

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**GAMITROMICINA
UNA NUEVA ALTERNATIVA EN LA TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD
RESPIRATORIA BOVINA (ERB)**

por

ALBANO ORDEIX, José Javier

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de
Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: Producción Animal

MODALIDAD: Revisión bibliográfica

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2016**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Presidente de Mesa:

Dra. Alicia Dib

Segundo Miembro (Tutor):

Dr. Gonzalo Suárez

Tercer Miembro:

Dra. Gimena Feijóo

Fecha:

15/11/2016

Autor:

José Javier Albano Ordeix

AGRADECIMIENTOS

A **Gonzalo Suárez** por su contribución en mi formación profesional en esta tesis, por orientarme, motivarme y exigirme lo necesario para cumplir con las obligaciones del caso y hacer posible la finalización de este trabajo

A **Diego Irazoqui y Mauricio Alonso** por brindarme información.

A **INIA** Tacuarembó, especialmente a Carolina Pereira, encargada de biblioteca.

A **Facultad de Veterinaria**, especialmente a Biblioteca, Sección Referencia.

A Dra. **Andrea Albez** por colaboración en aspecto técnico de la tesis.

A Dr. **Sebastián Albanell** por apoyarme en momentos difíciles de la carrera.

A mi **familia y amigos** por apoyarme en el transcurso de mi carrera y formarme en valores.

TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|---|-----------|
| PÁGINA DE APROBACIÓN..... | 2 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 3 |
| LISTA DE TABLAS Y FIGURAS..... | 6 |
| RESUMEN..... | 7 |
| SUMMARY..... | 8 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 9 |
| 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA..... | 11 |
| 2.1 Enfermedad Respiratoria Bovina (ERB)..... | 11 |
| 2.1.1 Etiología..... | 11 |
| 2.1.2 Epidemiología..... | 11 |
| 2.1.3 Patogenia..... | 13 |
| 2.1.3.1 Defensa del Pulmón | 13 |
| 2.1.3.2 Desarrollo de la Enfermedad Respiratoria Bovina..... | 15 |
| 2.1.4 Datos Clínicos..... | 16 |
| 2.1.5 Diagnóstico..... | 18 |
| 2.1.6 Tratamiento y prevención..... | 19 |
| 2.2 Antimicrobianos Macrólidos..... | 20 |
| 3. Objetivo general..... | 21 |
| 4. Utilización de la Gamitromicina en el tratamiento ERB..... | 22 |
| 4.1 Origen, estructura química, posología y comercialización..... | 22 |
| 4.2 Farmacodinamia..... | 23 |
| 4.3 Farmacocinética..... | 24 |
| 4.4 Disposición de la Gamitromicina en el plasma, líquido de revestimiento epitelial pulmonar, células bronquialveolares y el tejido pulmonar en el ganado..... | 26 |

| | |
|--|-----------|
| 4.5 Interacciones Medicamentosas..... | 28 |
| 4.6 Espectro de acción..... | 29 |
| 4.7 Eficacia para prevención de ERB..... | 29 |
| 4.8 Reacciones adversas, toxicidad y seguridad..... | 30 |
| 4.9 Tiempo de espera..... | 31 |
| 5. Principales consideraciones en la utilización de Gamitromicina en la ERB... | 32 |
| 6. Referencias bibliográficas..... | 33 |

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

| | |
|--|-----------|
| Figura 1: Feedlot de bovinos..... | 12 |
| Figura 2: Destete precoz en terneros..... | 12 |
| Figura 3: La vía respiratoria es la principal vía de contagio de la Enfermedad Respiratoria Bovina..... | 16 |
| Figura 4: Casos avanzados de Enfermedad Respiratoria Bovina | 17 |
| Figura 5: Caso grave de Enfermedad Respiratoria Bovina..... | 17 |
| Figura 6: Bronconeumonía Fibrinosa en Enfermedad Respiratoria Bovina.... | 18 |
| Figura 7: Bronconeumonía Supurativa en Enfermedad Respiratoria Bovina..... | 19 |
| Figura 8: Adherencias pleural, secuela de la Enfermedad Respiratoria Bovina..... | 19 |
| Figura 9: Estructura química de la Gamitromicina..... | 22 |
| Figura10: Transporte de la Gamitromicina en macrófagos al sitio de infección..... | 23 |
| Figura 11: Esquema del fenómeno de protonación que determina una acumulación de los niveles de concentración para la Gamitromicina en el macrófago..... | 25 |
| Figura 12: Concentraciones de Gamitromicina ($\mu\text{g}/\text{ml}$; $\mu\text{g}/\text{g}$) en plasma, células del lavado bronquialveolar (BAL), fluido del revestimiento epitelial pulmonar (PELF) y tejido pulmonar de terneros sanos..... | 27 |
| Tabla 1: Variables farmacocinéticas en tejido pulmonar, plasma, fluido de revestimiento epitelial pulmonar (PELF), células del lavado bronquialveolares (BAL)..... | 24 |

RESUMEN

En la producción pecuaria Nacional los sistemas semi-intensivos e intensivos han ido cobrando importancia y junto a ello una mayor incidencia de las enfermedades infecciosas. La Enfermedad Respiratoria Bovina (ERB) es una patología infectocontagiosa, de curso agudo a crónico, que afecta al aparato respiratorio (tráquea, bronquios, bronquiólos y pulmones), de origen multifactorial, en la cual los agentes infecciosos, el bovino y su entorno, se hallan íntimamente relacionados. La Gamitromicina, antimicrobiano que pertenece a la familia de los macrólidos de la subclase de las Azálidas, ha sido desarrollada para el tratamiento y la prevención de la ERB causada por *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*. Las Azálidas son macrólidos que actúan inhibiendo la síntesis de proteína microbiana mediante la unión de la subunidad 50S de los ribosomas procariotas. La Gamitromicina se caracteriza por ser dibásica de 15 miembros de la subclase 7a-azálida, con dos nitrógenos básicos e incluyendo un átomo de nitrógeno alcalizado en el anillo de las lactonas. Su administración se realiza mediante la vía subcutánea a nivel de la tabla del cuello del bovino a la dosis de 6 mg de principio activo por kilo de peso vivo. Al ser una base débil, se ioniza y se concentra en los compartimentos intracelulares ácidos tales como lisosomas y fagosomas de las células inmunes, las cuales transportan a la Gamitromicina a los sitios de infección a nivel pulmonar, actuando sobre los microorganismos cuando éstos son fagocitados o al ser liberado el fármaco al fluido del revestimiento epitelial pulmonar. Los principales microorganismos reportados que se ven afectados por la acción bactericida de la Gamitromicina son la *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somnis*. El objetivo de la presente tesis es describir a la Gamitromicina como nueva alternativa terapéutica antimicrobiana para el tratamiento y control de la Enfermedad Respiratoria Bovina.

SUMMARY

In the national livestock production the semi-intensive and intensive systems have been gaining importance and next to it a higher incidence of infectious diseases. The bovine respiratory disease (BRD) is an infectious and contagious disease, from acute to chronic, affecting the respiratory tract (trachea, bronchi, bronchioles and lungs), of multifactorial origin, in which infectious agents, the beef and its environment, are closely related. The Gamitromicina, antimicrobial that belongs to the family of macrolides in the sub class of the Azalidas, has been developed for the treatment and prevention of the BRD caused by *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somni*. The Azalidas are macrolides, which act by inhibiting the synthesis of microbial protein through the union of the 50S subunit of prokaryotic Ribosomes. The Gamitromicina is characterized by being dibasic of 15 members of the subclass 7 to-azalida, with two basic nitrogens and including an atom of nitrogen alkalized in the ring of the lactones. Its management is performed through the subcutaneous route at the level of the table of the cattle's neck at a dose of 6 mg of active substance per kilogram of live weight. Being a weak base, it ionizes and concentrates on the acidic intracellular compartments such as Lysosomes and Phagosomes of immune cells, which transport the Gamitromicina to sites of infection in the pulmonary region of the lungs, acting on the microorganisms when these are phagocytosed or to release the drug to the lining fluid lung plot. The main reported microorganisms that are affected by the bactericidal action of the Gamitromicina are the *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Histophilus somnis*. The aim of this thesis is to describe the Gamitromicina as a new antimicrobial alternative therapy for the treatment and control of bovine respiratory disease.

1. INTRODUCCIÓN

En Uruguay el sector agropecuario representa el 6.8 % del Producto Bruto Interno y dentro de ello el subsector pecuario el 47,4 %, la agricultura 46,3 % y la silvicultura 6,3 %. La superficie destinada a la ganadería ha descendido de 71,3 % a 61,8 % sobre la superficie total del país en los últimos 10 años y el stock ganadero aumentó en un 13,3 % entre los años 1999-2012 (MGAP, 2013).

Los sistemas de producción ganaderos en nuestro país han sido tradicionalmente extensivos, empleando grandes superficies de tierra con una inversión mínima de trabajo y capital por hectárea, con rendimientos acotados y una gran dependencia al ciclo productivo de las pasturas naturales. Debido a diversas causas como: la sostenida demanda del mercado en cantidad y calidad de carne, menor área disponible por la competencia con otros rubros, el aprovechamiento de granos y la disponibilidad de tecnologías para el aumento del porcentaje de preñez (Simeone, 2000), manejo en tambo, entre otras (Mendoza, 2007; Meny, 2016), es que los sistemas netamente extensivos fueron reemplazados, en parte, por sistemas semi-extensivos e intensivos (Antunez, 2015).

Los sistemas semi-extensivos son aquellos de pastoreo sedentario que involucra algunas prácticas de manejo de mayor productividad que el sistema extensivo, tales como pastoreo rotativo, con mayor número de cabezas por hectárea y generalmente sobre praderas, verdes o racionados sobre campo natural.

En el caso de los sistemas intensivos, se aplican tecnologías que permiten obtener la máxima producción en el menor tiempo posible. En este caso se necesita mayor capital y trabajo, donde se destaca la suplementación con alimentos enriquecidos y balanceados en lugar de pasturas naturales, menor superficie por animal y confinamiento, buscando obtener el mejor provecho del capital empleado (Ferrés, 2004; Rinaldi, 2006; Peyrou, 2014; Santana, 2015; Banchemo y col., 2016).

La mayor concentración de animales por unidad de superficie que caracteriza a estos sistemas, sumado a factores ambientales (estrés, clima, transporte y adaptación de nuevos alimentos), a factores propios del individuo (edad, estado corporal e inmunitario) y la acción de agentes infecciosos (virus, bacterias y parásitos), predispone a una mayor incidencia de enfermedades infectocontagiosas (Balbi, 2016).

De las enfermedades infectocontagiosas más destacadas en la intensificación de la producción ganadera son: Anaplasmosis, Listeriosis, Coccidiosis, Enfermedad Respiratoria Bovina (ERB), Meningoencefalitis Tromboembólica y Sarna Psoróptica (Radostits y col., 2002; Rossanigo y col., 2011).

La ERB, representa problemas económicos debido a las pérdidas directas por mortalidad, costo en el tratamiento, incremento en la mano de obra, honorarios profesionales y costos indirectos como menor eficiencia en la producción (baja conversión de kilos de alimento/kilos de carne), pérdida de peso e inferior calidad de la carcasa en la faena (Soltéssová y col., 2015).

Clínicamente la ERB se manifiesta por un aumento de la frecuencia respiratoria, cambios en la profundidad y carácter de las respiraciones, tos y sonidos respiratorios anormales. Se pueden afectar las vías respiratorias bajas, provocando la inflamación de bronquios y del parénquima pulmonar (neumonía). Se han adoptado diferentes términos para hacer referencia a la neumonía, como es “fiebre del embarque”, término utilizado para denominar a un proceso neumónico agudo en bovinos que se observa cuando estos animales son sometidos a un proceso de estrés al ser transportados. Por otra parte, dado que en la neumonía fibrinosa están presentes la *Mannheimia haemolytica* y la *Pasteurella multocida*, se le asignó el nombre de “pasteurellosis pulmonar”. Se adopta el término “complejo respiratorio infeccioso” debido a que se requiere de otros factores además de los microorganismos para el desarrollo de la enfermedad. Por último, se hace referencia al término “neumonía enzoótica” que ha sido utilizado para infecciones respiratorias en general (Trigo, 1987).

Debido a que las infecciones microbianas cumplen un papel importante en el desarrollo de ERB, la terapéutica con antimicrobianos es vital para el control y tratamiento de la misma (Radostits y col., 2002).

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 ENFERMEDAD RESPIRATORIA BOVINA

La ERB es una patología infecciosa y contagiosa, de curso agudo a crónico que afecta el aparato respiratorio (tráquea, bronquios, bronquiólos y pulmones), de origen multifactorial (virus, agentes microbianos, o combinación de ambas, hongos, parásitos, factores físicos y químicos) donde, los agentes infecciosos productores de esta enfermedad, el bovino y el entorno en que éste se encuentra, están íntimamente relacionados. Se manifiesta clínicamente por el aumento de la frecuencia respiratoria, cambios en la profundidad y en el carácter de la respiración, tos, sonidos respiratorios anormales en la oclutación y en presencia de agentes microbianos signos de toxemia (Radostits y col., 2002; Casella, 2005).

2.1.1 Etiología

La ERB puede estar causada por agentes virales, microbianos, hongos, parásitos y agentes físicos y químicos, siendo de origen principalmente bronquial y en algunos casos hemático. De los principales agentes causales de la ERB pueden citarse *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* (pasteurelosis neumónica) e *Histophilus somni* (asociado a ganado de engorde a corral). Los mismos, son considerados como habitantes normales de las vías respiratorias altas, pero también pueden estar implicados parainfluenza 3, adenovirus 1 y 2, herpesvirus bovino tipo 1 (neumonía enzoótica de terneros), virus respiratorio sincitial (neumonía intersticial bovina), *Mycoplasma mycoides* y *bovis* (pleuroneumonía contagiosa bovina), (Radostits y col., 2002; Diéguez y col., 2003; Casella, 2005; Diéguez y col., 2007).

2.1.2 Epidemiología

Para que el animal desarrolle la ERB no se requiere únicamente que entre en contacto con agentes etiológicos específicos, sino que se requiere de la presencia e interacción del agente causal y ciertos factores ambientales y propios del animal.

Los factores ambientales incluyen el hacinamiento con mezcla de animales de diferentes orígenes (Figura 1), alimentos finamente molidos que liberan alto contenido de polvo ocasionando básicamente procesos alérgicos, cambios climáticos acentuados (calor o fríos excesivos), elevada humedad relativa, manejo (transporte prolongado, destete, castraciones), instalaciones con ventilación deficiente y los factores propios del individuo como la anatomía y fisiología del aparato respiratorio, estado corporal, edad (Oldeón, 2012) y niveles inmunológicos.

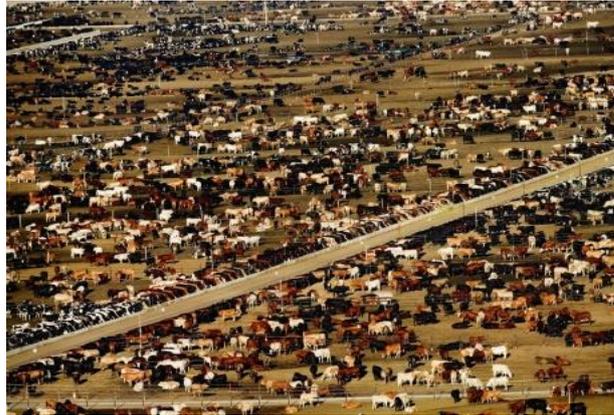


Figura 1: Feedlot de bovinos. Fuente: <http://www.ciudadanab.com/carne-natural-y-sustentable/>

La edad es uno de los aspectos más notables relacionados con el animal que lo hacen susceptible de padecer problemas respiratorios. Los terneros más jóvenes, particularmente los de la categoría destete precoz (Figura 2), son más sensibles de padecer ERB. Los factores ambientales mencionados anteriormente son los principales desencadenantes de la enfermedad por favorecer la aparición del estrés, afectando la defensa natural de los animales e incrementando la susceptibilidad del mismo.



Figura 2: Destete precoz en terneros. Fuente: Peyrou, 2014

Las mucosas de las vías respiratorias eliminan las partículas extrañas mediante un mecanismo físico de “barrido” y las células específicas se encargan de destruir microorganismos y partículas nocivas. Las alteraciones en esta primera línea de defensa permiten la acción viral y proliferación de agentes microbianos (Radostits y col., 2002; Diéguez y col., 2003; Diéguez y col., 2007; López y Martínez, 2010).

2.1.3 Patogenia

Para poder entender la patogenia de la ERB, es necesario saber cómo actúa el complejo de mecanismos de defensa del aparato respiratorio bovino, evitando que el animal se enferme. La importancia de tratar este punto radica en que la aparición de la ERB, está relacionada a la falla de estos mecanismos naturales de defensa.

2.1.3.1. Defensa del pulmón

En condiciones normales un complejo de mecanismo de defensa bioquímico, fisiológico e inmunitario neutraliza y elimina partículas y microorganismos nocivos de modo que en las pequeñas vías respiratorias de los pulmones, se encuentran muy pocos o ningún microorganismo.

Principales mecanismos de defensa del aparato respiratorio:

- Filtración aerodinámica por la cavidad nasal.
- El estornudo.
- Los anticuerpos nasales locales.
- Reflejo laríngeo.
- Reflejo tusígeno.
- Mecanismo de transporte mucociliar.
- Sistemas de anticuerpos sistémicos y locales.
- Macrófagos alveolares pulmonares.

A continuación se desarrollará brevemente cada uno de los mecanismos.

✓ **Filtración aerodinámica por la cavidad nasal**

Las bifurcaciones y los espacios reducidos de los meatos, provocan fuerzas centrífugas de aire y múltiples sitios de turbulencias, en especial en los cornetes, de manera que las partículas impactan en la mucosa, limitando la penetración de grandes partículas al tracto respiratorio superior. Las partículas grandes en forma de aerosol, se eliminan en la cavidad nasal y solo las pequeñas, son capaces de alcanzar los pulmones. En las vías respiratorias superiores, prácticamente el 100% de las partículas de más de 10 μm de tamaño y el 80% de 5 μm , se eliminan por sedimentación gravitatoria en la superficie de la mucosa. En los bronquios pequeños, bronquiolos y alvéolos, la sedimentación por fuerzas gravitacionales permite el depósito de partículas de hasta 0-2 μm (Radostits y col., 2002; López y Matínez, 2010).

✓ ***El estornudo***

El estornudo es un acto reflejo que expulsa el aire y agentes nocivos, desde los pulmones a través de la nariz y boca hacia el exterior. Comúnmente, es provocado por partículas extrañas que provocan la irritación de la mucosa nasal (Radostits y col., 2002).

✓ ***Los anticuerpos nasales locales***

El moco contiene anticuerpos, principalmente inmunoglobulina A (IgA) que son producidas por las células de la mucosa y en menor grado inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM), jugando un papel importante en la inmunidad local del sistema de conducción, sobre todo previendo la agregación de patógenos a los cilios (Radostits y col., 2002; Castell, 2010; López, 2011; Kurcubic y col., 2014).

✓ ***Reflejo tusígeno, Reflejo laríngeo***

El reflejo tusígeno y laríngeo, proporciona un mecanismo importante por el cual el exceso de las secreciones y los exudados inflamatorios de los pulmones y de las vías respiratorias superiores pueden eliminarse por expectoración o deglución, en los animales con pulmones normales, la tos es un mecanismo muy eficaz de eliminación de cuerpos extraños (Radostits y col., 2002).

✓ ***Mecanismo de defensa mucociliar***

El mecanismo mucociliar, posee funciones importantes en la defensa física de los pulmones frente al ataque constante de agentes patógenos inhalados. Las células ciliadas pulsan formando una ola con frecuencia de pulsación de 1000 pulsos por minuto, generando un movimiento longitudinal de moco. El continuo y sincronizado movimiento ciliar mueve el moco, las células exfoliadas y las partículas atrapadas hacia la faringe, en donde el moco es deglutido o expulsado por la tos. La actividad ciliar y el transporte de moco, se incrementan notablemente al estimularse por infecciones respiratorias (Radostits y col., 2002; López, 2011).

✓ ***Sistemas de anticuerpos sistémicos y locales***

La respuesta inmune humoral, también juega un papel importante en la protección de los pulmones contra patógenos inhalados. La IgG y en menor grado la IgA y la IgM, son las inmunoglobulinas participantes en el alveolo. La IgG es la más abundante y actúa como inmunoglobulina opsonizante, para promover la ingestión y destrucción por parte de los macrófagos y neutrófilos de los patógenos inhalados. Los macrófagos están equipados con un gran número de receptores específicos en su superficie para facilitar la opsonización, fagocitosis y destrucción de microorganismos (Radostits y col., 2002; Castell, 2010; López, 2011; Raducan y col., 2012).

✓ **Macrófagos alveolares pulmonares**

Las partículas de 1 a 2 nanómetros de tamaño, sedimentan en los pulmones por efecto de la gravedad en los espacios alveolares. Los macrófagos alveolares desempeñan un papel importante en la eliminación de las partículas inhaladas que se encuentran en el pulmón. En condiciones normales, los microorganismos que entran en los alveolos se eliminan de forma eficiente en las primeras horas (Vásquez y col., 2001; Radostits y col., 2002).

2.1.3.2 Desarrollo de la Enfermedad Respiratoria Bovina

El proceso evolutivo depende del agente causal, de su virulencia y según la vía de entrada al pulmón. La ERB se manifiesta cuando entran en contacto con el bovino, los agentes infecciosos, sumado a las presencia de ciertas condiciones ambientales y de susceptibilidad, mencionadas anteriormente. Dichos factores ambientales son agentes estresantes para el animal, que con o sin infecciones virales comprometerá la repuesta inmunitaria del hospedero frente a agentes infecciosos, lo cual permite la proliferación microbiana de comensales en la vía respiratoria superior. A continuación, dichos agentes microbianos colonizan las vías respiratorias inferiores dando lugar a la ERB (Trigo, 1987; Radostits y col., 2002). Los agentes microbianos penetran principalmente por vía respiratoria causando bronquiolitis primaria extendiéndose hasta afectar el parénquima pulmonar (Figura 3). Las reacciones pulmonares pueden ser variables como proceso fibrinoso agudo, como en el caso de pasteurelisis y pleuroneumonía contagiosa bovina, lesiones necrosantes, o lesiones caseosas granulomatosas, más crónicas, producidas por micobacterias. La propagación de la lesión en los pulmones, se produce por extensión pero también por el paso del material infeccioso a los bronquios y linfa, facilitada por movimientos normales del epitelio bronquial y la tos. La bronquiectasia y los abscesos pulmonares son complicaciones y causas comunes del fracaso de la terapéutica. Las infecciones hematógenas por microorganismos, provocan diversos focos sépticos, generando abscesos pulmonares.

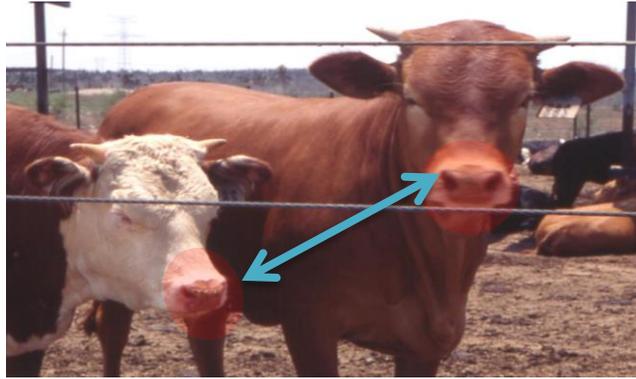


Figura 3: La vía respiratoria es la principal vía de contagio de la Enfermedad Respiratoria Bovina. Fuente: López Mayagoitia, 2011.

Las infecciones virales penetran también por vías inhalatorias (Figura 3) y causan una bronquiolitis primaria, pero no existe la reacción inflamatoria aguda que se producen en infecciones microbianas. La diseminación en los alveolos provoca el aumento del tamaño y proliferación de células epiteliales alveolares y el desarrollo de edema alveolar, causando la condensación de los tejidos afectados (Trigo, 1987; Radostits y col., 2002).

2.1.4 Datos Clínicos

La sintomatología clínica es variada y puede ir de lo asintomático a presentar depresión, anorexia, incremento de las secreciones conjuntivales serosas, hipertermia y taquicardia. Aparece también una rinitis mucopurulenta (Figura 4) junto con la tos. Inicialmente la frecuencia respiratoria se incrementa clínicamente y es superficial, aunque después se presenta disnea severa que llega a causar respiración oral. Los animales afectados extienden el cuello y abducen los miembros anteriores para incrementar la capacidad torácica. A la auscultación se escuchan ruidos bronquiales que progresan a ronquidos, los cuales son en un principio húmedos y después secos, también se pueden apreciar ruidos de fricción. Todos los animales presentan pérdida de peso y en algunos hay diarrea (Radostits y col., 2002; Diéguez y col., 2007; Berra y Osacar, 2007).



Figura 4: Casos avanzados de Enfermedad Respiratoria Bovina. Fuente: www.bedatouyasociados.com.ar

Los períodos de incubación son variados, van de 2-14 días desde la presencia del agente estresante. Los animales afectados por lo general mueren (Figura 5) en los primeros 25 días, o bien, pueden recuperarse en una semana o desarrollar un proceso crónico (Radostits y col., 2002; Diéguez y col., 2007; Berra y Osacar, 2007).

La morbilidad fluctúa del 5% al 40%, mientras que la mortalidad varía del 5% al 20%. La sintomatología varía dependiendo de la gravedad de la enfermedad, probablemente debido a diferentes virus que pueden estar involucrados y a las condiciones de manejo. Una vez que la *Mannheimia hemolítica* coloniza al pulmón, los procesos se aceleran, los signos clínicos se exacerban y los casos de mortalidad aumentan (Radostits y col., 2002; Diéguez y col., 2007; Berra y Osacar, 2007).



Figura 5: Caso grave de Enfermedad Respiratoria Bovina. Fuente: www.jairoserrano.com / salesganasal.com

2.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico en general se basa en los antecedentes anamnésicos obtenidos de la información sobre manejo, alimentación, historia de vacunaciones, tratamientos, edad al comienzo de los síntomas, época del año, número de animales afectados, duración de la enfermedad, transporte e introducción de animales nuevos al rodeo. El medio ambiente y condiciones atmosféricas, son a menudo factores de fundamental importancia en la aparición de afecciones respiratorias, por lo tanto, siempre se debería tener en cuenta en la anamnesis del caso (Radostits y col., 2002).

Son de relevancia los datos clínicos de disnea, hipertermia, inapetencia, depresión, tos y secreciones nasales. Así como, las pruebas analíticas de frotis y examen citológico de secreciones y exudados, o en el caso de necropsia, muestras pulmonares para aislamiento de microorganismos (Radostits y col., 2002; Oldéon, 2012; Mang y col., 2015). Por medio de examen hematológico se puede revelar la influencia de la infección bacteriana o viral y su gravedad. Complementariamente, la serología analiza la cinética de anticuerpos (seroconversión) e identifica la circulación del virus en el rodeo. Rutinariamente, se puede determinar seroconversión para los virus Rinotraqueitis Infeccioso Bovino (IBR), Diarrea Viral Bovina (DVB), Parainfluenza Tipo 3 (PI3) y Virus Sincitial Respiratoria Bovina (BRSV) (Radostits y col., 2002; Oldéon, 2012; Mang y col., 2015).

En casos de brotes de ERB de diagnóstico dudoso, la necropsia ayudaría a llegar al diagnóstico. Las lesiones se observan normalmente en la parte anterior y declive de los lóbulos pulmonares, pudiendo observar exudado serofibrinoso (Figura 6) o purulento en bronquiolos (Figura 7), congestión y hepatización lobular. En casos más graves y crónicos; exudado gelatinoso, pleuritis, haces de fibrina, condensación, enfisema y adherencias (Figura 8). En neumonía intersticial, se observa cambio en la coloración del pulmón y engrosamiento duro del tabique interlobular. Dichas diferencias se hacen evidentes en el examen histológico (Radostits y col., 2002; Oldéon, 2012; Mang y col., 2015).

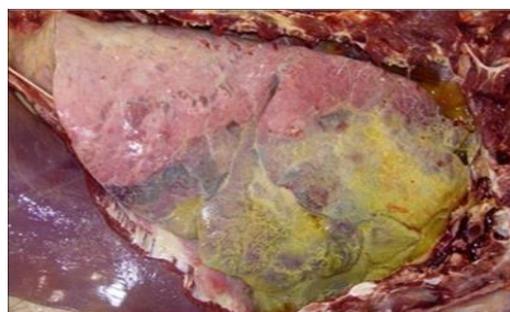


Figura 6: Bronconeumonía Fibrinosa en Enfermedad Respiratoria Bovina. Fuente: López Mayagoitia, 2011.

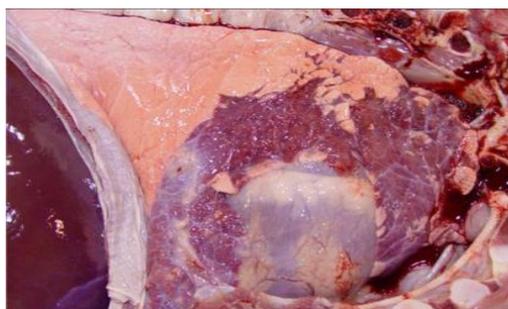


Figura 7: Bronconeumonía Supurativa en Enfermedad Respiratoria Bovina.
Fuente: López Mayagoitia 2011.



Figura 8: Adherencia pleural, secuela de la Enfermedad Respiratoria Bovina.
Fuente: López Mayagoitia 2011.

También es importante llevar registros del brote y obtener datos que permitan analizar la evolución del mismo y la eficacia de los tratamientos realizados. Esta información posibilitará plantear en forma racional estrategias para el control de la enfermedad. Los datos más relevantes a obtener es la fecha de inicio, lapso entre la aparición de caso e ingreso del animal al lugar, origen del lote, peso y ganancia diaria promedio, total de afectados (tratados), muertos y vacunaciones previas. Se puede realizar diagnóstico por imagen a partir de radiologías y ecografías torácica (Radostits y col., 2002; Mang y col., 2015).

2.1.6 Tratamiento y prevención

A pesar de los avances en la quimioterapia, la vacunación, el manejo de los animales y que no hay medicamentos antivirales registrados para el ganado, los antimicrobianos siguen siendo uno de los elementos claves en el tratamiento y control de la ERB, debido al papel central que cumplen los agentes microbianos en el desarrollo y la gravedad de la patología pulmonar (Sgoifo y col., 2010; Forbes y col., 2011).

En caso de constatare la presencia de infecciones microbianas deberá realizarse el aislamiento del o de los animal/es afectado/s y debería implementarse como terapéutica la administración de antimicrobianos. El objetivo de su administración en estas circunstancias, es reducir las poblaciones microbianas a nivel pulmonar

previniendo generar cambios clínicos y patológicos, así como prevenir y disminuir la transmisión de la enfermedad (Sgoiffo y col., 2010; Forbes y col., 2011).

El uso de antimicrobianos en ERB normalmente se clasifican como tratamiento terapéutico o preventivo. Se definen como: a) Terapéutico: Tratamientos individuales de bovinos clínicamente enfermos. b) Preventivo: Tratamiento simultáneo de la población susceptible, con el fin de ayudar a evitar la adquisición de cargas peligrosas de agentes microbianos patógenos. A su vez, el tratamiento preventivo puede incluirse en una categoría denominada como tratamiento profiláctico, el cual se trata a grupos enteros de ganados aparentemente sanos que están en alto riesgo de padecer la ERB o también llamado metafiláctico. Éste sería cuando el número de casos de ERB dentro de un grupo, alcanza un umbral. El resto de los animales que están en contacto son tratados de forma simultánea con el fin de limitar la propagación y el impacto de la ERB (Sgoiffo y col., 2010; Forbes y col., 2011).

De los antimicrobianos comúnmente empleados para ERB, podemos hacer referencia a la Enrofloxacin, Ceftiofur, Florfenicol, Oxitetraciclina y Tilmicosina. (Radostits y col., 2002; Balbi, 2016). Nuevos medicamentos con principios activos similares pero combinados con antiinflamatorios no esteroideos y broncodilatadores, brindan una ventaja con relación a la reducción de síntomas clínicos y potenciación de la acción antimicrobiana (Radostits y col., 2002).

2.2 Antimicrobianos Macrólidos

Son componentes químicos naturales o semi-sintéticos que impiden el desarrollo o favorecen la muerte microbiana (Agrovet Markel Animal Health), que se caracterizan por presentar un anillo de lactona macrocíclico formado por 12 a 16 átomos como núcleo de su estructura química, al que se le unen diversos desoxiazúcares (Mutak, 2007; Lucas y col., 2007; Cobos-Triguero y col., 2009).

La familia de los antimicrobianos macrólidos fueron descubiertos en 1942 por Gardner y Chain, quienes aislaron de fuentes naturales el primer compuesto del grupo, la Pricomicina. Diez años más tarde, en 1952, Mc Guire y colaboradores, lograron obtener la Eritromicina a partir de los productos metabólicos de la cepa *Streptomyces Erytreus*, obtenida de una muestra de suelo del archipiélago Filipino (Almaraz y col., 1995; Mutak, 2007; Lucas y col., 2007).

Todos los miembros de la familia, comparten el mismo mecanismo de acción a nivel intracelular, se unen al sitio 50S ribosómico microbiano inhibiendo la síntesis proteica (González-Piñera y col., 1998; Seija y Vignoli, 2008). Pueden actuar como antimicrobianos de acción bacteriostática o bactericida. Demostrando actividad frente a cocos aerobios Gram positivos, pero poco utilizado contra Gram negativos, aerobios y anaerobios. Su concentración plasmática es relativamente menor en

comparación a las concentraciones alcanzadas a nivel tisular (González-Piñera y col., 1998; Lucas y col., 2007).

Dentro de la familia se clasifican de acuerdo a su origen (natural y semi sintético) y a la cantidad de átomos que componen la molécula. De acuerdo a las dos clasificaciones mencionadas, se los agrupa de la siguiente manera: macrólidos de 14 átomos naturales -Eritromicina, Oleandomicina- y semi-sintéticos -Roxitromicina, Diritromicina, Fluritromicina y Claritromicina-, macrólidos de 15 átomos semi-sintéticos -Azitromicina, Gamitromicina, Tulatromicina- y macrólidos de 16 átomos naturales -Josamicina, Espiramicina, Kitasamicina, Tilosina, Midecamicina- y semi-sintéticos -Rokitamicina, Miocamicina y Tilmicosina- (Giner y col., 1995; Seija y Vignoli, 2008; Lucas y col., 2007; Cobos-Trigueros y col., 2009).

Diferentes mecanismos de resistencia adquirida, se han identificado para los macrólidos, destacándose principalmente los cambios estructurales a nivel del sitio de unión del macrólido al ribosoma (metilación del ARNr, mutación del ARNr 23S y mutación de las proteínas). Otros mecanismos descritos, es la existencia de proteínas de eflujo (expulsión activa) y la presencia de enzimas que inactivan la molécula (esterasas, fosfotransferasas), (Almaraz y col., 1995; González-Piñera y col., 1998; Lucas y col., 2007; Cobos-Triguero y col., 2009; Huang y col., 2014; Nilsson y col., 2014).

La subclase de las azálicas son macrólidos semi-sintéticos de 15 átomos, que se caracterizan por tener menor incidencia de reacciones adversas, mayor biodisponibilidad, prolongada vida media y poseer nitrógeno básico en el anillo macrocíclico. Tienen actividad antimicrobiana frente a patógenos Gram positivos y Gram negativos, así como patógenos atípicos del sistema respiratorio (Lucas y col., 2007). La aplicación de este novedoso grupo de antimicrobianos, presenta algunas ventajas comparativas frente a uno de los principales representantes de la familia, la Eritromicina. La Gamitromicina se caracteriza por presentar como ventaja frente a otros miembros de la familia, una prolongada vida media, elevadas concentraciones tisulares en el sitio de la infección microbiana y una mayor estabilidad para actuar en medio ácido, lo que hace posible una menor frecuencia de dosificaciones en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio (Giguère y Tessman, 2009; Dawson y Bowman, 2010; Giguère y col., 2011).

3. Objetivo general

Describir la Gamitromicina como nueva alternativa terapéutica antimicrobiana para el tratamiento y control de la Enfermedad Respiratoria Bovina.

4. Utilización de la Gamitromicina en el tratamiento ERB.

4.1 Origen, estructura química, posología y comercialización de la Gamitromicina

Gamitromicina es un macrólido semi-sintético de la sub-clase 7a-azólida (Sgoifo y col., 2010), que surge como una alternativa para el tratamiento y control de la ERB. A partir del 2008, se inicia su comercialización en Francia, extendiéndose en la actualidad a 27 países, incluyendo Canadá (2010), Estados Unidos (2011) y México (2013). En Uruguay se encuentra disponible desde el año 2014.

La Gamitromicina se la indica en el tratamiento y la prevención de la enfermedad respiratoria bovina causada por *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis*. Estructuralmente, se caracteriza por ser un macrólido dibásico de 15 átomos de carbono (Figura 9) y dos átomos de nitrógeno básicos, destacándose un nitrógeno alcalizado en la posición 7a del anillo de las lactonas, el cual le otorga estabilidad en medio ácido e incrementa su biodisponibilidad (Laboratorio Merial (a); Dawson y Bowman, 2010; Forbes y col., 2011; Giguère y col., 2011; Dedonder y col., 2015).

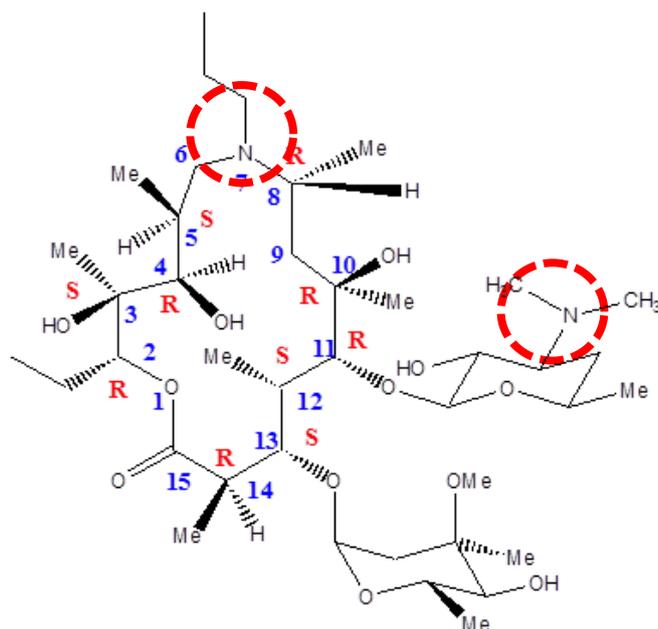


Figura 9: Estructura química de la Gamitromicina, con dos nitrógenos básicos incluyendo un nitrógeno alcalizado en la posición 7a del anillo de las lactonas. Fuente: http://www.zactran.com/pdfs/ZACTRAN_Technical_Manual.pdf.

La Gamitromicina se comercializa en frascos multidosis, en viales de vidrio de 50, 100, 250 y 500 ml, y viales de polietileno de 100, 250 o 500 ml, como solución estéril incolora a amarilla pálida, pronta para ser administrada por vía subcutánea, a dosis

única de 1ml por cada 25 kg de peso vivo (6mg/kg; 15%; Zactran®; Laboratorio Merial; Francia). Su composición cuantitativa por mililitro de solución es de 150 mg de Gamitromicina como base libre, 1mg de monotioglicerol, 40 mg de ácido succínico y glicerol formol como vehículo (Laboratorio Merial (c), Forbes y col., 2011).

4.2 Farmacodinamia

La Gamitromicina inhibe la síntesis proteica, mediante la unión reversible a la subunidad ribosómica 50S microbiana. Esto provoca un bloqueo en las reacciones de transpeptidación y translocación, impidiendo el alargamiento de la cadena peptídica (Forbes y col., 2011; Giguére y col., 2011; Dedonder y col., 2015).

La Gamitromicina presenta la capacidad de concentrarse preferentemente a nivel de los leucocitos polimorfos nucleares y macrófagos, lo cual lleva a una mayor exposición de algunos patógenos microbianos al fármaco y otorgándole acción bactericida. La Gamitromicina al ser una base débil se concentra dentro de los compartimentos intracelulares ácidos, como lisosomas y fagosomas, actuando los macrófagos como transporte de la droga al sitio de infección en el pulmón, ejerciendo su acción sobre la población microbiana conforme son fagocitados o liberado el fármaco al fluido de revestimiento epitelial pulmonar extracelular (Figura 10), (Sgoifo y col., 2010; Giguére y col., 2011).

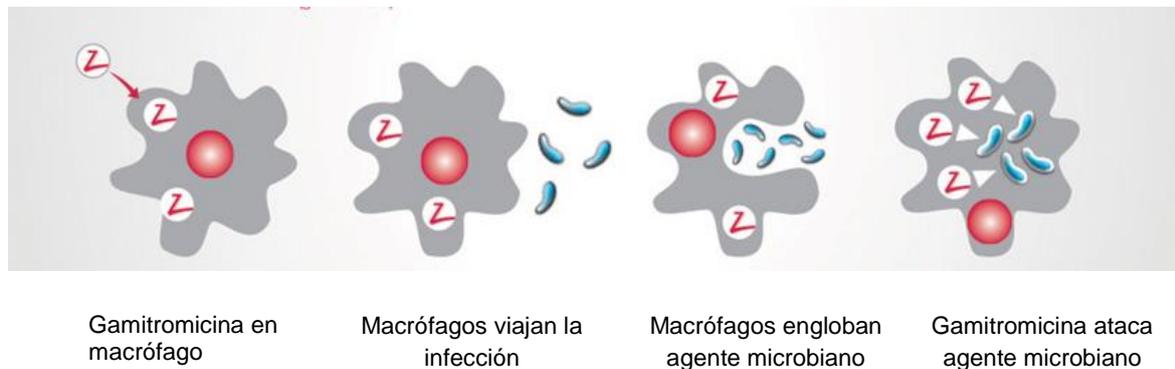


Figura 10: Transporte de la Gamitromicina en macrófagos al sitio de infección. Representación del modo como actúa la Gamitromicina luego de que el agente antimicrobiano fuera fagocitado por el macrófago. Fuente: http://www.zactran.com/pdfs/ZACTRAN_Technical_Manual.pdf.

4.3 Farmacocinética

Posterior a la administración de Gamitromicina por vía subcutánea, la absorción se completa en menos de una 1 hora, reportándose una biodisponibilidad en el orden del 99%, alcanzando concentraciones a nivel tisular superiores a las cuantificadas a nivel sérico a diferentes tiempos posteriores a su administración (Tabla 1) (Seija y Vignoli, 2008; Huang y col., 2010; Forbes y col., 2011; Giguere y col., 2011). La tasa de eliminación sistémica para el fármaco activo es reportada en el orden de los 712 mL/hora/kg (Tabla 1). Siendo la principal vía de eliminación del fármaco activo sin metabolizar, la excreción biliar (Seija y Vignoli, 2008; Forbes y col., 2011; Giguere y col., 2011).

Tabla 1: Variables farmacocinéticas en tejido pulmonar, plasma, fluido de revestimiento epitelial pulmonar (PELF), células del lavado bronquialveolar (BAL) después de la administración subcutánea de Gamitromicina (6 mg/kg, Zactran®, Laboratorio Merial, Francia) en 30 terneros Aberdeen Angus sanos. Fuente: Giguères y col., 2011.

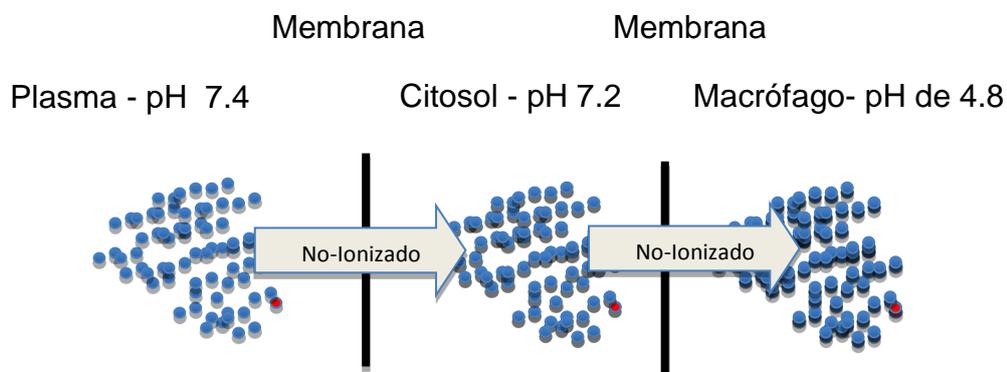
| Parámetro Farmacocinético | Plasma | PELF | BAL | Pulmón |
|--|---------------|-------------|------------|---------------|
| Kel (h^{-1}) | 0,0112 | 0,0137 | 0,0055 | 0,0074 |
| t1/2 (h) | 62,0 | 50,6 | 125,0 | 93,0 |
| Tmax (h) | 1 | 24 | 24 | 12 |
| Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$ or $\mu\text{g}/\text{g}$) | 0,43 | 4,6 | 17,8 | 27,8 |
| AUC0-t ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ or $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$) | 7,82 | 334,0 | 3,0 | 2,15 |
| AUC0- ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ or $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$) | 7,95 | 348,0 | 3,54 | 2,23 |
| AUC%extrap (%) | 1,75 | 3,94 | 13,5 | 3,65 |
| MRT (h) | 43,1 | 71,1 | 117,0 | 68,6 |

Kel= constante de eliminación. t1/2= vida media terminal. Tmax= Tiempo para alcanzar la concentración máxima. Cmax= concentración máxima. AUC0-t = el AUC [Área bajo la curva] desde el tiempo 0 hasta el último punto de tiempo cuantificable. AUC 0- ∞ = AUC extrapolada hasta el infinito. AUC%extrap= Porcentaje de AUC 0- ∞ que se extrapola más allá del último punto cuantificable. MRT= Tiempo medio de residencia en horas.

La Gamitromicina en plasma se encuentra en un alto porcentaje en forma libre (74%) y es capaz de distribuirse hacia los tejidos. Dada las características de ser una molécula básica ($pka= 9,78$) y altamente lipofílica (Log P: 4,69), logra difundir hacia ambientes ácidos a través de la membrana en forma no ionizada, tal como son las vías respiratorias en procesos infecciosos o el medio interno de leucocitos

polimorfo nucleares (PMN) y macrófagos (Figura 11) (Laboratorio Merial (b); Villarino y Jiménez, 2013). Dentro de las células inmunitarias (medio ácido) la Gamitromicina pasa de la forma no ionizada a ionizada (fenómeno de trampa iónica), lo cual determina el atrapamiento de los iones, permaneciendo en el sitio de infección en forma ionizada, lo cual dificulta su capacidad de difundir a través de las membranas lipídicas, quedando retenida y alcanzando mayores concentraciones a las encontradas a nivel plasmático (mayor concentración total, donde haya mayor fracción ionizada) (Figura 11).

Los macrófagos por mecanismos quimiostáticos, migran al sitio de infección (por ejemplo tejido pulmonar afectado) (Figura 10), vehiculizando dentro de la célula la Gamitromicina (Villarino y Jimenez, 2013), la cual actúa luego de que las células inmunitarias fagocitan a los agentes microbianos o al liberar el fármaco en el fluido de revestimiento epitelial pulmonar por muerte celular. A medida que se incrementa la lisis celular de los leucocitos en el sitio infeccioso, la concentración de Gamitromicina se incrementa, alcanzando concentraciones terapéuticas posteriores a su administración por un período prolongado de tiempo (Seija y Vignoli, 2008; Forbes y col., 2011; Giguere y col., 2011).



Neutro 1: ionizado 240 Neutro 1: ionizado 380 Neutro 1: ionizado 95000

(Para un pKa de 9.78 - 8.88)

Figura 11: Esquema del fenómeno de protonación que determina una acumulación de los niveles de concentración para la Gamitromicina en el macrófago. Fuente: Cortesía Laboratorio Merial.

4.4 Disposición de la Gamitromicina en el plasma, líquido del revestimiento epitelial pulmonar, las células bronquialveolar y el tejido pulmonar en el ganado

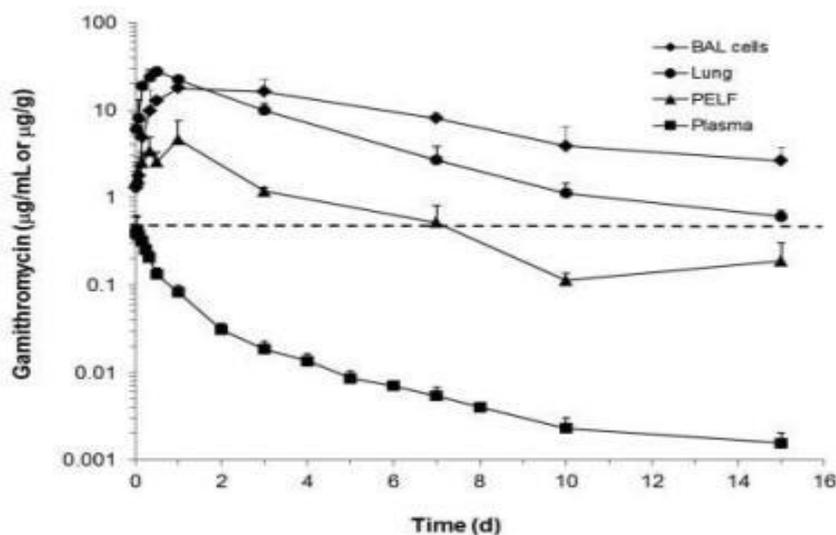
Con la adición de dos moléculas de nitrógeno permitió incrementar la distribución hacia los tejidos. Determinando un amplio volumen de distribución, mayor persistencia a nivel tisular, con mayor estabilidad ácida y una lenta velocidad de eliminación (Westphal, 2000), en comparación con otros antimicrobianos de la familia de los macrólidos (Huang y col., 2010). Estas son características relevantes en la elección del antimicrobiano en la terapéutica y/o control de la ERB, más aún si se considera que la Gamitromicina, afecta al patógeno en el sitio primario de la infección, como es el tejido pulmonar (Giguère y Tessman, 2009).

La concentración plasmática de la Gamitromicina y su eficacia en el tratamiento de la ERB, se corresponden con mayores concentraciones en el sitio de infección que las alcanzadas a nivel plasmático (Figura 11). En un experimento al que se le administró Gamitromicina (6 mg/kg, vía subcutánea, Zactran®, Laboratorio Merial, Francia) a 30 terneros Aberdeen Angus de 7 a 8 meses de edad, donde se determinó la disposición de la Gamitromicina en relación al plasma, el fluido del revestimiento epitelial pulmonar (PELF), las células del lavado bronquialveolar (BAL), y a la homogeneización del tejido pulmonar (Giguère y Tessman, 2009; Giguère y col., 2011), se observó que el tiempo en alcanzar la concentración máxima fue de 1 hora posterior a su administración en plasma, de 12 horas para el tejido pulmonar y de 24 horas para las células del lavado bronquialveolar (BAL) y fluido del revestimiento epitelial pulmonar (PELF) (Tabla1), (Giguère y col., 2011). La concentración máxima lograda de Gamitromicina fue de 27,8 µg/g, 17,8 µg/ml, 4,61 µg/ml, y 0,433 µg/ml para el tejido del pulmón, células del lavado bronquialveolar (BAL), fluido (PELF) y plasma, respectivamente (Tabla 1). Siendo la vida media de eliminación de 125 horas en las células del lavado bronquialveolar (BAL), de 93 horas para el tejido pulmonar, 62 horas para el plasma y por último 50,6 horas para el fluido del revestimiento epitelial pulmonar (PELF) (Figura 12 y Tabla 1) (Giguère y col., 2011).

La relación de concentración de Gamitromicina a las 8 horas de administrado entre el tejido pulmonar/plasma fue significativamente mayor que la del fluido del revestimiento epitelial pulmonar (PELF)/plasma ($P < 0.001$) y células del lavado bronquialveolar (BAL)/plasma ($P < 0.001$). Entre los 7 y 15 días posteriores a la administración, la relación de concentración de células del lavado bronquialveolar (BAL)/plasma fue superior ($P < 0,001$), seguida por la concentración alcanzada en el tejido pulmonar/plasma y el fluido del revestimiento epitelial pulmonar (PELF)/plasma ($P < 0,001$). La relación de concentración en el fluido del revestimiento epitelial pulmonar (PELF)/plasma fue significativamente menor ($P < 0.05$) que los valores de células del lavado bronquialveolar (BAL)/plasma y tejido

pulmonar/plasma a diferentes tiempos posterior a su administración (Giguére y col., 2011).

La Gamitromicina presenta valores de concentración mínima inhibitoria (CIM₉₀) de 0,5; 1,0 y 1,0 mg/ml para *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*, respectivamente (CVMP, 2008). Valores considerados superiores a las concentraciones obtenidas en plasma para Gamitromicina. Sin embargo, una dosis subcutánea de Gamitromicina (6 mg / kg de peso vivo), reportó concentraciones mayores a la concentración mínima inhibitoria (CIM₉₀), 30 minutos luego de su administración para estos patógenos en tejido pulmonar, células del lavado bronquialveolar y fluido de revestimiento epitelial pulmonar. Estas concentraciones se mantuvieron durante los tres días posteriores a su administración en el fluido de revestimiento epitelial pulmonar, y hasta el décimo día en tejido pulmonar y quinceavo día en las células del lavado bronquialveolar (Laboratorio Merial (a); Giguére y col., 2011).



0

Figura 12: Concentraciones de Gamitromicina (µg/mL; µg/g) en plasma, células del lavado bronquialveolar (BAL), y fluido del revestimiento epitelial pulmonar (PELF) y tejido pulmonar de terneros sanos (n=30), tras una dosis única de Gamitromicina (6 mg/kg, subcutánea, 15%, Zactran®). La línea de puntos representa la concentración mínima inhibitoria (CIM₉₀) para *Mannheimia haemolytica* (0,5 µg/mL). Tomada de Giguéres y col., 2011.

Con los resultados obtenidos, se demostró que la Gamitromicina exhibe concentraciones terapéuticas luego de treinta minutos post administración a nivel del tejido pulmonar, fluido de revestimiento epitelial pulmonar (PELF) y las células del lavado bronquialveolar (BAL). Logrando concentraciones en el sitio de infección superiores a la concentración mínima inhibitoria (CIM₉₀ para *Mannheimia*

haemolytica, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni*) durante 7 a 15 días posteriores a su administración, principalmente en células del lavado bronquialveolar (BAL) (Laboratorio Merial (c); Forbes y col., 2011; Giguère y col., 2011; Berghaus y col., 2012).

4.5 Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas pueden modificar el perfil farmacocinético de un fármaco por la acción de otro cuando se lo administra conjuntamente, de aquí la importancia de las interacciones farmacológicas en el campo de la medicina.

La fase oxidativa de la biotransformación de los medicamentos es una función de citocromos hepáticos o intestinales P-450, también llamado sistema oxidasa de función mixta. Los macrólidos pueden inducir su propia biotransformación hepática en nitroalcanos, los que forman un complejo con el citocromo P-450 inhibiendo su actividad catalítica e interactuando con una amplia gama de agentes farmacológicos que emplean la misma vía metabólica (Westphal, 2000; Orellana y Guajardo, 2004).

La administración de otros agentes farmacológicos, que son factibles de ser metabolizados por el mismo sistema enzimático que los macrólidos, pueden actuar de manera competitiva o alterar su biotransformación debido a una inhibición en la conversión o metabolismo, por parte del macrólido a nivel del citocromo P-450 (Nahata, 1996; Edwards, 2011).

Los macrólidos difieren en su capacidad para unirse e inhibir el citocromo P-450. Estas diferencias van desde macrólidos que se unen fuertemente e inhiben marcadamente al citocromo P-450 como es la Eritromicina, a macrólidos como las azálidas (Azitromicina) con una débil asociación con el complejo enzimático citocromo P-450 (Alreja y col., 2012), los cuales no son una potencial causa de interacción clínicamente significativa, con otros fármacos administrados en forma concomitante (Westphal, 2000; Hoepelman y Schneider, 1995; Strandell y col., 2009).

Los macrólidos también inhiben las proteínas transportadoras de drogas, P-glicoproteína (P-gp) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP), pudiendo alterar la distribución, el metabolismo y la eliminación de sustratos de estos transportadores. La inhibición de P-gp y OATP contribuye a las interacciones farmacológicas importantes que no pueden ser explicadas únicamente por la inhibición del citocromo P-450 (Gupta y col., 2001; Edwards, 2011).

La P-glicoproteína (P-gp) se expresa en diversos órganos, como cerebro, riñón, placenta, adrenales, testículos, hígado, intestino y retina. La inhibición de la P-glicoproteína en estos órganos diana provoca la reducción de la salida del fármaco que conduce a una mayor concentración en estos órganos en relación a la

normalidad. Se ha demostrado que la Eritromicina altera la función de los transportadores de fármacos tales como P-glicoproteína, al contrario de la azálida (Azitromicina), que no ha mostrado cambios clínicamente significativos cuando es administrada concomitantemente con otro fármaco (Gupta y col., 2001; Edwards, 2011).

La Gamitromicina pertenece a la sub-clase de las azálidas de 15 átomos carbonos, por lo que podemos pensar que se comporta de manera similar a la Azitromicina sin causar interacciones clínicamente significativas a nivel de proteínas transportadoras de drogas, P-glicoproteína (P-gp) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP), al ser administrada de manera conjunta con otra droga. Al no usar la vía metabólica citocromo P-450, tendría débil o ninguna asociación con la misma sin inhibir su actividad catalítica.

4.6 Espectro de acción

El amplio espectro de actividad antimicrobiana de la Gamitromicina incluye a los patógenos más comúnmente asociados a la ERB: *Mycoplasma bovis* y microorganismos gram negativos tales como *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* e *Histophilus somni* (Laboratorio Merial (b); Cueto y Pascual; Donachie, 2001; Romero y col., 2005; EMA, 2010; Forbes y col., 2011; Giguère y col., 2011; Orion Corporation, 2012).

4.7 Eficacia para prevención de ERB

Cuando un antimicrobiano no ejerce su acción bactericida o bacteriostática en forma rápida y efectiva, existe la posibilidad de que hayan poblaciones microbianas menos susceptibles (Giner y col., 1995; González-Pinera y col., 1998). Por esta razón se ve la necesidad de la evaluación de la eficacia antimicrobiana previa utilización del mismo.

El estudio de campo para la evaluación de la eficacia de la Gamitromicina en el tratamiento preventivo de la Enfermedad Respiratoria Bovina se llevó a cabo en múltiples centros de cría en diferentes países de la Unión Europea. Se formaron dos grupos de manera aleatoria de un total de 575 bovinos de 11 a 97 días de edad, al grupo control se le administró 2,0 ml / 50 kilos de peso vivo de solución salina por vía subcutánea y al grupo prueba se le administró 6 mg / kilo de peso vivo de Gamitromicina por vía subcutánea, considerando el día de administración como el día 0 del ensayo para los centros de cría (CVMP, 2008).

En el inicio del estudio, los animales del ensayo no presentaban signos clínicos de Enfermedad Respiratoria Bovina (ERB) y fueron considerados con alto riesgo de ERB, debido a que compartieron espacio aéreo con otros bovinos donde más del

5% habían presentado signos clínicos de ERB 48 a 72 horas después del primer caso de ERB y en el aislamiento microbiano del brote estaba incluido como mínimo un agente patógeno relacionado a la ERB (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* y/o *Mycoplasma bovis*), demostrado antes de la inclusión de casos de ERB dentro del espacio aéreo (CVMP, 2008; EMA, 2010; Orion Corporation, 2011).

La evaluación de la eficacia fue determinada por el número de fracasos (animales diagnosticados con ERB posterior a los tratamientos) y éxitos (animales no diagnosticados con ERB posterior a los tratamientos) de tratamientos preventivos para la ERB, al día 14 post tratamiento (CVMP, 2008).

La proporción de éxitos del tratamiento preventivo con Gamitromicina fue 82%, significativamente mayor ($p < 0,01$) que en los controles tratados con solución salina, 56% (CVMP, 2008; Orion Corporation, 2011).

En resumen, con más del 50 % de éxito en el tratamiento preventivo, la Gamitromicina demostró ser un antimicrobiano indicado para el control preventivo de ERB (CVMP, 2008).

4.8 Reacciones adversas, toxicidad y seguridad

Los antimicrobianos macrólidos son considerados seguros para su uso clínico y con escasos efectos adversos, aunque pueden presentar ocasionalmente algunas reacciones. Las azálidas se caracterizan por tener menor incidencia de acontecimientos adversos y alta tolerabilidad en comparación con la Eritromicina (Hoepelman y Schneider, 1995; Mutak, 2007).

A nivel de laboratorio, la Gamitromicina no demostró tener toxicidad aguda en conejos, ni evidencia de efectos mutagénicos y carcinogénicos en ensayos in vivo e in vitro sobre ratas y ratones (Hoepelman y Schneider, 1995; Amsden, 1996; Westphal, 2000; CVMP, 2008).

Respecto a la toxicidad y seguridad de la Gamitromicina se dispone de la evaluación de campo realizada en 32 bovinos de 7 meses de edad (año 2003), a los que se dividieron en 4 grupos. En el grupo 1 se le administró 10ml / 50kg peso vivo de solución salina por vía subcutánea, repitiéndose tres veces a los 0, 5, 10 días y a los grupos 2, 3 y 4 se administró Gamitromicina por vía subcutánea a dosis de 6, 18 y 30 mg / kg de peso vivo (1, 3 y 5 veces la dosis recomendada), respectivamente, en el día 0, 5 y 10 (CVMP, 2008).

Todos los animales fueron sometidos a evaluaciones de peso vivo, exámenes físicos (consumo de agua, alimento, comportamiento), examen clínico (frecuencia cardíaca, naturaleza y frecuencia respiratoria, temperatura corporal, tegumento,

hidratación, visión, aspecto clínico general), colecta de sangre y orina antes de la eutanasia y posterior necropsia en el día 15.

Las diferentes variables evaluadas durante el ensayo en los grupos, no presentaron alteraciones clínicamente significativas durante el transcurso del estudio, excepto en el sitio de administración de bovinos tratados con Gamitromicina. La investigación clínica reveló que a los diez minutos post tratamiento, varios animales que recibieron de tres a cinco veces la dosis recomendada de Gamitromicina, presentaron giros de la cabeza, pisoteo del terreno y/o intentaron lamerse el sitio de administración, observándose hinchazón, calor y dolor resolviéndose en el transcurso del ensayo (CVMP, 2008).

En la necropsia, en el examen macroscópico el grupo control no presentó lesiones y los grupos tratados con Gamitromicina no presentaron lesiones clínicamente significativas. Al final del estudio, sólo se observó un cierto engrosamiento y / o descoloración de la piel en los sitios de administración de Gamitromicina. A nivel microscópico el grupo que recibió la dosis terapéutica de Gamitromicina, revela inflamación granulomatosa y hemorrágica de la piel en el sitio de administración (CVMP, 2008; EMA, 2010; Qiagen, 2015).

Excepto por la inflamación transitoria en el sitio de aplicación, la administración de Gamitromicina a dosis terapéutica recomendada fue tolerada y la sobredosis no provocó efectos perjudiciales severos.

El Comité de Medicamento de Uso Veterinario concluyó que la Gamitromicina administrada a dosis recomendada (6 mg/kg de peso vivo) demostró reacciones inflamatorias en el punto de administración hasta en un 46 % de los animales tratados, sin otras reacciones adversas relacionadas a la dosis (CVMP, 2008; EMA, 2010).

4.9 Tiempo de espera

Basándose en estudio de residuo radiomarcado y en estudio definitivo de residuos en bovino y conforme a las características del producto registrado en los Estados Unidos, el tiempo de espera para Uruguay es de 35 días y tiempo de espera establecido por la Unión Europea es de 64 días (CVMP, 2008).

Como no se ha establecido el tiempo de desecho en leche y no se evaluaron los efectos en el ciclo reproductivo y en la gestación, no se debe utilizar Gamitromicina en hembras cuya leche se destina al consumo humano, en vacas en reproducción y en gestación (Laboratorio Merial (a); CVMP, 2008).

5. Principales consideraciones en la utilización de Gamitromicina en la ERB

La Gamitromicina alcanza niveles tisulares capaces de controlar los principales microorganismos implicados en los procesos infecciosos del tracto respiratorio bovino.

Presenta una amplia capacidad de absorción (biodisponibilidad del orden del 99%) y distribución a través de las membranas biológicas, alcanzando concentraciones tisulares mayores en comparación con las concentraciones cuantificadas en el plasma. Las concentraciones a nivel pulmonar se logran a partir de los 30 minutos post-administración y permanecen activas hasta 15 días posteriores al tratamiento.

Desde el punto de vista de la farmacocinética, se destaca la capacidad de la Gamitromicina de penetrar por captación de iones al medio interno de macrófagos y leucocitos, permitiéndole alcanzar concentraciones terapéuticas en el sitio de infección y una mayor exposición del patógeno al fármaco, con acción bactericida contra los principales agentes involucrados en la ERB.

Facilita el tratamiento y control de ERB por ser utilizada a dosis única, con un amplio margen de seguridad y sin efectos adversos severos a dosis superiores (5 veces la dosis recomendada).

La Gamitromicina demostró ser un antimicrobiano indicado para el tratamiento y control preventivo de ERB, reduciendo las pérdidas económicas causadas por el efecto de la ERB, alcanzado un 82 % de éxito en el tratamiento preventivo.

6. Referencias Bibliográficas

1. Agrovvet Market Animal Health. Antibióticos y Antimicrobianos. Disponible en: <http://www.agrovvetmarket.com/investigacion-salud-animal/pdf-download/antibioticos-y-antimicrobianos>. Fecha de consulta: 20 de julio de 2016.
2. Alreja G, Inayatullah S, Goel S, Braden G (2012). Rhabdomyolysis caused by an unusual interaction between azithromycin and simvastatin. *Journal of Cardiovascular Disease Research* 3(4):319. Disponible en: <http://doi.org/10.4103/0975-3583.102720> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
3. Amsden G (1996). Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clinical Therapeutics* 18(1):56-72.
4. Antunez P (2015). Clima, precios y ganado ayudan a los Feedlot. *El País*. Disponible en: <http://www.elpais.com.uy/economia/rurales/clima-precios-ganado-ayudan-feedlot.html>. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
5. Balbi A (2016). Prevención de la neumonía en feedlot. *Veterinaria Argentina* 33(339). Disponible en: <http://www.veterinariargentina.com/revista/2011/12/prevencion-de-las-neumonias-en-feedlots/>. Fecha de consulta: 20 de julio de 2016.
6. Banchemo G, Chalkling D, Mederos A (2016) . Relevamiento de problemas sanitarios y de manejo durante la terminación en bovinos en sistemas de confinamiento en Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)* 52(202):14-13.
7. Berghaus LJ, Giguere S, Sturgill TL, Bade D, Malinski TJ, Huang R (2012). Plasma pharmacokinetics, pulmonary distribution, and in vitro activity of gamithromycin in foals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 35(1):59-66. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2011.01292.x/full>. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
8. Berra G, Osacar G (2007). Complejo de enfermedades respiratorias del bovino, neumonías. *Producir XXI* 15(186):52-55. Disponible en: http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infecciosas/bovinos_en_general/02-neumonias.pdf. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
9. Casella A (2005). Neumonía, enfermedad respiratoria bovina (ERB). *Elanco Animal Health*. Disponible en: http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infecciosas/bovinos_en_general/84-sanidad.pdf. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.

10. Castell JV (2010). Anticuerpos. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Disponible en: http://www.uv.es/jcastell/2_Anticuerpos.pdf Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
11. Cobos-Trigueros N, Ateka O, Pitart C, Vila J (2009). Macrólidos y cetólidos. Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica 27(7):412–418. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.06.002> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
12. Cueto López M. Pascual Hernández A. Pasteurella multocida. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/pmultocida.pdf>. Fecha de consulta: 20 de julio de 2016.
13. CVMP (2008). Scientific Discussion 1. Summary of the Dossier, 1–19 Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000129/WC500068716.pdf. Fecha de consulta: 30/09/2016
14. Dawson CR, Bowman, LM (2010). Topical treatment of prevention of ocular infection. United States Patent N°US 7,749, 970 B2. Disponible en: <http://patentimages.storage.googleapis.com/pages/US7749970-10.png>. Fecha de consulta: 20 de julio dex2016
15. Dedonder KD, Apley MD, Li M, Gehring R, Harhay DM, Lubbers BV y Tessman RK (2015). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of gamithromycin in pulmonary epithelial lining fluid in naturally occurring bovine respiratory disease in multisource commingled feedlot cattle. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Disponible en: <http://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1354&context=hruskareports>. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
16. Diéguez Casalta FJ, Sanjuán ML, Vilar MJ, Yus E (2007). Enfermedad Respiratoria Bovina en cebaderos de terneros. Ganadería 46:16-20. Disponible en: http://www.magrama.gob.es/ministerio/pags/Biblioteca/Revistas/pdf_Ganad%2FGanad_2007_46_16_20.pdf. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
17. Diéguez Casalta J, Sanjuán Hernán-Pérez ML, Yus Respaldiza E (2003) Infecciones respiratorias bovinas: etiología, epidemiología y cuadro clínico, 1-5. Disponible en: http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infecciosas/bovinos_en_general/85-infecciones_respiratorias_bovinas.pdf. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.

18. Donachie W (2001). Pasteurellosis ovina. PR Pequeños animales 2(2):36-44. Disponible en: http://www.academia.edu/12688845/Sitio_Argentino_de_Producci%C3%B3n_Animal. Fecha de consulta: 20 de julio de 2016.
19. Edwards G (2011). Drug Interactions in Infectious Diseases. Interactions. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/978-1-61779-213-7> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
20. EMA (2010). Annex I, Summary of product characteristics , 1–6. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000129/WC500068719.pdf. Fecha de consulta: 30/09/2016.
21. Ferrés A (2004). El Feedlot es una oportunidad. Congreso de producción y comercialización de carne, 3. Montevideo, Uruguay, p 1-16. Disponible en: <http://www.delcampoalplato.org/documentos/2004presentacion06.pdf>. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
22. Forbes AB, Ramage C, Sales J, Baggott D, Donachie W (2011). Determination of the duration of antibacterial efficacy following administration of gamithromycin using a bovine Mannheimia haemolytica challenge model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 55(2):831–835. Disponible en: <http://doi.org/10.1128/AAC.00552-10> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
23. Giner Almaraz S, Canos Cabedo M, Rodilla Calvelo F, Ferrer Gomez C (1995). Nuevos Macrolidos. Superan a Eritromicina? Farmacia Hospitalaria 19(5): 259–265.
24. Giguère S, Tessman RK (2009). Rational Dosing of Antimicrobial Agents for Bovine Respiratory Disease: The Use of Plasma Versus Tissue Concentrations in Predicting Efficacy. International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine 9(4):342–355.
25. Giguère S, Huang R, Malinski TJ, Dorr PM, Tessman RK, Somerville BA (2011). Disposition of gamithromycin in plasma, pulmonary epithelial lining fluid, bronchoalveolar cells, and lung tissue in cattle. American Journal of Veterinary Research 72(3):326–330. Disponible en: <http://doi.org/10.2460/ajvr.72.3.326> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
26. González-Piñera JG, Penié JB, Rodríguez MA (1998). Macrólidos, 8(1):71–74.

27. Gupta S, Banfield C, Kantesaria B, Marino M, Clement R, Affrime M, Batra V (2001). Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when coadministered with azithromycin: A randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics* 23(3):451–466. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80049-7](http://doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80049-7) Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
28. Hoepelman IM, Schneider MME (1995). Agents Azithromycin : the first of the tissue-selective azalides, *International Journal of Antimicrobial Agents* 5:145-167.
29. Huang J, Li Y, Shang K, Kashif J, Qian X, Wang L (2014). Efflux pump, methylation and mutations in the 23s rRNA genes contributing to the development of macrolide resistance in *Streptococcus suis* isolated from infected human and swine in china. *Pakistan Veterinay Journal* 34(1):82-86. Disponible en: http://www.pvj.com.pk/pdf-files/34_1/82-86.pdf. Fecha de consulta 21 de julio de 2016.
30. Huang R, Letendre LT, Banav N, Fischer J, Somerville B. (2010). Pharmacokinetics of gamithromycin in cattle with comparison of plasma and lung tissue concentrations and plasma antibacterial activity. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 33(3):227–237. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01125.x> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
31. Kurcubic VS, Dokovic RD, Ilic ZZ, Stojkovic JS, Petrovic MP, Caro-Petrovic V (2014). Modern Approach to the Enigma of Bovine Respiratory Disease Complex : A Review. *Pakistan Veterinary Journal* 34(1):11–17.
32. Laboratorio Merial (a). Datos importantes acerca del Zactran. Disponible en: <http://www.animart.com/pdf/Zactran%20Spanish.pdf>. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
33. Laboratorio Merial (b). Gamitromicina: Antibiótico de la clase de los macrólidos semisintéticos en solución inyectable. Disponible en: <http://www.merial.es/SiteCollectionDocuments/zactran.pdf>. Fecha de consulta: 20 de julio de 2016.
34. Laboratorio Merial (c). Technical Manual Zactran. Disponible en: <http://us.merial.com/producers/products/zactran/resources/documents/zactran%20technical%20manual.pdf>. Fecha de consulta: 20 de julio de 2016.
35. López Mayagoitia A (2011). Patología del sistema respiratorio para Veterinarios de campo. *Revista Producción Animal* 26(268): 59-70.

- Disponible en: http://axonveterinaria.net/web_axoncomunicacion/criaysalud/42/cys_42_Patologia_sistema_respiratorio.pdf. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
36. Lopez Mayagoitia A, Martínez Burnes J (2010). Mecanismos de Defensa del Aparato Respiratorio y Alteraciones de Cavidad Nasal, Senos Paranasales, Bolsas Gutturales y Tráquea. Disponible en: <http://people.upei.ca/lopez/castellano/tamaulipas/respiratorio/1-Introduccion.pdf>. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
37. Lucas MF, Mestorino N, Errecalde JO (2007). Macrólidos : novedades de un clásico grupo de antimicrobianos macrolides : news about a classic group of antimicrobials. *Analecta Veterinaria* 27(1):36–45.
38. Mang AV, Buczinski S, Booker CW, Timsit E (2015). Evaluation of a computer-aided lung auscultation system for diagnosis of bovine respiratory disease in feedlot cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29(4):1112–1116. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/jvim.12657> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
39. Mendoza A (2007). El corral como alternativa para la recría del tambo. Curso de educación continua “Engorde a corral–feedlot”. Facultad de Veterinaria. pp, 40-53. Disponible en: <http://www.fvet.edu.uy/sites/default/files//bovinos/Lectura%20Recr%C3%ADa%20a%20corral%20en%20tambo%20Mendoza%20bovinos%20OPA.pdf>. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
40. Meny H (2016). Enfermedad Respiratoria de los bovinos jóvenes. *Portallechero.com*. Disponible en: <http://www.portallechero.com/innovaportal/v/1101/1/innova.front/enfermedad-respiratoria-de-los-bovinos-jovenes.html>. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
41. MGAP (2013). Anuario Estadístico Agropecuario. Disponible en: http://www.mgap.gub.uy/Dieaanterior/Anuario2013/DIEA_Anuario_2013.pdf. Fecha de consulta: 11 de agosto de 2016.
42. Mutak S (2007). Azalides from azithromycin to new azalide derivatives. *The Journal of Antibiotics* 60(2):85–122. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/ja.2007.10> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
43. Nahata M (1996). Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 37 (Suppl C):133–142.

Disponible en: http://doi.org/10.1093/jac/37.suppl_C.133 Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.

44. Nilsson AC, Jensen JS, Björkman P, Persson K (2014). Development of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*-infected Swedish patients treated with macrolides. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 46(4):315–319. Disponible en: <http://doi.org/10.3109/00365548.2013.866268> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
45. Oldeón A (2012). Guía para el diagnóstico de las enfermedades respiratorias de los bovinos 1-5. Disponible en: http://www.produccionanimal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/enfermedades_en_feedlot/18-enfermedades_respiratorias.pdf. Fecha de consulta 20 de julio de 2016.
46. Orellana BM, Guajardo TV (2004). Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. *Revista Medica de Chile* 132(1):85–94. Disponible en: <http://doi.org/10.4067/S0034-98872004000100014> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
47. Orion Corporation (2011). NADA 141-328. Zactran. Freedom of information summary. For the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* in beef and non-lactating dairy cattle. ZACTRAN is also indicated for the control of respiratory disease in beef and non-lactating dairy cattle at high risk of developing BRD associated with *M. haemolytica* and *P. multocida* 1-22. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADrugSummaries/UCM277806.pdf>. Fecha de consulta: 30/09/2016.
48. Orion Corporation (2012). NADA 141-328. Zactran. For the treatment of bovine respiratory disease (BRD) associated with *Mycoplasma bovis* in beef and non-lactating dairy cattle 1-22. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADrugSummaries/UCM307838.pdf>. Fecha de consulta: 30/09/2016.
49. Peyrou J (2014). La intensificación ganadera. *Todo el Campo*. Disponible en: <http://www.todoelcampo.com.uy/espanol/proyectando-el-stock-vacuno-de-2014-15?nid=8929> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
50. Qiagen (2015). What is Tissue-Tek O.C.T., and what is it used for? 44(0):1-5. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

[Summary for the public/veterinary/000129/WC500068714.pdf](#). Fecha de consulta: 30/09/2016. No se de donde sacaste el autor yo le pondría como autor European Medecines Agency

51. Radostits O, Gay C, Blood D, Hinchcliff K (2002). Enfermedades del Aparato Respiratorio. En: Radostits O, Gay C, Blood D, Hinchcliff K. Medicina Veterinaria. 9ª ed. Madrid, McGraw-Hill, pp.497-561.
52. Răducan GG, Acatincăi S, Radu F, Ștef L, Czișter LT, Tripon I, Baul S (2012). The Dynamic of Immunoglobulin IgA and IgM Type Concentration in Milk Colostrum, Scientific Papers: Animal Science & Biotechnologies 45(2):351–354.
53. Rinaldi C (2006). Destete Precoz a Fecha Fija En Campos Naturales. Revista Científica Agropecuaria 10(1):47–51.
54. Romero A, Tavera T, José F, López H, García Á, Güemes S, Herrera E (2005). Histophilus somni (Haemophilus somnus) aislado en casos de problemas del aparato reproductor de ganado lechero . Técnica Pecuaria en México 43(2):185-195.
55. Rossanigo C, Bengolea A, Sager R (2011). Patología Emergente de la Intensificación Bovina en Región semiárida-subhúmeda del centro de Argentina. INTA Información Técnica, N°179; 29 p. Disponible en: http://inta.gob.ar/sites/default/files/script-tmp-inf_tec_n_179_enfermedades_emergentes_rian_ganadero.pdf. Fecha de consulta: 20 de julio 2016.
56. Santana A (2015). Invernada y Engorde a corral. UdelarR. Disponible en: <http://www.fvet.edu.uy/sites/default/files//bovinos/Invernada.%20Engorde%20a%20corral.pdf>. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
57. Seija V, Vignoli R (2008). Principales grupos de Antibióticos. En: Universidad de la Republica. Facultad de Medicina. Temas de Bacteriología Y Virología Médica. Montevideo, FEFMUR, p 631–647. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf>. Fecha de consulta: 20 de julio de 2016.
58. Sgoifo RCA, Vandoni SL, Bonfanti M, Forbes AB (2010). Effects of arrival medication with gamithromycin on bovine respiratory disease in feedlot cattle in Italy. International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine 8(2):87–96.

59. Simeone A (2000). Destete temporario, destete precoz y comportamiento reproductivo en vacas de cría en Uruguay. Estrategias para acortar el anestro posparto en vacas de carne. INIA Serie Técnica, N° 108, p 35-39.
60. Soltésova H, Nagiová V, Tóthová C, Nagy O (2015). Haematological and blood biochemical alterations associated with respiratory disease in calves. *Acta Veterinaria Brno* 84(3):249–256. Disponible en: <http://doi.org/10.2754/avb201584030249>. Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
61. Strandell J, Bate A, Hägg S, Edwards IR (2009). Rhabdomyolysis a result of azithromycin and statins: An unrecognized interaction. *British Journal of Clinical Pharmacology* 68(3):427–434. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03473.x> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
62. Trigo FJ (1987). El complejo respiratorio infeccioso de los bovinos y ovinos. *Ciencia Veterinaria* 4:1-36.
63. Vásquez M, Ayón M, Santillán G, Rosadio R, Cueva S, (2001). Macrófagos alveolares en bovinos sometidos a hipoxia crónica. *Revista de Investigaciones Veterinarias de Perú* 12(1). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/veterinaria/v12_n1/macro_alveo.htm. Fecha de consulta: 20 de julio de 2016.
64. Villarino N, Martín-Jiménez T (2013). Pharmacokinetics of macrolides in foals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 36(1):1–13. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/jvp.12010> Fecha de consulta: 11 de julio de 2016.
65. Westphal JF (2000). Macrolide induced clinically relevant drug interaction with cytochrome P-450 A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *British Journal of Clinical Pharmacology* 50(4):285-295.