



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
LABORATORIO DE PATOLOGIA CLINICA

Av. Circunvalación – Cda. 29 San Borja
Telf. 435-3348 – Anexo 237



Evaluación de la efectividad de una Solución Inyectable de Oxitetraciclina al 30 % (Duramycin 300 LA) en la prevención de la presentación clínica de fiebre del embarque en bovinos de engorde en crianza intensiva.

Resumen

Para evaluar la eficacia de una solución inyectable de Oxitetraciclina clorhidrato 30 mg/ml (**Duramycin 300 LA**) por vía intramuscular a una dosis de 20mg/Kg de peso vivo (Dosis preventiva) equivalente a 1ml/15 Kg en la presentación clínica de la Fiebre del Embarque en bovinos de engorde en crianza intensiva se acopiaron un total de ciento setenta y siete (177) toros de diferentes razas procedentes de la Sierra y Selva peruana y fueron divididos en dos grupos de ensayo: Grupo A, 89 animales fueron tratados con la dosis preventiva contra la Fiebre del Embarque de la solución inyectable sobre la base de Oxitetraciclina clorhidrato 30mg/ml (**Duramycin 300 LA**) y el Grupo B, 88 animales como grupo control que no recibieron ningún tratamiento. Del mismo modo se evaluó la tolerancia al producto por la vía intramuscular. Se evaluaron durante los 14 días de llegados a los corrales la presencia de fiebre (temperatura mayor a 39.5 °C) y la presencia de secreción nasal como índices de la presencia de la Fiebre del Embarque. La presencia de Fiebre para el grupo tratado (Grupo A) con **Duramycin 300 LA** tuvo una tasa (RR= 0.07) significativamente menor ($P < 0.05$) que para el grupo Control (Grupo B). Igualmente, para la variable Presencia de Secreción Nasal el grupo tratado con **Duramycin 300 LA** tuvo una tasa (RR= 0.17) significativamente menor ($P < 0.05$) que para el grupo Control. Además, se comprobó que el 100% de los animales tratados no mostraron ningún tipo de reacción adversa al momento de la aplicación, a los 60 minutos, a las 24 y 48 horas posteriores. Estos resultados demuestran una alta eficacia de **Duramycin 300 LA** en la prevención de infecciones respiratorias agudas como la Fiebre de Embarque de etiología diversa, al aplicarse por la vía intramuscular profunda en una sola dosis, además que demostró ser un producto muy bien tolerado por los animales.

Abstract

A lot of one hundred seventy-seven bulls with different breeds coming from the highlands and rainforest of Peru were divided in two groups of trial to evaluate the efficacy of an injectable solution based on Oxitetracycline hydrochlorate 30 mg/ml (**Duramycin 300 LA**) at dose of 20mg/Kg of body weight (preventive dose) equivalent to 1ml/15 Kg of body weight, intramuscularly, in the clinical presentation of Bovine Shipping Fever. A preventive dose against Bovine Shipping Fever of an injectable solution based on Oxitetracycline hydrochlorate 30mg/ml (**Duramycin 300 LA**) was applied to 89 animals (Group A), and 88 animals, as non-treated control (Group B) was not dosed. The tolerance was evaluated at the point of inoculation. Also it was evaluated the presence of fever (temperature higher than 39.5°C) and nasal discharges as indexes of presence of Bovine Shipping Fever for 14 days since the animals arrived to the corrals. The presence of fever in the group treated (Group A) with **Duramycin 300 LA** had a rate (RR = 0.07) significantly minor ($P < 0.05$) than the control group (Group B). Also, the presence of nasal discharge in the group treated with **Duramycin 300 LA** had a rate (RR = 0.17) significantly minor ($P < 0.05$) than the control group (Group B). No signs of local alteration were found up to 48 hours after the application in the 100% of treated animals. These results demonstrate a high efficacy of **Duramycin 300 LA** in the prevention of acute respiratory infections as the Bovine Shipping Fever of diverse aetiology, applied intramuscularly only one dose and it was demonstrated to be a product very well tolerated by the animals.

1. INTRODUCCION:

El complejo de la enfermedad respiratoria bovina (ERB) o Fiebre del Embarque es el problema de salud más grande que enfrentan los criadores de animales de engorde y es la causa de las pérdidas más altas para los ganaderos lecheros.

Dependiendo de los organismos involucrados, la muerte a causa de la Fiebre del embarque puede ocurrir de 24 a 36 horas, o la infección puede convertirse en crónica, sin causar la muerte pero en cambio produciendo daño diseminado permanente del pulmón. Una vez que la enfermedad progresa al punto de producir una fibrosis, las adherencias y/o abscesos ya se han desarrollado alrededor de los pulmones y ya ningún tratamiento va a corregir satisfactoriamente el problema. El animal puede sobrevivir, pero siempre traerá problemas residuales en los pulmones que tendrán impacto en el desempeño. Es por eso que el diagnóstico y el tratamiento temprano de la ERB tanto en bovinos de carne y de leche son tan importantes.

Los patógenos bacterianos son la causa aparente del síndrome agudo por la invasión del tracto respiratorio del bovino que ha sido comprometido previamente por infecciones virales. Prediciendo y contribuyendo a la infección tenemos el estrés del destete, el transporte, cambios en la alimentación, cambios de temperatura y la humedad.

A todo esto se añade la exposición a otros patógenos por el contacto con otros animales procedentes de distintas regiones en camiones, corrales de acopio, subastas, ferias regionales, etc., resultando en una incidencia muy alta de la enfermedad tan pronto como los animales son liberados en los corrales. La mayoría de los agentes etiológicos no expresan su virulencia completamente en animales sanos

a menos que otros agentes de la enfermedad se involucren activamente.

Muchos tipos de bacterias han sido aislados, pero las que más comúnmente se encuentran son: *Mannheimia spp.* (*P. haemolytica*), *P. multocida* y *Mycoplasma*. De todas las observaciones y de la evidencia experimental, *Mannheimia spp.* (*P. haemolytica*) y *P. multocida* son las bacterias más importantes involucradas en la ERB. Al menos 12 especies de micoplasma han sido aisladas del tracto respiratorio del ganado bovino, incluyendo animales sanos, pero el rol de *Mycoplasmas* en la ERB no ha sido aún determinado. *Haemophilus somnus* es un patógeno virulento que causa septicemia en el ganado; los signos resultantes han sido referidos como "complejo del *Haemophilus somnus*," de los cuales, una forma es enfermedad respiratoria. Sin embargo, el rol de este patógeno en la ERB típica no es claro.

La fiebre es una elevación de la temperatura corporal por arriba de la normal. Para el ganado, la temperatura rectal es de 38.0 a 39.1 °C (100.5 a 102.5 °F) son considerados normal – vacas afectadas por la ERB frecuentemente tienen fiebre de 40.0 a 41.1 °C (104 a 106 °F). Pero hasta en condiciones normales, vacas sanas, la temperatura puede variar sobre 0.5°C (1 °F), aumenta durante el día y disminuye por la noche. En suma, mínimos cambios pueden estar relacionados a estrés medioambiental y al ciclo reproductivo.

La fiebre es usualmente el primer signo de la ERB – reducción del apetito, depresión y deshidratación ocurren de 24 - 36 horas después – el diagnosticar la fiebre rápidamente puede ayudar a establecer un tratamiento acertado y reducir el riesgo de más severos y costosos problemas. "La pérdida del apetito es porque pone a la vaca fresca dentro de un balance negativo de energía," dice Austin Belschner, DVM, del departamento de servicios

técnicos de Farmacia. "Cuando las bacterias son las causas de la fiebre pueden ser tratadas inicialmente con antibióticos, la fiebre puede ser disminuida y puede continuar y mantenerse el balance negativo de energía con ella."

El manejo de esta enfermedad compleja involucra tanto la administración metafiláctica así como terapéutica de antimicrobianos parenteralmente.

Las tetraciclinas son un gran grupo de fármacos con estructura química básica, actividad antimicrobiana y propiedades farmacológicas comunes. Los microorganismos resistentes a este grupo muestran resistencia cruzada amplia a todas las tetraciclinas. A pesar de que pueden establecerse diferencias específicas (origen, estructura química) sus características generales, como mecanismo de acción, espectro, y otras, permite describirlas como un solo grupo.

Su mecanismo de acción se basa en que atraviesan la membrana externa de las bacterias a través de porinas mediante difusión pasiva y llegan al citoplasma gracias a un mecanismo dependiente de energía. Dentro del citoplasma se unen al ribosoma inhibiendo la síntesis de las proteínas. Este efecto se produce evitando la unión del sitio aminoacil del ácido ribonucleico (ARN) de transferencia (aminoacil ARN-*transfer*) a la subunidad 30S ribosomal. La asociación es reversible, lo cual explicaría su efecto bacteriostático. La ausencia de actividad anticélulas eucariotas da lugar a las propiedades antimicrobianas selectivas de las tetraciclinas.

La resistencia puede ser natural o adquirida y debida a diferentes mecanismos. La disminución en la acumulación intracelular de tetraciclinas por bombeo activo asociado a la membrana (achique o eflujo) es un mecanismo que puede conferir resistencia a las tetraciclinas de forma natural o adquirida en un numeroso

grupo de bacterias. Otro mecanismo frecuentemente involucrado en la resistencia adquirida se debe a proteínas de protección ribosomal que permiten actuar al aminoacil ARN-*transfer* en presencia de concentraciones de antibiótico que normalmente inhibirían la síntesis de éstas. Es posible que determinadas bacterias (como *Propionibacterium* spp.) adquieran resistencia mediante mutaciones en el ARN-ribosomal. También se ha observado, de forma excepcional, resistencia a tetraciclinas mediante inactivación enzimática en algunas bacterias anaerobias, aunque se desconoce si este último mecanismo tiene traducción clínica. Tanto el bombeo activo como la protección de la inhibición del ribosoma son mecanismos de resistencia clínicamente relevantes y ambos suelen estar relacionados con la adquisición de elementos móviles de resistencia.

Existen muchos genes de resistencia a las tetraciclinas y un gran número de ellos se asocia a los elementos móviles sea en forma de plásmidos, trasposones o integrones. En los integrones, junto al gen que confiere la resistencia a tetraciclinas, con frecuencia se encuentran otros genes (*gene cassettes*) que confieren resistencia a otros antibióticos, por lo que estas cepas multirresistentes pueden ser seleccionadas por las tetraciclinas o por otros antimicrobianos. Los determinantes genéticos implicados en la resistencia a tetraciclinas son los genes *tet* y *otr*. En el mecanismo de bombeo activo los genes encontrados pueden ser: *tetA*, *tetB...*, *otrB*, etc. En aquellos con mecanismo de protección de la inhibición del ribosoma podemos encontrar: *tetM*, *tetO...*, *otrA*, etc.

Uno de los más grandes problemas asociados con estos antibióticos ha sido el surgimiento de resistencia por mutación y selección durante la terapia. Los neumococos han ido incrementando la resistencia a las

tetraciclinas, aunque ésta está actualmente entre el 5 y el 10 % y hasta el 20 % de resistencia en los *Streptococcus betahemolíticos*.

La oxitetraciclina es un antibiótico del grupo de las tetraciclinas. In vitro, son drogas básicamente bacteriostáticas; sin embargo, en grandes concentraciones, son bactericidas frecuentemente. Antibiótico bacteriostático de amplio espectro que ejerce su acción por inhibición de la síntesis proteica impidiendo la relación codón-anticodón bajo la dirección del ácido ribonucleico mensajero. Su obtención es a partir del cultivo de *Streptomyces rimosus*, por procesos de fermentación, a los que con frecuencia se les añaden catalizadores (paladium) ó enzimas. La oxitetraciclina es un agente antimicrobiano eficaz en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades causadas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas susceptibles a esta. Las tetraciclinas son generalmente bacteriostáticas y una respuesta adecuada del sistema de defensa del hospedero es esencial para su uso exitoso. En altas concentraciones pueden ser encontradas en la orina; se vuelven bactericidas debido a que los microorganismos parecen perder la integridad funcional de la membrana citoplasmática. Las tetraciclinas son más efectivas contra los microorganismos en etapa de multiplicación y tienden a ser más activas a un pH de 6-6.5.

La oxitetraciclina es un antibiótico de amplio espectro activo contra una amplia gama de bacterias como: Bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram-positivas y gram-negativas, micoplasmas, rickettsias, chlamydias, incluso algunos protozoos. Cadenas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia*, *Klebsiella* y *Corynebacterium spp*, son frecuentemente resistentes, así como muchas *E. Colipatógenas* aisladas. Hay por lo general resistencia

cruzada entre las tetraciclinas.

El uso de antibióticos de larga acción como **Duramycin 300 LA**, está indicado cuando se requiera de una acción antibiótica prolongada o cuando por razones prácticas, económicas o veterinarias, el manejo frecuente de los animales (y por lo tanto el tratamiento diario o repetido) no es factible. Puede indicarse para el tratamiento de procesos infecciosos o como preventivo en animales que van a ser sometidos a estrés y/o a un alto riesgo de contraer infecciones.

2. OBJETIVO:

Evaluar la eficacia de una solución inyectable de Oxitetraciclina clorhidrato 30 mg/ml (**Duramycin 300 LA**) a una dosis de 20 mg/Kg de P.V. equivalente a 1ml/15 Kg. como prevención en la presentación clínica de la Fiebre del Embarque en bovinos de engorde en crianza intensiva.

3. MATERIALES Y METODOS:

Localización del estudio:

El presente estudio se realizó en el Departamento de Lima, provincia de Lima, distrito de Lurín, a una altitud de 25 metros sobre el nivel del mar, con una temperatura ambiental promedio de 24 °C, en el mes de Diciembre. En donde los animales fueron alojados en corrales de madera y con comederos y bebederos centrales y periféricos, con corrales de capacidad aproximada para 300 animales.

Materiales:

El estudio se realizó con un total de cientosetenta y siete (177) bovinos de raza

cebuinos y criollos procedentes de la Sierra y Selva peruana entre los 2 y 3 años, en engorde estabulado. Los animales utilizados en el estudio fueron aquellos que recientemente fueron desembarcados de camiones de transporte, que fueron identificados con aretes en orejas, pesados y luego recibieron una aplicación de vacunas contra el Antrax y la Fiebre Aftosa, asimismo fueron dosificados con antiparasitarios a base de Ivermectina y fueron implantados con un anabólico subcutáneo.

Como materiales de trabajo se utilizó:

- Solución inyectable sobre la base de Oxitetraciclina Clorhidrato 30 mg/ml (**Duramycin 300 LA - Agrovot Market**)
- Agujas y jeringas descartables.
- Aretes para identificación individual numerados.
- Plumón marcador para aretes de identificación.

Desarrollo del estudio:

Usando datos de mortalidad de estudios previos conducidos por Rivera, et al 2000, fue calculado que aproximadamente entre 80 a 90 animales por grupo experimental sería necesario para detectar la diferencia relativa de incidencia de la Fiebre de Embarque de 35 % o más, entre los dos grupos experimentales, usando un grado de confiabilidad de 95 %.

En un período de duración del ensayo de 14 días se formaron 02 grupos de toros de un rango de 250 a 350 Kg de peso vivo, que se distribuyeron de la siguiente manera:

- *Grupo A* (Tratado) 89 animales fueron tratados preventivamente contra la Fiebre del Embarque con una solución inyectable sobre la base de Oxitetraciclina clorhidrato 30 mg/ml (**Duramycin 300 LA**) recibiendo una dosis individual de 20 mg/Kg de peso vivo, equivalente a 1 ml/15 Kg P.V. vía intramuscular profunda, al arribar los animales a los corrales de engorde

- *Grupo B*, 88 animales como grupo control que no recibieron tratamiento.

Los animales permanecieron juntos durante el tiempo que duró la evaluación.

Variables evaluadas:

Se evaluó la eficacia en la prevención de la Fiebre de Embarque con una sola dosis en el ganado de engorde, causada por agentes sensibles a la Oxitetraciclina, bajo las condiciones de manejo y alimentación cotidianas. Se tomaron las constantes fisiológicas antes, durante y después del tratamiento (ver cuadros adjuntos).

El periodo de evaluación para ambos grupos fue de 14 días, durante el cual se evaluó como índices de presencia de la enfermedad, el incremento de 1) Temperatura rectal por encima de 39.5 °C y 2) Presencia de secreción nasal, que en el manejo de la enfermedad respiratoria, que normalmente es el momento en que se aplican dosis terapéuticas de antibióticos.

También se evaluó la tolerancia a la terapia proporcionada por **Duramycin 300 LA**, por la vía intramuscular profunda, evaluando si existiría algún tipo de reacción adversa, ya sea de tipo local o generalizada, al momento de la aplicación, a los 60 minutos posteriores a la aplicación y a las 24 y 48 horas.

Análisis estadístico

Como índices de salud el Riesgo Relativo (RR) y su intervalo de confianza 95 % fueron calculados para los dos grupos. La prueba Exacta de Fisher fue usado para cada RR.

4. RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos se presentan en los cuadros adjuntos:

Las variables evaluadas presencia de fiebre y secreción nasal para el grupo tratado con **Duramycin 300 LA** y el grupo control están resumidos en el cuadro 1. La presencia de Fiebre para el grupo tratado con **Duramycin 300 LA** tuvo una tasa (RR= 0.07) significativamente menor ($P < 0.05$) que para el grupo Control. Lo mismo sucedió para la variable Presencia de Secreción Nasal en donde el grupo tratado con **Duramycin 300 LA** tiene una tasa (RR= 0.17) significativamente menor ($P < 0.05$) que para el grupo Control (Ver Grafico 1).

Estos resultados demostraron una alta eficacia de **Duramycin 300 LA** en la prevención de infecciones respiratorias agudas por la vía intramuscular profunda en una sola dosis, cuyo efecto se prolonga hasta por siete (07) días de la primera aplicación.

Duramycin 300 LA posee excelente tolerancia, ya que el 100% de los animales no mostró ningún tipo de reacción adversa al momento de la aplicación, ni en días posteriores. La zona recomendada para la aplicación es la tabla del cuello.

5. BIBLIOGRAFIA:

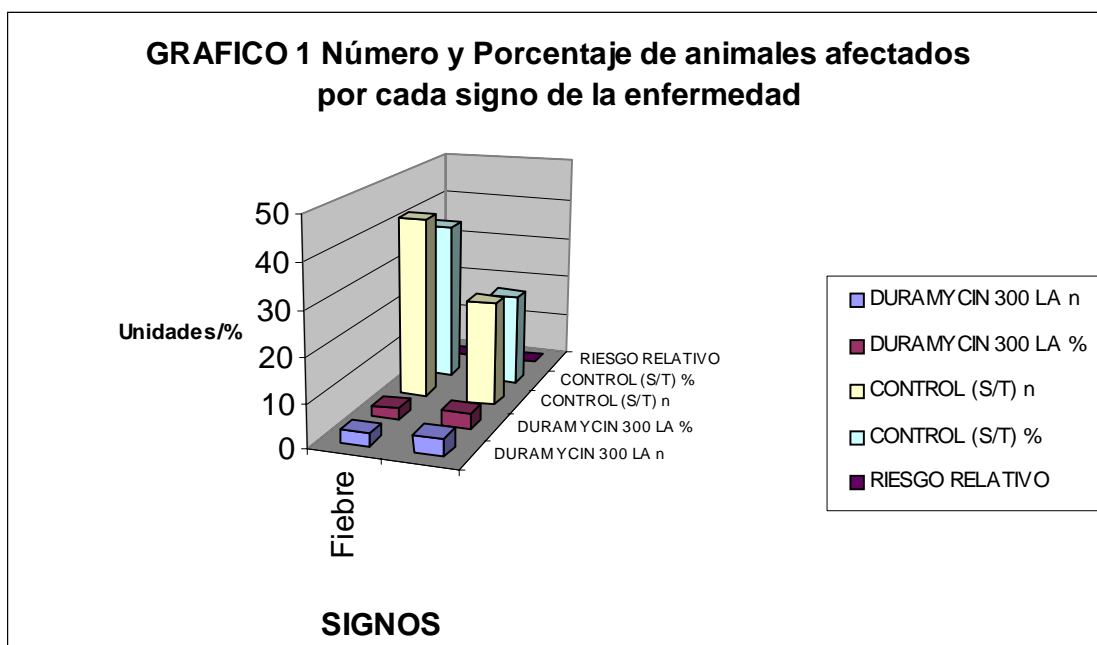
1. **An evaluation of the relative efficacy of a new formulation of oxytetracycline for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada.** *Oliver C. Schunicht, Calvin W. Booker, P. Timothy Guichon, G.Kee Jim, Brian K. Wildman, Bruce W. Hill, Tracy I. Ward, Stewart W. Bauck.* December 2002
2. **Oxytetracycline pharmacokinetics, tissue depletion, and toxicity after administration of a long-acting preparation at double the Label dosage.** *TerHune TN, Upson DW.* Am Vet Med Assoc. 1989 Apr 1; 194(7):911-7.
3. **Merck, El manual Merck de Veterinaria,** Quinta Edición. 2000.1132.
4. **Farmacología Veterinaria.** Sumano, Ocampo. Segunda Edición.1998
5. **Prescott, John F.; Baggot Desmond.** Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Second edition.1993. 557-558

.....
QF MSc Olga Li Elias
Responsable del Laboratorio de
Patología Clínica- FMV – UNMSM

.....
MV Arnaldo Alvarado Sánchez
Area de Microbiología Clínica y
Pruebas Especiales-FMV-UNMSM

CUADRO 1. RESUMEN DE DATOS SOBRE LOS INDICES EVALUADOS Y CALCULOS ESTADISTICOS

	DURAMYCIN LA	CONTROL (S/T)	RIESGO RELATIVO	INTERV. CONFIANZA 95 %	VALOR p
Nº Animales	89	88			
Presencia de Fiebre	3 (2.7) ^a	42 (37.0)	0.07	0.03-0.9	0.08
Presencia de Secreción Nasal	4 (3.5)	24 (21.1)	0.17	0.02-1.37	0.043



^a Los números entre paréntesis son porcentajes

FOTOGRAFIAS ANEXAS

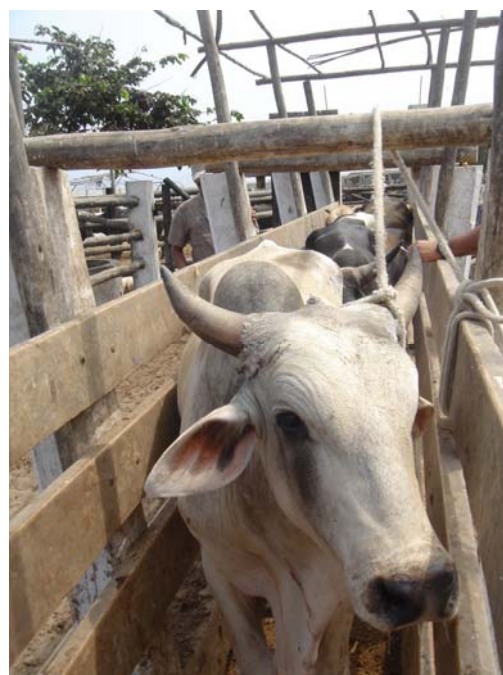


Foto 1 y 2. Animales de ensayo numerados



Fotografía 3: Toma de secreción nasal para cultivos y antibiogramas



Fotografía 4: Aplicación preventiva de Duramycin 300 LA



Fotografía 5. Aplicación vía intramuscular profunda Duramycin 300 LA