



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EVALUACIÓN DE LA TULATROMICINA Y TILMICOSINA PARA EL
TRATAMIENTO DEL COMPLEJO RESPIRATORIO BOVINO

TESIS DE LICENCIATURA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA

VALENCIA GARCÍA JOSÉ ÁNGEL

TUTOR PRINCIPAL: HÉCTOR SALVADOR SUMANO LÓPEZ
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA, UNAM

ASESORA(TUTORA): MARCELA VIVEROS PÉREZ
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA, UNAM

Ciudad Universitaria, Cd. Mx 2018



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.

Dedico la presente Tesis a mis padres Isidoro Valencia Castillo y Ángela García Valencia por ser la fuente de mi inspiración y que desde el comienzo confiaron en que podría lograr mis objetivos por su cariño, amor y apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida. Por haber guiado mi camino que aún no termina y espero seguir cosechando éxitos de su mano los quiero muchísimo.

Sin importar lo difícil que se tornaron las cosas nunca se dieron por vencidos y me seguían impulsando a seguir adelante.

A mi hermana: Estefanía Valencia por tu cariño, por cada palabra de aliento y abrazo que me diste en el mejor momento.

A mis amigos Fernanda, Gael, Iván y Natalia por haber estado en todo momento que los necesite, brindarme su amistad y por ser mis compañeros inseparables e incondicionales.

Agradecimientos.

A mi comité tutorial: Dr. Héctor Sumano, Dr. Luis Ocampo, Dr. Gabriel Salgado, Dr. Eduardo Posadas y el Dr. Francisco Aguilar por el tiempo, conocimiento y paciencia dedicada durante este proyecto

A Marcela Viveros por brindarme tu tiempo, conocimiento, paciencia y sobre todo tu amistad, por ser una de las personas que me enseñaron más durante mi formación académica.

Al Dr. Gabriel Salgado por brindarme su tiempo, conocimiento y sobre todo su amistad, por ser una de las personas que me enseñaron más durante mi formación académica.

A la Familia Ceseña por brindarme su casa, amistad y hacerme sentir un miembro de su familia durante mi estancia en Jalisco.

A la engorda “Pulido” y al personal por facilitarme el uso de instalaciones y animales para la elaboración de este trabajo.

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia por la formación académica y conocimiento adquirido.

Al proyecto PAPIIT IT 201116 por el financiamiento económico otorgado para concretar el proyecto de Tesis.

Sin su ayuda todo esto que hemos logrado juntos habría sido imposible.

RESUMEN

Se elaboró un ensayo clínico para evaluar la eficacia clínica de dos preparaciones antibacterianas para el tratamiento del complejo respiratorio bovino (CRB): tulatromicina (Tul) y tilmicosina (Til), preparación farmacéutica con liberación sostenida de 8-10 días. El contexto clínico específico fue el tratamiento de novillos (n = 44 en el grupo Til, n = 50 en el grupo Tul), diagnosticados con CRB espontáneo (potencia de prueba de 0.86; GPower®). La enfermedad fue clasificada en tres grados de severidad y tratada solo una vez con cualquier de los antibacterianos. Análisis bacteriológico; química sanguínea arterial y venosa y parámetros gasométricos; y la temperatura corporal se obtuvieron antes y después del tratamiento con un seguimiento de 30 días, registrando la tasa de curación los días 7, 15 y 30. No se observaron mortalidades. La cura clínica fue estadísticamente más alta en el grupo Til solo el día 7 en comparación con el grupo Tul (p = 0.0358). Sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para la curación clínica en los días 15 y 30 entre tratamientos (P > 0.05) y en ambos grupos todos los animales fueron clasificados como curados los días 15 y permanecieron sanos hasta el día 30. Solo los patógenos habituales fueron aislados: *Pasteurella multocida* 37.23%, *Corynebacterium spp.* 23.4%, *Manheimia haemolytica* 35.1% y *Mycoplasma bovis* 4.2%. Ninguna de las variables evaluadas se modificó significativamente a lo largo del estudio y, desde la perspectiva clínica, se puede considerar de poco valor en condiciones de campo. Bajo eficacias clínicas similares, se aconseja el análisis de las relaciones costo: beneficio.

Palabras clave: tulatromicina, tilmicosina, liberación sostenida, enfermedad respiratoria bovina, eficacia clínica.

ABSTRACT

A clinical trial to evaluate efficacy of two antibacterial preparations for the treatment of complex respiratory disease (CRB), was established: tulathromycin (Tul-group) and tilmicosin (Til-group), as in the 8-10 d of sustained-release pharmaceutical preparation. The specific clinical setting was the treatment of steers (n=44 in Til-group; n=50 in Tul-group), diagnosed with spontaneous BRD (Test power of 0.86; GPower®). The disease was graded into three degrees of severity and treated only once with either antibacterial drug. Bacteriological analysis; arterial and venous blood chemistry and gasometric parameters; and body temperature were obtained before and after treatment with a follow-up for 30 days, recording cure-rate on days 7, 15 and 30. No mortalities were observed. Clinical cure was statistically higher in Til-group only day 7 as compared to Tul-group ($P = 0.0358$). However, on days 15 and 30, no statistically significant differences for clinical cure were obtained between treatments ($P > 0.05$) and in both groups all animals were graded as cured on days 15 and remained healthy until day 30. Only customary pathogens were isolated i.e., *Pasteurella multocida* 37.23%, *Corynebacterium* spp. 23.4%, *Manheimia haemolytica* 35.1% and *Mycoplasma bovis* 4.2%. None of the variables assessed was significantly modified along the study and from the clinical perspective, can be regarded of little value under field conditions. Under similar clinical efficacies, analysis of cost:benefit ratios is advised.

Keywords: tulathromycin, tilmicosin, sustained release, bovine –respiratory-disease, clinical-efficacy

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ÍNDICE DE CUADROS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	10
ABREVIATURAS	11
REVISIÓN DE LITERATURA	15
2. CRB	15
2.1 Agentes causales	15
2.1.1. Agentes primarios	15
2.1.2. Agentes Secundarios	17
2.1.2.2 <i>Pasteurella multocida</i>	20
2.1.2.3 <i>Histophilus somni</i>	21
2.1.2.4 <i>Mycoplasma bovis</i>	22
2.2 Factores predisponentes	24
2.2.1 Transporte	24
2.2.2 Edad y peso.	24
2.2.3 Época del año	25
2.2.4 Mezcla de ganado de diferentes orígenes	25
2.2.5 Destete	25
2.2.6 Cambio de dieta	26
2.2.7 Castración y descorne	27
2.3 Epidemiología	27
2.4 Impacto económico	28

2.5 Diagnóstico	28
2.5.1 Pruebas de diagnóstico confirmatorias	29
2.5.1.2 Conteo de glóbulos blancos (WBC)	29
2.5.1.3 Diagnóstico basado en signos clínicos	30
2.5.2 Gasometría	31
3.5.3. Temperatura	32
3.6 Tratamiento	32
3.6.1 Macrólidos	33
3.6.1.1. Tilmicosina	34
3.6.1.2 Tulatromicina	35
HIPÓTESIS	37
OBJETIVOS	37
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
MATERIAL Y MÉTODOS	38
5.1 Animales y manejo	38
5.2 Criterios de Inclusión	39
5.3 Tratamiento	40
5.4 Microbiología	41
5.5 Gasometría y parámetros sanguíneos	42
5.6 Análisis estadístico	42
RESULTADOS	43
6.1 Eficacia	43
6.2 Variables gasométricas y sanguíneas	44
6.3 Temperatura	44
6.4 Microbiología	44

DISCUSIÓN	48
CONCLUSIÓN	52
REFERENCIAS	53

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Factores de virulencia <i>Mannheimia haemolytica</i>	16
Cuadro 2. Factores de virulencia <i>Pasteurella multocida</i>	18
Cuadro 3. Factores de virulencia <i>Histophilus somni</i>	19
Cuadro 4. Factores de virulencia <i>Mycoplasma bovis</i>	20
Cuadro 5. Escala severidad CRB, de acuerdo a signos clínicos	27
Cuadro 6. Distribución y características de grupo al momento de inclusión al estudio	38
Cuadro 7. Media y desviación estándar de química sanguínea básica basal y 15 días después del tratamiento de bovinos con enfermedad respiratoria y tratados con tilmicosina-ultra LA (Karitil Premium LA®;Karizoo) o con tulatromicina (Draxxin®; Zoetis).	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sitio de disparo	37
Figura 2. Presencia de secreción nasal	38
Figura 3. Dificultad visual para respirar	38
Figura 4. Media \pm desviación estándar de la toma de valores de temperatura de los novillos con enfermedad respiratoria con cámara termográfica FLIR-E8 y el momento de asignación de la asignación. *: Tilmicosina-LA (20 mg / kg SC). #: Tulatromicina (2.5 mg / kg SC).	45
Figura 5. Imágenes de termografía infrarroja (TIR) retrospectiva del mismo animal. Sitio aplicación tilmicosina	46
Figura 6. Imágenes de termografía infrarroja (TIR) retrospectiva del mismo animal. Sitio aplicación tulatromicina	46

ABREVIATURAS

BRSV- Virus respiratorio sincitial bovino

BoHV-1- Virus Herpes bovino tipo 1

CMI - Concentración mínima inhibitoria

CRB-Complejo Respiratorio Bovino

DVB- Diarrea viral bovina

GDP-Ganancia diaria de peso

HCL-Ácido clorhídrico

LA-Larga acción

LPS –Lipopolisacárido

MOMP - Proteína principal de la membrana externa

PI-3 -Virus de la parainfluenza 3

PMN - Polimorfonucleares

USD-Dolares

WBC- Conteo de glóbulos blancos

I. INTRODUCCIÓN

El sistema de producción intensivo de bovinos en corrales ,es uno de los sistemas de producción de bovinos utilizados en México, es una tecnología en la que los animales se encuentran en confinamiento total modificando las condiciones del medio ambiente para optimizar y hacer más rentable la producción, brindando bienestar animal y confort a los animales, mediante el uso de dietas integrales, que aporten los nutrientes en la cantidad y proporción en base a los requerimientos del animal para el mantenimiento y producción de carne con base a peso ,edad y etapa productiva, estas son altamente digestibles y se utilizan promotores de crecimiento como modificadores de la digestión (Ionóforos, enzimas y levaduras) y los modificadores del metabolismo(hormonas y β agonistas). Como parte del manejo se desparasita, vitamina, vacuna y se lotifica de acuerdo al peso, tamaño y edad.

El sistema de producción en corrales de engorda comprende el transporte de los terneros de sus granjas de nacimiento a unidades comerciales de engorda donde se mezclan individuos de diferentes criadores (Ganheim *et al.*, 2007; Griffin ,1997), este sistema es altamente tecnificado permitiendo obtener altos rendimientos en el menor tiempo posible, aprovechamiento del espacio al máximo,alimentación por etapas, manejo del estado sanitario, la rentabilidad de este sistema es que disminuye los costos de producción.

El Complejo Respiratorio Bovino (CRB) es la enfermedad con mayor incidencia dentro de los corrales de engorda a pesar de las medidas profilácticas, siguen siendo la principal causa de pérdidas económicas en las engordas comerciales dedicadas a la engorda de bovinos alrededor del mundo (Miles, 2009). Los efectos económicos perjudiciales de CRB varían de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y el número de tratamientos administrados (Cernicchiaro, 2013). En los Estados Unidos, se estimó que el costo promedio del tratamiento de CRB se ha calculado desde \$ 12.59 /cabeza de ganado tratado solamente una vez y hasta \$23.60 USD para animales que recibieron dos o más tratamientos (Wang *et al.*, 2018). A este complejo se le ha atribuido hasta un 75% de morbilidad y más del 50% de mortalidad cuando se presenta en corrales de engorde (Rodríguez *et al.*,

2017; Speer *et al.*, 2001). Un estudio realizado en Veracruz, México informó que existe hasta un 18.9% de morbilidad para CRB en el ganado de engorde y a su vez esto representa el 84.5% de todos los casos de enfermedad identificados mensualmente, con un promedio de 15 kg de pérdida de peso neto entre el momento de llegada y la aplicación del primer tratamiento (Villagómez, 2013).

Existen múltiples factores que predisponen a la presentación del CRB, entre ellos se mencionan el conjunto de factores característicos del transporte prolongado del ganado que incluyen: estrés, agotamiento, inanición y deshidratación. Aunado a esto también se menciona que la exposición a variaciones climáticas, cambios de manejo zootécnico como son: el destete, cambios drásticos en la dieta, castración, despunte, sobrepoblación, y confinamiento en instalaciones inadecuadas pueden predisponer a la presentación de la enfermedad (Pardon *et al.*, 2013).

La terapia metafiláctica es una herramienta altamente utilizada para el tratamiento y prevención de CRB, se basa en el concepto de tratar a toda la población en un solo punto en el tiempo con el objetivo de disminuir la carga de patógenos en casos clínicos y casos subclínicos, la terapia metafiláctica puede ser considerada como una medida de prevención, control y tratamiento. En el caso de CRB el mayor desafío es realizar un diagnóstico correcto ya que se ha reportado que los bovinos por ser animales de presa suelen ocultar signos de enfermedad, por lo tanto, la evaluación objetiva del ganado enfermo es altamente variable (Nickell *et al.*, 2010). Diversos estudios clínicos han demostrado la eficacia terapéutica de diversos antimicrobianos, incluyendo florfenicol, tilmicosina, trimetoprim, tulatromicina, gamitromicina, ceftiofur-Na, HCl o cristal ácido y oxitetraciclina-LA, para el tratamiento de esta enfermedad. De los anteriores principios activos, los preferidos por los clínicos con relación a eficacia y costo son la tulatromicina y la tilmicosina (Nutsch *et al.*, 2005; Aytakin *et al.*, 2010).

La tilmicosina es un antimicrobiano sintético de la familia de los macrólidos, indicado para el tratamiento y prevención de neumonías en ganado bovino debido a que sus características fisicoquímicas y farmacológicas lo hacen concentrarse en tejido pulmonar y alcanzar concentraciones en tejido respiratorio que fluctúan entre 10 y

hasta 20 veces las del plasma (Soliman *et al.*, 2014). Se caracteriza por poseer actividad antibacteriana (*Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* y *Pasteurella multocida*) y actividad contra *Mycoplasmas* (Heuvelink *et al.*, 2016).

Se ha reportado con anterioridad que el impacto del tratamiento para el control de CRB con un antimicrobiano aprobado tiene una tasa de éxito del 71% y disminuyó la incidencia de morbilidad en más de la mitad de las engordas de ganado (DeDonder y Apley, 2015).

La tulatromicina es un antibacteriano macrólido sintético, que posee una larga duración de acción, se le ha utilizado y recomendado para el tratamiento de infecciones respiratorias de origen bacteriano en bovinos y como es de esperarse para un macrólido, se ha encontrado que las concentraciones logradas en pulmón son mayores a las logradas en plasma y al igual que la tilmicosina logra su acumulación en neutrófilos y macrófagos alveolares (Nowakowski *et al.*, 2004).

REVISIÓN DE LITERATURA

2. CRB

El Complejo Respiratorio Bovino (CRB) es una enfermedad multi agente por la interacción de microorganismos primarios(virus), secundarios(bacterias) y múltiples factores que predisponen a la presentación del CRB, entre ellos se mencionan el conjunto de factores característicos del transporte prolongado del ganado que incluyen: estrés, agotamiento, inanición y deshidratación. Aunado a esto también se menciona que la exposición a variaciones climáticas, cambios de manejo zootécnico como son: el destete, cambios drásticos en la dieta, castración, despunte, sobrepoblación, y confinamiento en instalaciones inadecuadas pueden predisponer a la presentación de la enfermedad (Pardon et al., 2013; Klima et al., 2014).

Se conoce como Complejo Respiratorio Bovino al conjunto de signos clínicos que incluyen hipertermia de hasta 42°C, anorexia, hipersecreción conjuntival, rinitis mucopurulenta, tos, taquicardia, taquipnea que después puede ser una disnea severa que causa una respiración oral y muerte (Ellis, 2009). Causando problemas de neumonía y bronconeumonía que pueden ser agudas fatales y crónica, sobre todo en animales jóvenes (Booker et al., 2008).

2.1 Agentes causales

2.1.1. Agentes primarios

Se conocen como agentes primarios a las especies virales causales de CRB. Experimentalmente el CRB puede ser inducido individualmente con la infección de los patógenos virales que incluyen virus herpes bovino tipo 1 (BoHV-1), diarrea viral

bovina (DVB,) el virus de la parainfluenza 3 (PI-3) y el virus respiratorio sincitial bovino (BRSV). (Booker *et al.*,2008; Wentink *et al.*, 2011; Headley, 2017). Su participación se considera como antecedente o concurrente con, la presentación de una infección bacteriana (Cusack *et al.*, 2003) y se ha descrito que ocasionalmente la presencia de agentes virales puede producir un síndrome clínico consistente con CRB en ausencia de coinfección bacteriana (Decaro *et al.*, 2008).

Los virus pueden usar diferentes métodos para causar alteraciones en superficies mucosas, causando y promoviendo la adhesión de bacterias a células infectadas por virus, por lo que la colonización ocurre más fácilmente en áreas de erosión de la mucosa inducida por virus que en mucosa intactas. (Cusack *et al.*, 2003).

La infección de los patógenos virales BoHV-1, DVB y PI-3 permiten la proliferación de las bacterias en la nasofaringe ya que impiden la actividad de los cilios de las células epiteliales de la tráquea e inhiben las funciones de los linfocitos y de los neutrófilos (Cusack *et al.*, 2003). El BRSV en conjunto con el BoHV-1 causan una inmunosupresión al animal debido a la disminución de la actividad de los linfocitos T y B, monocitos y macrófagos. (Cusack *et al.*, 2003; Rice *et al.*, 2007)

La función principal de estos virus está relacionada con el establecimiento de un entorno que sea favorable para la colonización y replicación de bacterias patógenas ya que las citoquinas proinflamatorias inducen la expresión y redistribución de integrinas en los leucocitos, lo que contribuye al reclutamiento de leucocitos en el sitio de la inflamación que resultan en una neumonía dentro de las 24 - 48 horas después de la infección (Cusack *et al.*, 2003; Rice *et al.*, 2007)

Un estudio transversal con un total de 88 animales con signos respiratorios utilizando como método de diagnóstico PCR detectó que los patógenos primarios involucrados en CRB fueron virus sincicial respiratorio bovino (80.6%), virus parainfluenza 3 (23.8%), herpes virus-1 bovino (20.4%) y virus de la diarrea viral bovina (11.3%). (Rodríguez *et al.*, 2017).

2.1.2. Agentes Secundarios

Entre los agentes secundarios de CRB encontramos descritos a los bacterianos: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, y *Mycoplasma bovis* (Rodríguez *et al.*, 2017; Headley *et al.*,2017). Siendo las bacterias aisladas con mayor frecuencia tanto en los bovinos clínicamente enfermos de neumonía, así como en los bovinos sanos (Allen *et al.*,1991).

La frecuencia de los agentes infecciosos identificados en novillos solos o en asociación fueron 39% para *H. somni* y 13% para *M. haemolytica* (Headley *et al.*, 2017). Rodríguez *et al.*, (2017) describe que las proporciones de patógenos secundarios involucrados en CRB fueron *Mannheimia haemolytica* (79.5%), *Pasteurella multocida* (68.1%).

2.1.2.1. Mannheimia haemolytica

Este microorganismo pertenece a la familia pasteurellaceae la cual incluye los géneros: *Mannheimia*, *Pasteurella*, *Haemophilus* y *Actinobacillus* (Angen *et al.*,1999) Es una bacteria gram negativa, encapsulada, no móvil, no produce esporas, es de forma cocobacilar, mesofílica, aerobia o anaerobia facultativa y presenta tinción bipolar.

En 1999, mediante estudios de ribotipificación, electroforesis de enzimas multi-locus, secuenciación del gene 16S de RNAr e hibridación de ADN-ADN reclasificaron los serotipos (A1, A2, A5-A9, A12-A14, A16 y A17). (Angen *et al.*,1999; Zecchinon *et al.*,2005;)

La neumonía en bovinos se asocia principalmente a los serotipos A1 y A6. En Estados Unidos de América se han encontrado porcentajes de 60-70% para el serotipo A1 y 26-36% para el A6 (Purdy *et al.*,1997; Al-Ghamdi *et al.*,2000). Estudios realizados en México durante los años 80 y 90, muestran porcentajes variables de

los serotipos aislados de pulmones neumónicos, encontrado al serotipo A1 como el más frecuente aislado en bovinos (Blanco *et al.*,1995; Pijoan *et al.*,1999).

Los factores de virulencia le permiten evadir las defensas del organismo del huésped y le facilitan la colonización del pulmón. (Cuadro 1.)

Cuadro 1. Factores de virulencia *Mannheimia haemolytica*

Factor de virulencia	Acción	Referencia
Cápsula	- Propiedades antifagocíticas. - Facilita adhesión al interaccionar con el surfactante pulmonar.	Jaramillo <i>et al.</i> , 2008; Singh <i>et al.</i> ,2001
Lipopolisacáridos (LPS)	-Efecto apoptótico directo sobre el endotelio alveolar de los pulmones de bovino. -Aumenta la actividad de la leucotoxina formando un complejo LPS-LKT. -Adhesión a las células huésped.	McClenahan <i>et al.</i> ,2000; Ackermann <i>et al.</i> ,2011; Zecchinon <i>et al.</i> ,2005;
Glucocálix	-Participa en la adhesión y en causa efecto citolítico sobre leucocitos.	Singh <i>et al.</i> ,2001
Fimbrias	-Intervienen en la adhesión bacteriana durante la fase de colonización en el tracto respiratorio superior.	Singh <i>et al.</i> ,2001
Adhesinas	-Reconocimiento y la unión a receptores de las células blanco.	Singh <i>et al.</i> ,2001

Proteínas de la membrana externa (PME)	-Participan en la respuesta de protección antibacteriana y en la adhesión a los leucocitos. Además es uno de los antígenos para estimular la respuesta inmune.	Jaramillo <i>et al.</i> , 2008; Jaramillo <i>et al.</i> , 2009
----------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------

Enzimas proteolíticas	-Actividad endopeptidasa y neuraminidasa por lo que puede fraccionar a la glicoproteína A tipo mucina en diferentes sitios. -La neuraminidasa participa en la remoción de las glicoproteínas de la superficie celular o del moco, facilitando la adherencia.	Jaramillo <i>et al.</i> , 2009
-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------

Plásmidos de resistencia a antibióticos	-Resistencia a las sulfonamidas, lactámicos, aminoglucósidos, estreptomycin, kanamicina, tetraciclinas y cloranfenicol.	B- Highlander, 2001; Zecchinon <i>et al.</i> ,2005; Jaramillo <i>et al.</i> , 2009
-----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

Leucotoxina (LKT)	-Inducción de la apoptosis. Formación de poros, provocando salida de potasio intracelular y la incorporación de calcio extracelular causando el hinchamiento de la célula.	Zecchinon <i>et al.</i> ,2005
-------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------

2.1.2.2 *Pasteurella multocida*

Pasteurella multocida es un cocobacilo pleomórfico Gram negativo, presenta cápsula, es inmóvil y mide 0.3-1.0 micrómetros de largo, aerobio y anaerobio facultativo, catalasa positiva y oxidasa positiva, sin presencia de hemólisis ni producción de gas (Villegas *et al.*, 2014). Se subdivide en cuatro subespecies, que incluye a *Pasteurella multocida subsp. Multocida gallicida*, *séptica* y *tigris* (Güler *et al.*, 2013). *P. multocida* puede clasificarse de acuerdo a los diferentes polisacáridos capsulares y dividirlos en cinco grupos: A, B, D, E y F (Boyce *et al.*, 2000; Villegas *et al.*, 2014). La distribución geográfica es variable, los grupos B y E producen septicemia hemorrágica que afecta a los búfalos de agua y al ganado bovino en Asia, África y sur de Europa. Los grupos A y D afectan al ganado bovino en México (Blanco *et al.*, 1995; Campuzano *et al.*, 2011). Los factores de virulencia le permiten evadir las defensas del organismo del huésped y le facilitan la colonización del pulmón. (Cuadro 2.)

Cuadro 2. Factores de virulencia *Pasteurella multocida*

Factor de virulencia	Acción	Referencia
Cápsula	-Propiedades antifagocíticas.	Harper <i>et al.</i> , 2006; Dabo <i>et al.</i> , 2007
Lipopolisacárido (LPS)	-Pirogénica, activación de macrófagos, inducción del factor de necrosis tumoral, activación de la cascada de la coagulación, agregación plaquetaria.	Hunt <i>et al.</i> , 2000; Eleim, 2005; Roier <i>et al.</i> , 2013

Proteínas captadoras de hierro	-Brinda hierro soluble, nutriente esencial generalmente escaso en los tejidos del hospedero.	Harper <i>et al.</i> ,2006; Dabo <i>et al.</i> , 2007
Fimbria	-Participa en el proceso de adhesión a la superficie celular del hospedero.	Hunt <i>et al.</i> , 2000 Bosch, 2007
Modificación de la estructura de las proteínas blancos	-Modificación de las proteínas ribosomales.	Siu, 2002

2.1.2.3 *Histophilus somni*

Descrito como un bacilo Gram negativo, oxidasa positiva, pleomórfico, requiere de una atmósfera parcial de 10 % de CO₂ y no necesita factores de crecimiento. Normalmente es indol positivo y produce pigmento amarillento (Humphrey et al 1983; García et al., 1977). El criterio para reclasificarlo está basado en varios aspectos tales como el no requerir de los factores X ni V para su crecimiento (Angen et al 1998; Angen et al 2003).

Los factores de virulencia le permiten evadir las defensas del organismo del huésped y le facilitan la colonización del pulmón. (Cuadro 3.)

Cuadro 3. Factores de virulencia *Histophilus somni*

Factor de virulencia	Acción	Referencia
Lipooligosacáridos (LPS)	-Camuflar la bacteria del reconocimiento del sistema inmune. -Inhibir la unión de anticuerpos	Daines <i>et al.</i> , 2005; Inzana, 2016
Proteínas de unión a inmunoglobulinas	-Citotóxicos para PMN e induce cambios morfológicos lo que induce apoptosis.	Sandal <i>et al.</i> , 2009; Sandal <i>et al.</i> , 2011
Proteína principal de la membrana externa (MOMP)	-Citotóxicos para macrófagos en bovinos .	Sandal <i>et al.</i> , 2011
Biofilm y exopolisacárido	-Atracción de células PMN y liberando enzimas lisosomales. -Resistente al calor y Desecación.	Gomis <i>et al.</i> , 1998; Sandal <i>et al.</i> , 2009; Sandal <i>et al.</i> , 2011; Inzana, 2016

2.1.2.4 *Mycoplasma bovis*

Es un microorganismo carente de pared celular pertenece a la clase de los Mollicutes, carecen de una batería de genes involucrado en las vías biosintéticas esenciales y tienen que adquirir sustancias esenciales como aminoácidos, nucleótidos y lípidos del anfitrión, presenta una morfología colonial característica de huevo frito en cultivo.

Los factores de virulencia le permiten evadir las defensas del organismo del huésped y le facilitan la colonización del pulmón. (Cuadro 4.)

Cuadro 4. Factores de virulencia *Mycoplasma bovis*

Factor de virulencia	Acción	Referencia
Lipoproteínas de superficie	-Eludir el reconocimiento del sistema inmune. -Adherencia a las células huésped.	Sachse <i>et al.</i> , 1996; Sibylle <i>et al.</i> , 2015.
Invasión celular	-Inmersión durante el proceso de fagocitosis, dependiente del tipo de célula. -Inhiben su explosión oxidativa.	Thomas <i>et al.</i> , 2003; van der Merwe <i>et al.</i> , 2010; Kleinschmidt <i>et al.</i> , 2013
Proteínas de membrana	-Inducción de la apoptosis. -Alteración de la opsonización.	Vanden y Rosenbusch, 2002; Mulongo <i>et al.</i> , 2014
Proteína linfo-inhibidora	-Regulación de la proliferación de linfocitos.	Vanden y Rosenbusch, 2002
Biofilm	-Atracción de células PMN y liberación de enzimas lisosomales, oxígeno reactivo y especies de nitrógeno. -Resistente al calor y Desecación.	Hermeyer <i>et al.</i> , 2011 McAuliffe <i>et al.</i> , 2006
Peroxido de hidrogeno (H2O2)	-Induce la muerte celular inhibe la acción ciliar o peroxidación de lípidos	Hames <i>et al.</i> , 2009 Sibylle <i>et al.</i> , 2015

2.2 Factores predisponentes

2.2.1 Transporte

El estrés producido tiene consecuencias negativas, disminuye la capacidad del sistema inmune, incrementa la morbilidad y mortalidad. Existe una relación entre la distancia del viaje con el estado de salud y de los parámetros del ganado de engorda GDP y HCW (Cernicchiaro *et al.*, 2012). Ya que aumenta la morbilidad y la mortalidad en el ganado (Pérdida de peso por el transporte). Un estudio experimental que involucró a 24 terneros divididos en 3 grupos y transportado por 5, 10 o 15 horas, reveló que en terneros con un aumento del tiempo de transporte que sugiere un nivel de mayor estrés, fatiga o ambos, aumentan la actividad de la creatinina sérica, una medida del trauma muscular, además que los becerros transportados por más de 15 horas tendieron a tener un menor consumo de heno para los primeros 4 días después del transporte (Warriss, 1995).

En otro estudio se reveló que ganado transportado por 6 horas o más tenían un riesgo ligeramente mayor de CRB en comparación a los que se someten a un transporte de menor duración en este período, que es consistente con los hallazgos en diversos estudios realizados por (Sanderson *et al.*, 2008; Cernicchiaro *et al.*, 2012)

2.2.2 Edad y peso.

En estudios previos se ha establecido que el ganado joven con un peso corporal menor a 317 kg tuvo 1.4 veces más probabilidad de desarrollar CRB que el ganado con un mayor peso corporal (>317 Kg). (Sanderson *et al.*, 2008; Taylor *et al.*, 2010)

2.2.3 Época del año

Se ha informado con anterioridad que los cambios extremos en las condiciones climáticas en la temporada de llegada de los becerros al corral de engorda (Otoño), predisponen al ganado a presentar CRB (Taylor *et al.*, 2010).

Un estudio realizado por Ribble *et al.*, (1995) informó que la mortalidad por CRB alcanzó su punto máximo aproximadamente al mismo tiempo que la mayor disminución en temperatura ambiente media diaria.

2.2.4 Mezcla de ganado de diferentes orígenes

Varios estudios han demostrado que mezclar animales de múltiples fuentes de inmediato antes de la llegada al corral de engorda son más propensos a presentar CRB (Sanderson *et al.*, 2008; Step *et al.*, 2008; Hay *et al.*, 2014).

Existe un efecto protector si se realiza la mezcla de los animales en los centros de acopio 27 días antes de la llegada al corral de engorda y una de las posibles razones del efecto protector podrían relacionarse con el establecimiento de la jerarquía social disminuyendo el estrés a la llegada al corral de engorda y si el grupo es de suficiente tamaño, los animales pueden estar expuestos a menos nuevos patógenos. Al mismo tiempo se ha informado de un efecto adverso si se mezclan 4 o más grupos de múltiples fuentes 12 días antes de la llegada al corral de engorda (Hay *et al.*, 2014).

2.2.5 Destete

El destete ha sido tradicionalmente reconocido como un momento estresante para terneros con factores nutricionales y no nutricionales. Entre los factores no nutricionales se encuentra la ruptura del vínculo materno y la reorganización del grupo social, tiende a ser crítica para los terneros en particular (Jasper *et al.*, 2008).

En un estudio anterior se encontró que ganado australiano mantenido como grupo desde el destete hasta la entrada al corral de engorda se adaptada más rápidamente a la ración de alimento de engorda y tuvo mayores tasas de crecimiento durante los primeros 37 días en comparación con el ganado proveniente de varias fuentes (Fell et al., 1998).

2.2.6 Cambio de dieta

Debido a que los alimentos consumidos en el corral de engorda son diferentes de los consumidos por los terneros antes de la llegada, numerosos estudios han examinado el efecto que tiene el cambio de dieta con la presentación de CRB (Taylor et al., 2010, Duff y Galyean, 2007)

Estudios demostraron una tendencia al aumento de la morbilidad con niveles crecientes de concentrado, que se hacen evidentes en diversos puntos por encima del 50% de la dieta (Galyean et al., 1999).

Animales que previamente habían sido alimentados con granos según el estudio realizado por Hay KE et al., (2014) tuvieron un menor riesgo de CRB en el corral de engorda en comparación con animales que no fueron alimentados previamente con grano.

La dieta de recepción es un factor importante, la formulación ajusta las concentraciones de nutrientes para una baja ingesta y para proporcionar un rendimiento óptimo durante el período de recepción. (Duff y Galyean, 2007).

Agregar vitamina E a las dietas es benéfico para disminuir la morbilidad por CRB, pero tiene poco efecto sobre el rendimiento de la canal (Duff y Galyean, 2007).

2.2.7 Castración y descorne

La castración después de la llegada ha sido propuesta como un factor de riesgo para CRB(Taylor et al.,2010). Se ha encontrado en varios estudios que la castración retrasada en bovinos por ser un evento estresante causa que los toros aumenten las concentraciones plasmáticas de cortisol y dado que naturaleza inmunosupresora, la castración reduce la GDP y predispone la presentación de CRB(Taylor et al.,2010).

El descornado al ser un procedimiento doloroso y que se recomienda realizarse a una edad temprana. Algunos estudios han evaluado la morbilidad a largo plazo asociada con este procedimiento. Se encontró un aumento de CRB en grupos donde más del 30% de los terneros fueron descornados. Este efecto se acentuó si los terneros fueron castrados al mismo tiempo (Taylor et al.,2010).

2.3 Epidemiología

La incidencia promedio de CRB en los Estados Unidos se calcula que es del 20% en los corrales de engorda, pero puede llegar hasta el 40%.El CRB es responsable de aproximadamente el 45-55% de todas las muertes en las engordas comerciales (Kamina y Dustin, 2017)

En un estudio previo realizado en Veracruz, México, reportaron hasta 18.9% la morbilidad por CRB en el ganado de engorda, que representa 84.5% de todos los casos de enfermedades identificados mensualmente, con un promedio de 15 kg de pérdida neta de peso entre la hora de llegada y aplicación del primer tratamiento (Villagómez, 2013).

2.4 Impacto económico

El Complejo respiratorio bovino es la principal causa de pérdidas económicas en las engordas comerciales dedicadas a la engorda de bovinos alrededor del mundo. Los efectos económicos perjudiciales de CRB varían de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y el número de tratamientos administrados (Cernicchiaro, 2013). En los Estados Unidos, se estimó que el costo promedio del tratamiento de CRB se ha calculado desde \$ 12.59 /cabeza de ganado tratado solamente una vez y hasta \$23.60 USD para animales que recibieron dos o más tratamientos (Wang *et al.*, 2018). La importancia de la CRB sobre las pérdidas económicas se debe al impacto de la misma sobre el porcentaje de mortalidad, los costos del tratamiento, costos de profilaxis y el efecto negativo que tiene sobre el rendimiento de la canal causadas por lesiones pulmonares irreversibles. El conjunto de dichas intervenciones explica el enorme impacto económico de las enfermedades respiratorias (Coghe *et al.*, 1999).

Villagómez-Cortés (2013) informó hasta un 18.9% de morbilidad para la CRB en el ganado de engorde y a su vez esto representa el 84.5% de todos los casos de enfermedad identificados mensualmente, con un promedio de 15 kg de pérdida de peso neto entre el momento de llegada y la aplicación del primer tratamiento.

Se menciona también que una de las causas de las grandes pérdidas económicas es por la disminución del peso de la canal al sacrificio, ya que las lesiones pulmonares asociadas a CRB bajan la ganancia y el rendimiento, así como la administración de un tratamiento con un antibiótico, indicó que existía una prevalencia del 64%, así como una disminución de peso por las lesiones pulmonares. (Caucci *et al.*,2018).

2.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la Enfermedad Respiratoria Bovina, se basa en los signos clínicos de la enfermedad y se complementa mediante diferentes pruebas de diagnóstico ya

sea de uso común en campo o mediante pruebas de laboratorio. Tradicionalmente en campo destacan el diagnóstico por medio del personal del rancho, este evalúa la salud del ganado de forma subjetiva basándose en el comportamiento y apariencia, se ha establecido con anterioridad que este tipo de diagnóstico tienen una sensibilidad limitada (62%) para detectar CRB (Wolfger *et al.*, 2015). Sin embargo, existen otro tipo de pruebas que se pueden utilizar en el diagnóstico de CRB, entre las diferentes pruebas de diagnóstico encontramos las confirmatorias, de detección temprana de los animales y las pruebas de pronóstico.

2.5.1 Pruebas de diagnóstico confirmatorias

Son pruebas que se utilizan para aumentar la especificidad del diagnóstico a través de la interpretación de los resultados en forma sistemática de casos previamente identificados.

2.5.1.2 Conteo de glóbulos blancos (WBC)

Se ha utilizado durante décadas para confirmar inflamación leve a severa, en el ganado, específicamente encontramos leucocitosis (neutrofilia, desplazamiento a la izquierda), así como una disminución de glóbulos rojos, el aumento de los neutrófilos segmentados aumentaron el día 1 después de la infección, pero disminuyó a valores en rango en los días posteriores (Hanzlicek, 2010), se debe considerar que un estudio reveló que los valores de referencia proporcionado por el laboratorio en el recuento de neutrófilos y el recuento de glóbulos rojos, variaba del 51.8% al 83.9% respectivamente. Wolfger, *et al.*, (2015) encontraron que la sensibilidad y la especificidad para WBC oscilaron entre 25% y 78% y entre 80% y 94%, respectivamente.

2.5.1.3 Diagnóstico basado en signos clínicos

El diagnóstico de la CRB se basa en la observación del estado clínico del animal y entre los signos clínicos característicos. Entre ellos destacan: depresión general, anorexia, incremento de secreción conjuntival, fiebre mayor a 40° C, taquicardia y dificultad respiratoria(Allen *et al.*, 1991).Lamentablemente estos signos se confunden comúnmente con la actitud del animal al descargarlo del transporte.

Existen escalas preestablecidas para el diagnóstico de CRB (Perino y Apley, 1998) estas se basan en la evaluación de forma objetiva de la salud del ganado con base en el comportamiento y la apariencia del animal y se asignan una puntuación según los signos observados (Cuadro 5).

Cuadro 5. Escala severidad del CRB, de acuerdo a signos clínicos

Puntuación	Signos Clínicos
1	Depresión notoria sin signos evidentes de debilidad
2	Depresión marcada con signos moderados de debilidad, deambulación significativamente alterada
3	Depresión severa con signos de debilidad, alteración significativa de la marcha
4	Animal moribundo e incapaz de levantarse

Perino y Apley (1998) establecen que los becerros con una temperatura rectal superior a 40 °C y una puntuación mayor a 1 en la escala anterior, son candidatos a recibir una terapia antimicrobiana.

Con este método se presentó una sensibilidad 55.4% y una especificidad del 58% (Buczinski *et al.*, 2015). Es evidente que estas formas de diagnóstico basadas en signos clínicos tienen una sensibilidad limitada, no superior al 62% para detectar CRB (White y Renter, 2009). El retraso en muchas pruebas de laboratorio requiere que el profesional a menudo realice un diagnóstico basado en signos clínicos, comportamiento y apariencia, pero la confirmación y el monitoreo del laboratorio son esenciales para ajustar el tratamiento y los protocolos preventivos (Andrews *et al.*, 1997)

En estudios anteriores se ha informado que los bovinos con CRB son a menudo detectados tardíamente. Esta conclusión se llevó a cabo al realizar el diagnóstico de lesiones de CRB post-mortem en las que se detectó un mayor número de animales afectados en relación con los reportados y poca correspondencia de las lesiones con la gravedad reportada basada en signos clínicos (Leruste *et al.*, 2012). Por otro lado, se atribuye a los bovinos este comportamiento clínico-etológico al hecho de que son animales de presa, lo que les obliga a esconder los signos de enfermedad frente a depredadores potenciales (Weary, 2009).

2.5.2 Gasometría

En estudios anteriores se ha informado que la presión parcial de oxígeno (PaO_2) es una variable que permite predecir con gran tasa de certeza la gravedad de las lesiones pulmonares inducidas por infección experimental con virus respiratorio sincitial bovino (Ellis *et al.*, 2013), Esto es debido a que las enfermedades respiratorias se traducen, por su afectación al parénquima pulmonar, en una disminución de la ventilación y perfusión pulmonares con hipoxia alveolar y consecuentemente hipoxemia (PaO_2 bajo).

Las enfermedades del sistema respiratorio pueden afectar seriamente las funciones corporales, particularmente la oxigenación de los tejidos, la eliminación de dióxido de carbono, así como el equilibrio ácido-base. En terneros que sufren de CRB, los datos publicados indican un cierto grado de cambio en los gases sanguíneos y alteraciones del equilibrio ácido-base (Ellis *et al.*, 2013). El análisis de gases en

sangre es una herramienta importante en la evaluación de las disfunciones pulmonares es la base del diagnóstico funcional respiratorio (Šoltésová *et al.*,2015) Varios autores mencionan que los valores de presión parcial de oxígeno (pO_2) ofrece datos sensibles de la gravedad de la enfermedad respiratoria (Šoltésová *et al.*,2015;Ellis *et al.*, 2013)

La ocurrencia de enfermedades respiratorias desencadena una acidemia ,por insuficiencias respiratorias globales y la disminución en el pH de la sangre, ocurre en este caso debido a un aumento en pCO_2 en la sangre arterial y falla de la función reguladora renal. Porque más del 95 por ciento de la entrega de oxígeno a tejidos es por oxihemoglobina, la saturación de oxígeno de la hemoglobina es de mayor significación clínica. Disminución de la entrega al cerebro o corazón puede llevar al colapso, y la disminución de la entrega a otros tejidos provoca acidosis láctica y anomalías metabólicas (Šoltésová *et al.*,2015;Ellis *et al.*, 2013).

3.5.3. Temperatura

Por su parte, el uso de la temperatura rectal se ha reportado como un parámetro de baja capacidad predictiva y a pesar de ello es la variable más popularmente utilizada al momento del diagnóstico en condiciones de campo (Theurer *et al.*, 2014).

Otros han demostrado que la temperatura vuelve a la normal en un rango de 1-3 días postinfección, estos cambios de temperatura transitorios pueden ser resultado de los factores de virulencia asociados a las bacterias del CRB (Theurer *et al.*, 2015).

3.6 Tratamiento

La terapia metafiláctica antimicrobiana es una herramienta comúnmente utilizada en la industria de la producción de carne bovina, para el control y tratamiento de CRB (Nickell *et al.*, 2010). El momento de la administración del tratamiento metafiláctico suele ser previo al pico de incidencia clínica CRB, el cual ocurre aproximadamente tres semanas después de la llegada de los bovinos a una unidad

de engorde (Pardon *et al.*, 2013). Varios estudios clínicos han demostrado la eficacia terapéutica de diversos antimicrobianos, incluyendo florfenicol, tilmicosina, trimetoprim, tulatromicina, tildipirosina, gamitromicina, ceftiofur-Na, HCl o cristal ácido y oxitetraciclina-LA, para el tratamiento de esta enfermedad. De los anteriores principios activos, los preferidos por los clínicos con relación a eficacia y costo son la tulatromicina y la tilmicosina (Nutsch *et al.*, 2005; Aytekin *et al.*, 2010)

3.6.1 Macrólidos

Los antibióticos macrólidos fueron nombrados por su característica principal: un anillo de lactona macrocíclico que puede contener hasta 23 átomos (Culic *et al.*, 2001). La mayoría de los macrólidos son activos contra los cocos Gram-positivos (incluyendo anaerobios) y tienen actividad limitada contra Bacterias gram negativos. Inhiben la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 50S del ribosoma (Healy, 2007; Idris *et al.*, 2009).

Además de la actividad antimicrobiana diversas características se han descrito con anterioridad de los macrólidos. Se ha reportado que los macrólidos se acumulan y muestran una retención prolongada en células después de la administración oral o intravenosa, un efecto que se aumenta cuando el tratamiento con macrólidos se administra por un período de tiempo más largo (Bosnar *et al.*, 2005; Wilms *et al.*, 2006). También se ha reportado que los macrólidos se acumulan en macrófagos alveolares (Capitano *et al.*, 2004; Lucchi *et al.*, 2008) y promueven la fagocitosis de las células alveolares apoptóticas por los macrófagos, evitando así la necrosis secundaria y la liberación de contenido celular que puede inducir más inflamación (Hodge *et al.*, 2006; Hodge *et al.*, 2008)

Además, algunos autores proponen que los macrólidos promueven la diferenciación de monocitos a macrófagos, por lo tanto, aumentan la cantidad de macrófagos activos (Keicho *et al.*, 1994; Yoshida *et al.*, 2005).

Los macrólidos actúan inhibiendo la síntesis y/o secreción de citocinas proinflamatorias (Culic *et al.*, 2001). Algunas investigaciones promueven una visión en la que los macrólidos pueden modular la secreción de citocinas proinflamatoria

(Shinkai *et al.*, 2006). Se ha reportado con anterioridad que los macrólidos inhiben la producción de citocinas proinflamatorias por células epiteliales bronquiales (Khair *et al.*, 1995; Shinkai *et al.*, 2006) Además, cuando las células epiteliales de las vías respiratorias están expuestas a mediadores inflamatorios *in vitro*, los macrólidos muestran un efecto protector contra el daño epitelial y disfunción ciliar (Feldman *et al.*, 1997, Anderson *et al.*, 1996). A la par se ha demostrado que causan una reducción significativa en la respuesta quimiotáctica de neutrófilos a las quimiocinas (Tamaoki *et al.*, 2004; Tsai *et al.*, 2004).

Los macrólidos tienen demostrado no solo reducir la cantidad de esputo expectorado *in vivo*, en bronquiectasias tienen efecto en la composición del moco, mejorando así la depuración (Cymbala *et al.*, 2005; Yalcin *et al.*, 2006).

Se ha demostrado que los macrólidos alteran la estructura y la arquitectura de la biopelícula bacteriana a través de la inhibición de síntesis de polisacáridos (Ichimiya *et al.*, 1996; Kondoh *et al.* 1996; Wozniak *et al.*, 2004). Un biofilm insuficiente permite una fagocitosis y la eliminación de bacterias por los macrófagos alveolares (Ichimiya *et al.*, 1994, Takeoka *et al.*, 1998).

Los macrólidos también afectan también la comunicación bacteriana [Quorum Sensing (QS)] esta coordina la expresión de genes, por ejemplo, genes que codifican para el tejido dañado (Skindersoe *et al.* 2008). Varios autores sugieren que la supresión del Sistema QS a través de transcripción reducida de genes QS es también uno de los mecanismos de la acción de los macrólidos (Skindersoe *et al.* 2008; Tateda *et al.* 2001).

3.6.1.1. Tilmicosina

De los anteriores destaca por su gran eficacia la tilmicosina. Éste es un antimicrobiano sintético de la familia de los macrólidos, indicado para el tratamiento y prevención de neumonías en ganado bovino debido a que sus características fisicoquímicas y farmacológicas lo hacen concentrarse en tejido pulmonar y alcanzar concentraciones en tejido respiratorio que fluctúan entre 10 y hasta 20 veces las del plasma (Soliman *et al.*, 2014). Se caracteriza por poseer actividad

antibacteriana (*Mannheimia haemolytica* , *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*,) y actividad contra *Mycoplasmas* (Heuvelink *et al.*, 2016). En diversos protocolos se ha evaluado la eficacia clínica de la tilmicosina para el tratamiento de CRB a dosis de 10 mg/kg y en general se describen eficacias de aproximadamente 80% al día 5 posterior a la aplicación del tratamiento, tomando como variables la temperatura rectal, las respiraciones por minuto y las pulsaciones por minuto (Aytekin *et al.*, 2010) y de 83.7% al día 14 posterior a la aplicación del mencionado tratamiento (Godinho *et al.*, 2005). La tilmicosina comercial del fabricante pionero (Elanco Animal Health – Micotil®) tiene una permanencia en el plasma en concentraciones útiles de 48 – 72 h y se propone que la estancia en tejidos es de al menos el doble (96 a 144 h) (Ziv *et al.*, 1995; Lombardi *et al.*, 2011). Dado que la tilmicosina es un antibacteriano dependiente del tiempo (Ziv *et al.*, 1995; Lombardi *et al.*, 2011), es factible pensar que, si se logra mantener en tejido pulmonar más tiempo al antimicrobiano, mayor será su eficacia clínica (Soliman *et al.*, 2014; Gutiérrez *et al.*, 2016). En este sentido la UNAM tiene patentado un preparado (Patente 212148; Instituto Mexicano de la Protección Industrial, Ciudad de México) que a dosis de 20 mg/kg logra concentraciones útiles de aproximadamente 8 días y 16 días en tejido pulmonar siguiendo la misma farmacodinamia del preparado de referencia (Gutiérrez *et al.*, 2016), como lo sugieren los estudios de concentración en glándula mamaria (Mendoza *et al.*, 2016).

3.6.1.2 Tulatromicina

La tulatromicina es un antibacteriano macrólido sintético, que posee una larga duración de acción, se le ha utilizado y recomendado para el tratamiento de infecciones respiratorias de origen bacteriano en bovinos y como es de esperarse para un macrólido, se ha encontrado que las concentraciones logradas en pulmón son mayores a las logradas en plasma y al igual que la tilmicosina logra su acumulación en neutrófilos y macrófagos alveolares (Nowakowski *et al.* 2004). Se ha reportado su uso y eficacia en el tratamiento de CRB a dosis de 2.5 mg / kg, de 85% al día 5 posterior a la aplicación del tratamiento en base a temperatura rectal,

respiraciones y pulsaciones por minuto (Aytakin et al., 2010) y de 92.4 % al día 14 posterior a la aplicación del tratamiento (Godinho et al., 2005). En algunos estudios se le ha ponderado con mayor eficacia que la tilmicosina de referencia y el florfenicol (Poulsen et al., 2013), aunque no se ha evaluado formalmente vs. el preparado de tilmicosina de duración LA extendida de la UNAM (disponible en el mercado nacional como Karitil-Premium®).

HIPÓTESIS

La tilmicosina-LA (de la UNAM) y la tulatromicina (Draxxin® de Zoetis) tienen una eficacia semejante como tratamientos del CRB en bovinos en corral de engorda

OBJETIVOS

- Evaluar y comparar la eficacia del tratamiento de CRB en dos grados de severidad en bovinos de engorde, mediante la utilización de un solo tratamiento con la tilmicosina-LA (de la UNAM) y la tulatromicina (Draxxin® de Zoetis).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer una clasificación de CRB que permita una mayor especificidad y sensibilidad en el diagnóstico y severidad de CRB, basado en constantes fisiológicas: temperatura corporal, frecuencia respiratoria, tipo respiratorio (tiro intercostal, aleteo nasal, respiración abdominal), postura de cuello y estado general incluyendo: deambulación, alimentación, examen de enrojecimiento conjuntival y variables gasométricas: pO_2 , saturación de O_2 de hemoglobina y pCO_2 de sangre venosa.
- Correlacionar los signos clínicos, las variables gasométricas y los grados de severidad de CRB con la eficacia del tratamiento del CRB en los bovinos especializados en producción de carne.

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Animales y manejo

El presente trabajo se realizó durante los meses de diciembre 2017 a febrero de 2018, en una engorda comercial ubicada en el municipio de Magdalena, en el estado de Jalisco, el clima de la región es semiseco. El sistema de producción poseía aproximadamente 800 Becerros de cruce de razas europeas con encaste tipo cebú, en engorda con un peso de promedio 350 kg, de diferentes edades, etapas y orígenes. Los cuales se encontraban agrupados de acuerdo a la etapa de ciclo de engorda. El estudio incluyó 94 bovinos de tipo racial comercial, la edad de los terneros era de 8 a 14 meses edad y peso de 290-350 kg. Todos los animales fueron manejados en condiciones similares: corrales de tierra con agua y alimento a libre acceso. El alimento es servido en comedores de concreto dos veces al día (mañana/tarde) y el sistema de identificación es mediante el número de arete (SINIIGA¹). Se utilizaron 94 machos, de diferentes etapas y peso.

Los animales que fueron detectados con signos de CRB al día siguiente de su llegada, fueron registrados y posteriormente separados a un corral exclusivo para animales que presentan esta patología. Los casos clínicos se diagnosticaron de acuerdo en la puntuación de actitud clínica propuesta por (Rademacher *et al.*, 2014) (Cuadro 5), aunado a lo anterior se realizaron mediciones de temperatura corporal en la conjuntiva del ojo según lo reportado con anterioridad por (Schaefer *et al.*, 2012) (Figura 1)

De acuerdo a la puntuación clínica, temperatura y resultados de gasometría los terneros se dividieron en 4 grupos para ambos tratamientos (Cuadro 5).

El diagnóstico de eficacia clínica del tratamiento, se realizó mediante un seguimiento diario y se realizaron cortes en el tiempo a los días 7, 15 y 30 días posteriores al

¹ Sistema Nacional de Identificación Individual de Ganado (Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, SAGARPA)

tratamiento, para evaluar la cura clínica o necesidad de aplicar otro tratamiento (registrado como falla del antibacteriano). Además, se registraron: cura clínica, supervivencia, y la necesidad de aplicación de un segundo tratamiento.

5.2 Criterios de Inclusión

Los animales seleccionados para este ensayo presentaron signos clínicos de CRB, como presencia de secreción conjuntival y nasal (Figura 2), frecuencia respiratoria alterada, dificultad visual para respirar (Figura 3), presencia/ausencia de fiebre. Fueron excluidos del ensayo animales a los que se les hubiera administrado otra terapia antibacteriana 30 días antes de la fecha de integración al estudio o animales que presentarán una patología paralela (diarrea, gábarro, etcétera).



Figura 1. Sitio de disparo



Figura 2. Presencia de secreción nasal



Figura 3. Dificultad visual para respirar

5.3 Tratamiento

Una vez diagnosticados los animales con CRB de acuerdo en la puntuación de actitud clínica mencionada con anterioridad. Los animales con CRB incluidos en el estudio se dividieron y asignaron de forma aleatoria mediante un generador de números aleatorios a uno de los dos tratamientos. El tratamiento antimicrobiano para ambos grupos consistió en una sola dosis de uno de los dos siguientes preparados farmacéuticos: Grupo Til (n = 44) Tilmicosina-ultra LA de Karitil

Premium LA®, (preparado fabricado con autorización de la UNAM [Patente INPI: MX/E/2014/011982] por Casal's Pharmaceuticals S.A. de C.V., Guadalajara Jal.) a dosis de 20 mg/kg vía subcutánea en tabla de cuello o en la zona laxa de la babilla y espaldilla y administrando no más de 10 mL por sitio y Grupo Tul (n = 50) tulatromicina (Draxxin®, Zoetis) a dosis de 2.5 mg/kg vía subcutánea en las zonas mencionadas con anterioridad y administrando no más de 7.5 ml por sitio. El volumen total de aplicación se dividió en dos o tres sitios de inyección dependiendo del volumen a utilizar y posterior a una asepsia en el sitio de inyección mediante alcohol etílico 96°. Los detalles de cada tratamiento aplicado y las características principales de los grupos se presentan en el Cuadro seis.

Cuadro 6. Distribución y características de los grupos al momento de inclusión al estudio

Tratamiento	Dosis	N	Peso ± D. E	GRADO			
				1	2	3	4
Tilmicosina LA	20 mg/kg SC	44	241 ±69	3 (7%)	22 (50%)	18 (41%)	1 (2%)
Tulatromicina	2.5 mg/kg SC	50	241 ±62	4 (8%)	26 (52%)	19 (38%)	1 (2%)

5.4 Microbiología

Previo al tratamiento (día 0), se obtuvieron muestras de la fosa nasal de animales seleccionados como afectados clínicamente por CRB. La cabeza del animal fue sujeta por un ayudante y las fosas nasales externas fueron limpiadas previamente. La muestra se obtuvo frotando suavemente un hisopo estéril con punta de poliéster y girando firmemente contra la mucosa de las paredes de la fosa nasal de los animales seleccionado según Rosa et al. (2012). Posteriormente, los hisopos se

introdujeron en el medio de transporte Stuart y se enviaron al Departamento de Bacteriología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) para ser procesados utilizando técnicas microbiológicas estándar para aislar e identificar selectivamente, identificación de *M. bovis*, *M. hemolytica*, *P. multocida* y *H. somni*, su identificación se basó en medios selectivos y morfología, de acuerdo con Rishmawi *et al.* (2007).

5.5 Gasometría y parámetros sanguíneos

Se obtuvieron muestras de sangre de la vena yugular (3 ml aproximadamente) de todos los animales incluidos en el estudio al día 0 y día 15. Mediante el uso de tubos vacutainer con heparina y el uso de aguja vacutainer N°18. Los valores de presión parcial de dióxido de carbono [PCO² (mmHg)], presión parcial de oxígeno [PO² (mmHg)], sodio [Na⁺ (mmol/l)], potasio [K⁺ (mmol/l)], calcio [Ca⁺⁺ (mmol/l)], cloro [CL⁻ (mmol/l)], glucosa [Glu (mg/dl)], lactato [Lac(mg/dl)] y la proporción del hematocrito [%], se obtuvieron mediante la incorporación de la muestra de sangre completa al analizador sistema de análisis de gases y química sanguínea (EDAn-i15, DESEGO®).

5.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con Paquete de software SAS 9.3 (SAS Institute, 2009). Las variables cura clínica en los días 7, 15 y 30 posterior al tratamiento se analizaron por medio de regresión logística, previo al análisis se evaluaron de acuerdo con el método Hosmer y Lemeshow (2000). Las covariables que no demostraron efecto, (P >0.05) para el análisis, fueron eliminadas del modelo final. El modelo usado para evaluar la probabilidad de cura clínica fue el siguiente:

$$Y_{ij} = \mu + T_i + G_j + E_{ij}$$

Donde Y_{ij} es una observación de la variable respuesta, μ es la media general, T_i es el efecto fijo del tratamiento ($i = 1$ y 2), G_j es el grado de severidad (1 y 2) y E_{ij} es el error aleatorio. Para la inclusión del covariable grado de severidad los animales se agruparon como 2 y 3 , ya que los animales con grado 1 y 4 no se tomaron en cuenta para el ensayo debido a su número de casos.

Para el análisis de las variables de pH arterial, pO_2 , pCO_2 , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , Lac, Glu y Ht %, se tomaron los supuestos de que los datos se distribuían de forma normal y presentaban homocedasticidad. Por lo tanto, se realizó un análisis de ANOVA de una sola vía complementado por la prueba t de Student. Diferencias estadísticas $P < 0.05$ se consideraron significativas.

RESULTADOS

6.1 Eficacia

Un total de 94 animales se incluyeron en el estudio, 44 animales fueron asignados al tratamiento con tilmicosina LA y 50 al tratamiento con tulatromicina. La proporción de los grupos y sus características se presentan en el Cuadro 6. Para la variable cura clínica para el día 7 se encontró una proporción de casos curados en el grupo de tratamiento con tilmicosina LA de 90.9 % (40/44) y para el grupo tratado con Tulatromicina de 88 % (46/50). El análisis estadístico reveló un efecto significativo para la variable cura clínica ($P = 0.0358$) debido al tratamiento con tilmicosina LA en comparación con el grupo tratado con tulatromicina. Para la evaluación de cura en día 15 y 30 posterior al tratamiento no se encontraron diferencias entre los tratamientos ($P > 0.05$), con el 100% de los animales curados en ambos grupos para los respectivos tiempos.

6.2 Variables gasométricas y sanguíneas

En el Cuadro 7, se presentan los valores medios y desviación estándar de las variables de química sanguínea antes y después de los tratamientos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.05$) para ninguno de los dos tratamientos.

6.3 Temperatura

Los valores de temperatura registrados por la cámara termográfica (FLIR-E8®) en la región conjuntival fueron registrados para cada animal. No se encontraron diferencias para la variable de temperatura entre los grupos de tratamiento ($P > 0.05$) y los puntajes clínicos ($P > 0.05$) Figura 4.

Posteriormente se evaluaron los sitios de aplicación. No se encontró aumento de la temperatura en la zona de aplicación de los tratamientos, esto se midió con la cámara termográfica, a los 15 y 30 minutos posterior a la administración. No existió aumento de temperatura en el sitio de aplicación y no se observaron signos de dolor en el sitio de aplicación. (Figura 5 y 6)

6.4 Microbiología

Los patógenos aislados de las muestras nasofaríngeas de los animales tratados fueron: *Pasteurella* spp. 35% (7/20), *Corynebacterium* spp. 25% (5/20), *M. haemolytica* 15% (3/20) y *Mycoplasma* spp 35% (7/20).

Cuadro 7. Media y desviación estándar de química sanguínea básica basal y 15 días después del tratamiento de bovinos con enfermedad respiratoria y tratados con tilmicosina-ultra LA[Patente INPI: MX/E/2014/011982]o con tulatromicina (Draxxin®; Zoetis).

Tilmicosina LA		
Parámetro	Día 0	Día 15
pH	7.49 ± 0.07	7.46 ± 0.06
PCO ² (mmHg)	36 ± 5.47	39 ± 8.65
PO ² (mmHg)	41 ± 5.95	38.90 ± 5.40
Na ⁺ (mmol/l)	140 ± 5.34	140 ± 2.54
K ⁺ (mmol/l)	4.50 ± 0.38	4.80 ± 0.31
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1.14 ± 0.06	1.23 ± 0.07
CL ⁻ (mmol/l)	99 ± 7.34	100.50 ± 3.39
Glu (mg/dl)	3.65 ± 0.48	3.40 ± 0.56
Lac (mg/dl)	0.95 ± 2.84	1.87 ± 1.91

Tulatromicina		
Parámetro	Día 0	Día 15
pH	7.48 ± 0.03	7.48 ± 0.3
PCO ² (mmHg)	36 ± 4.13	41 ± 3.44
PO ² (mmHg)	37.2 ± 4.91	39.70 ± 5.16
Na ⁺ (mmol/l)	140.5 ± 1.94	137.50 ± 2.60
K ⁺ (mmol/l)	4.8 ± 0.34	4.6 ± 0.24
Ca ⁺⁺ (mmol/l)	1.16 ± 0.09	1.18 ± 0.04
CL ⁻ (mmol/l)	100.5 ± 4	98 ± 3.01
Glu (mg/dl)	3.6 ± 1.03	3.4 ± 0.28
Lac (mg/dl)	1.76 ± 0.25	0.9 ± 0.88

Ht (%)	26 ±3.79	29 ±3.58
--------	----------	----------

Ht (%)	25.5 ± 2.48	25.5 ± 3.61
--------	----------------	----------------

Cuadro 8

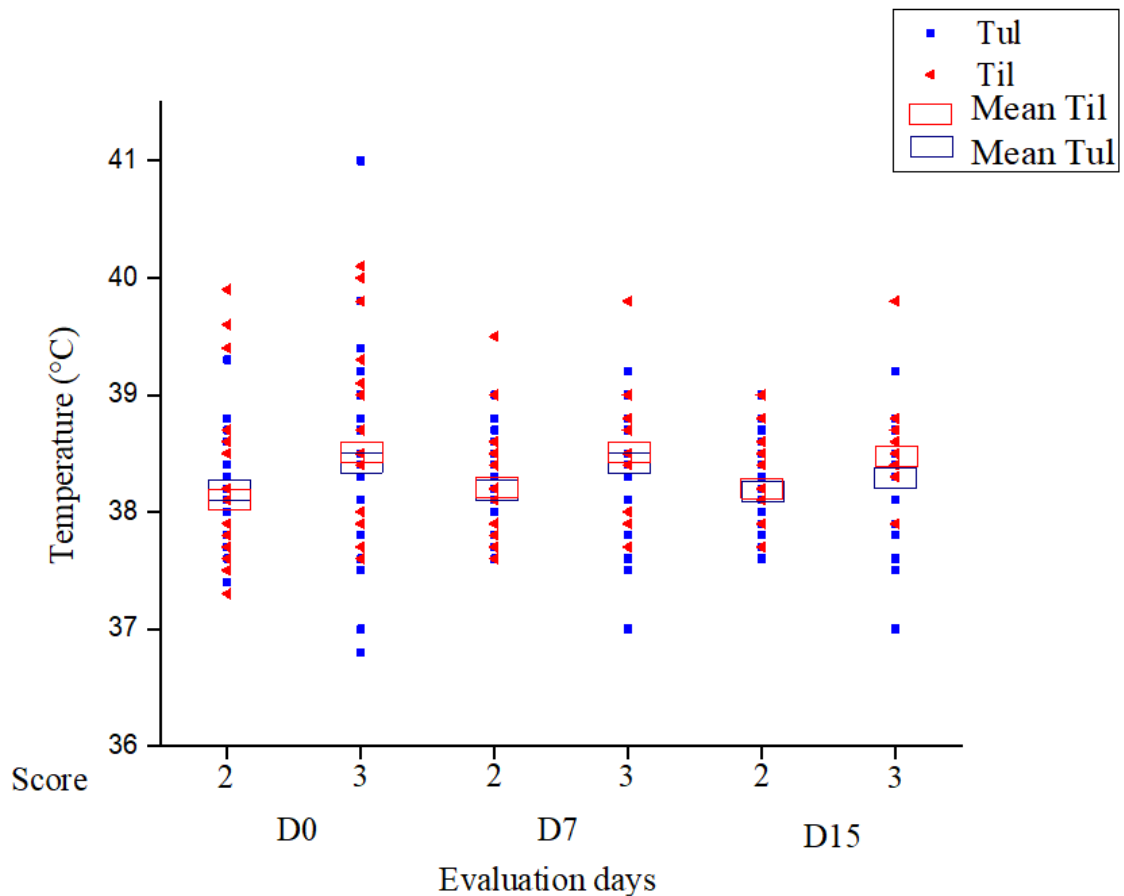


Figura 4. Media ± desviación estándar de la toma de valores de temperatura de los novillos con enfermedad respiratoria con cámara termográfica FLIR-E8 y el momento de asignación de la asignación. *: Tilmicosina-LA (20 mg / kg SC). #: Tulatromicina (2.5 mg / kg SC).

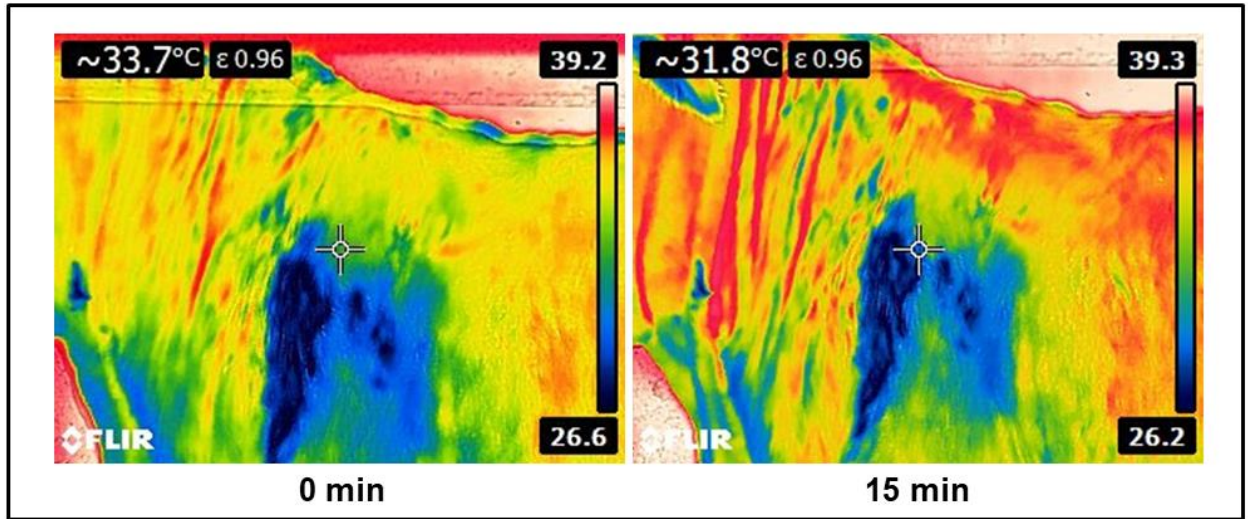


Figura 5. Imágenes de termografía infrarroja (TIR) retrospectiva del mismo animal. Sitio aplicación tilmicosina

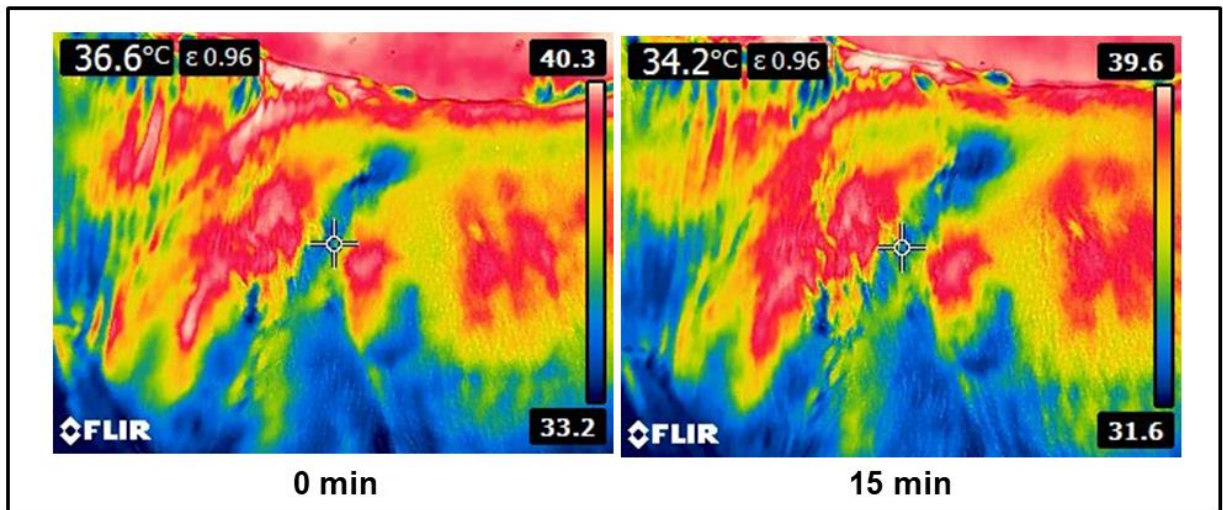


Figura 6. Imágenes de termografía infrarroja (TIR) retrospectiva del mismo animal. Sitio aplicación tulatromicina

DISCUSIÓN

El CRB ha sido reconocido como una enfermedad de gran importancia económica en la industria de la producción de carne a nivel mundial.

Un diagnóstico efectivo es difícil debido a la variedad en los signos clínicos y los procedimientos para su diagnóstico puede llevar mucho tiempo, actualmente no existe una prueba eficaz y sencilla para determinar la etiología de la enfermedad y el grado de severidad (Wolfger *et al.*, 2015).

Se ha recomendado que la terapia metafiláctica antimicrobiana se implemente en ciertas circunstancias de producción de carne de res, como las descritas para la granja seleccionada en este ensayo (BCRC, 2016). El momento de la administración de antibióticos para el tratamiento metafiláctico puede establecerse antes del pico de incidencia clínica de CRB, que se ha sugerido que ocurre aproximadamente tres semanas después de la llegada de nuevos novillos a la granja (Pardon *et al.*, 2013). Sin embargo, los Ganaderos no siempre aceptan la implementación de un tratamiento metafiláctico como costo-efectivo. La aparición de microorganismos resistentes también se ha señalado como una preocupación (Rerat *et al.*, 2012). La Agencia de Salud Pública de Canadá recomienda que los antibióticos se usen exclusivamente para tratar de forma activa las infecciones y no se deben usar de manera metafiláctica o como medicamentos masivos a largo plazo (Doering, 2014). Por lo tanto, la administración metafiláctica de medicamentos antimicrobianos está siendo modificada para uso terapéutico en América Latina. Varios estudios clínicos han demostrado la eficacia terapéutica de diversos antimicrobianos para el tratamiento de CRB, incluidos florfenicol, tilmicosina, tulatromicina, gamitromicina, ceftiofur-Na, ceftiofur-HCl y ácido libre cristalino de ceftiofur, así como oxitetraciclina de acción prolongada. Sin embargo, la tulatromicina y la referencia-tilmicosina (Micotil®; Elanco Animal Health) se destacan como los principales antimicrobianos en lo que respecta a la eficacia (Nutsch *et al.*, 2005; Aytekin *et al.*, 2010). Sin embargo, la duración de las concentraciones terapéuticas en plasma es muy

diferente, es decir, aproximadamente 10 días frente a 2-3 días, para tulatromicina y tilmicosina, respectivamente (Ziv y col., 1995, Lombardi et al., 2011).

Varios estudios han comparado la eficacia del tratamiento cuando se usa tulatromicina (2.5 mg / kg) y tilmicosina (10 mg / kg) (Kilgore et al., 2005; Skogerboe et al., 2005; Aytakin et al., 2010). Estos estudios revelan que la magnitud del riesgo relativo de retratamiento no fue estadísticamente significativamente diferente, pero la tasa de curación de los terneros tratados con tulatromicina tendió a ser significativamente mayor que la de los terneros tratados con tilmicosina. Por el contrario, en este ensayo, se observó una mayor tasa de curación clínica para la tilmicosina el día 7. Sin embargo, no se observaron diferencias en los días 15 y 30 posteriores al tratamiento. Además, ni los valores gasométricos ni la temperatura corporal ni ninguna otra variable sanguínea medida mostraron una diferencia entre la tilmicosina y la tulatromicina. Una posible explicación de la falta de diferencias reales en la curación clínica, en contraste con los resultados informados en la literatura disponible, es que la preparación farmacéutica de tilmicosina utilizada en este estudio ha demostrado mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas de hasta 8-10 días (Gutierrez et al., 2016), y teóricamente concentraciones mucho más altas en los tejidos respiratorios (Ziv et al., 1995; Lombardi et al., 2011; Soliman et al., 2014). Además, los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de la tilmicosina (Chin et al., 2000; Fajt, 2000) podrían haber contribuido a la tasa de curación más rápida aquí observada. Estos resultados no son del todo impredecibles ya que la eficacia clínica de la tilmicosina de referencia (Micotil®) para el tratamiento de CRB ha sido ponderada como muy buena (Aytakin et al., 2010; Godinho et al., 2005). Sin embargo, tal descripción surge de concentraciones terapéuticas en plasma que duran solo 48 a 72 h (Ziv et al., 1995; Lombardi et al., 2011). Con base en la farmacocinética de la preparación farmacéutica de tilmicosina aquí utilizada (Gutierrez et al., 2016), es factible proponer que cumpla mejor con la relación PK / PD esperada de un fármaco antimicrobiano dependiente del tiempo, ya que logra concentraciones plasmáticas que permanecen en o por encima del valor CMI aproximadamente tres veces más que la preparación de referencia de tilmicosina. La eficacia clínica de la tulatromicina fue comparable a la descrita en

otros estudios (Aytekin et al., 2010; Godinho et al., 2005; Nautrup et al., 2013; Villarino et al., 2015). También se ha encontrado que este fármaco posee una distribución notable en los tejidos respiratorios y también se acumula en los neutrófilos y los macrófagos alveolares (Nowakowski et al., 2004). Sin embargo, en este ensayo y con las variables descritas, su efecto clínico fue algo más lento que el de la preparación de tilmicosina utilizada en este ensayo. La acción clínica levemente más lenta de la tulatromicina puede deberse al hecho de que exhibe valores de CMI más altos cuando el pH de los medios se acidifica, de forma muy similar a cuando una infección respiratoria modifica el medio del tracto respiratorio (Evans, 2005).

En este estudio, la medición de la temperatura corporal no demostró ser una variable confiable en términos de relacionar este parámetro con el grado de severidad del CRB o incluso la presencia o ausencia de CRB. En otros estudios, en los cuales *Mannheimia haemolytica* fue el patógeno inoculado, se informó que solo durante el día de la inoculación aumentó la temperatura corporal (Rose-Dye et al., 2011). Del mismo modo, Theurer et al., (2013) informaron que la temperatura corporal en vaquillas infectadas con *Mannheimia haemolytica* fue mayor a las 8 y 48 h después de la infección y la temperatura nasal se elevó a un máximo a los 14 y 18 h después de la infección, también observaron que la temperatura corporal vuelve a la normal en un rango de 1-3 días postinfección, estos cambios de temperatura transitorios pueden ser resultado de los factores de virulencia asociados a las bacterias del CRB. (Theurer et al., 2014). En contraste con lo que se encontró en este estudio con la presentación natural de CRB, Schefer et al. (2012) informa que la temperatura orbital máxima tenía un valor predictivo positivo del 86% y un valor predictivo negativo del 100%. Pero como en este estudio, estos autores informan que no parece haber un valor predictivo con respecto a la gravedad del caso particular.

Estudios previos han intentado asociar el daño pulmonar en el ganado con una variedad de parámetros fisiológicos y de comportamiento, incluidos los valores de gases en la sangre (Coghe et al., 2000; Humblet et al., 2004; Gunes et al., 2006;

Hanzlicek et al., 2010). En general, estos intentos han tenido éxito variable y a menudo, limitado. Hanzlicek et al. (2010) informaron que después de la inducción experimental de neumonía con *Mannheimia haemolytica*, se observó un aumento en la PaO₂ en lugar de la disminución esperada en esta variable y no hubo una asociación general entre el grado de daño a los pulmones y los valores de PaO₂. Burciaga et al. (2009) encontraron, contrario a las expectativas, que los valores de CO₂ del aire espirado aumentaron con el número de tratamientos, en lugar de disminuir. Por el contrario, Šoltésová et al. (2015) encontraron en terneros con infecciones respiratorias severas que murieron dentro de las 48 h posteriores a la extracción de sangre, marcadas hipoxemias e hipercapnia en cualquier caso, es posible pensar que el ganado con un proceso respiratorio infeccioso sufrirá cambios *en los gases sanguíneos y una alteración en el equilibrio ácido-base* que serían perjudiciales en su competencia respiratoria. Sin embargo, las inconsistencias encontradas en la literatura y en este estudio, dan muy poco valor predictivo a la determinación de los gases en sangre como indicativo de disfunción respiratoria. (Collie 1992, Reinhold y Födisch, 1993)

Reinhold (1997), explica que poco antes de la muerte del bovino, los mecanismos compensatorios del sistema respiratorio como la hiperventilación y el aumento de la frecuencia cardíaca, pueden captar oxígeno adecuado, a pesar del deterioro respiratorio. Además, se debe investigar la capacidad natural del ganado para compensar su comportamiento cuando está afectado por un CRB en virtud de ser un animal depredado en la naturaleza (Weary, 2009).

Con respecto a los resultados microbiológicos logrados en esta prueba, su presencia indica la participación bacteriana en CRB. En un estudio, Allen et al. (1991) determinaron que el patógeno aislado con más frecuencia en el ganado afectado fue *Pasteurella multocida* (35%). Más recientemente, Taylor et al. (2015) encontraron que el patógeno más aislado en ganado afectado por CRB fue *Mannheimia haemolytica* (45%). En este estudio, los hallazgos de *Mannheimia haemolytica* alcanzaron el 35% de los casos. Los aislamientos observados en este estudio destacan las discrepancias que se pueden encontrar en los brotes de campo y las dificultades asociadas para llegar a conclusiones epidemiológicas con dichos

aislados, particularmente porque las bacterias que pueden recuperarse de animales sanos pueden ser muy similares a las observadas en los afectados por CRB (Gordinho et al., 2007; Rishmawi et al., 2007)

CONCLUSIÓN

Los resultados en este estudio utilizando un preparado de Tilmicosina patentado por la UNAM (Patente 212148; Instituto Mexicano de la Protección Industrial, Ciudad de México) a dosis de 20 mg/kg y la Tulatromicina (Draxxin® de Zoetis) a dosis 2.5 mg/kg en el tratamiento del CRB, demostró que existe un efecto significativo para la variable cura clínica al día 7 debido al tratamiento con Tilmicosina LA teniendo una eficacia mayor en comparación con el grupo tratado con Tulatromicina, no se observaron diferencias en los días 15 y 30 posteriores al tratamiento.

Además, ni los valores gasométricos ni la temperatura corporal ni ninguna otra variable sanguínea medida mostraron una diferencia entre la Tilmicosina LA y la Tulatromicina.

El diagnóstico basado en Variables gasométricas y sanguíneas, signos clínicos, y temperatura conjuntival tienen una sensibilidad limitada, además de que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.05$) para ninguno de los dos tratamientos.

En este estudio, la medición de la temperatura corporal no demostró ser una variable confiable en términos de relacionar este parámetro con el grado de severidad BRD o incluso la presencia o ausencia de BRD.

Sin embargo, las inconsistencias encontradas en la literatura y en este estudio, dan muy poco valor predictivo a la determinación de los gases en sangre como indicación de disfunción respiratoria.

RECOMENDACIONES CUAL ES LA APLICACION DE ESTE ESTUDIO,
PREVENCION Y CONTROL

REFERENCIAS

- Ackermann MR, Brogden KA.(2011)Response of the ruminant respiratory tract to Mannheimia (Pasteurella) haemolytica. S/N Vet Pathol. Mar;48(2):338-48.
- Al Ghamdi, G., Ames, T., Baker, J., Walker, R., Chase, C., Frank, G. and Maheswaran, S. (2000). Serotyping of Mannheimia (Pasteurella) Haemolytica Isolates from the Upper Midwest United States. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 12(6), pp.576-578.
- Allen J W ,Viel L , Bateman K G , Rosendal S,Shewen P E , and Physick-Sheard P(1991). The microbial flora of the respiratory tract in feedlot calves: associations between nasopharyngeal and bronchoalveolar lavage cultures.Can J Vet Res, 55(4): pp.341–346.
- Anderson R, Theron AJ, Feldman C(1996). Membrane- stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils. Inflammation; 20: 693–705.
- Andrews GA, Kennedy GA(1997) Respiratory diagnostic pathology. Vet Clin N Am – FoodAnim Pract, 13:515-547.
- Angen O, Ahrens P, Kuhnert P, Christensen H, Mutters R(2003). Proposal of Histophilus somni gen. nov., sp. nov. for the three species incertae sedis ‘Haemophilus somnus’, ‘Haemophilus agni’ and ‘Histophilus ovis’. Int J Syst Evol Microbiol;(53):1449- 1456. 5. Stephens L
- Angen O, Ahrens P, Tegtmeier C.(1998)Development of a PCR test for identification of Haemophilus somnus in pure and mixed cultures. Vet Microbiol;(63):39-48.
- Angen, O., Mutters, R., Caugant, D., Olsen, J. and Bisgaard, M. (1999). Taxonomic relationships of the [Pasteurella] haemolytica complex as evaluated by DNA-DNA hybridizations and 16S rRNA sequencing with proposal of Mannheimia haemolytica gen. nov., comb. nov., Mannheimia granulomatis comb. nov., Mannheimia glucosida sp. nov., Mannheimia ruminalis sp. nov. and Mannheimia varigena sp. nov. International Journal of Systematic Bacteriology, 49(1), pp.67-86.

Aytekin I., Mamak N., Onmaz AC., Sakin F. and Aslan S.(2010)Effects of Tulathromycin and Tilmicosin Application in the Treatment of Bovine. Veteriner Fakultesi Dergisi, 21 : 159 - 162

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

Blanco VF,Trigo TF,Jaramillo ML,Aguilar RF(1995).Serotipos de pasteurella multocida y pasteurella haemolytica aislados de lesiones neumónicas de bovinos y ovinos de México.Rev Lat-Am Microbiol 37:121-126

Booker CW, Abutarbush SM, Morely PS, Jim GK, Pittman TJ, Schunicht OC, Perrett T, Wildman BK, Fenton RK, Guichon PT, Janzen ED. (2008). Microbiological and histopathological findings in cases of fatal bovine respiratory disease of feedlot cattle in western Canada. Can. Vet. J. 49:473–481.

Bosch M(2007)Caracterización de los mecanismos de captación de hierro de Pasteurella Multocida(Tesis de Doctorado).Bellaterra (Barcelona) España: Universitat Autonoma de Barcelona .(<https://www.tdx.cat/handle/10803/3865>)

Bosnar M, Kelneric Z, Munic V(2005): Cellular uptake and efflux of azithromycin, erythromycin,clarithromycin, telithromycin, and cethromycin. Antimicrob Agents Chemother; 49: 2372–2377.

Boyce J, Adler B. (2000).The Capsule Is a Virulence Determinant in the pathogenesis of Pasteurella multocida M1404 (B:2). Infection and Immunity;68(6):3463-3468.

Buczinski, S., Rademacher, R., Tripp, H., Edmonds, M., Johnson, E. and Dufour, S. (2015). Assessment of l-lactatemia as a predictor of respiratory disease recognition and severity in feedlot steers. Preventive Veterinary Medicine, 118(4), pp.306-318.

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.

Campuzano V., González A., Hernández R., Suárez F., Trigo F. y Jaramillo C. (2011). Caracterización fenotípica y molecular de cepas de *Pasteurella multocida* aisladas de exudado nasal de bovinos, en dos cuencas lecheras de México Veterinaria México, [en línea] 42(1), pp.1-10.

Capitano B., Mattoes HM., Shore E. (2004): Steadystate intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. Chest; 125: 965–973.

Caucci C., Di Martino G., Schiavon, E., Garbo, A., Soranzo, E., Tripepi, L., Stefani, A., Gagliazzo, L. and Bonfanti, L. (2018). Impact of bovine respiratory disease on lung lesions, slaughter performance and antimicrobial usage in French beef cattle finished in North-Eastern Italy. Italian Journal of Animal Science, pp.1-5.

Cernicchiaro N., Renter DG., White BJ., Babcock AH. and Fox JT. (2012) Associations between weather conditions during the first 45 days after feedlot arrival and daily respiratory disease risks in autumn-placed feeder cattle in the United States. J Anim Sci. 90(4):1328-37

Cernicchiaro N., White B., Renter D. and Babcock A. (2013). Evaluation of economic and performance outcomes associated with the number of treatments after an initial diagnosis of bovine respiratory disease in commercial feeder cattle. American Journal of Veterinary Research, 74(2), pp.300-309.

Cernicchiaro N., White B., Renter D., Babcock A., Kelly L. and Slattery R. (2012). Effects of body weight loss during transit from sale barns to commercial feedlots on health and performance in feeder cattle cohorts arriving to feedlots from 2000 to 2008. Journal of Animal Science, 90(6), pp.1940-1947.

Chin AC., Lee WD., Murrin KA., Morck DW., Merrill JK., Dick P. & Buret AG. (2000) Tilmicosin Induces Apoptosis in Bovine Peripheral Neutrophils in the Presence or in the Absence of *Pasteurella haemolytica* and Promotes Neutrophil Phagocytosis by Macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 44, 2465–2470.

Coghe J, Uysterpruyst Ch, Bureau F, Van de Weerd ML, Lekeux P (1999). Preliminary classification of the bovine respiratory complex into different levels of severity. Bovine Pract, 33:85-87.

Coghe. J., Uystepuyst, C.H., Bureau, F., Detilleux, J., Art, T. & Lekeux, P. (2000) Validation and prognostic value of plasma lactate measurement in bovine respiratory disease. *The Veterinary Journal*, 160, 139–146

Collie DD. (1992) Pulmonary function changes and clinical findings associated with chronic respiratory disease in calves. *British Veterinary Journal*, 148, 33-40.

Culic O, Erakovic V, Parnham MJ(2001) Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pha14rmacol*; 429: 209–229.

Cusack PM, McMeniman N, Lean IJ(2003). The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots. *Aust Vet J*;81:480–487.

Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA(2005).The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med*; 4: 117–122.

Dabo SM, Taylor JD, Confer AW.(2007)*Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev.* 200 Dec;8(2):129-50. doi: 10.1017/S1466252307001399.

Daines DA., Bothwell M., Furrer J., Unrath W., Nelson K., Jarisch J., Melrose N., Greiner L., Apicella M., and Smith AL. (2005).*Haemophilus influenzae luxS* mutants form a biofilm and have increased virulence. *Microbial Pathogenesis*, . 39(3): p. 87-96.

Decaro N., Campolo M., Desario C., et al. (2008)Respiratory disease associated with bovine coronavirus infection in cattle herds in Southern Italy. *J Vet Diagn Invest*;20:28–32.

DeDonder KD and Apley MD(2015).A review of the expected effects of antimicrobials in bovine respiratory disease treatment and control using outcomes from published randomized clinical trials with negative controls. *Vet Clin North Am :Food Anim Pract.* 31(1),:97-111.

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

Duff GC & Galyean ML. (2007).Board-invited review: recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. *J Anim Sci.* 85(3):823-40.

Eleim RS. (2005) Review: Major pathogenic components of *Pasteurella multocida* and *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* isolated from animal origin. *Priority Medical Journal* [serial online] [cited agosto 2018]

Ellis J. (2009) Update on viral pathogenesis in BRD. *Anim Health Res.* 10:149-153

Ellis, John, Waldner, Cheryl, Gow, Sheryl and Jackson, Marion. (2013)

Relationship of the extent of pulmonary lesions to the partial pressure of oxygen and the lactate concentration in arterial blood in calves experimentally infected with bovine respiratory syncytial virus. *The Canadian Journal of Veterinary Research.* 77:205–210.

Evans, N.A. (2005) Tulathromycin: an overview of a new trimilide antibiotic for livestock respiratory disease. *Veterinary Therapeutic*, 6, 83–95.

Fajt, V.R. (2000). The effects of danofloxacin and tilmicosin on peripheral neutrophils in healthy cattle, on peripheral neutrophils in cattle with induced *Pasteurella haemolytica* pneumonia, and on body temperature measured via radiotelemetry in cattle with induced *Pasteurella haemolytica* pneumonia. Retrospective Theses and Dissertations. 13896. <http://lib.dr.iastate.edu/rtd/13896>

Feldman C, Anderson R, Theron AJ (1997) Roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin attenuate the injurious effects of bioactive phospholipids on human respiratory epithelium in vitro. *Inflammation* 21: 655–665.

Fell LR, Walker KH, Reddacliff LA et al. (1998) Effects of yard weaning and prefeedlot vaccination on feedlot performance of *Bos taurus* steers. *Anim Prod In Aust* 22:173-176.

Ganheim C., Alenius S., Persson Waller K. (2007). Acute phase proteins as indicators of calf herd health. *Vet. J.* 173, 645–651.

Garcia-Delgado GA., Little PB., Barnum DA (1977). A comparison of various *Haemophilus somnus* strains. *Can J Comp Med*; (41):380-388.

Godinho KS., Rae A., Windsor GD., Tilt N., Rowan TG. & Sunderland SJ. (2005). Efficacy of tulathromycin in the treatment of bovine respiratory disease associated with induced *M. bovis* infections in young dairy calves. *Vet Therapy*, 6, 96-112.

Gomis SM., Godson DL., Wobeser GA., and Potter AA (1998). Intracellular survival of *Haemophilus somnus* in bovine blood monocytes and alveolar macrophages. *Microbial Pathogenesis*, 25(5): p. 227-235.

Griffin D. (1997). Economic impact associated with respiratory disease in beef cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 13:367–77.10.1016/S0749-0720(15)30302-9

Güler I., Gündüz K., Sarişahin A. (2013). Capsular Typing and Antimicrobial Susceptibility of *Pasteurella multocida* Isolated from Different Hosts. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*.

Gunes V. and Atalan 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 I., Miranda J. and Sumano H. (2016).

Pharmacokinetics of a new parenteral formulation of Tilmicosin-La in cows.

Pakistan Veterinary Journal, 36, 165-168.

Hames C., Halbedel, S., Hoppert, M., Frey, J., Stülke, J.(2009). Glycerol metabolism is important for cytotoxicity of *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Bacteriol.* 191, 747–753.

Hanzlicek G., White B., Mosier D., Renter D. and Anderson D. (2010). Serial evaluation of physiologic, pathological, and behavioral changes related to disease progression of experimentally induced *Mannheimia haemolytica* pneumonia in post weaned calves. *American Journal of Veterinary Research*, 71(3), pp.359-369.

Harper M., Boyce JD., Adler B.(2006)*Pasteurella multocida* pathogenesis: 125 years after Pasteur.*FEMS Microbiol Lett.* Dec;265(1):1-10.

Hay K., Morton J., Clements A., Mahony T. and Barnes T. (2016). Associations between feedlot management practices and bovine respiratory disease in Australian feedlot cattle. *Preventive Veterinary Medicine*, 128, pp.23-32.

Hay KE. , Barnes TS. , Morton JM., Clements AC., Mahony TJ. (2014) Risk factors for bovine respiratory disease in Australian feedlot cattle: Use of a causal diagram-informed approach to estimate effects of animal mixing and movements before feedlot entry.*Preventive Veterinary Medicine* 117 , 160–169

Headley S., Okano W., Balbo L., Marcasso R., et al. (2017). Molecular survey of infectious agents associated with bovine respiratory disease in a beef cattle feedlot in southern Brazil. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 30(2), pp.249-251.

Healy DP(2007).Macrolide immunomodulation of chronic respiratory diseases. *Curr Infect Dis Rep*; 9: 7–13.

Hermeyer K., Jacobsen B., Spersger J., Rosengarten R., Hewicker M.(2011). Detection of *Mycoplasma bovis* by in-situ hybridization and expression of inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine and manganese superoxide dismutase in the lungs of experimentallyinfected calves. *J. Comp. Pathol.* 145, 240–250.

Heuvelink A., Reugebrink C. and Mars J.(2016)Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolates from veal calves and dairy cattle in the Netherlands. *Vet Microbiol.* 30;189:1-7.

Highlander SK.(2001)Molecular genetic analysis of virulence in *Mannheimia (pasteurella) haemolytica*.*Front Biosci*;6:1128-1150

Hodge S, Hodge G, Brozyna S(2006) Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. *Eur Respir J* 28: 486–495.

Hodge S, Hodge G, Jersmann H(2008) Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression of mannose receptor in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 139–148.

Hosmer, D.W. & Lemeshow, S. (2000). *Applied logistic regression*. Second Edition, John Wiley & Sons, Inc.

Humblet, M.F., Coghe, J., Lekeux, P. & Godeau, J.M. (2004). Acute phase proteins assessment for an early selection of treatments in growing calves suffering from bronchopneumonia under field conditions. *Research in Veterinary Science*, 77, 41–47

Humphrey JD, Stephens LR(1983). *Haemophilus somnus*: a review. *Vet Bull.*;(53):987–1004.

Hunt ML, Adler B, Townsend KM(2000)The molecular biology of *pasteurella multocida*. *Vet Microbiol.* Mar 1;72(1-2):3-25.

Ichimiya T, Takeoka K, Hiramatsu K: (1996) The influence of azithromycin on the biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Chemotherapy* 42: 186–191

Ichimiya T, Yamasaki T, Nasu M: (1994) In-vitro effects of antimicrobial agents on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *J Antimicrob Chemother*; 34: 331–341.

Idris SF, Chilvers ER, Haworth C(2009). Azithromycin therapy for neutrophilic airways disease: myth or magic? *Thorax* 64: 186–189

Inzana TJ.(2016)The Many Facets of Lipooligosaccharide as a Virulence Factor for *Histophilus somni*.*Curr Top Microbiol Immunol*.396:131-48. doi: 10.1007/82_2015_5020.

Jaramillo ML, Zenteno E, Trigo FJ .(2008) Mecanismos de patogenicidad y adherencia de *Pasteurella haemolytica*. *Revista 18Clin Vaccine Immunol*. 2008 Feb;15(2):338-47. Epub 2007 Nov 21.

Jaramillo, Trigo FJ, Suárez (2009)GF.Bovine mannheimiosis: etiology, prevention and control.*Vet. Méx vol.40 no.3 México jul./sep. 2009*

Jasper J, Budzynska M, Weary DM. (2008)Weaning distress in dairy calves: acute behavioural responses by limit-fed calves. *Appl Anim Behav Sci.*;110:136–43.

Kamina K and Dustin L. (.2017).Market Impacts of Reducing the Prevalence of Bovine Respiratory Disease in United States Beef Cattle Feedlots. *Front Vet Sci.* ; 4: 189.

Keicho N, Kudoh S, Yotsumoto H(1994). Erythromycin promotes monocyte to macrophage differentiation. *J Antibiot (Tokyo)*; 47: 80–89

Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz MM(1995). Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 8: 1451–1457.

Kilgore W.R., Spensley, M.S., Sun, F., Nutsch, R.G., Rooney, K.A. & Skogerboe T.L. (2005). Clinical Effectiveness of Tulathromycin, a Novel Triamilide Antimicrobial, for the Control of Respiratory Disease in Cattle at High Risk for Developing Bovine Respiratory Disease. *Veterinary Therapeutics*, 6, 136-142.

Kleinschmidt S., Spergser, J., Rosengarten, R., Hewicker-Trautwein, M., (2013). Long-term survival of *Mycoplasma bovis* in necrotic lesions and in phagocytic cells

as demonstrated by transmission and immunogold electron microscopy in lung tissue from experimentally infected calves. *Vet. Microbiol.* 162, 949–953.

Klima, C., Zaheer, R., Cook, S., Booker, C., Hendrick, S., Alexander, T., McAllister, T. and Onderdonk, A. (2013). Pathogens of Bovine Respiratory Disease in North American Feedlots Conferring Multidrug Resistance via Integrative Conjugative Elements. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(2), pp.438-448.

Kondoh K, Hashiba M, Baba S(1996) Inhibitory activity of clarithromycin on biofilm synthesis with *Pseudomonas aeruginosa* . *Acta Otolaryngol Suppl*; 525: 56–60.

Leruste H, Brscic M, Heutinck LFM, Visser EK, Wolthuis-Fillerup M, Bokkers EAM, Stockhofe-Zurwieden N, Cozzi G, Gottardo F, Lensink BJ, van Reenen CG(2012). The relationship between clinical signs of respiratory system disorders and lung lesions at slaughter in veal calves. *Prev Vet Med.* 105(1-2):93-100

Lombardi, K.R., Portillo, T., Hassfurth, R. & Hunter, R.P. (2011). Pharmacokinetics of tilmicosin in beef cattle following intravenous and subcutaneous administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34, 583- 587.

Lucchi M, Damle B, Fang A(2008). Pharmacokinetics of azithromycin in serum, bronchial washings, alveolar macrophages and lung tissue following a single oral dose of extended or immediate release formulations of azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 61: 884–891.

McAuliffe L., Ellis, R.J., Miles, K., Ayling, R.D., Nicholas, R.A.(2006). Biofilm formation by mycoplasma species and its role in environmental persistence and survival. *Microbiology* 152, 913–922.

McClenahan D, Hellenbrand K, Atapattu D, Aulik N, Carlton D, Kapur A, Czuprynski C(2000).Effects of lipopolysaccharide and Mannheimia haemolytica leukotoxin on bovine lung microvascular endothelial cells and alveolar epithelial cells.*Rev 19 Microbes Infect.* Jul;2(9):1079-88.

Mendoza, J., Martínez-Cortés, I., López-Ordaz, R., Gutiérrez, L. & Sumano, H. (2016). Concentrations of tilmicosin in mammary gland secretions of dairy cows following subcutaneous administration of one or two doses of an experimental preparation of tilmicosin and its efficacy against intramammary infections caused by *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Veterinary Research.* 77, 922-930.

Miles D(2009). Overview of the North American beef cattle industry and the incidence of bovine respiratory disease (BRD). *Animal Health Research Reviews*. 10(02):101-103.

Mulongo,M., Prysliak, T., Scruten, E., Napper, S., Perez-Casal, J.(2014). In vitro infection of bovine monocytes with *Mycoplasma bovis* delays apoptosis and suppresses production of gamma interferon and tumor necrosis factor alpha but not interleukin-10. *Infect. Immun.* 82, 62–71.

Nautrup, B.P., Van Vlaenderen, I., Gasper, S.M. & Holland, R. E. (2013). Estimating the comparative clinical and economic consequences of tulathromycin for treatment of present or anticipated outbreaks of bovine respiratory disease in feedlot cattle in the United States. *Journal of Animal Science*, 91, 5868–5877.

Nickell JS and White BJ.(2010).Metaphylactic antimicrobial therapy for bovine respiratory disease in stocker and feedlot cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 26(2):285-301.

Nowakowski, M.A., Inskeep, P.B., Risk, J.E., Skogerboe, T.L., Benchaoui, H.A., Meinert, T.R., Sherington, J. & Sunderland, S. J. (2004). Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin, a new triamilide antibiotic, in cattle. *Veterinary Therapeutics*, 5, 60–74.

Nutsch R.G., Skogerboe T.L., Rooney, K.A., Weigel, D.J., Gajewski, K. and Lechtenberg, K.F (2005). Comparative efficacy of tulathromycin, tilmicosin, and florfenicol in the treatment of bovine respiratory disease in stocker cattle. *Vet Ther.* 6(2):167-79.

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.

Perino LJ & Apley MD. (1998).Clinical trial design in feedlots. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 14(2):343-65.

Pijoan , Aguilar RF,Morales AF. (1999).Caracterización de los procesos neumonicos en becerros lecheros de la región de tijuana ,Baja California.*Vet Mex*;30:149-155.

Poulsen Nautrup B., Van Vlaenderen I., Gasper SM, and Holland RE. Estimating the comparative clinical and economic consequences of tulathromycin for treatment of present or anticipated outbreaks of bovine respiratory disease in feedlot cattle in the United States. *J. Anim. Sci.* 2013.91:5868–5877

Purdy C., Raleigh, R., Collins, J., Watts, J. and Straus, D. (1997). Serotyping and Enzyme Characterization of *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida* Isolates Recovered from Pneumonic Lungs of Stressed Feeder Calves. *Current Microbiology*, 34(4), pp.244-249.

Rademacher RD, Buczinski S, Tripp HM, Edmonds MD, Johnson EG. (2014) Systematic thoracic ultrasonography in acute bovine respiratory disease of feedlot steers: impact of lung consolidation on diagnosis and prognosis in a case control study. *Bov Pract.* 48:1-10.

Reinhold P (1997) Physiological and pathophysiological aspects of respiratory function in the bovine species. *Tierärztl Umschau*, 52, 584-592

Reinhold, P. & Födisch, G. (1993) Lungenfunktion diagnostik bei gesunden und Pneumonieerkrankten Kälbern. *Mh Vet-Med*, 48, 113-117.

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*, 103, 265–273

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*, 103, 265–273

Ribble CS, Meek AH, Janzen ED, Guichon PT, Jim GK. (1995) Effect of time of year, weather, and the pattern of auction market sales on fatal fibrinous pneumonia (shipping fever) in calves in a large feedlot in Alberta (1985–1988). *Can J Vet Res*; 59:167–172.

Rice J, Carrasco-Medina L, Hodgins D, Shewen P. (2007). *Mannheimia haemolytica* and bovine respiratory disease. *Animal Health Research Reviews*. 8(02):117-128.

Rishmawi, N., Ghneim, R., Kattan, R., Ghneim, R., Zoughbi, M., Abu-Diab, A., Turkuman S., Dauodi, R., Shomali, I., El-Razeq E., Siriani, I., Marzouka, H., Schmid, I. & Hindiye, M.Y. (2007). Survival of Fastidious and Nonfastidious Aerobic Bacteria in Three Bacterial Transport Swab Systems. *Journal of clinical microbiology*, 4, 1278–1283

Rishmawi, N., Ghneim, R., Kattan, R., Ghneim, R., Zoughbi, M., Abu-Diab, A., Turkuman S., Dauodi, R., Shomali, I., El-Razeq E., Siriani, I., Marzouka, H., Schmid, I. & Hindiye, M.Y. (2007). Survival of Fastidious and Nonfastidious Aerobic Bacteria in Three Bacterial Transport Swab Systems. *Journal of clinical microbiology*, 4, 1278–1283

Rodríguez J., López G., Monge F., Medina G., Hori-oshima, S., Cueto S., Mora A., Muñoz I., Tinoco, I. and Rentería, T. (2017). Detection and economic impact related to bovine respiratory disease, shrink, and traveling distance in feedlot cattle in Northwest Mexico. *TURKISH JOURNAL OF VETERINARY AND ANIMAL SCIENCES*, 41, pp.294-301.

Roier Sandro , Judith C. Fenninger, Deborah R. Leitner, Gerald N. Rechberger, Joachim Reidl, and Stefan Schild* (2013) Immunogenicity of *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica* outer membrane vesicles *Int J Med Microbiol.* Jul; 303(5): 247–256.

Rosa RJL, Jaramillo-Arango CJ, Martínez-Maya JJ, Aguilar-Romero F, Hernández-Castro R, Suárez-Güemes F, Trigo TF. Frequency of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* isolates obtained from calves with clinical signs of respiratory tract disease from a dairy complex in the state of Hidalgo, Mexico. *Vet Mex* 2012; 43 (1)

Rose-Dye TK, Burciaga-Robles LO, Krehbiel CR, et al. (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.

Sachse, K., Grajetzki, C., Rosengarten, R., Hañnel, I., Heller, M., Pfuñtzner, H., (1996). Mechanisms and factors involved in *Mycoplasma bovis* adhesion to host cells. *Zentralbl. Bakteriologie*. 284, 80–92.

Sandal, I., J.Q. Shao, S. Annadata, M.A. Apicella, M. Boye, T.K. Jensen, G.K. Saunders, and T.J. Inzana(2009)Histophilus somni biofilm formation in cardiopulmonary tissue of the bovine host following respiratory challenge. Microbes and Infection. 11(2): p. 254- 263.

Sandal, I., T.J. Inzana, A. Molinaro, C. De Castro, J.Q. Shao, M.A. Apicella, A.D. Cox, F. St Michael, and G. Berg(2011)Identification, structure, and characterization of an exopolysaccharide produced by Histophilus somni during biofilm formation. BMC Microbiol, . 11: p. 186.

Sanderson, M.W., Dargatz, D.A., Wagner, B.A.(2008). Risk factors for initial respiratory disease in United States' feedlots based on producercollected daily morbidity counts. Can. Vet. J. 49, 373–378

Schaefer AL¹, 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. Res Vet Sci. 93(2):928-35.

Shinkai M, Foster GH, Rubin BK(2006) Macrolide antibiotics modulate ERK phosphorylation and IL-8 and GM-CSF production by human bronchial epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 290:L75–L85.

Sibylle Bu" rki a,b , Joachim Frey a , Paola Pilo a, (2015)Virulence, persistence and dissemination of Mycoplasma bovis .Veterinary Microbiology 179 . 15–22

Singh K, Ritchey JW, Confer AW(2001)Mannheimia haemolytica: bacterial-host interactions in bovine pneumonia. 23 Front Biosci. Sep 1;6:D1128-50.

Siu LK (2002)Antibiotics: action and resistance in gram-negative bacteria. J Microbiol Immunol Infect. Mar;35(1):1-11.

Skindersoe ME, Alhede M, Phipps R.(2008)Effects of antibiotics on quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa . Antimicrob Agents Chemother; 52: 3648–3663.

Soliman AM and Ali Ayad AR(2014). Pharmacokinetics and efficacy of tilmicosin in the treatment of Pasteurella haemolytica bronchopneumonia in calves. Pharm Pharmacol, 5: 514-523

Šoltéssová H, Nagy O, Paulíková I and H(2015). Blood Gases, Acid-Base Status And Plasma Lactate Concentrations In Calves With Respiratory Diseases. *Acta Veterinaria*, 65(1).

Speer NC, Young C, Roeber D. (2001) The importance of preventing bovine respiratory disease: a beef industry review. *Bovine Pr*35:189–96.

Step, D.L., Krehbiel, C.R., DePra, H.A., Cranston, J.J., Fulton, R.W., Kirkpatrick, J.G., Gill, D.R., Payton, M.E., Montelongo, M.A., Confer, A.W.(2008). Effects of commingling beef calves from different sources and weaning protocols during a forty-two-day receiving period on performance and bovine respiratory disease. *J. Anim. Sci.* 86, 3146–3158.

Takeoka K, Ichimiya T, Yamasaki T(1998). The in vitro effect of macrolides on the interaction of human polymorphonuclear leukocytes with *Pseudomonas aeruginosa* in biofilm. *Chemotherapy* 44: 190–197.

Tamaoki J(2004) The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 125: 41S–50S.

Tateda K, Comte R, Pechere JC(2001) Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* . *Antimicrob Agents Chemother* 45: 1930–1933.

Taylor, J.D., Holland, B.P., Step, D.L., Payton, M. E. & Confer, A. W. (2015). Nasal isolation of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* as predictors of respiratory disease in shipped calves. *Research Veterinary Science*. 99, 41–45.

Taylor JD, Fulton RW, Lehenbauer TW, Step DL and Confer AW.(2010). The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for predisposing factors?. *Can Vet J*.51 (10):,pp1095-102.

Theurer, M., White, B., Larson, R. and Schroeder, T. (2015). A stochastic model to determine the economic value of changing diagnostic test characteristics for identification of cattle for treatment of bovine respiratory disease. *Journal of Animal Science*, 93(3), p.1398.

Theurer, M.E., White, B.J., Larson, R.L., Holstein, K. K. & Amrine, D. E. (2014) Relationship between rectal temperature at first treatment for bovine respiratory

disease complex in feedlot calves and the probability of not finishing the production cycle. *J Am Vet Med Assoc*, 245, 1279–85.

Thomas, A., Sachse, K., Farnir, F., Dizier, I., Mainil, J., Linden, A., (2003). Adherence of *Mycoplasma bovis* to bovine bronchial epithelial cells. *Microb. Pathog.* 34, 141–148.

Tsai WC, Rodriguez ML, Young KS(2004) Azithromycin blocks neutrophil recruitment in *Pseudomonas* endobronchial infection. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1331–1339.

van der Merwe, J., Prysliak, T., Perez-Casal, J.(2010). Invasion of bovine peripheral blood mononuclear cells and erythrocytes by *Mycoplasma bovis*. *Infect. Immun.* 78, 4570–4578.

Vanden Bush, T.J., Rosenbusch, R.F.(2002). *Mycoplasma bovis* induces apoptosis of bovine lymphocytes. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 32, 97–103.

Villagómez-Cortés JA and Martínez-Herrera DI(2013). Epidemiological evaluation of clinical bovine respiratory disease complex in a tropical Mexican feedlot. *Res. Opin. Anim. Vet. Sci.*, 3(9), 315-321.

Villegas, A , Campuzano V. , Hernández R. , Suárez F. , Trigo F. y Jaramillo Arango, C. (2014). Caracterización de los tipos capsulares de *Pasteurella multocida* en exudado faríngeo de bovinos productores de carne clínicamente sanos en el estado de Querétaro. *Veterinaria México OA*, [en línea] , pp.19-28.

Villarino, N., Brown, S.A. & Martinez, T. (2015) Understanding the pharmacokinetics of tulathromycin: a pulmonary perspective. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic*, 37, 211-221.

Wang M,Schneider LG,Hubbard HJ , *et al.*(2018). Beef producer survey of the cost to prevent and treat bovine respiratory disease in preweaned calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*,253(5),617-623.

Warriss PD, Brown SN, Knowles TG, *et al.* (1995).Effects on cattle of transport by road for up to 15 hours. *Vet Rec*;136:319–323.

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

Wentink GH, Van Oirschot JT, Verhoeff J.(2011). Risk of infection with bovine herpes virus 1 (BHV1): A review. *Veterinary Quarterly*;15:30–3.

White, B.J. and Renter, D.G. (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.

Wilms EB, Touw DJ, Heijerman HG(2006) Pharmacokinetics of azithromycin in plasma, blood, polymorphonuclear neutrophils and sputum during long-term therapy in patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monit* 28: 219–225.

Wolfger B., Timsit E., White BJ. and Orsel K.(2015). A Systematic Review of Bovine Respiratory Disease Diagnosis Focused on Diagnostic Confirmation, Early Detection, and Prediction of Unfavorable Outcomes in Feedlot Cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 31(3):351-65.

Wozniak DJ, Keyser R(2004)Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa* . *Chest* 125: 62S–69S.

Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U.(2006). Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther* 31: 49–55.

Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U.(2006). Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther* 31: 49–55.

Yoshida K, Sunazuka T, Nagai K.(2005) Macrolides with promotive activity of monocyte to macrophage differentiation. *J Antibiot (Tokyo)* 58: 79–81.

Zecchinon, L., Fett, T. and Desmecht, D.(2005). How *Mannheimia haemolytica* defeats host defence through a kiss of death mechanism. *Veterinary Research*, 36(2), pp.133-156.

Ziv, G., Shem-Tov, M., Glickman, A., Winkler, M. & Saran, A.(1995). Tilmicosin antibacterial activity and pharmacokinetics in cows. Bioavailability and its assessment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic*, 18, 340-345.