Pinto callejón	360	9	Derecho (2 puntos)
10	509	Pinto tricolor	360	9	Derecho e Izquierdo
11	241	Colorado	240	6	Derecho
12	317	Pinto callejón	360	9	Derecho e Izquierdo
13	249	Pinto callejón	360	9	Derecho (2 puntos)
14	223	Enjalmado	400	10	Izquierdo (2 puntos)
15	515	Enjalmado con albos	320	8	Derecho (2 puntos)
16	204	Negro mocho	360	9	Derecho (2 puntos)
17	404	Pinto callejón	560	14	Izquierdo (2 puntos)
18	418	Pinto callejón	480	12	Derecho (2 puntos)
19	426	Pinto mocho	400	10	Derecho (2 puntos)
20	128	Brown swiss	280	7	Izquierdo
21	229	Brown swiss	240	6	Derecho
22	629	Brown swiss	300	7.5	Izquierdo
23	248	Enjalmado	320	8	Izquierdo (2 puntos)
24	235	Enjalmado	300	7.5	Izquierdo
25	215	Mocho colorado	360	9	Derecho (2 puntos)
26	211	Negro entero	300	7.5	Derecho
27	331	Brown swiss	320	8	Derecho (2 puntos)
28	224	Negro cola blanca	320	8	Izquierdo (2 puntos)
29	245	Pinto tricolor	280	7	Derecho
30	126	Pinto mulato	300	7.5	Izquierdo

Los signos clínicos encontrados en los animales al inicio de la prueba y considerados como criterio de inclusión se muestran en la Tabla 2. Además, en esta Tabla se mencionan los 6 animales que fueron elegidos para la realización del hisopado nasal. Estos bovinos fueron seleccionados debido a que presentaban una mayor secreción nasal además de los signos clínicos característicos de problemas respiratorios.

Tabla 2. Signos clínicos encontrados en los bovinos tratados.

N°	ID	SIGNOS CLÍNICOS			T° (°C)	OBSERVACIONES
		Secreción Nasal	Dificultad Respiratoria	Depresión		
1	620	Si	Si	Moderada	39.5	Hisopado para análisis
2	619	Si	Si	Moderada	38.5	Hisopado para análisis
3	610	Si	Si	Moderada	39.8	
4	624	Si	Si	Moderada	39.2	Hisopado para análisis
5	626	Si	Si	Moderada	38.7	Hisopado para análisis
6	618	Si	Si	Moderada	39.2	
7	623	Si	Si	Moderada	38.7	
8	602	Si	Si	Moderada	39	
9	504	Si	Si	Severa	39.9	Hisopado para análisis
10	509	Si	Si	Moderada	39.2	Hisopado para análisis
11	241	Si	Si	Moderada	41.3	
12	317	Si	Si	Moderada	39.3	
13	249	Si	Si	Moderada	40.3	
14	223	Si	Si	Moderada	38.9	
15	515	Si	Si	Moderada	39.9	
16	204	Si	Si	Moderada	39	
17	404	Si	Si	Moderada	38.6	
18	418	Si	Si	Moderada	38.5	
19	426	Si	Si	Moderada	39.6	
20	128	Si	Si	Moderada	39.3	
21	229	Si	Si	Moderada	39.6	
22	629	Si	Si	Moderada	39	
23	248	Si	Si	Moderada	38.8	
24	235	Si	Si	Moderada	39.9	
25	215	Si	Si	Moderada	39	
26	211	Si	Si	Moderada	39.9	
27	331	Si	Si	Moderada	38.2	
28	224	Si	Si	Moderada	38.3	
29	245	Si	Si	Moderada	39.9	
30	126	Si	Si	Moderada	39.2	

En la Tabla 3 se puede observar los efectos que se presentaron post aplicación del tratamiento con Tulamycin-K.

Se ve que en la primera evaluación al día 3 post aplicación del producto, se encontraron 26 animales sin signos clínicos, tres con secreción nasal y uno con inflamación en el punto de inyección. Los tres bovinos que presentaban secreción nasal se recuperaron a los 7 días post tratamiento.

En el día 7 de evaluación se encontraron 11 animales que presentaban inflamación en el punto de inyección, y un animal con signos de depresión y diarrea. Al día 14 post aplicación del producto, 8 animales aún presentaban inflamación en la zona de inyección. En la observación del día 21, todos los animales se encontraron recuperados.

Tabla 3. Efectos post aplicación del producto.

N°	ID	OBSERVACIÓN POST APLICACIÓN			
		Día 3	Día 7	Día 14	Día 21
1	620	Sin signos clínicos	Inflamación punto de inyección	Inflamación punto de inyección	Recuperado
2	619	Sin signos clínicos	---	---	---
3	610	Sin signos clínicos	Inflamación punto de inyección	Inflamación punto de inyección	Recuperado
4	624	Sin signos clínicos	Inflamación punto de inyección	Inflamación punto de inyección	Recuperado
5	626	Sin signos clínicos	Inflamación punto de inyección	Inflamación punto de inyección	Recuperado
6	618	Sin signos clínicos	---	---	---
7	623	Sin signos clínicos	Inflamación punto de inyección	Inflamación punto de inyección	Recuperado
8	602	Sin signos clínicos	---	---	---
9	504	Sin signos clínicos	Inflamación punto de inyección	Inflamación punto de inyección	---
10	509	Sin signos clínicos	---	---	---
11	241	Animal deprimido y secreción nasal	Animal deprimido con presencia de diarrea	Inflamación punto de inyección	Recuperado
12	317	Sin signos clínicos	---	---	---
13	249	Sin signos clínicos	Inflamación punto de inyección	Inflamación punto de inyección	Recuperado
14	223	Sin signos clínicos	---	---	---
15	515	Sin signos clínicos	---	---	---
16	204	Sin signos clínicos	Inflamación punto de inyección	Recuperado	---
17	404	Secreción nasal	Sin signos clínicos	---	---
18	418	Sin signos clínicos	---	---	---
19	426	Sin signos clínicos	---	---	---
20	128	Sin signos clínicos	---	---	---
21	229	Sin signos clínicos	---	---	---
22	629	Sin signos clínicos	Inflamación punto de inyección	Recuperado	---
23	248	Sin signos clínicos	---	---	---
24	235	Sin signos clínicos	Inflamación punto de inyección	Recuperado	---
25	215	Secreción nasal	Inflamación punto de inyección, sin secreción nasal	Recuperado	---
26	211	Sin signos clínicos	---	---	---
27	331	Sin signos clínicos	---	---	---
28	224	Secreción nasal	Sin signos clínicos	---	---
29	245	Sin signos clínicos	---	---	---
30	126	Sin signos clínicos	---	---	---

Cabe mencionar que al bovino N° 241 se le realizó una segunda aplicación del producto el día 7 por presentar depresión y signos de diarrea.

Los resultados de los análisis de recuento de aerobios mesofilos previo al tratamiento y 10 días post tratamiento se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados del recuento de aerobios mesofilos.

N°	ID	Mesofilos UFC/Hisopo	Mesofilos UFC/Hisopo
		Análisis 1	Análisis 2
1	504	44000	1300
2	509	24000	2300
3	619	2000	1000
4	620	160000	700
5	624	110000	200
6	626	35000	21000

El análisis estadístico resuelve que $p=0.0277$, al ser $p<0.05$ se rechaza la hipótesis nula y podemos decir que existe diferencia estadística significativa entre los conteos de unidades formadoras de colonias de aerobios mesofilos del análisis 1 (Previo al

tratamiento) y el análisis 2 (Día 10 post tratamiento).

CONCLUSIONES

En el presente estudio el producto inyectable Tulamycin-K cuyo principio activo es tulatromicina y ketoprofeno, demostró ser efectivo al 100% contra las enfermedades respiratorias presentes en los bovinos de engorde evaluados en esta prueba.

Es importante mencionar que se presentó inflamación en el punto de inyección como reacción adversa en algunos animales, los cuales duraron hasta por tres semanas. Sin embargo, la resolución del problema fue de manera espontánea.

AUTORES DEL RF



José Luis Delgado Sánchez
M.V. Supervisor de Investigación
Animales Mayores y de Producción
Agrovet Market S.A.



Lelia Sánchez Hidalgo
M.V. Jefe de Sanidad
Líneas Avivet/Nutrovet
Agrovet Market S.A.



Luis Alfredo Chavez
M.V. Jefe de Sanidad
Líneas Menores y Farmacovigilancia
Agrovet Market S.A.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bartram, D. J., Moyaert, H., Vanimiseti, B. H., Ramage, C. P., Reddick, D., & Stegemann, M. R. (2016). Comparative efficacy of tulathromycin and tildipirosin for the treatment of experimental *Mycoplasma bovis* infection in calves. *Veterinary Medicine and*

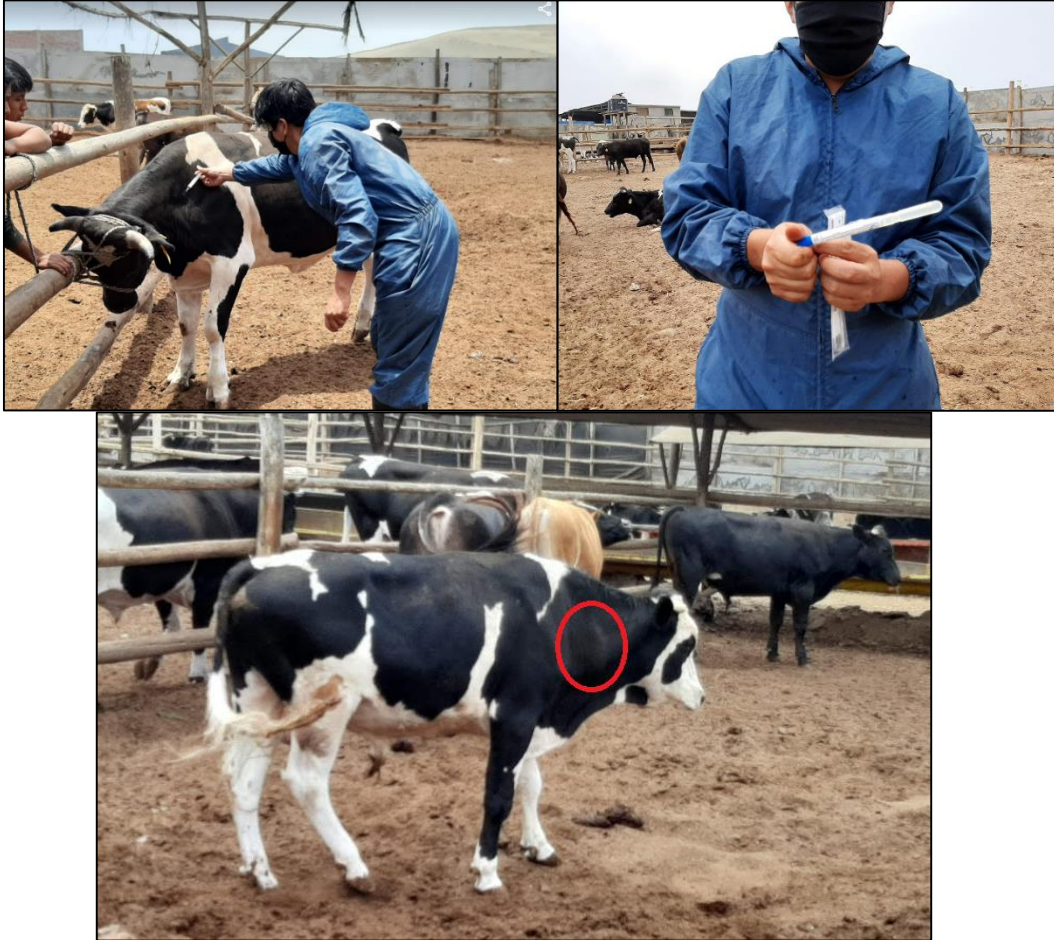
Science, 2(3), 170–178.

<https://doi.org/10.1002/vms3.31>


- Godinho, K. S., Wolf, R. M. L. G., Sherington, J., Rowan, T. G., Sunderland, S. J., & Evans, N. A. (2005). Efficacy of tulathromycin in the treatment and prevention of natural outbreaks of bovine respiratory disease in European cattle. *Veterinary Therapeutics*, 6(2), 122–135.
- Kilgore, W. R., Spensley, M. S., Sun, F., Nutsch, R. G., Rooney, K. A., & Skogerboe, T. L. (2005). Therapeutic efficacy of tulathromycin, a novel triamilide antimicrobial, against bovine respiratory disease in feeder calves. *Veterinary Therapeutics*, 6(2), 143–153.
- Letavic, M. A., Bronk, B. S., Bertsche, C. D., Casavant, J. M., Cheng, H., Daniel, K. L., George, D. M., Hayashi, S. F., Kamicker, B. J., Kolosko, N. L., Norcia, L. J. L., Oberton, V. D., Rushing, M. A., & Santoro, S. L. (2002). Synthesis and activity of a novel class of tribasic macrocyclic antibiotics: The triamilides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 12(19), 2771–2774. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00526-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00526-7)
- Loneragan, G. H., Gould, D. H., Mason, G. L., Garry, F. B., Yost, G. S., Miles, D. G., Hoffman, B. W., & Mills, L. J. (2001). Involvement of microbial respiratory pathogens in acute interstitial pneumonia in feedlot cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 62(10), 1519–1524. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.1519>
- Nicholas, R. A. J., & Ayling, R. D. (2003). *Mycoplasma bovis*: Disease, diagnosis, and control. *Research in Veterinary Science*, 74(2), 105–112. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(02\)00155-8](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(02)00155-8)
- Ríos Zambrano, T. E. (2017). *Utilización De Tulatromicina Más Ceftiofur Para La Prevención Del Complejo Respiratorio Bovino En Terneras* [UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL]. <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redu g/24763/1/Tesis.pdf>

ANEXOS

Anexo 1. Aplicación del producto, hisopo para muestreo de recuento microbiológico y animal con inflamación en el punto de inyección



Anexo 2. Análisis coproparasitológico de los animales el día de selección.



LABORATORIO SEROLÓGICO

TELÉFONO: (051) 2240200 RFC: 989600387 RPM: 4956688014
E-mail: laboratorioserologico.lasser@gmail.com

INFORME DE ENSAYOS N° 1592-20

SOLICITANTE	: AGROVET MARKET
PRODUCTO	: Hisopados de cav. nasal
CANTIDAD DE MUESTRAS RECIBIDAS	: 06
N° FICHA DE RECEPCION	: 1592-20
FECHA DE RECEPCIÓN	: 17/11/2020
FECHA DE ANÁLISIS	: 17/11/2020
ENSAYOS SOLICITADOS	: Recuento de mesófilos
REFERENCIA	: A solicitud del Dr. José Luis Delgado

Resultado:


1. Recuento de bacterias mesófilas

N°	IDENTIFICACIÓN	MUESTRA	MESÓFILOS UFC/hisopo
1	504 bovino	Hisopado nasal	4.4 x 10 ⁴
2	509 bovino	Hisopado nasal	2.4 x 10 ⁴
3	619 bovino	Hisopado nasal	2 x 10 ³
4	620 bovino	Hisopado nasal	1.6 x 10 ⁵
5	624 bovino	Hisopado nasal	1.1 x 10 ⁵
6	626 bovino	Hisopado nasal	3.5 x 10 ⁴

Advertencia:

1. El muestreo, las condiciones de muestreo, tratamiento y transporte de la muestra hasta su ingreso al laboratorio son de responsabilidad del solicitante.
2. Se prohíbe la reproducción parcial o total del presente informe sin la autorización escrita del laboratorio.

La Victoria, 24 de noviembre del 2020
Sin más por el momento, se despide
Atentamente



M.V. SOFÍA DE RENE DO LLERENA
DIRECTORA GENERAL

Anexo 3. Análisis coproparasitológico de los animales el día ocho post tratamiento.



TELÉFONO: (051) 2240200 RPC: 989600387 RPM: #958688014
E-mail: laboratorioserologico.lasser@gmail.com

INFORME DE ENSAYOS N° 1661-20

SOLICITANTE : AGROVET
PRODUCTO : Hisopados nasal
CANTIDAD DE MUESTRAS RECIBIDAS : 06
N° FICHA DE RECEPCION : 1661-20
FECHA DE RECEPCIÓN : 27/11/2020
FECHA DE ANÁLISIS : 27/11/2020
ENSAYOS SOLICITADOS : Recuento de mesófilos
REFERENCIA : A solicitud del Dr. José Luis Delgado

Resultado:

1. Recuento de bacterias mesófilas

N°	IDENTIFICACIÓN	MUESTRA	MESÓFILOS UFC/hisopo
1	504 bovino	Hisopado nasal	1.3 x 10 ³
2	509 bovino	Hisopado nasal	2.3 x 10 ³
3	619 bovino	Hisopado nasal	1.0 x 10 ³
4	620 bovino	Hisopado nasal	7.0 x 10 ²
5	624 bovino	Hisopado nasal	2.0 x 10 ²
6	628 bovino	Hisopado nasal	2.1 x 10 ⁴

Advertencia:

1. El muestreo, las condiciones de muestreo, tratamiento y transporte de la muestra hasta su ingreso al laboratorio son de responsabilidad del solicitante.
2. Se prohíbe la reproducción parcial o total del presente informe sin la autorización escrita del laboratorio.

La Victoria, 02 de diciembre del 2020

Sin más por el momento, se despide

Atentamente


M.V. SOFÍA BERNEDO LLERENA
DIRECTORA GENERAL

Anexo 4. Análisis estadístico entre las medianas del Análisis 1 y Análisis 2.

```
. swilk analisis1 analisis2
```

Shapiro-Wilk W test for normal data					
Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
analisis1	6	0.88919	1.372	0.485	0.31398
analisis2	6	0.57692	5.240	3.493	0.00024

```
. histogram analisis1
(bin=2, start=2000, width=79000)
. signrank analisis1= analisis2
```

Wilcoxon signed-rank test

sign	obs	sum ranks	expected
positive	6	21	10.5
negative	0	0	10.5
zero	0	0	0
all	6	21	21

```
unadjusted variance      22.75
adjustment for ties      0.00
adjustment for zeros     0.00
-----
adjusted variance        22.75
```

```
Ho: analisis1 = analisis2
      z = 2.201
      Prob > |z| = 0.0277
```