

Tulissin 100-

Tulatromicina



**Folleto técnico
para ganado bovino**



Construyendo el futuro
de la salud animal

Virbac

IMPORTANCIA DE LA ERB

La **Enfermedad Respiratoria Bovina (ERB)** es la enfermedad más común y costosa del ganado bovino en todo el mundo.



Entre 650 y 750 millones de €/año en pérdidas por bajas, reducción del índice de conversión y costes de tratamiento



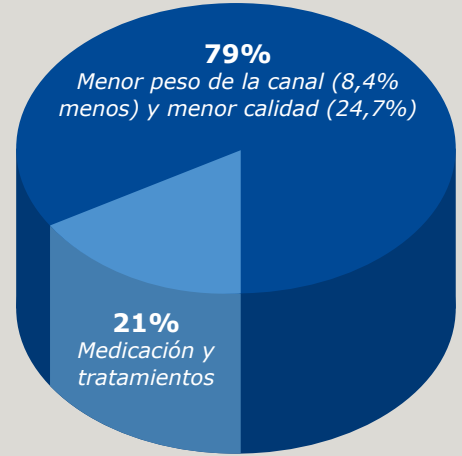
Consecuencias importantes sobre el rendimiento del animal, categoría de la canal y calidad de la carne



75% de morbilidad en cebaderos y 50-70% de todas las muertes en cebaderos

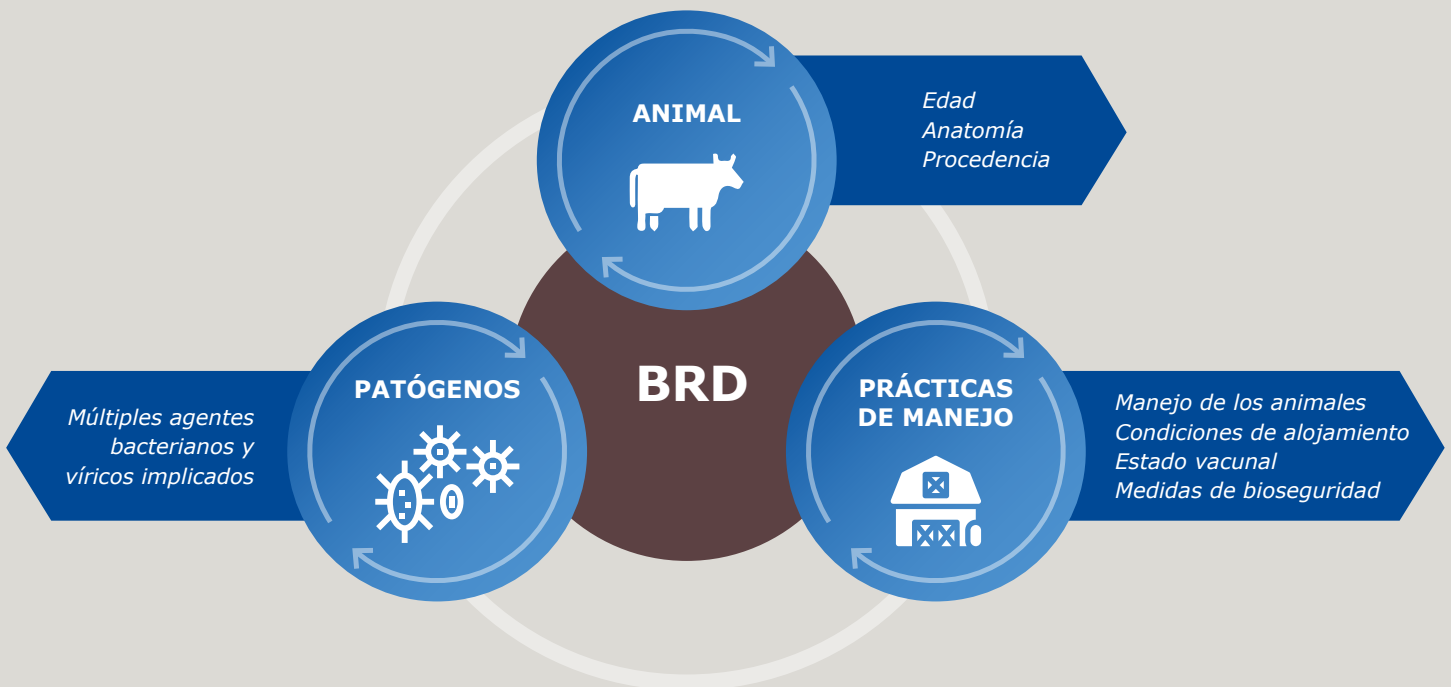
(1) De Chirase y Greene, 2001

PÉRDIDAS ECONÓMICAS POR ERB



(2) De Brooks et al 2009

ERB es una enfermedad multifactorial que implica los siguientes aspectos:



PATÓGENOS BOVINOS

Mannheimia haemolytica	BHV-1
Pasteurella multocida	PI-3V
Histophilus somni	BRSV
Mycoplasma bovis	BVDV

ERB puede clasificarse en 4 grados de gravedad creciente. Este sistema de puntuación puede ayudar a los veterinarios a predecir el pronóstico y aconsejar sobre las mejores decisiones a los productores de bovino.

ÍNDICE CLÍNICO Y PRONÓSTICO DE CASOS CLÍNICOS DE ERB DE LA UNIVERSIDAD DE WISCONSIN

	ÍNDICE			
	1	2	3	4
Tos	Ninguna	Simple inducida	Múltiple inducida o espontánea escasa/ocasional	Múltiple espontánea
Secreción nasal	Ninguna	Poca cantidad de secreción unilateral turbia	Secreción mucosa bilateral, turbia o excesiva	Secreción mucopurulenta bilateral copiosa
Secreción ocular	Ninguna	Pequeña cantidad de secreción ocular	Cantidad moderada de secreción bilateral	Secreción ocular intensa
Posición de la cabeza y orejas	Posición normal	Sacudido de orejas o de cabeza	Ligero descenso unilateral	Ladeo de la cabeza o descenso bilateral
Temperatura rectal (°C)	<38,3	38,3 – 38,8<	38,8 – 39,5<	>39,5

(3) De McGuirk et al, 2008

Enfermedad subclínica	Enfermedad clínica compensada	Enfermedad clínica no compensada	Enfermedad clínica irreversible
Frecuencia respiratoria <45 RPM	FR>60 RPM	FR>60 RPM	Disnea intensa y cianosis
Concentración LDH₁ normal	LDH casi normal	LDH>1,5 mmol/L Apetito reducido	LDH>4 mmol/L
Pronóstico muy favorable	Pronóstico favorable si se aplica tratamiento antibiótico	El pronóstico depende de la rapidez del tratamiento	Pronóstico desfavorable (muerte en 24 horas)

1 - LDH: lactato deshidrogenasa.

(4) De Lekeux, 2007



(1) Se explora individualmente a los terneros alojados en corrales y se les asigna un índice clínico de 0 (normal), 1 (variación o ligeramente anormal), 2 (anormal), y 3 (muy anormal) en lo referente a temperatura, secreción nasal, tos y secreción ocular, y posición de las orejas. Se considera que los terneros con un índice respiratorio total > 5 o con 2 criterios tienen enfermedad respiratoria (McGuirk, 2008). Si hay menos de 20 terneros, se puntúan todos. Para grupos más grandes se evalúa a una muestra representativa de hasta 50 terneros.



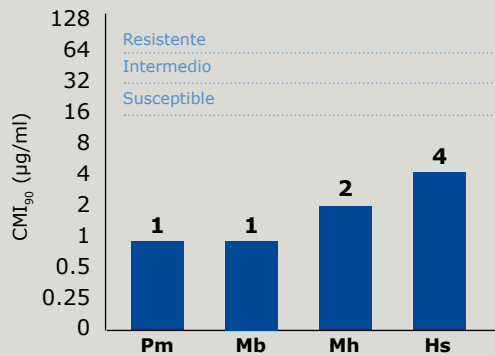
(2) El complejo respiratorio bovino (CRB) puede clasificarse en cuatro grados: Grado 1, enfermedad subclínica; Grado 2, enfermedad clínica compensada; Grado 3, enfermedad clínica no compensada; y Grado 4, enfermedad clínica irreversible, que amenaza la supervivencia del animal. La mayoría de los animales afectados por CRB se clasifican en Grado 3. En estos casos es muy probable que haya lesiones irreversibles en los pulmones.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LA TULATROMICINA

Tulatromicina

Para tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria bovina (ERB) asociada con *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis* sensibles a la tulatromicina.

La mayoría de aislados son sensibles a la tulatromicina de acuerdo con los puntos de corte del CLSI (Clinical and Laboratory Standards).



(5) De Evans (2005)

La tulatromicina es uno de los pocos antibióticos con indicación respiratoria contra *Mycoplasma bovis*

Espectro de eficacia en ERB de una selección de medicamentos comercializados en España de acuerdo con su SPC.

Indicaciones registradas en ERB	<i>Mannheimia haemolytica</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Histophilus somni</i>	<i>Mycoplasma bovis</i>
TULISSIN 100	S	S	S	S
TILDIPIROSINA 180	S	S	S	N
GAMITROMICINA 150	S	S	S	N
TILMICOSINA 300	S	S	N	N
FLORFENICOL 300	S	S	S	N
AMOXCILINA 150	S	S	N	N
OXITETRACICLINA 200	S	S	S	S

i

Tulatromicina

se caracteriza por una rápida absorción desde el punto de inyección, distribución hacia los tejidos y una eliminación lenta, lo que proporciona una acumulación elevada y concentración alta del fármaco en los pulmones.

Los estudios revelan que una sola dosis de tulatromicina es efectiva para el tratamiento de la enfermedad respiratoria y para la prevención de desarrollo de la enfermedad respiratoria en bovinos con riesgo elevado.



Absorción rápida y extensa

- T máx: 0,5h en plasma
- Biodisponibilidad SC: 90%



Amplia distribución (extra e intracelular)

- Volumen de distribución (iv): >10 l/kg
- Concentración en tracto respiratorio: 100 veces más que en el plasma

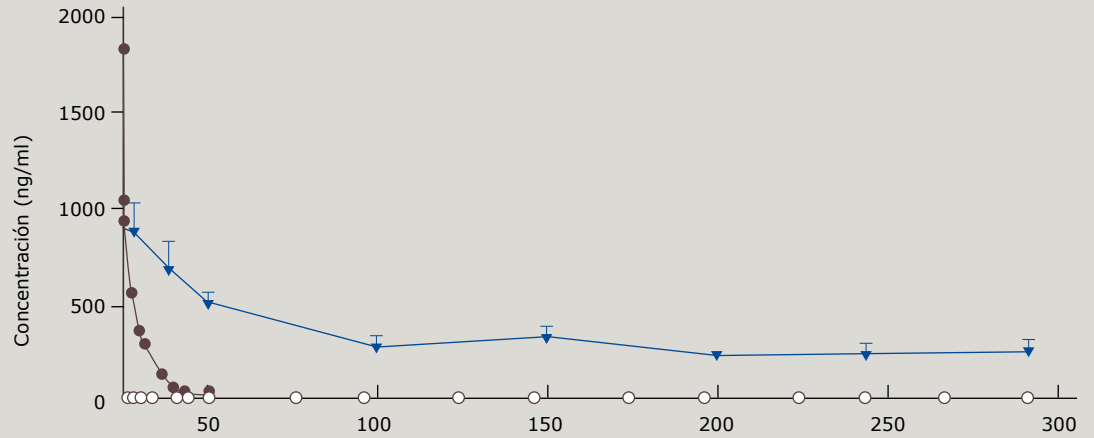


Lenta eliminación

- 2/3 por vía digestiva y 1/3 por vía urinaria
- Semivida de 4 días (plasma) a 11 días (tracto respiratorio)

Concentraciones de Tulatromicina mucho mayores y más persistentes en el tracto respiratorio que en plasma.

(8) Foster et al. (2016)



Además, la tulatromicina muestra efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores interesantes:

(9) Fisher et al. (2013)



El efecto inmunomodulador no altera la respuesta inmunitaria normal



Potencia la acción de los macrófagos ayudando a eliminar las infecciones más rápidamente



Degranulación y apoptosis de los neutrófilos potenciadas



Inhibición de la producción de citoquinas inflamatorias

3

EFICACIA CLÍNICA DE LA TULATROMICINA

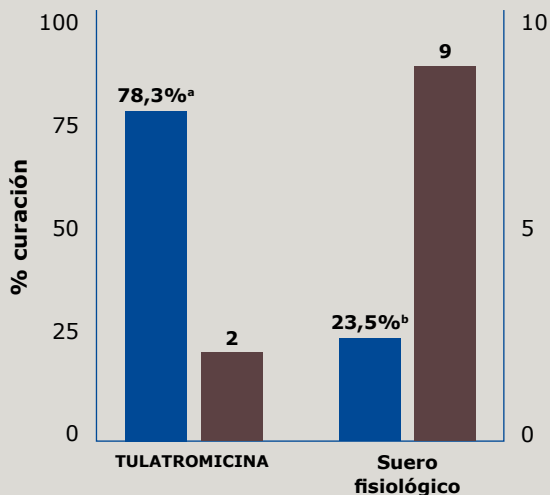
Se han realizado múltiples estudios sobre la eficacia clínica de la tulatromicina frente a ERB.

COMPARACIÓN DE LA TULATROMICINA CON PLACEBO

Posología tulatromicina: una sola dosis de 2,5 mg/kg PC por vía subcutánea.

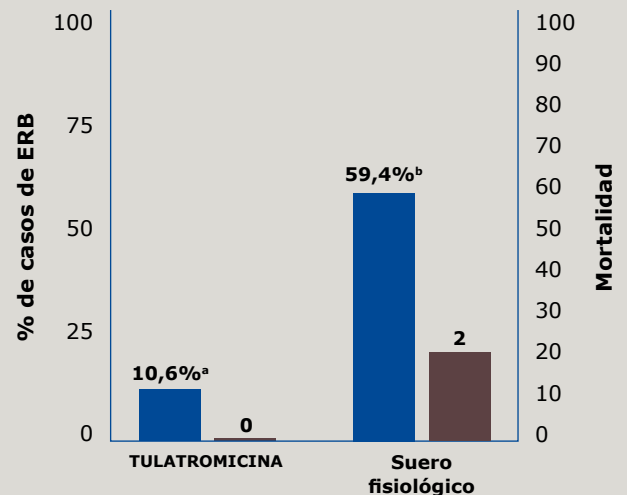
TRATAMIENTO DE ERB ESPONTÁNEA

Número de terneros: 474



USO DE TULATROMICINA EN METAFILAXIS

Número de terneros: 801



a,b: diferencias significativas ($p=0,002$).

(10) FOI, 2005

EFICACIA CLÍNICA DE LA TULATROMICINA

COMPARACIÓN DE LA TULATROMICINA CON OTROS ANTIBIÓTICOS



1- Comparación de la eficacia y relación coste/eficacia de la tilmicosina frente a la tulatromicina como antimicrobiano para metafilaxis en lotes de engorde bovinos con riesgo moderado para ERB.

	Grupo tilmicosina (10mg/kg SC)	Grupo Tulatromicina (2,5 mg/kg SC)	Valor P	Referencia
Nº de animales	2250	2244	<.0001 (estadísticamente significativo)	(11) Van Donkersgoed et al., 2008
Primer tratamiento ERB	14	3		



2- Eficacia comparada de la tulatromicina y tildipirosina en el tratamiento de infección experimental con *Mycoplasma bovis* en terneros.

	Lesiones pulmonares (%)	Comportamiento deprimido (% días)	PC al final del estudio (media en kg)	Mortalidad	Referencia
Tulatromicina	7 ^a	0,9 ^a	67,6 ^a	0,0% ^a	(12) Bartram, 2016
Tildipirosina	12 ^b	4 ^b	65,7 ^b	8,3% ^b	
Suero	23	17,9	62,3	12,0% ^b	
Valor P	p=0,0079	p=0,0486	p=0,0112	p=0,0477	



3- Evaluación de la eficacia terapéutica y seguridad de la tulatromicina en terneros de cría con ERB indiferenciada en tres ensayos de campo:

Curación clínica (%) 60 días después de la implementación del tratamiento

	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3	Referencia
Tulatromicina	78% ^a	Tulatromicina 79,7% ^c	Tulatromicina 72% ^e	(13) Nutsch, 2005
Tilcomisina	34% ^b	Florfenicol 48,7% ^d	Tilcomisina 50,9% ^f	
		Florfenicol	Florfenicol 57,3% ^g	

Valores con superíndices no comunes son distintos ($p < 0,05$).

Se demuestra que la tulatromicina es significativamente más efectiva que el florfenicol o la tilmicosina en el tratamiento de ERB en terneros de cría en condiciones de campo.



4- Eficacia de la tulatromicina frente a enrofloxacino para el tratamiento inicial de ERB en terneros de engorde.

	Éxito terapéutico inicial		Referencia
	Localización 1	Localización 2	
Tulatromicina (2,5 mg/kg SC)	87,9%	80%	(14) Robb et al., 2007
Enrofloxacino (12,5 mg/kg SC)	70,2%	62,5%	
Valor P	p=0,009	p=0,031	

4

USO DE TULATROMICINA EN METAFILAXIS

La tulatromicina es uno de los pocos antibióticos registrados para aplicación en metafilaxis para ERB.

Indicaciones registradas para ERB	Tratamiento	Metafilaxis
TULISSIN 100	S	S
TILDIPIROSINA 180	S	Prevención
GAMITROMICINA 150	S	S
TILMICOSINA 300	S	N
FLORFENICOL 300	S	N
AMOXICILINA 150	S	N
OXITETRACICLINA 200	S	N

CRITERIOS PARA LLEVAR A CABO LA METAFILAXIS

Tanto como sea necesario, lo menos posible”

La metafilaxis es una opción potente reconocida para el control inicial de brotes de ERB. Sin embargo, se trata de una decisión compleja que equilibra los riesgos para la salud y el uso excesivo de antimicrobianos.

Cuando la morbilidad supera el 10% (conocida como ‘tasa de ataque’) durante 2-3 días consecutivos.

(15) From Edwards, 2010

(16) From Smith et al. 2001

5

TULATROMICINA CLASIFICACIÓN UE

Ceftiofur	Tildipirosina	Gamitromicina	Tilmicosina	Florfenicol	Tulatromicina
B	C	C	C	C	C

Los macrólidos (incluyendo la tulatromicina, tildipirosina y gamitromicina) pertenecen a la categoría C de la clasificación EMA: Categoría C «Precaución» (categoría intermedia) mientras que ceftiofur pertenece a la Categoría B «Restringir» (anteriormente clase crítica de antibióticos).

Las buenas prácticas en tratamientos antimicrobianos son de gran importancia para limitar la aparición de resistencia antimicrobiana tanto en salud humana como en salud animal



Tómate un respiro



Bibliografía:

- (1) Chirase, N. K., and L. W. Greene. 2001. Dietary zinc and manganese sources administered from the fetal stage onwards affect immune response of transit stressed and virus infected offspring steer calves. *Anim. Feed Sci. Technol.* 93:217–228.
- (2) Brooks, Kathleen & Raper *et al* (2009). Economic Effects of Bovine Respiratory Disease on Feedlot Cattle during Backgrounding and Finishing Phases. Southern Agricultural Economics Association, 2009 Annual Meeting 10.15232/S1080-7446(15)30474-5.
- (3) McQuirk SM. 2008. Disease management of dairy calves and heifers. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 24:139–153 and https://fyi.extension.wisc.edu/heifermgmt/files/2015/02/calf_health_scoring_chart.pdf.
- (4) Lekeux, P. 2007. A Therapeutic Strategy for Treatment of the Bovine Respiratory Disease Complex: The Rationale for the Combination of a Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug with an Antibiotic. *Cattle Practice*, 15 (2): pp. 115–119.
- (5) Evans, N.A. 2005. Tulathromycin: An Overview of a New Triamilide Antimicrobial for Livestock Respiratory Disease. *Vet. Ther.* 6:83–95.
- (6) Freedom of Information Summary 2005. NADA 141-244.
- (7) Godinho K, Wolf R *et al*, 2005. Efficacy of Tulathromycin in the treatment and prevention of natural outbreaks of bovine respiratory disease in European cattle. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine* 6(2): 122-35.
- (8) Foster, D.M., L.G. Martin, and M.G. Papich. 2016. Comparison of active drug concentrations in the pulmonary epithelial lining fluid and interstitial fluid of calves injected with enrofloxacin, florfenicol, ceftiofur, or tulathromycin. *PLoS One*. 11:e0149100.
- (9) Fischer, C.D., J.K. Beatty, S.C. Duquette, D.W. Morck, M.J. Lucas, and A.G. Buret. 2013. Direct and Indirect anti-inflammatory effects of tulathromycin in bovine macrophages: Inhibition of CXCL-8 secretion, induction of apoptosis, and promotion of efferocytosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57:1385–1393.
- (10) Freedom of Information Summary 2005. NADA 141-244.
- (11) Van Donkersgoed, J., J. K. Merrill, and S. Hendrick. 2008. Comparative efficacy of tilmicosin versus tulathromycin as a metaphylactic antimicrobial in feedlot calves at moderate risk for respiratory disease. *Vet. Ther.* 9:291–297.
- (12) Bartram, D.J., H. Moyaert *et al*. 2016. Comparative efficacy of tulathromycin and tildipirosin for the treatment of experimental *Mycoplasma bovis* infection in calves. *Vet. Med. Sci.* 2:170–178.
- (13) Nutsch, R. G., T. L. Skogerboe, *et al*. 2005. Comparative efficacy of tulathromycin, tilmicosin, and florfenicol in the treatment of bovine respiratory disease in stocker cattle. *Vet. Ther.* 6:167–179.
- (14) Robb, E. J., C. M. Tucker, L. Corley, W. L. Bryson, K. C. Rogers, K. Sturgess, D. J. Bade, and B. Brodersen. 2007. Efficacy of tulathromycin or enrofloxacin for initial treatment of naturally occurring bovine respiratory disease in feeder calves. *Vet. Ther.* 8:127–135.
- (15) Edwards TA. Control methods for bovine respiratory disease for feedlot cattle. *Vet Clin N Am-Food A* 2010;26:273–84.
- (16) Smith RA, Stokka GL, Radostits OM *et al*. Health and production management in beef feedlots. In: Radostits OM. (ed.) *Herd Health: Food Animal Production Medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001, 581–633.

Tulissin 100 mg/ml solución inyectable para bovino, porcino y ovino. Composición: tulatromicina 100 mg/ml. **Indicaciones:** bovino: tratamiento y metaxilaxis de la enfermedad respiratoria bovina (ERB) asociada con *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis* sensibles a la tulatromicina. Establecer la presencia de la enfermedad en el rebaño antes del tratamiento metafálico. Tratamiento de la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (QIB) asociada con *Moraxella bovis* sensible a la tulatromicina. Porcino: tratamiento y metaxilaxis de enfermedades respiratorias de porcino (ERP) asociadas con *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica* sensibles a la tulatromicina. Establecer la presencia de la enfermedad en el rebaño antes del tratamiento metafálico. Solo debe usarse si se espera que los cerdos desarrollen la enfermedad en el plazo de 2-3 días. Ovino: tratamiento de las primeras etapas de pododermatitis infecciosa (pedero) asociado con *Dichelobacter nodosus* virulento que requiere tratamiento sistémico. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos o a algún excipiente. No usar simultáneamente con otros macrólidos o lincosamidas. **Advertencias:** ovino: en el pedero será preciso también otras medidas de gestión del rebaño (p.e. entorno seco). El tratamiento antibiótico del pedero benigno no se considera apropiado. La tulatromicina mostró una eficacia limitada en ovejas con signos clínicos graves o pedero crónico, y por tanto, solo se dará en una etapa temprana del pedero. **Precauciones:** basar su uso en pruebas de sensibilidad de las bacterias aisladas del animal y si no es posible, en información epidemiológica local. Posibilidad de resistencias cruzadas en su uso fuera de FT. En la administración evitar la exposición accidental en ojos y piel. Si se produce, lavar inmediatamente con agua limpia los ojos y jabón la piel. En caso de autoinyección accidental, consultar con un médico. **Reacciones adversas:** bovino: dolor pasajero e inflamaciones locales en el pi muy frecuentemente, que pueden persistir hasta 30 días. Las reacciones patomorfológicas en el pi (congestión, edema, fibrosis y hemorragia) se observan muy frecuentemente, aproximadamente, 30 días después de la inyección en bovino y porcino. Ovino: signos transitorios de molestia (sacudidas de cabeza, fricción del lugar de inyección, caminar hacia atrás) muy frecuentemente después de la administración im que remiten en pocos minutos. **Gestación y lactancia:** No ha quedado demostrada la seguridad. Usar únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario. **Posología y vía de administración:** 2,5 mg de tulatromicina/ kg pv bovino vía sc, no administrar más de 7,5 ml en el mismo punto de inyección, porcino: vía im, en el cuello. Dividir la dosis en distintos puntos si es superior a 2 ml. Tratar los animales de enfermedad respiratoria en fases tempranas y evaluar respuesta en 48 h post inyección. Ovino: im, en el cuello. El tapón puede perforarse de forma segura hasta 20 veces. **Sobredosificación:** En bovino, a dosis de 3, 5 o 10 veces la dosis recomendada, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el lugar de la inyección como inquietud, movimiento de la cabeza, pataleo y breve disminución de la ingesta de comida. Se ha observado leve degeneración del miocardio en bovino recibiendo de 5 a 6 veces la dosis recomendada. En lechones de aprox. 10 kg a los que se administró 3 o 5 veces la dosis terapéutica se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el sitio de inyección e incluyeron excesiva vocalización e inquietud. También se observó cojera cuando se utilizó la pata trasera como lugar de inyección. En corderos (de 6 semanas de edad aproximadamente) a dosis de 3 o 5 veces la dosis recomendada, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el lugar de la inyección y se incluyeron caminar hacia atrás, agitar la cabeza, frotamiento del lugar de inyección, acostarse y levantarse. **Tiempo(s) de espera:** Bovino (carne): 22 días. Porcino (carne): 13 días. Ovino (carne): 16 días. No usar en animales cuya leche se utiliza para el consumo humano. No usar en animales gestantes cuya leche se utiliza para el consumo humano en los dos meses anteriores a la fecha prevista para el parto. Virbac. EU/2/20/252/001-007. Medicamento veterinario sujeto a prescripción veterinaria.

Construyendo el futuro
de la salud animal

Virbac