

REPORTE FINAL DE ESTUDIO

1. Título

Evaluación de la eficacia y tolerancia de una solución antibiótica inyectable sobre la base de Tilosina tartrato, Gentamicina sulfato, Dexametasona 21 fosfato y clorfenamina maleato (**Tylo-Combisone®**) en el tratamiento de infecciones respiratorias en ovinos.

2. Número de Ensayo Clínico

21-13

3. Tipo de Estudio

Ensayo clínico controlado

4. Objetivo

Determinar la efectividad de una solución antibiótica inyectable sobre la base de Tilosina tartrato, Gentamicina sulfato, Dexametasona 21 fosfato y clorfenamina maleato (**Tylo-Combisone®**) en el tratamiento de infecciones respiratorias en ovinos.

5. Equipo de investigación

Marcelino Javier, Técnico Comercial Zona Centro; José Tang Ploog, Médico Veterinario Sub-Gerente de Investigación y Desarrollo, Agroveter Market S.A.; Ana Murguía Quintana, Médico Veterinario Jefe de Investigación en Sanidad Animal Agroveter Market S.A.

6. Lugar de Estudio

El estudio se realizó en el en la Cooperativa Comunal de Yuraguanca, del Distrito de Tinyahuarco, Cooperativa comunal Sacra Familia, Cooperativa comunal Yuraguanca en la unidad de producción Ayaracra. Productor Individual Rafael Flores Sosa Sacra familia, en los distritos de Tinyahuarco y Rancas, provincia y región Pasco.

7. Antecedentes

Tylo-Combisone® es una asociación antibiótica, antiinflamatoria y antihistamínica específica en el tratamiento de infecciones bacterianas de toda etiología, que involucren tanto procesos inflamatorios o alérgicos.

Es una solución inyectable acuosa, sobre la base de dos antibióticos, uno de amplio espectro y un macrólido, asociados con un antiinflamatorio glucocorticoide de potente acción y un antihistamínico de uso sistémico.

Los antibióticos presentes en proporcionan un efecto sinérgico eficaz en el tratamiento de infecciones relacionadas con agentes sensibles a la tilosina y la gentamicina. La tilosina alcanza su máxima concentración sanguínea después de 3 ó 4 horas de su administración.

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido bactericida de amplio espectro. La combinación de ambos proporciona un amplio espectro de acción:



Mycoplasmas: M. hyosinoviae, M. hyorhinis, M. hyopneumoniae, M. agalactiae.
Gram-positivos: Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Erysipelothrix rhusopathiae, Corynebacterium spp, Clostridium spp.
Gram-negativos: Campylobacter coli, Neisseria spp., Fusobacterium necrophorum, Enterobacter aerogenes, entre otros.

Aumentan rápidamente luego de la aplicación IM o IV de tilosina base o tartrato de tilosina. En ganado, los niveles de plasma arriba de 1 µg/mL se obtienen después de una hora de inyección IM de 10 a 20 mg/kg. Estas concentraciones se mantienen durante 5 horas.

En cerdos los niveles de plasma sobre 1 µg/mL se obtienen luego de horas de la inyección IM de 15 mg/kg. Estas concentraciones se mantienen por 3 horas.

En ganado el volumen de distribución (Vd) es 1.5 L/kg/h. La tilosina se acumula en diferentes tejidos (40% de la tilosina en el plasma está ligada a la proteína). La tilosina se acumula en pulmones, hígado, riñones y leche (las concentraciones en leche pueden ser el doble que en el plasma).

En el ganado adulto la vida media biológica es aproximadamente 2 horas; en cerdos la vida media es más o menos 1.5 horas. La tilosina se excreta en parte en forma activa vía la bilis y a un menor nivel vía la orina.

La aplicación de inyección IM de 4 mg/kg en vacas sanas produce un pico de plasma 1 hora después de la aplicación. Con esta dosis terapéutica pueden ser obtenidas concentraciones en el lumen uterino, como en la sangre.

En perros, la administración intramuscular de gentamicina en una dosis de 0.73 mg/lb ha resultado en concentraciones pico de suero promedio y orina de aproximadamente 11 y 14 mcg/mL dentro de la hora.

Todos los corticosteroides son rápidos y completamente absorbidos desde el tracto gastrointestinal, no obstante, algunos, particularmente los naturales, son rápidamente destruidos. Debido a que pasan a través del hígado, la ruta oral es poco efectiva, por lo tanto, deben ser dados parenteralmente para efectos sistémicos.

La esterificación con ácidos orgánicos, altamente hidrófobos, disminuye su solubilidad y, por lo tanto, baja la absorción desde los lugares de inyección. La esterificación con ácidos solubles en agua, como el fosfórico, incrementa el rango de absorción de los sitios de inyección y puede permitir, incluso, la administración intravenosa.

Todos los glucocorticoides son absorbidos a través de la piel, pero algunos, tan lentamente, que la destrucción metabólica puede limitar la acumulación sistémica. El vendaje oclusivo incrementa los rangos de absorción cutánea. En el hígado, los grupos carbonil, en posiciones 3, 11, 17, y 20 son reducidos a hidroxil y los compuestos resultantes pueden ser conjugados con ácido sulfúrico o glucorónico. Menos el 1% del esteroide inalterado es excretado.

La tilosina es un macrólido (16C) antibiótico con acción bacteriostática. Su actividad se debe a la interferencia en la síntesis de proteínas bacterianas uniéndose a la subunidad 50S ribosomal. La tilosina es principalmente activa contra bacterias Gram-positivas y la mayoría de micoplasmas patógenos en medicina veterinaria.

La inclusión de Clorfenamina, colabora en la resolución de los síntomas derivados de los procesos alérgicos, asociados a reacciones de hipersensibilidad mediadas por histamina, concurrentes a numerosos procesos infecciosos.

Tratamiento de infecciones relacionadas con agentes sensibles a la tilosina y la gentamicina: infecciones respiratorias (neumonías, bronconeumonías), mastitis, pederia, erisipela, endometritis, artritis, disentería porcina, salmonelosis, septicemia y sinusitis. Infecciones urogenitales, cutáneas, uterinas y gastrointestinales en general.

La dexametasona proporciona una potente acción antiinflamatoria, antialérgica, anti stress y gluconeogénico. Indicado en el tratamiento de cetosis bovina, shock, stress, lesiones articulares inflamatorias, artritis, linfangitis, laminitis, eczema, inflamaciones atípicas cutáneas y asma, cuando estos síntomas vienen acompañados de un proceso infeccioso.

La inclusión de clorfenamina, colabora en la resolución de los signos derivados de los procesos alérgicos, asociados a reacciones de hipersensibilidad mediadas por histamina, concurrentes a numerosos procesos infecciosos.

8. Fecha de Estudio y duración

El estudio tuvo una duración de 8 días. Se desarrolló entre el 07 al 15 de Octubre del 2013.

9. Materiales y Métodos

9.1 Tratamiento

El PVI contiene por cada ml Tilosina tartrato (150mg), Gentamicina sulfato (60mg), Dexametasona 21 fosfato (0.265mg) y Clorfenamina maleato (7.5mg). Los animales recibirán una aplicación de 1mL/15 kg de peso vivo vía intramuscular profunda cada 24 horas por 3 días consecutivos.

9.2 Selección de animales

Se seleccionaron un total de 13 animales con infecciones respiratorias.

9.3 Criterio de inclusión

Como criterios de inclusión se consideró ovinos con sintomatología clínica de infección respiratoria, tales como: temperatura mayor a 39°C a, secreción nasal profusa, decaimiento, disnea, anorexia.

9.4 Diseño Experimental

El grupo de animales recibieron tres dosis de TyloCombisone razón de 1ml/15kg cada 24 horas. Los animales fueron observados durante un periodo

de 3 días para monitorear la recuperación de los mismos, esto se realizó mediante la observación de los signos clínicos (secreciones, disnea, depresión, fiebre, etc.); así como también las constantes fisiológicas: temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria.

Además se observó a los animales con el fin de registrar cualquier tipo de reacción adversa al producto.

9.5 Manejo de los animales experimentales

Los animales se encontraron confinados en corrales de 200 m². Los animales fueron alimentados con forraje y alimento balanceado; recibieron agua *ad libitum*.

9.6 Parámetros evaluados

Se evaluó la recuperación de los animales mediante la observación de los signos clínicos (secreciones, disnea, depresión, fiebre, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca).

10. Resultados

En la tabla 1 se detalla el seguimiento de los animales con cuadros infecciosos compatibles con neumonía. Apreciándose una mejoría considerable desde el segundo día de observación como se demuestra con la disminución de los signos clínicos, y se mantiene constante hasta su total mejoría.

Así mismo no se observó ningún efecto adverso posterior a la aplicación del TyloCombisone en los ovinos.



Tabla 1 Resolución de cuadros infecciosos respiratorios luego de la aplicación de TyloCombisone® en ovinos.

Nº Animal	Signos Clínicos	Día 1 (24/04/12)	Día 2 (25/04/12)	Día 3 (26/04/12)
01	Secreción nasal	+++	++	+
	Tos	++	+	---
	Anorexia, decaimiento	+++	++	---
	Temperatura °C	39.5	39	39
	Frecuencia Respiratoria	22	21	20
	Frecuencia Cardiaca	95	82.5	82.5
02	Secreción nasal	++	+	---
	Tos	+	+	---
	Anorexia, decaimiento	++	+	---
	Temperatura	40	38	38
	Frecuencia Respiratoria	23.5	23.5	20
	Frecuencia Cardiaca	95.5	78	79
03	Secreción nasal	++	+	---
	Tos	+	+	---
	Anorexia, decaimiento	++	+	---
	Temperatura	39.25	38	38
	Frecuencia Respiratoria	26	25	20
	Frecuencia Cardiaca	95.5	80	81.5
04	Secreción nasal	+	---	---
	Tos	+	---	---
	Anorexia, decaimiento	+	---	---
	Temperatura	39	38	38



	Frecuencia Respiratoria	24	20	19.5
	Frecuencia Cardíaca	85.5	80	78
05	Secreción nasal	+++	++	+
	Tos	+++	++	---
	Anorexia, decaimiento	+++	++	---
	Temperatura	39.25	38	39
	Frecuencia Respiratoria	21	21.5	21
	Frecuencia Cardíaca	92.5	85.5	86
06	Secreción nasal	+	---	---
	Tos	++	+	---
	Anorexia, decaimiento	++	+	---
	Temperatura	38.25	38	37
	Frecuencia Respiratoria	22	21.5	20
	Frecuencia Cardíaca	95	90	90
07	Secreción nasal	+++	++	-
	Tos	--	--	--
	Anorexia, decaimiento	++	+	-
	Temperatura	37.3	37	37
	Frecuencia Respiratoria	18	19.5	18
	Frecuencia Cardíaca	87.5	90	87.5
08	Secreción nasal	--	--	--
	Tos	+++	++	+
	Anorexia, decaimiento	++	+	-
	Temperatura	38	38	38
	Frecuencia Respiratoria	17.5	17.5	18



	Frecuencia Cardiaca	87.5	87.5	102.5
09	Secreción nasal	+++	++	-
	Tos	--	--	--
	Anorexia, decaimiento	+	-	-
	Temperatura	38.5	38.3	39
	Frecuencia Respiratoria	23	23	24
	Frecuencia Cardiaca	102.5	102.5	102.5
10	Secreción nasal	--	--	--
	Tos	+++	+	-
	Anorexia, decaimiento	++	+	-
	Temperatura	39	39	39
	Frecuencia Respiratoria	24	24	25
	Frecuencia Cardiaca	97.5	97.5	100
11	Secreción nasal	+++	+	-
	Tos	--	--	--
	Anorexia, decaimiento	++	+	-
	Temperatura	38.3	38.3	38.3
	Frecuencia Respiratoria	21	23	23
	Frecuencia Cardiaca	95	95	100
12	Secreción nasal	--	--	--
	Tos	+++	++	-
	Anorexia, decaimiento	++	+	-
	Temperatura	38.3	38.3	39
	Frecuencia Respiratoria	22.5	24	23
	Frecuencia Cardiaca	104	104	104
13	Secreción nasal	+++	+	-



	Tos	+++	+	-
	Anorexia, decaimiento	+	-	-
	Temperatura	37.7	38	38.75
	Frecuencia Respiratoria	23	23.5	21
	Frecuencia Cardiaca	92.5	92.5	100

12. Conclusiones

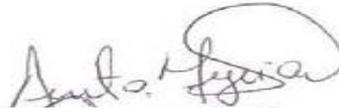
- La aplicación del tratamiento del **TyloCombisone®** es efectiva para el control de procesos respiratorios en ovinos.
- Los resultados no evidenciaron reacciones adversas locales ni sistémicas, ni alteraciones en la salud de los animales tratados.
- La tolerancia fue del 100% posterior a la aplicación intramuscular de **TyloCombisone®** a una dosis de 1ml/15kg cada 24 horas.

13. Referencias bibliográficas

1. Aiello SE, Mays A. 2000. El manual Merck de Veterinaria. 5ª ed. Barcelona: Océano Grupo Editorial. 2558p
2. Dimpfel W, Spüler M, Dalhoff A, Hofmann W, Schlüter G. 1991. Hippocampal activity in the presence of Quinolones and Fenbufen in vitro. Antimicrobial agents and chemotherapy 35 (6): 1142-1146.
3. Plumb DC. 2002. Veterinary drug handbook. 4ª ed. Estados Unidos: Iowa StatePress. 993p
4. Sumano HS, Ocampo L. 1997. Farmacología veterinaria. 2ª ed. México D.F.: McGraw-Hill. 680p
5. Wanamaker BP, Pettes CL. 2000. Applied Pharmacology for the Veterinary technician. 2ª ed. St. Louis: W.B. Saunders Company. 405p

14. Firmas de Equipo de Investigación

MVZ. Ana Murguía Quintana



MV. José Tang Ploog



15. Anexos



Aplicación de TyloCombisone en Ovinos

