

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE OXITETRACICLINA A LA DOSIS DE 40 MG/KG Y TILMICOSINA, COMBINADAS CON MELOXICAM, EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA BOVINA EN ANIMALES DE FEED LOT

Fazzio LE¹, Landoni MF²

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

Resumen: La eficacia de oxitetraciclina a la dosis de 40 mg/kg (OXIT) y tilmicosina (TILM), en combinación con un antiinflamatorio no esteroide (AINE) fue evaluado clínicamente en animales que padecían de enfermedad respiratoria bovina (ERB). El ensayo se realizó entre los meses de junio de 2007 a enero de 2008, en un feed lot comercial con capacidad para 13.000 animales. Al llegar al establecimiento los animales fueron alojados al azar en corrales a los que se les asignaba un tratamiento específico, OXIT o TILM. El tratamiento sólo sería aplicado cuando el animal presentara signos de ERB. Noventa y nueve animales fueron tratados con OXIT y 122 con TILM en combinación con un AINE. No se encontraron diferencias significativas entre los días necesarios para la resolución del cuadro clínico, porcentaje de recuperación, porcentaje de re-tratamientos y casos de muerte entre los grupos OXIT y TILM. El costo por tratamiento con OXIT fue de 1.25 U\$S mientras que el de TILM fue de 4.91 U\$S. Los presentes resultados indican que OXIT y TILM, combinados con un AINE, poseen similar eficacia para el control de la ERB, con un costo menor para el antibiótico OXIT.

Palabras claves: Enfermedad respiratoria bovina, oxitetraciclina, tilmicosina, eficacia terapéutica, feed lot.

COMPARATIVE STUDY ON THE EFFICACY OF OXITETRACICLINE AT 40 MG/KG DOSE AND TILMICOSIN BOTH COMBINED TO MELOXICAM IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY BOVINE DISEASE IN FEED LOT ANIMALS

Abstract: The efficacy of oxytetracycline used at 40 mg/kg dose (OXIT) and tilmicosin (TILM) both combined to a non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) was clinically evaluated in animals with bovine respiratory disease (BRD). The study was performed between June 2007 and January 2008 in a commercial feed lot with capacity for 13.000 animals. After arrival, animals were randomly allocated into yards to which a treatment was previously assigned, OXIT or TILM. The treatment would only be administered if animals shown clinical signs of BRD. Ninety nine animals were treated with OXIT and 122 with TILM, both combined to a NSAID. No statistically significant differences between treatments were observed on days needed for disease resolution, percentage of recovery, percentage of re-treatment and number of deaths. The cost for treatment with OXIT was 1.25 U\$S, while for TILM was 4.91 U\$S. The present results show that OXIT and TILM, combined to a NSAID have similar efficacy for ERB treatment, although cost for OXIT was lower.

Key Words: Bovine respiratory disease, oxytetracycline, tilmicosin, therapeutic efficacy, feed lot.

Fecha de recepción: 21/08/08

Fecha de aprobación: 17/09/08

Dirección para correspondencia: Luis E. Fazzio, Cátedra de Clínica Médica y Quirúrgica 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

INTRODUCCIÓN

La enfermedad respiratoria bovina (ERB) es la principal entidad que afecta a explotaciones intensivas a corral (1, 2, 3). La ERB provoca importantes pérdidas económicas debido a la disminución en la ganancia diaria de peso, incremento en días hasta llegar a peso de faena, disminución en la calidad de la carcasa y pérdidas por muerte (4).

La ERB es el resultado de una compleja interacción entre agentes infecciosos, presencia stress y susceptibilidad individual (5).

Es ampliamente aceptado que el stress es la condición *sine qua non* para la aparición de la ERB. En el engorde a corral confluyen, en el periodo de iniciación, numerosos factores que son considerados estresantes entre ellos, el transporte (6), la adaptación al cambio de dieta (7), el clima (8) y la reorganización social del grupo que comparte el corral (7).

Los agentes infecciosos involucrados en los cuadros de ERB, incluyen virus y bacterias.

Entre los agentes virales más comúnmente reportados se destacan el virus sincitial, parainfluenza 3, herpes virus bovino tipo 1 y el virus de la Diarrea Viral Bovina. Los tres primeros afectan los mecanismos de defensa del sistema respiratorio (9,10), mientras que al restante se le atribuye un efecto inmunosupresor (disminución de la respuesta humoral, disminución quimiotáctica a monocitos y alteración del sistema mieloperoxidasa en polimorfonucleares) (11). Los estudios de Cusack et al., (2003) demostraron que solo el 10 % de los animales que seroconvirtieron para uno o más virus respiratorios mostraron signos clínicos. Estos resultados indican que los agentes virales no serían los agentes etiológicos primarios de los cuadros de ERB.

Entre los agentes bacterianos más comúnmente asociados a cuadros de ERB se incluyen *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Haemophilus* spp. y *Mycoplasma* spp.; siendo *P. multocida* y *M. haemolytica* los microorganismos más frecuentemente aislados en hisopados nasofaríngeos y muestras de necropsia (7, 10, 12, 13). *M. haemolytica* jugaría un rol muy importante dentro de la ERB, debido a su alta capacidad para expresar factores de virulencia, entre ellos, adhesinas, polisacáridos capsulares, fimbrias y una leucotoxina específica para rumiantes la cual es esencial en la patogénesis de la enfermedad (14).

El tratamiento de la ERB se basa en el uso de antibióticos, los cuales se puede utilizar en combinación con un antiinflamatorio no esteroide (AINEs), que por su acción analgésica y antipirética ayudaría en la recuperación del animal (15). Numerosos antibióticos han sido utilizados con éxito en el tratamiento de ERB (9,16,17,18). En general estos antibióticos son seleccionados por

la sensibilidad *in vitro* de cultivos naso-faríngeos o por aislamientos realizados en pulmones de necropsia (19).

Entre los antibióticos más utilizados se encuentran aquellos que presentan amplio espectro y amplia distribución como lo son: tetraciclinas (oxitetraciclina), macrólidos (tilmicosina, tulatromicina, eritromicina, tilosina), fluoroquinolonas (enrofloxacina), fenicoles (florfenicol) y sulfas. Algunos antibióticos presentan ventajas comparativas como, única dosis, altas concentraciones tisulares y alta persistencia en el lugar de infección; tal es el caso de tilmicosina (TILM) (20). Esto brinda practicidad y tiempo de cobertura aceptable cuando se realiza el tratamiento de la ERB. Oxitetraciclina (OXIT) es otro de los antibióticos largamente probados aunque con menores atributos cuando se la compara con TILM (21). Sin embargo, resultados equiparables se obtuvieron cuando se la utiliza de manera profiláctica y en formulaciones más concentradas (30 mg/kg) (22). Cuando es impracticable dosificar reiteradas veces, es factible utilizar OXIT a dosis de 40 mg/kg, la cual ha sido efectiva aún en animales que no respondían al tratamiento de ERB a la dosis convencional (20 mg/kg) (23, 24).

Meloxicam es un AINE derivado enólico, perteneciente a la familia de los oxicames. Como el resto de los AINEs, es un potente inhibidor de la enzima ciclooxigenasa, en consecuencia provoca tres efectos terapéuticos: antiinflamatorio, analgésico, y antipirético. Se utiliza como terapia complementaria en la ERB, a dosis única administrado por vía subcutánea (0,5 mg/kg) (25).

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia de OXIT de larga acción a la dosis de 40 mg/kg y de TILM a la dosis de 10 mg/kg administradas por vía subcutánea en combinación con meloxicam en cuadros clínicos de ERB en animales de *feed-lot*.

MATERIALES Y MÉTODOS

El ensayo se realizó entre los meses de junio de 2007 a enero de 2008, en un *feed-lot* comercial con capacidad para 13.000 animales ubicado en la localidad de Marcos Paz, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Se utilizaron animales de diferentes razas (Hereford, Aberdeen Angus y sus cruza), recién destetados que fueron adquiridos en remates ferias o por compra directa en los establecimientos de origen. La edad al momento del ingreso fue de 4 a 8 meses con pesos que variaron de 80 a 210 kilogramos. Al ingreso al *feed lot* fueron identificados individualmente con caravanas y se les aplicó una dosis de vacuna polivalente clostridial (Policlostrigen® Biogénesis-Bagó) y antiparasitario (Ivergen® - ivermectina 1%- Bogénesis-Bagó). La alimentación fue a base de granos maíz, expeler de girasol, afrechillo de trigo y núcleo vitamínico mineral. El contenido de

L. Fazzio, F. Landoni

fibra de la ración inicial (primeros 20 días) fue del 23 % la cual fue disminuyendo progresivamente hasta llegar al 8 % en la última etapa.

A su arribo al establecimiento los animales fueron alojados al azar en corrales de recepción numerados del 1 al 18. A cada corral se le asignó un tratamiento específico, el cual sería aplicado en el caso de que el animal perteneciente al corral mostrara signos de ERB.

Los animales alojados en corrales "impares" (n=3969) (1,3,5,7,9,11,13,15,17), grupo OXIT, recibiría oxitetraciclina base (Maxibiotic® 20% L.A-Biogénesis-Bagó) a la dosis de 40 mg/kg por vía subcutánea y los animales alojados en corrales "pares" (n=5033) (2,4,6,8,10,12,14,16,18) grupo TILM, recibiría tilmicosina (Micotil® 300 Elanco Animal Health), por la misma vía, a la dosis de 10 mg/kg. Ambos antibióticos serían administrados en combinación con meloxicam (Metacam® 20% Boehringer Ingelheim) a la dosis de 0.5 mg/kg.

Los animales permanecieron en los corrales asignados a lo largo de todo el periodo del ensayo (45 días). Los grupos eran observados dos veces al día (por la mañana y tarde) por veterinarios y personal entrenado en el diagnóstico de ERB. Los signos clínicos evaluados fueron divididos como se muestra a continuación:

Signos básicos:

- a- apariencia general del animal y actitud
- b- hiperpnea (> 35/min)
- c- presencia de secreción por ollares
- d- temperatura corporal rectal por encima de 39,5 °C.

Signos complementarios:

- a- tos
- b- presencia de secreciones oculares
- c- indiferencia al medio
- d- renuencia al movimiento
- e- posición ortopneica
- f- 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 afectados (clasificados como leves, moderados o graves) fueron identificados por una caravana accesoria numerada y pintados sobre el lomo para una rápida identificación.

Todos los animales que murieron durante el estudio fueron sometidos a estudios anatomopatológicos, recolectándose muestras para estudios bacteriológicos.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante la prueba de χ^2 . En todos los casos se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de ERB entre los diferentes corrales. Tampoco se observaron diferencias significativas en el peso de los animales tratados con TILM u OXIT (139 ± 31 y 139 ± 34 kg, respectivamente) (Tabla 1).

El tiempo transcurrido desde la llegada al establecimiento y la aparición de los primeros enfermos fue similar en ambos grupos (25 ± 14 y 17 ± 10 días, para los grupos TILM y OXIT, respectivamente) (Tabla 1).

De los 122 animales diagnosticados con ERB y tratados con TILM solo uno requirió una 2° dosificación.

De los 99 animales diagnosticados con ERB y tratados con OXIT, dos requirieron una 2° dosificación, cabe aclarar que en ambos casos el cuadro inicial había sido clasificado como leve.

La mortalidad fue numéricamente mayor para el grupo TILM (3,27 %) comparado en el grupo OXIT (2,02 %), sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

El porcentaje de recuperación fue similar en ambos grupos cuando el cuadro era leve. Sin embargo, se observaron diferencias cuando los casos eran moderados o graves. Para los cuadros

Tabla 1. Eficacia al tratamiento y días que fueron necesarios hasta su recuperación o muerte en animales con estados leve, moderados y graves de enfermedad respiratoria bovina.

Table 1. Efficacy to the treatment and days those were necessary to recovery or death in animals with bovine respiratory disease slight, moderates and serious.

Grupo	N° de animales tratados una vez	N° de animales con dos trat.	N° de animales recuperados al 1° trat. (%)	N° de animales recuperados al 2° trat. (%)	N° de animales muertos (%)	Días hasta recuperación X (SD)
OXIT	99	2	95 (96)	97 (98)	2(2)	5,29 (1,82)
TIL	122	1	117 (96)	118 (97)	4 (3)	5,36 (1,79)
p =	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

trat. tratados

moderados OXIT mostró una muy alta eficacia (100 %). Para TILM la eficacia fue menor (92%), siendo en este cohorte donde se observó la máxima mortalidad (3 animales). Para los cuadros graves OXIT mostró una muy baja eficacia, de los 2 animales tratados ninguno sobrevivió. En el grupo TILM la recuperación fue del 66 %, reflejando una mejor eficacia (de los 3 animales tratados, 2 se recuperaron y el restante murió).

Los hallazgos anatomopatológicos y bacteriológicos confirmaron que todas las muertes fueron consecuencia de ERB.

DISCUSIÓN

Los presentes resultados indican que OXIT y TILM, combinados con un AINE, poseen similar eficacia para el control de la ERB. Asimismo, no se encontraron diferencias en el tiempo necesario para la resolución del cuadro clínico (5,29 y 5,36 días para OXIT y TILM respectivamente) (Ver Tabla 1).

Resultados similares han sido informados por otros autores (10, 21, 26). Sin embargo, estos autores informan ciertas ventajas terapéuticas para TILM, como disminución de la severidad del curso de la enfermedad (26), rápida resolución de los signos clínicos (10) y la reducción del número de re-tratamientos (21). Cabe aclarar que en el presente estudio la dosis de OXIT utilizada fue más alta que la informada por los autores anteriormente mencionados, lo que puede explicar la ausencia de las ventajas enumeradas para TILM.

Schunicht (2002) comparó el uso profiláctico de TILM y OXIT (en solución al 30 % a la dosis de 30 mg/kg). En este estudio se reporta un mayor número de re-tratamientos en el grupo OXIT ($p < 0.05$) por aparición de fiebre indiferenciada, no obstante esto, no se encontraron diferencias entre primera, segunda y tercera recaída, ni en los parámetros productivos (peso final, ganancia diaria de peso y consumo de materia seca). Estos datos coinciden con los informados en el presente estudio, con excepción del número de tratamientos requeridos, que fue similar para los dos antibióticos ensayados. Es importante remarcar la diferencia en la dosis de OXIT utilizada en ambos estudios, lo que podría indicar la mayor eficacia a la dosis de 40 mg/kg comparada con la de 30 mg/kg utilizada por Schunicht (2002).

Desde el punto de vista económico, el costo por tratamiento con OXIT fue sustancialmente menor que el de TILM (1,25 vs 4,91 U\$S respectivamente), aún cuando la dosis utilizada, 40 mg/kg, es el doble de la dosis clásicamente utilizada para el tratamiento de BRD en bovinos.

En relación a la dosis administrada, aún cuando existen informes asociando la repetición de dosis altas de OXIT con un aumento en la incidencia de problemas renales (27), en el pre-

sente ensayo no se observaron signos clínicos ni evidencias macro o microscópicas indicativas de alteración renal en ninguno de los animales experimentales. Asimismo, no se observó ningún tipo de reacción local tras la administración subcutánea de OXIT, aun cuando los laboratorios fabricantes recomiendan el uso de la vía intramuscular profunda. El uso de la vía subcutánea tiene la ventaja de no lesionar el músculo y por lo tanto evita las potenciales pérdidas económicas que una lesión muscular provoca en animales productores de carne.

Los presentes resultados indican que no existen diferencias en la eficacia terapéutica de TILM (10 mg/kg) y OXIT (40 mg/kg), combinadas con meloxicam, en cuadros de ERB en animales de feed lot. Sin embargo, la diferencia en el costo entre ambos tratamientos es significativa; siendo el costo del tratamiento basado en OXIT a la dosis de 40 mg/kg tres veces menor que el tratamiento con TILM.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- 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.
- 2- 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 Veterinaria* 2003; 23: 13-19.
- 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 Jun;48(6):600-6.
- 4- Thompson PN, Stone A, Schultheiss WA. 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.
- 5- 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.
- 6- Johnson EG. Feedlot management practices and bovine respiratory disease. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1985 Jul;1(2):413-8.
- 7- Cusack PM, Mc Meniman N, Lean IJ. The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots. *Aust Vet J.* 2003 81:480-7.
- 8- Irwin MR, McConnell S, Coleman JD, Wilcox GE. Bovine respiratory disease complex: a comparison of potential predisposing and etiologic factors in Australia and the United States. *Journal of American Veterinary Medical Association.* 1979, 175: 1095-1099.
- 9- Doherty ML, Healy AM, Sherlock M, Cromie L, Mc Elvogue G. Combined oxitetracycline- flunixin therapy in field cases of acute bovine respiratory disease. *Irish Veterinary Journal* 2001, Vol 54 (5) 232-238.

L. Fazio, F. Landoni

- 10- Keita A, Pommier P, Pagot E, Couper A, Cromie L. A combination oxytetracycline /flunixin treatment of respiratory infections in cattle. *Revue Méd. Vét.* 2007, 158, 02, 86-91.
- 11- Roth JA, Kaeberle ML, Griffith RW. Effect of bovine viral diarrhoea virus infection on bovine polymorphonuclear leukocyte function. *Am J Vet Res* 1981; 42: 244 - 250.
- 12- Rice JA, Carrasco-Medina L, Hodgins DC, Shewen PE. *Mannheimia haemolytica* and bovine respiratory disease. *Animal Health Research Reviews* (2007), 8:117-128.
- 13- Dabo SM, Taylor JD, Confer AW. *Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev.* 2007 Dec ;8 (2):129-50.
- 14- Zecchinon L, Fett T, Desmecht D. How *Mannheimia haemolytica* defeats host defence through a kiss of death mechanism. 2005. *Vet. Res.* 36: 133-156.
- 15- Elitok B, Elitok ÖM. Clinical efficacy of carprofen as an adjunct to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 2004, 27: 317-320.
- 16- Booker CW, Jim GK, Guichon PT, Schunicht OC, Thorlakson BE, Lockwood PW. Evaluation of florfenicol for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada. *Can Vet J.* 1997 September; 38: 555-560. PMID: PMC1576756.
- 17- Morock DW, Merrill J K, Gard M S, Olson ME, Nation PN. Treatment of experimentally induced pneumonic pasteurellosis of young calves with tilmicosin. *Can J Vet Res.* 1997 July; 61(3): 187-192.
- 18- 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 March; 40(3): 179-184.
- 19- Allen JW, Viel L, Batemam KG, Rosendal S, Shewen PE, Physick-Sheard P. The microbial flora of the respiratory tract in feedlot calves: Associations between nasopharyngeal and bronchoalveolar lavage cultures. *Can J Vet Res* 1991; 55: 341-346.
- 20- Lawrence K. Micotil: safe use and administration. *Vet. Rec.* 2007.161:731-740.
- 21- Laven R, Andrews AH. Long-acting antibiotic formulations in the treatment of calf pneumonia: a comparative study of tilmicosin and oxytetracycline. *Vet Rec.* 1991 Aug 10;129(6):109-11.
- 22- Schunicht OC, Guichon PT, Booker CW, Jim GK, Wildman BK, Hill BW, Ward TI, Bauck SW, Jacobsen JA. A comparison of prophylactic efficacy of tilmicosin and a new formulation of oxytetracycline in feedlot calves. *Can Vet J.* 2002 May; 43(5): 355-362.
- 23- Nouws JFM, Van Ginneken CAM, Ziv G. Age dependent pharmacokinetics of oxytetracycline in ruminants. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1983. 6: 59-66.
- 24- 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): 911-7.
- 25- Friton GM, Cajal C, Ramirez Romero R, Kleemann R. Clinical efficacy of meloxicam (Metacam) and flunixin (Finadyne) as adjuncts to antibacterial treatment of respiratory disease in fattening cattle. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2004.117(7-8):304-309.
- 26- Musser J, Mechor GD, Gröhn YT, Dubovi EJ, Shin S. Comparison of tilmicosin with long-acting oxytetracycline for treatment of respiratory tract disease in calves. *J Am Vet Med Assoc.* 1996 Mar 1;208(5):655-6.
- 27- Lairmore MD, Alexander AF, Powers BE, Milisen WB, McChesney AE, Spraker TS. Oxytetracycline-associated nephrotoxicosis in feedlot calves. *J Am Vet Med Assoc.* 1984 Oct 1;185(7):793-5.