



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**

**EFICACIA DE LA TILMICOSINA DE LARGA ACCIÓN
EXTENDIDA COMPARADA CON TILOSINA MÁS
FLORFENICOL EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA
ELECCIÓN DEL COMPLEJO RESPIRATORIO EN BECERRAS
HOLSTEIN DEL ALTIPLANO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

PRESENTA

DIANA CORDOVA GONZALEZ

Asesores:

MVZ MC Eduardo Posadas Manzano

PhD. Héctor Salvador Sumano López

Dra. Graciela Guadalupe Tapia Pérez



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

No me alcanzará la vida entera para agradecerles tanto amor y todo el apoyo que me han brindado a lo largo de mi vida, pero espero que con lo que les escribo a continuación pueda expresar mi gratitud y mi amor infinito por ustedes.

*A mi padre, **José Luis Córdova Velázquez**, valoro todo tu esfuerzo y la dedicación incansable que tuviste a lo largo de estos años para ayudarme a materializar mis sueños. No debió ser fácil sacar adelante a tu familia, sin embargo, hiciste un excelente trabajo, eres un gran ejemplo a seguir y me llena de orgullo poder decir que soy tu hija.*

*A mi madre, **María Reyna de los Remedios González De Florencio**, por ser mi mejor amiga, mi gran apoyo en todo momento y por enseñarme con el ejemplo que por más difícil que sea la situación a enfrentar, siempre se puede salir adelante con trabajo, dedicación y amor, es una bendición poder llamarte mamá.*

*A mi hermano, **José Luis Córdova González**, carnal, me enseñaste que las mejores experiencias se crean cuando se tiene a lado un compañero de vida con quien compartir todo lo que tengo, mi vida sin ti sería muy vacía. Me siento muy orgullosa de ti y confío que serás un hombre exitoso rodeado de amor y felicidad.*

*Al gran amor de mi vida, **Héctor A. Vázquez Sandoval**, siempre tuviste confianza en mí, agradezco mucho todo el amor y la comprensión que me has brindado, quiero seguir compartiendo contigo los momentos buenos y difíciles de la vida, es una bendición haberte encontrado.*

*A mi primer niño consentido, **Emiliano González Hernández**, tus risas, juegos, bromas y todo el amor que me das con tus abrazos y mensajes me han servido de apoyo para poder cumplir con esta etapa de mi vida, te amo y espero ser un buen ejemplo en tu camino.*

*A mis niñas hermosas, **Mariana, Sofia y Abigail Salazar González**, son parte de la inspiración que me ayuda a dar lo mejor de mi día con día, muchas gracias por todo su amor incondicional.*

*A mi abuelita **Teodora Sofia De Florencio Cano**, todas las bendiciones y peticiones que hiciste a Dios en mi nombre, fueron de ayuda para poder tener la fortaleza necesaria para salir adelante, me duele saber que ya no estás para poder ver este sueño terminado, pero confío en que en el cielo seguirás estando orgullosa de tu nieta y siempre te daré motivos para que puedas seguir presumiendo donde quiera que te encuentres, te extraño mucho.*

*A mi tío, **Federico Ricardo González Florencio**, tengo tanto que contarte, a lo largo de la carrera encontré la respuesta a tantas preguntas que dejamos pendientes, estoy segura que te hubiera encantado esta profesión. Trato de seguir tu ejemplo ya que es la mejor forma que tengo de honrar tu memoria, hasta el cielo tío tayo.*

*A mi tío, **Cirilo Hernández Muñoz**, Tehuacán ya no será lo mismo sin sus platicas, su sonrisa y sus consejos, es un gran testimonio de fe. Agradezco su confianza y haré todo lo que esté en mis manos para ser una persona ejemplar como usted, fue un verdadero placer coincidir en esta vida.*

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por todo el apoyo incondicional que me han brindado, por aguantar mis malos ratos, por entender mi ausencia en momentos importantes, por respetar mis decisiones y por amarme incondicionalmente.

A mi novio Héctor por tanto amor, comprensión y apoyo a lo largo de la realización de este trabajo y a la familia Vázquez Sandoval, por recibirme en su casa durante las vacaciones y brindarme gratos momentos que me hicieron sentir parte de la familia.

A mis asesores de tesis, el MVZ MC Eduardo Posadas Manzano, el Dr. Héctor S. Sumano López y la Dra. Graciela G. Tapia Pérez, por la confianza, la paciencia, las enseñanzas y por brindarme la oportunidad de ser parte de este gran equipo de trabajo.

A Grupo CASAL 'S Internacional S.A de C.V., por proporcionarnos los fármacos necesarios para la realización de este proyecto de tesis.

Al MVZ Noé Rodríguez Becerril y a los dueños y trabajadores de los establos 204, 205 y recría de la cuenca lechera de Tizayuca, Hidalgo; por darme la oportunidad de realizar la parte experimental de este proyecto haciendo uso de los animales y las instalaciones en sus establos.

Al pMVZ Juan Carlos Uribe Terán, por ser pieza fundamental en la realización de esta tesis, su colaboración fue de gran importancia y la convivencia durante mi estancia en Tizayuca me otorgó la oportunidad de conocer a un gran colega y amigo.

A los pMVZ Fernando, Nixon, Raúl, Uriel, Isael, Rodrigo, Diego, Juan Carlos, Fabio y Fabian por su apoyo y su amistad a lo largo de la realización del experimental, la ruta no era fácil, pero con ustedes fue más sencillo el trabajo, gracias chicos.

A todos los integrantes del jurado para mi examen profesional, los MVZ Arturo F. Olguín y Bernal, Lilia Gutiérrez Olvera, Itzcóatl F. Aquino Díaz, Eduardo Posadas Manzano y Mario A. Bedolla Alva; por las observaciones y sugerencias que tuvieron a bien realizar para mejorar el presente trabajo.

A mis hermanas Kenia, Ivon, Fernanda y Darani por todos los buenos momentos que me han regalado desde la prepa, por los consejos y por el cariño que me brindan a pesar de la distancia.

A mi entrañable amigo Francisco Espinosa, Pakirris te quiero mucho, me da mucho gusto que te esté yendo bien en la vida, gracias por las pláticas y por el cariño, eres bien correspondido.

A mi gran amigo Carlos Casolis González, Aguascalientes nos juntó y nuestra pasión por la carrera nos hizo hermanos, te quiero mucho, es un gusto que seamos colegas, Gaby y tú son parte importante de mi vida, muchas gracias por las salidas.

CONTENIDO

	PÁGINA
DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
CONTENIDO	IV
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
Hipótesis	9
Objetivos	9
MATERIALES Y MÉTODOS	10
Lugar	10
Selección de animales	10
Criterio de inclusión	12
Tratamiento	12
Análisis estadístico	12
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	15
REFERENCIAS	18
FIGURAS	23
Figura 1. Funciones de éxito acumulado en los animales clasificados con grado de enfermedad 2.	23
Figura 2. Funciones de éxito acumulado en los animales clasificados con grado de enfermedad 3.	24
CUADROS	25
Cuadro 1. Protocolo de diagnóstico de enfermedad del complejo respiratorio bovino en becerras Holstein.	25
Cuadro 2. Análisis general de los dos tratamientos, independientemente del grado de enfermedad.	26
Cuadro 3. Análisis general sobre los casos de éxito de los dos tratamientos, considerando el grado de enfermedad.	26
Cuadro 4. Análisis general sobre la mortalidad de los dos tratamientos, considerando el grado de enfermedad.	27

RESUMEN

CÓRDOVA GONZÁLEZ DIANA. Eficacia de la tilmicosina de larga acción extendida¹ comparada con tilosina más florfenicol en el tratamiento de primera elección del complejo respiratorio en becerras Holstein del altiplano (bajo la dirección de: MVZ MC Eduardo Posadas Manzano, MVZ Dr. Héctor Salvador Sumano López).

El complejo respiratorio bovino (CRB) involucra agentes virales y bacterianos que afectan a bovinos en situaciones de estrés. Genera pérdidas económicas por mortalidad, tratamientos, bajas ganancias de peso y deficiente conversión alimenticia. Para el presente estudio, el objetivo fue evaluar y comparar la tilmicosina de larga acción extendida¹ contra la tilosina más florfenicol (productos comerciales) en becerras Holstein en la cuenca lechera de Tizayuca, Hidalgo y que cursan con CRB. Para la selección de animales se utilizó un protocolo de cuatro categorías de gravedad para el diagnóstico del CRB. Se incluyeron 89 becerras, que se dividieron de forma aleatoria en dos grupos de acuerdo con el tratamiento administrado. Para el grupo tilmicosina (experimental) se seleccionaron 45 becerras, de los cuales 23 se clasificaron en la categoría de enfermedad 2 y 22 en la categoría 3. Para el grupo con florfenicol más tilosina (control) se consideraron 44 becerras, de las cuales 24 se clasificaron en la categoría 2 y 20 en la categoría 3.

¹Patente UNAM 212148; Instituto Mexicano de la Protección Industrial, Ciudad de México

Se analizaron los resultados mediante el método de supervivencia Kaplan – Meier con el programa IBM SPSS 18®. Para animales con grado de enfermedad 2, se registró una mejor respuesta al tratamiento en el grupo experimental (69.6%) que en el grupo control (54.2%) ($P = 0.197$). En los animales con grado de enfermedad 3, se registró una respuesta al tratamiento ligeramente mayor en el grupo control (55.0%) que en el grupo experimental (54.5%) ($P = 0.32$).

INTRODUCCIÓN

La población de ganado bovino en México es de 34.2 millones de cabezas, de las cuales, 31.7 millones corresponden a ganado para producción de carne y 2.5 millones a ganado para producción de leche (Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera SIAP, 2018). En cuanto a la producción de leche, México pasó de ocupar el 16° lugar como productor mundial en el 2012 con una producción de 10.5 millones de toneladas (Atlas Agroalimentario, 2018) a la posición 10 en el 2017 con una producción de 11.7 millones de toneladas (SIAP, 2018). En el 2018, México tuvo una producción anual de leche de 12 mil 8 millones de litros, y de acuerdo con la tendencia de crecimiento de la producción de leche en el país, se estima que para el cierre del 2019 la producción de este alimento aumente a 12 mil 279 millones de litros, lo que representaría un incremento de 271 millones de litros (2.3%) respecto al año anterior (SIAP, 2018). Con estas condiciones, se tiene reportada una población de ganado bovino menor a un año de edad de 7.8 millones de cabezas (Encuesta Nacional Agropecuaria, 2017), y aunque no se especifica cuántos de estos animales corresponden a bovinos lecheros, es factible asumir que los becerros y becerras de unidades productoras de leche son la población más susceptible a presentar enfermedades infecciosas/respiratorias, siendo después de las diarreas, es la causa más importante de pérdidas económicas en este rubro.

Las pérdidas económicas causadas por el complejo respiratorio bovino (CRB), no solo deben cuantificar la mortalidad que se genera, sino también es necesario integrar los costos por concepto de tratamientos tanto para la fase aguda como para aquellos animales afectados crónicamente, además de las mermas generadas por la pérdida de peso y conversión alimenticia ineficiente. Adicionalmente, si los animales han de desecharse, no se les puede destinar para consumo humano hasta que estén saludables y en su caso se hayan cumplido los tiempos de retiro necesarios para la eliminación de residuos de farmoquímicos (Trigo, 1987).

En Estados Unidos existen reportes que estiman que las pérdidas económicas anuales derivadas del CRB durante la década de los 90, fueron de aproximadamente 800 millones de dólares, mismas que incluyeron los rubros ya mencionados (Chamizo-Pestaña y Ramírez-Romero, 1994).

En bovinos para producción de carne, se ha demostrado que su valor económico se reduce conforme aumenta la cantidad de tratamientos contra CRB, debido a la disminución de la ganancia diaria de peso. Existen estudios en los que se compararon los costos entre animales no tratados y animales que se enfrentaron a 1, 2 y 3 tratamientos y se demostró que en las canales de los animales que tuvieron un tratamiento, el costo disminuyó 23 dólares (aproximadamente 456.78 pesos mexicanos) (MSD Salud Animal, 2018). En las canales de bovinos tratados en dos ocasiones, se observó una pérdida de 30 dólares (aproximadamente 595.8 pesos mexicanos) y en aquellas canales con tres tratamientos, la pérdida fue de 50 dólares (aproximadamente 993 pesos mexicanos) (MSD Salud Animal, 2018). Asimismo, se realizó la inspección postmortem de los animales sacrificados, y aunque no todos habían sido tratados contra problemas respiratorios, se observaron lesiones inflamatorias en el 62% de los pulmones inspeccionados, lo cual indica que los bovinos pueden cursar con problemas respiratorios en algún momento de la engorda y no todos los animales son identificados como afectados de CRB. No obstante, se sabe que estos tienen una menor productividad (MSD Salud Animal, 2018).

En Holanda se realizó un análisis económico sobre las pérdidas que se generaron en una producción lechera por la presentación de enfermedades respiratorias, en él se estimó que el 60% de los animales presentaron afectaciones por CRB. En la granja evaluada, las becerras menores de tres meses de edad generaron pérdidas anuales de 1,600.9 euros (aproximadamente 35,251 pesos mexicanos) mientras que en las vaquillas con más de 15 meses de edad las pérdidas anuales fueron de 2,206.5 euros (aproximadamente 48,587 pesos mexicanos) (Fels-Klerx et al., 2001).

Son pocos los datos existentes en México, pero entre 1976 y 1983, se estimaba que la presencia de neumonías en animales de desecho aumentó del 13 al 31% (Trigo, 1987). Para el 2015, el CRB fue la segunda causa de morbilidad y mortalidad en becerras lactantes con fin zootécnico lechero, produciendo un 25% de las muertes en esta etapa y la primera causa de muerte en terneras destetadas con un 44.8% de las muertes registradas (González y Pérez, 2015). Las pérdidas relacionadas por la afectación del CRB en la ganancia diaria de peso en becerros y becerras se estimó entre los 10 a 20 kg, desde la presentación de los signos clínicos hasta la recuperación del animal (Borsella, 2006).

El CRB es de origen multifactorial, se requiere de la presentación de una triada epidemiológica, para que se presenten cuadros de neumonía en el hospedero, así:

1) Los bovinos poseen características anatómicas y fisiológicas particulares que los hacen predisponentes a padecer infecciones respiratorias. Estas características son:

- Presentar pleura más gruesa y poco distensible (Contreras, 2005).
- Tener el ángulo traqueobronquial casi recto, lo que ocasiona obstrucciones y dificultad respiratoria por la acumulación secreciones en este punto (Contreras, 2005).
- El tamaño de los lóbulos pulmonares con relación a su peso corporal es menor en comparación con otras especies, lo que conlleva a tener un menor número de macrófagos alveolares y una menor presión a nivel alveolar para el intercambio gaseoso (Contreras, 2005).

2) Los agentes del CRB son virus y bacterias principalmente, los cuales actúan de manera sinérgica. Los agentes virales que se ven involucrados en esta patología son el virus respiratorio sincitial bovino (VRSB), herpes virus bovino tipo 1 (BHV-1), parainfluenza tipo 3 (PI-3) y diarrea viral bovina (DVB). Los agentes bacterianos involucrados en el CRB se dividen en dos, las bacterias primarias que son *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* y las bacterias secundarias que son *Trueperella pyogenes* y *Mycoplasma bovis*.

3) Dentro de los factores ambientales que favorecen la aparición de este síndrome se encuentran cambios bruscos de temperatura, elevada humedad relativa, hacinamiento, ventilación inadecuada de las instalaciones, así como cambios en la alimentación, estrés por manejo zootécnico de los animales, mezcla de animales de diferentes edades, estados inmunológicos y jerarquías sociales (Ramírez, 2015).

Los principales signos clínicos que presentan los bovinos enfermos son: aumento en la frecuencia respiratoria, tos, disnea, descarga nasal y ocular, fiebre y pérdida del apetito (De la Rosa, 2012).

Debido a que se trata de una infección en la que se involucran agentes bacterianos, el tratamiento se debe administrar vía parenteral y se recomienda que esté compuesto por un antimicrobiano que actúe contra bacterias Gram negativas; además, debe administrarse un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). A menudo se prefiere utilizar un antibacteriano tipo bactericida (concentración-dependiente), pero la mayoría de los antibacterianos que se han diseñado para este efecto, son tiempo-dependientes de efecto bacteriostático (González y Pérez, 2015).

Los antibacterianos que se han empleado son los β -lactámicos (penicilina, ampicilina y amoxicilina, ceftiofur y cefalexina), aminoglicósidos (estreptomicina, kanamicina, gentamicina), tetraciclinas (tetraciclina), macrólidos (eritromicina), lincosamidas (lincomisina) y sulfonamidas (sulfametoxazol) en combinación con trimetoprim. Se han realizado estudios en los que se evalúa la resistencia y sensibilidad que han desarrollado las bacterias involucradas en el CRB. En 1997, se realizó un análisis de sensibilidad de aislamientos de *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* e *Histophilus somni* en becerras de diferentes establos de Tijuana, Baja California. Se encontró una resistencia mayor al 70% a ampicilina, penicilina, lincomisina y kanamicina, una sensibilidad media, mayor al 70% a la oxitetraciclina y la tilmicosina y una sensibilidad alta, mayor a 70% a cefotaxima y cefalexina (Pijoan y Aguilar, 2000). Para el 2011 se realizó un aislamiento de *Mannheimia haemolytica* en bovinos productores de leche de Tizayuca, Hidalgo con el objetivo de determinar la resistencia de esta bacteria a

diferentes antimicrobianos, obteniendo como resultado que las frecuencias más altas de resistencia se presentaron a la estreptomicina (81.6%) y a la gentamicina (24.4%) y que todas las cepas fueron susceptibles a penicilina y ampicilina. Esto quizá se debió a la renovación del pie de cría en la cuenca lechera y al bajo empleo de estos dos antibióticos en el sitio (Samaniego, 2012).

Actualmente, en el Complejo Agropecuario de Tizayuca Hidalgo, se utiliza como primera opción para el tratamiento contra el CRB a la combinación de tilosina “Tilone200 ®” a dosis de 10 mg/kg de peso corporal y vía IM, combinada con florfenicol “Markflor ®” a dosis de 20 mg/kg de peso corporal vía IM, cada 24 horas hasta por 4 días.

La tilosina es un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos con 16 átomos, que actúa contra microorganismos Gram positivos y algunos Gram negativos, tales como *P. multocida* y *M. haemolytica*. La acción antibacteriana la ejercen al unirse al sitio P de la subunidad 50s de las bacterias susceptibles; al entrar en contacto con la proteína L27 se inhibe la formación del enlace peptídico previo al proceso de traslocación de la peptidil-ARNt, lo que evita la síntesis proteica. Tiene un efecto bacteriostático y se clasifica como un fármaco tiempo-dependiente. Se distribuye bien en tejidos y fluidos corporales con excepción del líquido cefalorraquídeo y cerebro y tiene una vida media prolongada. La resistencia se puede dar generalmente por alteraciones ribosomales que pueden provocar la disminución de la cantidad de macrólido que entra a la bacteria, la síntesis de enzimas que hidrolizan a los fármacos, la modificación de la subunidad 50s causada por la transferencia de plásmidos que contengan ARN metilasa o por esterases. Asimismo, se puede provocar un antagonismo de mecanismo de acción cuando se combina con algún antimicrobiano del grupo de los fenicoles, debido a que el sitio de acción es el mismo que el del florfenicol (Sumano *et. al.*, 2015).

El florfenicol es un antibiótico de amplio espectro, que, junto con el tianfenicol, pertenecen a la familia de los fenicoles. Inhibe la síntesis proteica al unirse a la subunidad ribosomal 50s de las bacterias susceptibles, al atacar a la enzima peptidil transferasa, evita la transferencia de aminoácidos en la formación de

cadena peptídica y proteínas, logrando un efecto bactericida contra *P. multocida*, *M. haemolytica* e *Histophilus somni*. Se distribuye de manera amplia en tejidos y órganos, como pulmón, corazón, páncreas, músculo esquelético, bazo y líquido sinovial. La resistencia a antibióticos del grupo de los fenicoles se produce cuando los microorganismos son capaces de sintetizar la cloranfenicol acetil transferasa (CAT). Sin embargo, la modificación estructural del florfenicol que consiste en sustituir un radical hidroxilo de la cadena alifática, por uno de flúor, previene la acetilación por parte de la CAT, lo que disminuye la resistencia bacteriana al florfenicol (Sumano *et. al.*, 2015).

Uno de los antimicrobianos macrólidos que demostró tener sensibilidad media frente a los agentes del CRB con anterioridad y que puede utilizarse como bacteriostático es la tilmicosina. Su espectro abarca los patógenos bacterianos ya mencionados y alcanza concentraciones elevadas en tejidos respiratorios, ingresa a macrófagos alveolares que lo llevan a partes profundas de los tejidos respiratorios lo que aumenta su penetración tisular y tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores (Mestorino y Errecalde, 2004). Este fármaco ha sido considerado una de las mejores opciones para el tratamiento de enfermedades respiratorias en becerros con eficacias reportadas del 80% a dosis de 10 mg/kg por vía subcutánea (Aytakin *et. al.*, 2010). Sin embargo, Fodor *et. al.*, (2000) reportaron que la tilmicosina resultó eficaz al administrarla por vía oral en terneros que cursan con neumonía bacteriana a dosis de 12.5 mg/kg o 25 mg/kg. Por otro lado, es bien sabido que este macrólido es cardiotoxico en diferentes especies, aunque los bovinos solo presentan este efecto cuando la dosis sobrepasa los 30 mg/kg, y que llegan a tolerar dosis de 50 mg/kg, en muchos individuos se desarrolla taquicardia, disminución del ionotropismo y gasto cardiaco, aparentemente por bloqueo de canales de Ca^{2+} ; además, puede haber daño renal (Jordan *et al.*, 1993; Mestorino y Errecalde, 2004).

La tilmicosina de larga acción extendida (Til-LAE) de patente UNAM, está indicada para el tratamiento de CRB en becerros, novillas de reemplazo y animales adultos. Se emplea a una dosis única por vía subcutánea de 20 mg/kg de peso corporal,

tomando en consideración que no se deben administrar más de 10 ml de Til-LAE en un mismo sitio y que se deben respetar al menos 28 días como tiempo de espera para el consumo de leche o carne que provenga de animales que estuvieron bajo este tratamiento (Zahuindanda *et.al.*, 2012).

La justificación del uso de este preparado de tilmicosina LAE se basa en sus relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD), ya que es considerado un antibacteriano dependiente del tiempo (td) (Gutierrez et al., 2016), lo que significa que su eficacia clínica se mejora notablemente si se logran concentraciones por arriba de la concentración mínima inhibitoria (CMI) por el mayor tiempo posible ($T > CMI$) y por ello se emplea una dosis única mayor a la establecida como estrategia junto con una liberación modificada de larga acción para que se cubran por más tiempo las concentraciones terapéuticas y con esto se mejore la respuesta clínica en CRB. Evidentemente el vehículo del preparado experimental en uso evita la presentación de los efectos cardiotóxicos que genera la tilmicosina en altas concentraciones y al aplicar sólo una dosis se busca que el manejo de los animales se reduzca y con ello se ocasione menor estrés (Zahuindanda *et al.*, 2012). En ensayos preliminares en bovinos de engorda su eficacia es cercana al 100% (Valencia *et. al.*, 2018) (Patente UNAM 212148; Instituto Mexicano de la Protección Industrial, Ciudad de México).

Hipótesis

La tilmicosina de larga acción extendida de patente UNAM, logra una eficacia igual o mayor en comparación al efecto que tiene el uso de tilosina más florfenicol en la forma en que se emplea en la cuenca lechera de Tizayuca, Hidalgo; para el tratamiento del CRB en becerros y becerras Holstein.

Objetivo

Evaluar la eficacia de la tilmicosina de larga acción extendida de patente UNAM en casos de becerros y becerras Holstein de 1 día a 4 meses de edad que cursan con CRB y comparar esta respuesta con el uso de tilosina más florfenicol, en la forma que se emplea en la cuenca de Tizayuca, Hidalgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar

El presente estudio se desarrolló en establos de la cuenca lechera de Tizayuca, Hidalgo. El municipio de Tizayuca se encuentra a 52 kilómetros de la Ciudad de México; colinda al Norte con Tolcayucan y el Estado de México y al Sur y Oeste con el Estado de México (INAFED, 2018). El complejo agropecuario se localiza en el kilómetro 40.5 de la carretera federal México-Pachuca, entre los paralelos 19° 47' y 19° 55' latitud norte y los meridianos 98° 54' y 99° 02' longitud oeste; a una altitud de 2,300 m.s.n.m. El clima que predomina en la región es semiseco templado, con un rango de temperatura de 12° a 16° C y una precipitación pluvial de 500 a 700 mm (INEGI, 2009).

Los establos de donde se seleccionaron los animales para la realización de este proyecto fueron el 204, 205 y área recría de la cuenca.

Selección de animales

El estudio se realizó durante la época de invierno, de diciembre del 2018 a marzo del 2019. Se incluyeron 89 becerras de la raza Holstein que oscilan entre 1 día y 4 meses de edad. Para su selección, se estableció un protocolo de diagnóstico de CRB basado en la signología clínica que presentaron los animales (McGuirk, 2008) (Cuadro 1), con la finalidad de clasificarlos en alguna de las cuatro categorías que le conforman, las que se detallarán a continuación:

- Categoría 1 (responsivos/alertas): con una temperatura rectal de 38.5 a 39.5°C, sin reflejo tusígeno, con descarga nasal y ocular normal, con sonidos normales a la auscultación pulmonar propios de la inspiración y espiración, con un buen consumo de alimento húmedo y seco y sin hundimiento de la fosa del ijar.
- Categoría 2 (deprimidos): con una temperatura rectal de 39.5 a 40.5°C, con reflejo tusígeno esporádico inducido, con descarga nasal y ocular ligera opaca unilateral, con estertores húmedos a la auscultación pulmonar, con

una disminución del consumo de alimento seco y con leve hundimiento de la fosa del ijar.

- Categoría 3 (letárgicos): con una temperatura rectal mayor a 40.5°C, con reflejo tusígeno inducido repetido o espontáneo ocasional, con descarga nasal y ocular opaca bilateral, con estertores mixtos a la auscultación pulmonar, con una disminución del consumo de alimento húmedo y seco y con moderado hundimiento de la fosa del ijar.
- Categoría 4 (postrados): con hipotermia (temperatura rectal menor a 37°C), con reflejo tusígeno espontáneo repetido, con descarga nasal y ocular abundante mucopurulenta bilateral, con sonidos estertores mixtos, sibilancias y roce pleural a la auscultación pulmonar, no consume alimento y con severo hundimiento de la fosa del ijar (trasijada, trasijado).

Todos los animales que se utilizaron para el experimento fueron sometidos a una alimentación líquida a base de leche, cuya cantidad correspondió al 10 % del peso de cada animal. Esto se administró en dos tomas (una por la mañana y otra por la tarde). Además, se aportó alimento comercial (Cria Vaquina ® de Purina), mismo que se ofreció desde el 2° día de vida hasta los 2 meses de edad. Posteriormente, se ofertó una mezcla de alfalfa, salvado de trigo, maíz rolado y soya. El calendario de vacunación comenzó desde el 6to día de edad, empleando la vacuna contra IBR y PI-3 (Nasalgen ® de MSD), aplicando 2 mL por fosa nasal mediante aspersión con cánula. Entre el día 45 y 60 se utilizó la vacuna de 7 vías contra IBR, VRSB, PI-3, DVB tipo 1 y 2, *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida* (Bovilis ® de MSD), administrando 2 mL vía subcutánea, mientras que a los 3 meses de edad se empleó la vacuna de 10 vías contra *Clostridium chauvoei*, *Cl. septicum*, *Cl. sordellii*, *Cl. novyi* serotipo B, *Cl. tetani*, *Cl. haemolyticum*, *Cl. perfringens* tipo A, B, C y D (Clostri 10 ® de Lapisa), a una dosis de 5 mL por animal. En ambos casos se aplicó un refuerzo 21 días después de la primera dosis. A los 4 meses y medio se aplicó la vacuna contra *Brucella abortus* cepa 19 a una dosis completa. La desparasitación se inició a los 60 días de edad con ivermectina, closantel, albendazol; además de realizar el descorne de los animales

utilizando como cicatrizante y polvo para garrapatas coumaphos (Negasunt ® de Bayer).

Criterio de inclusión

Las becerras que se clasificaron por su signología clínica como categoría 2 y 3 de acuerdo con el protocolo de diagnóstico del Cuadro 1, fueron seleccionadas para ser tratadas y evaluadas a lo largo del estudio.

Tratamientos

Los animales obtenidos de cada categoría se dividieron en dos partes, esto con el fin de establecer un grupo control que fue tratado con los antimicrobianos de elección del establo, tilosina (Tilone 200 ®) a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal más florfenicol (Markflor ®) a una dosis de 20 mg/kg de peso corporal, ambos medicamentos fueron administrados por vía intramuscular profunda y con opción a repetir el tratamiento cada 24 horas por 4 ocasiones; y un grupo experimental al que se le administró la tilmicosina de larga acción extendida (Karitil plus LA ®) a una dosis única de 20 mg/kg de peso corporal vía subcutánea, teniendo cuidado de no administrar más de 10 mL por zona de aplicación. Además, ambos grupos se trataron con flunixin de meglumina (Flunidol ®) a una dosis de 1.1 a 2.2 mg/ kg de peso corporal por vía intravenosa, teniendo como precaución no administrarlo por más de tres días seguidos. Antes de la administración de los tratamientos se realizó el pesaje de los animales de forma indirecta mediante la utilización de una cinta bovinométrica, mismo que se repitió a los 7, 15, 30 y 60 días posteriores al inicio del experimento (Valencia *et. al.*, 2018).

Análisis estadístico

Eficacia de los tratamientos

Se procesaron un total de 89 casos, que se dividieron de forma aleatoria en dos grupos de acuerdo con el tratamiento administrado. Para el grupo tratado con tilmicosina se incluyeron 45 animales, de los cuales 23 se clasificaron en la categoría de enfermedad 2 y 22 en la categoría 3. Para el grupo tratado con

florfenicol más tilosina se consideraron 44 becerras, de las cuales 24 se clasificaron en la categoría 2 y 20 en la categoría 3.

Se analizaron los datos mediante el método de supervivencia Kaplan – Meier con el programa IBM SPSS 18 ®, en el cual se establecieron dos variables, el tiempo de seguimiento de los casos (60 días) como variable cuantitativa y el estado del paciente al final del seguimiento como variable dicotómica (se consideran dos valores para esta variable, 1 = alta clínica y 0 = falla antibacteriana).

Como parte del análisis de la eficacia de los tratamientos administrados, se realizó una gráfica de éxito acumulado comparando el grupo control contra el grupo experimental dentro de la misma categoría de enfermedad asignada, considerando los resultados obtenidos del método Kaplan – Meier.

A lo largo del estudio algunos de los animales no respondieron favorablemente al tratamiento, teniendo como resolución del caso, muerte, los cuales se analizaron mediante el método de supervivencia Kaplan – Meier, en el cual se establecieron dos variables, el tiempo de seguimiento de los casos (60 días) como variable cuantitativa y el estado del paciente al final del seguimiento como variable dicotómica (se consideran dos valores para esta variable, 1 = muerte y 0 = falla antibacteriana).

RESULTADOS

Eficacia de los tratamientos

Para la variable "resolución clínica", se registró una mejor respuesta al tratamiento en el grupo experimental (62.2%, 28/45) que en el grupo control (54.5%, 24/44), sin embargo, esta diferencia no resulta estadísticamente significativa ($P = 0.94$) (Cuadro 2).

Para los animales con grado de enfermedad 2, se registró una mejor respuesta al tratamiento en el grupo experimental (69.6%, 16/23) que en el grupo control (54.2%, 13/24) ($P = 0.197$). En los animales con grado de enfermedad 3, se registró una respuesta al tratamiento ligeramente mayor en el grupo control (55.0%, 13/24) que en el grupo experimental (54.5%, 12/22) ($P = 0.32$) (Cuadro 3).

Con relación a la eficacia acumulada del tratamiento, en el grupo de becerras clasificadas como grado de enfermedad 2, durante los primeros 5 días del estudio, ambos grupos (control y experimental) presentaron eficacias similares al tratamiento, sin embargo, a partir del día 5 y hasta el día 55, el grupo experimental (tilmicosina) presentó un mejor comportamiento en cuanto a eficacia acumulada que el grupo control (florfenicol más tilosina) (Figura 1).

En el grupo de becerras clasificadas como grado de enfermedad 3, se observó que en el día 5 del estudio, el grupo control (florfenicol más tilosina) presentó mayor eficacia acumulada que el grupo experimental (tilmicosina). Durante los siguientes 55 días, los animales restantes del grupo control se mantuvieron enfermos, mientras que el grupo experimental fue acumulando casos exitosos. Al final del estudio el grupo experimental presentó mayor eficacia acumulada que el grupo control (Figura 2).

En relación a la mortalidad a lo largo del estudio, en los animales con grado de enfermedad 2, sólo se registró muerte en el grupo experimental (8.7%, 2/23) ($P = 0.137$). En los animales con grado de enfermedad 3, se registró un mayor porcentaje de muerte en el grupo experimental (22.7%, 5/22) que en el grupo control (5.0%, 1/20) ($P = 0.192$) (Cuadro 4).

DISCUSIÓN

En este estudio se presentan los porcentajes de eficacia obtenidos en un grupo de becerras tratadas con florfenicol más tilosina (54.5%) y en otro grupo tratado exclusivamente con una sola inyección con tilmicosina de larga acción extendida (62.2%). No obstante, los resultados de ambos grupos en cuanto a curación son notablemente más bajos que los reportados por Hoar *et al.*, (1998), quienes, en un estudio realizado en Canadá con terneros de carne, compararon las eficacias obtenidas con florfenicol (83.9%) y con tilmicosina (75%), administrados como tratamientos para el CRB. De igual forma, Kee *et al.*, (1999), informan de resultados muy similares a los ya mencionados y también superiores a los encontrados en este estudio. Es factible que las diferencias en eficacia entre lo que se encontró en este estudio y lo mencionado por la literatura se explique en función del aumento en las resistencias bacterianas después de más de dos décadas que separan estos trabajos, pero también es factible que se deba a un diagnóstico ligeramente más tardío en este estudio. Se ha encontrado que ni las variables gasométricas, ni los valores hematológicos muestran un patrón definido o cambio significativo antes o después del tratamiento (Valencia *et al.*, 2018). Por lo tanto y de manera práctica, se utiliza la clasificación clínica cuando se sospecha de un problema del CRB (White y Renter, 2009). Sin embargo, ni siquiera la medición de la temperatura corporal de los becerros puede ser considerada una variable confiable en términos de relacionar este parámetro con el grado de severidad de CRB o incluso la presencia o ausencia de BRD (Rose-Dye *et al.*, 2011; Schaefer *et al.*, 2012). De hecho, se considera que la temperatura orbital máxima en becerros afectados de CRB tiene un valor predictivo positivo del 86% y un valor predictivo negativo del 100% (Schaefer *et al.*, 2012). De manera clínica observacional y fuera de protocolo, en este estudio tampoco se detectó un valor predictivo con respecto a la gravedad del caso particular. En estudios anteriores se ha intentado asociar el daño pulmonar en el ganado con una variedad de parámetros fisiológicos y de comportamiento, incluidos los valores de gases en sangre (Gunes y Atalanm, 2006; Hanzlicek *et al.*, 2010). En general, estos intentos han tenido un éxito variable y a menudo limitado. Un estudio informó que después

de la inducción experimental de neumonía con *Mannheimia haemolytica*, se observó un aumento en PaO₂ en lugar de la disminución esperada en esta variable y no hubo asociación general entre la extensión del daño a los pulmones y los valores de PaO₂ (Hanzlicek et al., 2010) ni con PaCO₂ (Burciaga-Robles et al., 2009). En esta fase se hacen evidentes la hiperventilación y el aumento de la frecuencia cardíaca. Para añadir dificultad al diagnóstico oportuno de las enfermedades del tipo del CRB, se ha sugerido que, en virtud de ser un animal depredado en la naturaleza, el ganado tiende a mostrar una capacidad natural para compensar su comportamiento de animal enfermo (Weary et al., 2009). Por lo anterior, se ha descrito una sensibilidad diagnóstica del 55.4% y una especificidad del 58% cuando se utiliza la apreciación clínica (White y Renter, 2009; Leruste et al., 2012; Buczinski et al., 2014).

Valencia *et. al.*, (2018), utilizando dos macrólidos la tulatromicina y la tilmicosina de larga acción extendida en bovinos especializados para producción de carne en Jalisco, México; reportan eficacias en tulatromicina (88%) y tilmicosina (90.9%) evidentemente más altas en comparación con los porcentajes obtenidos en el presente trabajo. Sin embargo, Rios *et. al.*, (2017), realizan un estudio en terneros de Ecuador, donde reportan que la tulatromicina y el ceftiofur tienen eficacias similares (96% para ambos antimicrobianos), sin embargo, con respecto al presente estudio, los resultados fueron notablemente superiores. Nuevamente, las condiciones de trabajo en Tizayuca y el diagnóstico temprano del CRB pueden señalarse como factores determinantes para las diferencias señaladas.

Con relación a la mortalidad que se genera por el CRB, en el presente estudio se reportan porcentajes de muerte para el grupo tratado con tilmicosina con grado de enfermedad 2 de 8.7% y para el grupo tratado con florfenicol más tilosina con grado de enfermedad 3 de 5.0%. Estos resultados son más bajos que los reportados por Crosby *et. al.*, (2018), que indican una mortalidad en terneros tratados con enrofloxacin de un 12.2% y con tulatromicina de un 10.1%. No obstante, los porcentajes de este trabajo para el grupo tilmicosina con grado de

enfermedad 3 que es de 22.7%, son mayores a los establecidos por Crosby *et.al.*, (2018). Lo señalado anteriormente aplica también a las mortalidades señaladas.

En virtud de las dificultades diagnósticas señaladas, se puede establecer que es necesario contar con una forma de diagnóstico temprano de CRB, y que éste sea manifiesto, aún antes de que aparezca cualquier signo clínico. De ahí que muchos autores recomienden el tratamiento preventivo/metafiláctico (BCRC, 2018). En el caso de bovinos de engorda, el momento de la administración de antibióticos para el tratamiento metafiláctico puede establecerse antes del pico de incidencia clínica del CRB y que se ha sugerido para estos bovinos que ocurre aproximadamente tres semanas después de su llegada a una engorda (Pardon et al., 2013). Sin embargo, la implementación de un tratamiento metafiláctico no siempre es aceptada como práctica común en el ganado productor de leche, amén de que se ha indicado como una preocupación la aparición de microorganismos resistentes (Rerat et al., 2012; Zaheer et al., 2013). Por ejemplo, el uso de macrólidos como la tilmicosina y la tulatromicina se ha relacionado con una mayor tasa de resistencia enterocócica a la eritromicina (Zaheer et al., 2013). La Agencia de Salud Pública de Canadá recomienda que los antibióticos se usen exclusivamente para tratar activamente las infecciones y no se usen de manera metafiláctica o como un medicamento masivo a largo plazo (Doering, 2014). Por lo tanto, la administración metafiláctica de medicamentos antimicrobianos está siendo cambiada para uso terapéutico en América Latina y el florfenicol y la tilmicosina destacan como dos de los principales medicamentos antimicrobianos en lo que respecta a la eficacia para el tratamiento del CRB, amén de la tulatromicina (Aytekin et al., 2010).

Una conclusión importante en este ensayo es que la tilmicosina de larga acción extendida de la UNAM, usada en el grupo experimental, es una opción terapéutica viable para el tratamiento del CRB y que solo requiere de una sola inyección, lo que disminuye el estrés por manejo, además que resulta más económica que la opción empleada del grupo control (\$175.00 pesos vs \$280.00 pesos, respectivamente, a los costos en el momento del ensayo).

REFERENCIAS

Aytekin, I., *et. al.*, (2010). “Effects of Tulathromycin and Tilmicosin Application in the Treatment of Bovine Respiratory Disease in Cattle” en *YYU Veteriner Fakultesi Dergisi* [En Línea] Vol. 21 Núm. 3, disponible en: https://www.researchgate.net/publication/264839777_Effects_of_Tulathromycin_and_Tilmicosin_Application_in_the_Treatment_of_Bovine_Respiratory_Disease_in_Cattle [Accesado el día 17 de noviembre de 2018].

BCRC. Beef Cattle Research Council. Bovine Respiratory Disease. March, 2018, <http://www.beefresearch.ca/research-topic.cfm/bovine-respiratory-disease-38>.

Borsella, M. G. (2006). “Neumonías y Prevención” en *Producción Animal*. [En línea]. Agosto 2016, disponible en: http://www.produccionanimal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infecciosas/bovinos_en_general/10-neumonia.pdf [Accesado el día 25 de octubre de 2018].

Buczinski S, Forte G, Francoz D, Belanger AM. (2014) Comparison of thoracic auscultation, clinical score, and ultrasonography as indicators of bovine respiratory disease in preweaned dairy calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 234-242. doi: 10.1111/jvim.12251.

Burciaga-Robles LO, Holland BP, Step DL, Krehbiel CR, McMillen GL, Richards CJ, Sims LE, Jeffers JD, Namjou K, McCann PJ. (2009) Evaluation of breath biomarkers and serum haptoglobin concentration for diagnosis of bovine respiratory disease in heifers newly arrived at a feedlot. *American Journal of Veterinary Research*, 70, 1291–1298.

Chamizo-Pestaña, E. G. y R. Ramírez-Romero, (1994) *Memorias de: Curso Teórico Practico sobre Jos principales padecimientos del ganado bovino en corral de engorda*, Universidad Autónoma de Baja California, 5 al 8 de Abril de 1994.

CIPARS report, 2013. <http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/2013/annu-reportrapport-eng.php>

Contreras B. J. A., (2005). *Complejo respiratorio bovino. Manual de ganadería doble propósito*. [en línea]. Barquisimeto – Venezuela. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, disponible en: http://www.avpa.ula.ve/docuPDFs/libros_online/manualganaderia/seccion5/articulo19-s5.pdf [Accesado el 01 de junio de 2019].

Crosby *et. al.*, (2018). “Comparative efficacy of enrofloxacin to that of tulathromycin for the control of bovine respiratory disease and prevalence of antimicrobial resistance in *Mannheimia haemolytica* in calves at high risk of developing bovine

respiratory disease” en Journal of Animal Science [En Línea] Volumen 96, Núm. 4, Abril 2018, Universidad de Oxford, disponible en: <https://academic.oup.com/jas/article-abstract/96/4/1259/4870003> [Accesado el 25 de marzo de 2019].

De la Rosa R. J. L., (2012). “Frecuencia de aislamientos de Mannheimia haemolytica y Pasteurella multocida en becerras con signos clínicos de enfermedad respiratoria, en un complejo lechero del estado de Hidalgo, México” en Revista Veterinaria México [En Línea] Vol. 43 No. 1 2012, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, disponible en: <http://veterinariamexico.unam.mx/index.php/vet/article/view/299/299> [Accesado el día 28 de septiembre de 2018].

Doering R. (2014) Reducing antibiotics in meat. Food Law, May 22.

Fels-Klerx H. J. et. al., (2001). “An economic model to calculate farm-specific losses due to bovine respiratory disease in dairy heifers” en Preventive Veterinary Medicine [En Línea] Vol. 51, No. 1-2. Septiembre 2001, Elsevier Science, disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587701002082?via%3Dihub> [Accesado el día 20 de octubre de 2018].

Fodor L., et. al., (2000) “Efficacy evaluations of the use of oral tilmicosin in pneumonic calves” en The Veterinary Journal. Vol. 159, 194–2007.

González M. J. V. y V. N. Pérez, (2015). *Síndrome respiratorio bovino*. SERVET. Zaragoza, España.

Gunes V, Atalanm G. (2006) Comparison of ventral coccygeal arterial and jugular venous blood samples for pH, pCO₂, HCO₃, Be(ecf) and ctCO₂ values in calves with pulmonary diseases. Research in Veterinary Science, 81, 148–151.

Gutiérrez L, Soriano R., Martínez-Cortes I, Miranda-Calderon J., Héctor Sumano. (2016) Pharmacokinetics of a New Parenteral Formulation of Tilmicosin-La in Cows. Pak Vet J, 36(2): 165-168.

Hanzlicek GA, White BJ, Mosier D, Renter DG, Amderson DE. (2010) Serial evaluation of physiologic, pathological, and behavioral changes related to disease progression of experimentally induced *Mannheimia haemolytica* pneumonia in postweaned calves. American Journal of Veterinary Research 71, 359–369.

Hoar B. R., (1998). “A comparison of the clinical field efficacy and safety of florfenicol and tilmicosin for the treatment of undifferentiated bovine respiratory disease of cattle in western Canada” en Can Vet J Volume 39, March 1998.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2017). “Cría y explotación de animales. Unidades de producción agropecuaria” en Encuesta Nacional

Agropecuaria, 2017 [En Línea]. Septiembre 2017, México, disponible en: <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/encagro/ena/2017/> [Accesado el día 2 de octubre de 2018].

Instituto Nacional para el Federalismo y Desarrollo Municipal (INAFED). (2018). "Tizayuca, Estado de Hidalgo" en Enciclopedia de los Municipios y Delegaciones de México. [En Línea]. México, disponible en: <http://www.inafed.gob.mx/work/enciclopedia/EMM13hidalgo/municipios/13069a.html> [Accesado el día 04 de noviembre de 2018].

Jordan W.H., *et. al.*, (1993). "A review of the toxicology of the antibiotic Micotil 300" en *Vet Human Toxicol* Vol. 35: 221- 226.

Kee J. G., *et. al.*, (1999). "A comparison of florfenicol and tilmicosin for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada" en *Can Vet J* Volume 40, March 1999.

Leruste H, Brscic M, Heutinck LFM, Visser EK, Wolthuis-Fillerup M, Bokkers EAM, Stockhofe-Zurwieden N, Cozzi G, Gottardo F, Lensink BJ, Van Reenen C.G. (2012). The relationship between clinical signs of respiratory system disorders and lung lesions at slaughter in veal calves. *Preventive Veterinary Medicine*, 105, 93-100. doi: 10.1016/j.prevetmed.2012.01.015

McGuirk, S.M., 2008. Disease Management of Dairy Calves and Heifers. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 24, 139–153.

Mestorino N. y J. O. Errecalde, (2004). "Tilmicosina: un nuevo antibiótico macrólido de uso veterinario" en *Revista Analecta Veterinaria* [En Línea] Vol. 24, Año 2. 1998, Facultad de Ciencias Veterinarias, INCAM, disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/11170> [Accesado el día 10 de octubre de 2018].

México. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2009). *Prontuario de información geográfica municipal de los Estados Unidos Mexicanos. Tizayuca, Hidalgo. Clave geoestadística 13069.*

MSD Salud Animal (2018). "Enfermedades en el corral de engorda: Complejo Respiratorio Bovino, impacto económico" en *Corral de Engorda* [En Línea]. MSD Salud Animal, disponible en: http://www.corraldeengorda.com.mx/crb_impacto.asp [Accesado el día 21 de octubre de 2018].

Pardon B, Hostens M, Duchateau L, Dewulf J, De Bleecker K, Deprez P. (2013). Impact of respiratory disease, diarrhea, otitis and arthritis on mortality and carcass traits in white veal calves. *BMC Vet Res*, 9, 1.

Pijoan P. A. y F. R. Aguilar, (2000) “Resistencia y sensibilidad a antimicrobianos en cepas de *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *Haemophilus somnus* aisladas en becerras lecheras en establos de Tijuana” en Revista Veterinaria México. Vol. 31, Núm. 2, Año 2000.

Ramírez R. R., (2015). “Patología de bovinos en corral de engorda” conferencia dictada durante el 1er Congreso Internacional de Ciencias Veterinarias, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 3 al 5 de junio de 2015.

Rerat M, Albin S, Jaquier V, Hussy D. (2012). Bovine respiratory disease: Efficacy of different prophylactic treatments in veal calves and antimicrobial resistance of isolated pasteurellaceae. Preventive Veterinary Medicine 2012, 103, 265–273.

Ríos Zambrano, T. E. (2017). Utilización de tulatromicina más ceftiofur para la prevención del complejo respiratorio bovino en terneras. Tesis de licenciatura. Universidad de Guayaquil. Recuperado a partir de <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/24763>

Rose-Dye TK, Burciaga-Robles LO, Krehbiel CR. (2011) Rumen temperature change monitored with remote rumen temperature boluses after challenges with bovine viral diarrhoea virus and *Mannheimia haemolytica*. J Anim Sci, 89,1193–200.

Samaniego M. A. B., *et al.*, (2012) “Resistencia a antimicrobianos en cepas de *Mannheimia haemolytica* aisladas de exudado nasal de bovinos productores de leche” en Revista Veterinaria México. Volumen 43, número 2. Abril-Junio 2012, pp. 123-132.

Schaefer AL, Cook NJ, Bench C, Chabot JB, Colyn J, Liu T, Okine EK, Stewart M, Webster JR. (2012) The non-invasive and automated detection of bovine respiratory disease onset in receiver calves using infrared thermography. Research Veterinary Science, 93, 928–935.

Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural Pesca y Alimentación (SAGARPA). (2018). “Atlas agroalimentario 2012-2018” en Publicaciones SIAP [En Línea]. México, disponible en: https://nube.siap.gob.mx/gobmx_publicaciones_siap/pag/2018/AtlasAgroalimentario-2018 [Accesado el día 2 de octubre de 2018].

Servicio de Información Agropecuaria y Pesquera (SIAP). (2018). “Producción nacional de leche 1990 - 2017” en Boletín de leche Julio - Septiembre 2018. [En Línea]. Noviembre 2018, México, disponible en: <http://infosiap.siap.gob.mx/opt/boletlech/Bolet%C3%ADn%20de%20Leche%20julio-septiembre%202018.pdf> [Accesado el día 23 de noviembre de 2018].

Sumano L. H, S, et. al., (2015). *Farmacología Veterinaria*. 4ta ed. Ciudad de México, México.

Trigo F. J., (1987). “El complejo respiratorio infeccioso de los bovinos y ovinos” en *Ciencia veterinaria*. Vol. 4. 1987, pp. 1-36.

Valencia J.A. et. al., (2018). Efficacy of a long-acting extended-release tilmicosin preparation and tulathromycin in the empirical treatment of bovine respiratory disease”, correo electrónico a L. Gutierrez (liliago@unam.mx), Octubre 2018 [Accesado el día 08 de noviembre de 2018].

Weary DM, Huzzey JM, Von-Keyserlingk MA. (2009). Board-invited review: using behavior to predict and identify ill health in animals. *Journal of Animal Science* 2009, 87,770–777.

White BJ, Renter DG. (2009) Bayesian estimation of the performance of using clinical observations and harvest lung lesions for diagnosing bovine respiratory disease in post-weaned beef calves. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 21, 446–453.

Zahuindanda S.L.R. et.al., (2012) Diseño y evaluación farmacocinética y cardiotoxicológica de un preparado de tilmicosina de larga acción extendida en bovinos. Tesis de maestría. México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México.

Zaheer R, Cook SR, Klima CL, Stanford K, Alexander T, Topp E, Read RR, McAllister TA. (2013) Effect of subtherapeutic vs. therapeutic administration of macrolides on antimicrobial resistance in *Mannheimia haemolytica* and enterococci isolated from beef cattle. *Front. Microbiol* 2013, 4, 133.

FIGURAS

Figura 1. Funciones de éxito acumulado en los animales clasificados con grado de enfermedad 2.

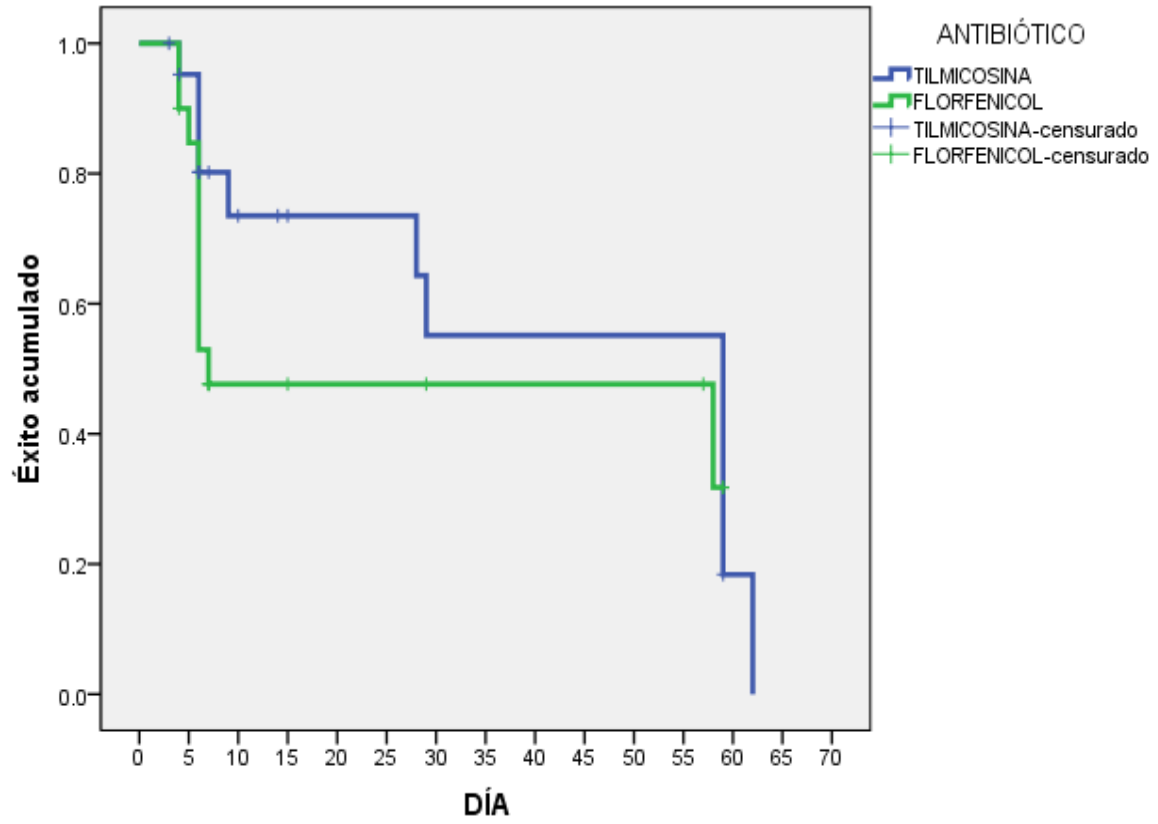
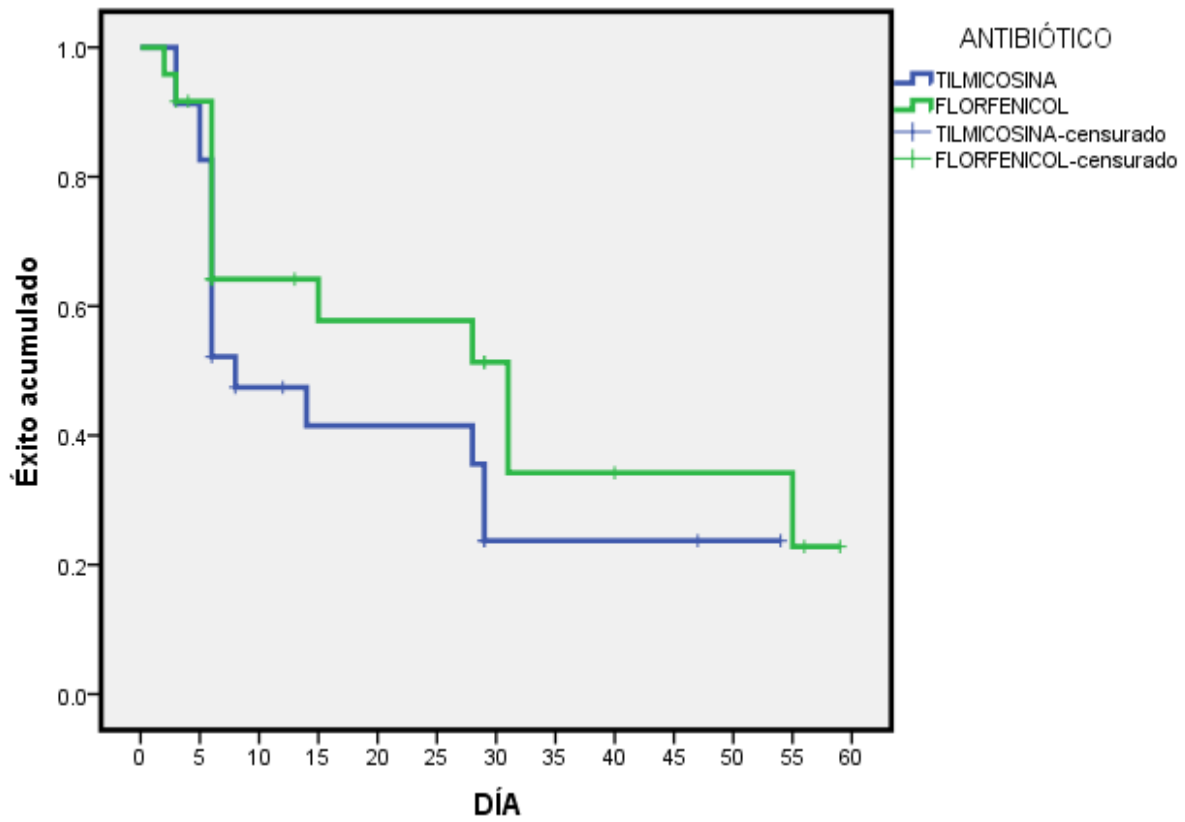


Figura 2. Funciones de éxito acumulado en los animales clasificados con grado de enfermedad 3.



CUADROS

Cuadro 1.
Protocolo de diagnóstico de enfermedad del complejo respiratorio bovino en becerros Holstein.

Constantes	Categoría			
	1	2	3	4
Estado de conciencia	Alerta/responsiva	Deprimida	Letárgica	Postrada
Temperatura rectal (°C)	Normal (38.5 a 39.5 °C)	Fiebre (39.5 a 40.5 °C)	Fiebre (>40.5°C)	Hipotermia (<37°C)
Tos	Ausente	Tos esporádica inducida	Tos inducida repetida o espontánea ocasional	Espontánea repetida
Descarga nasal	Normal serosa	Ligera opaca unilateral	Opaca o mucosa bilateral	Abundante bilateral mucopurulenta
Descarga ocular	Normal	Ligera opaca unilateral	Moderada bilateral	Abundante
Orejas	Normales	Agita las orejas y sacude la cabeza	Oreja caída unilateral	Cabeza inclinada u orejas caídas bilaterales
Campos pulmonares	Inspiración y espiración	Estertores húmedos	Estertores secos	Estertores mixtos, roce pleural
Alimentación	Buen consumo de alimento húmedo y seco	Disminuyó el consumo de alimento seco	Disminuyó el consumo de alimento seco y húmedo	No consume alimento
Grado de hundimiento de la fosa del ijar	Normal	Leve	Moderado	Severo

Cuadro 2.

Análisis general de los dos tratamientos, independientemente del grado de enfermedad.

Tratamiento	Casos tratados	Casos con éxito en el tratamiento		Casos con fracaso en el tratamiento	
		Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Tilmicosina	45	28	62.2 %	17	37.8 %
Florfenicol/Tilosina	44	24	54.5 %	20	45.5 %
Global	89	52	58.4 %	37	41.6 %

Chi-cuadrado (1 g.l.) = 0.005; P = 0.944. Log Rank (Mantel-Cox)

Cuadro 3.

Análisis general sobre los casos de éxito de los dos tratamientos, considerando el grado de enfermedad.

Grado de enfermedad	Tratamiento	Casos tratados	Casos con éxito en el tratamiento		Casos con fracaso en el tratamiento		P
			Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Log Rank (Mantel - Cox)
Deprimidas	Tilmicosina	23	16	69.6 %	7	30.4 %	0.197
	Florfenicol/Tilosina	24	13	54.2 %	11	45.8 %	
	Global	47	29	61.7 %	18	38.3 %	
Letárgicas	Tilmicosina	22	12	54.5 %	10	45.5 %	0.322
	Florfenicol/Tilosina	20	11	55.0 %	9	45.0 %	
	Global	42	23	54.8 %	19	45.2 %	
Global	Global	89	52	58.4 %	37	41.6 %	

Cuadro 4.

Análisis general sobre la mortalidad de los dos tratamientos, considerando el grado de enfermedad.

Grado de enfermedad	Tratamiento	Total de casos	Decesos		Fracaso en el tratamiento		P
			Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Log Rank (Mantel - Cox)
Deprimidas	Tilmicosina	23	2	8.7%	21	91.3%	0.110
	Florfenicol/Tilosina	24	0	0.0%	24	100.0%	
	Global	47	2	4.3%	45	95.7%	
Letárgicas	Tilmicosina	22	5	22.7%	17	77.3%	0.045
	Florfenicol/Tilosina	20	1	5.5%	19	95.0%	
	Global	42	6	14.3%	36	85.7%	
Global	Global	89	8	9.0%	81	91.0%	