



# **BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

## **USO METAFILACTICO DE TILVALOSINA PARA EL CONTROL DE *Mycoplasma hyopneumoniae* SUBCLÍNICO. EVALUACIÓN PRODUCTIVA Y ECONOMICA.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN MEDICINA VETERINARIA Y  
PRODUCCIÓN ANIMAL**

**PRESENTA:  
JOSÉ ANDRÉS FRANCISCO ROSALES ESPINOSA**

**COMITÉ TUTORIAL:  
DIRECTOR DE TESIS:  
DR. RUBÉN HUERTA CRISPIN  
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**ASESOR:  
DR. SUSANA ELISA MENDOZA ELVIRA  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN, UNAM**

Tecamachalco, Puebla; septiembre 2018.

**Índice.**

<b>Resumen</b>	.....	<b>2</b>
<b>I.    Introducción</b>	.....	<b>2</b>
<b>II.   Revisión de literatura</b>	.....	<b>3</b>
<b>Lesiones</b>	.....	<b>4</b>
<b>Diagnóstico</b>	.....	<b>5</b>
<b>Soporte de laboratorio</b>	.....	<b>5</b>
<b>Control</b>	.....	<b>6</b>
<b>III.  Justificación</b>	.....	<b>8</b>
<b>IV.  Objetivo</b>	.....	<b>8</b>
<b>V.   Hipótesis</b>	.....	<b>8</b>
<b>VI.  Materiales y métodos</b>	.....	<b>8</b>
<b>Granja</b>	.....	<b>8</b>
<b>VII.  Resultados</b>	.....	<b>10</b>
<b>VIII. Análisis económico</b>	.....	<b>11</b>
<b>IX.  Discusión</b>	.....	<b>12</b>
<b>X.   Conclusiones</b>	.....	<b>14</b>
<b>XI.  Bibliografía</b>	.....	<b>14</b>

# USO METAFILACTICO DE TILVALOSINA PARA EL CONTROL DE *Mycoplasma hyopneumoniae* SUBCLÍNICO. EVALUACION PRODUCTIVA Y ECONOMICA.

## Resumen.

En una empresa productora de cerdos ubicada en el centro de México se diagnosticó por medio de la prueba serológica de ELISA (Idexx) infección subclínica por *Mycoplasma hyopneumoniae*. Considerando el impacto que este agente tiene sobre la Ganancia Diaria de Peso (GDP) y los reportes de éxito existentes en cuanto al uso de tilvalosina para la erradicación de *M. hyopneumoniae* en Europa, se decidió implementar, aproximadamente a la mitad de la población en inventario, un programa metafiláctico con base en el antibiótico macrólido de tercera generación tilvalosina, que al no tener periodo de retiro permite su uso simultáneo en todos los animales para abasto. De esta manera, durante agosto y septiembre del 2014 se administraron a todos los cerdos de 3 a 23 semanas de edad dos periodos de medicación con tilvalosina durante 10 días consecutivos cada uno, con intervalo de 21 días entre ambos. Con base en los parámetros productivos acumulados promedio del primer trimestre del 2015 (enero a marzo), el Grupo Tratado reportó 26 gramos más de GDP de nacimiento a venta en comparación con el Grupo Control, por lo cual el Grupo Tratado pesó 3.2 kilos más al sacrificio con 2 días menos de edad. En cuanto a los kilos totales vendidos la diferencia entre ambos grupos fue de 453,636 a favor del Grupo Tratado, por lo que al considerar el costo total de producción (\$19.57) y el precio promedio de venta (\$25.54) significó ingreso adicional por kilo extra producido de \$5.97, lo que representó ingreso adicional total para la empresa de \$902,735.64 mensuales durante el primer trimestre del 2015.

## I. Introducción.

La porcicultura moderna se enfrenta a varios factores que a lo largo del ciclo productivo del cerdo afecta negativamente el desempeño zootécnico – productivo, y por ende se considera que tienen impacto sobre la economía de la operación. Entre estos factores se encuentran algunas enfermedades que en el área de engorda, Sitio 3, infectan al cerdo de manera subclínica pero que afectan de manera importante el desempeño productivo ya que impactan negativamente sobre la Ganancia Diaria de Peso (GDP), de estas enfermedades la posiblemente más importante es la producida por la infección causada por *Mycoplasma hyopneumoniae* (*M. hyo.*) responsable de la Neumonía enzoótica.

Frecuentemente el principal efecto de la infección por *Mycoplasma hyopneumoniae* es disminución de la GDP debido a la infección subclínica (8).

El impacto económico causado por la Neumonía enzoótica se ha calculado comparando la GDP y la Conversión Alimenticia (CA) de cerdos neumónicos y saludables. Sin embargo, los resultados entre diferentes autores no son consistentes. Varios agentes infecciosos pueden estar involucrados en lesiones neumónicas y la presencia simultánea de otras enfermedades, las cuales también influyen en el desempeño económico, no siempre son investigadas (8). Pointon et al., 1985, citado por (8) encontraron que en un brote natural de neumonía por *Mycoplasma* no – complicado, la GDP de los cerdos afectados se redujo en 12.7% entre 50 y 85 kilos de peso y hasta 15.9% en animales más jóvenes. La CA se redujo en 13.8% (8).

La tilvalosina es un antibiótico de tercera generación del grupo de los macrólidos cuya molécula le confiere características diferentes a la de las otras sales con indicaciones similares (17), molécula que aún continúa en proceso de investigación; como las propiedades anti-oxidativas y anti-inflamatorias, reportadas en 2014, que atenúan lesiones pulmonares agudas en diferentes modelos experimentales (27).

El espectro de acción de la tilvalosina en la porcicultura es limitado; *Mycoplasma spp*, las 3 especies de mayor importancia clínica y económica (*M. hyopneumoniae*, *M. hyorhinis* y *M. hyosinoviae*) (4, 15), *Lawsonia intracelullaris* y *Brachyspira hyodysenteriae* (4, 16). Por lo que el propósito de este estudio es evaluar el uso metafiláctico de la tilvalosina en una pira infectada subclínicamente por *Mycoplasma hyopneumoniae*.

## II. Revisión de literatura.

Los micoplasmas son miembros de la clase Mollicutes; son un grupo de bacterias que carecen de pared celular, que infectan a una amplia variedad de plantas y animales (incluyendo humanos). Los Mollicutes consisten de eubacterias con bajo contenido de G + C, que están filogenéticamente relacionados con eubacterias gram positivas, bacillus, clostridium, enterococos, lactobacilos, estafilococos, y estreptococos. El primer micoplasma (*Mycoplasma mycoides*) fue cultivado por Edmund Nocard y Emilie Roux (1898) quienes lo describieron como el microbio de la pleuroneumonía. Desde entonces se han identificado 119 especies en el Género *Mycoplasma*, y de manera adicional 109 especies en otros 14 géneros integran la Clase Mollicutes. Aunque están relacionados taxonómicamente, los miembros de los Mollicutes difieren significativamente en sus hospederos, sus requerimientos de crecimiento y principalmente en su estructura (20).

La neumonía micoplásmica del cerdo (Neumonía Enzoótica) es una enfermedad respiratoria común, de amplia distribución que se presenta a lo largo del año, crónica y ampliamente difundida que se caracteriza por tos, retardo en el crecimiento y reducción de la eficiencia alimenticia. Restringida al cerdo, se presenta en todos los países de importancia en la cría de cerdos. Frecuentemente es clínicamente más aparente en su forma crónica bajo la premisa donde el flujo de producción es continuo y con pobres condiciones de manejo y medio ambientales. Puede causar enfermedad bastante aguda y severa en cerdos inmunológicamente susceptibles dentro de sistemas segregados. Puede afectar cerdos tempranamente después del destete, cuando la inmunidad pasiva ha decrecido (11, 21), pero ocurre más comúnmente en las etapas de crecimiento y finalización (35 – 90 kilos). La neumonía micoplásmica frecuentemente interactúa con, y contribuye a, otras enfermedades respiratorias y se considera que tiene un papel central en la Enfermedad del Complejo Respiratorio Porcino. Son comunes las infecciones bacterianas secundarias (9).

La neumonía crónica en cerdos, parte de la cual probablemente fue Neumonía Enzoótica, ha sido reconocida durante casi un siglo. La neumonía micoplásmica del cerdo se pensó originalmente que era causada por un virus y fue erróneamente denominada “neumonía viral porcina”. La clara separación de la neumonía micoplásmica de la influenza porcina, y su reconocimiento como una enfermedad específica, inició en 1948. Fue primero reproducida experimentalmente en 1965 tanto en Estados Unidos como en Inglaterra. Posteriormente fue reportada en la mayoría de los países con porcicultura. La neumonía micoplásmica es ahora reconocida como una enfermedad porcina muy costosa y ampliamente distribuida, en gran parte

debido a sus efectos negativos sobre la tasa de crecimiento y la eficiencia alimenticia, así como por su papel dentro de la Enfermedad del Complejo Respiratorio Porcino (9).

*Mycoplasma hyopneumoniae*, el agente etiológico, es difícil de aislar y crece lentamente en el laboratorio. Es pequeño, filtrable, sobrevive solo corto tiempo en el medio ambiente del alojamiento de los cerdos y puede ser destruido por la mayoría de los desinfectantes. *Mycoplasma hyopneumoniae* se encuentra frecuentemente en asociación con otros patógenos respiratorios tanto virus como bacterias, y es entonces en ocasiones denominado como “Enfermedad del Complejo Respiratorio Porcino”. En cerdos con neumonía puede ser difícil determinar cuál agente es el patógeno primario. Las evidencias sugieren que *M. hyopneumoniae* incrementa la severidad de otras infecciones, incluyendo el Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (PRRS) (19) e Influenza (2), y es capaz de actuar como un patógeno primario significativo por sí mismo (9). Un estudio de campo desarrollado en Bélgica en 4 granjas sin antecedentes de vacunación reportó que el porcentaje de cerdos positivos por medio de la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa – cuantitativa (PCRq) se incrementó de las 6 a las 26 semanas de edad de 35 a 96%, y dentro de cada granja solo se detectó una cepa distinta. En 3 de las granjas la cepa se mantuvo presente hasta la edad de sacrificio, lo cual indica que dentro de una granja principalmente una cepa distinta de *Mycoplasma hyopneumoniae* estuvo presente de manera persistente en el mismo animal durante al menos 12 semanas, esto implica que la respuesta inmune de los animales que sigue a la infección no es capaz de controlar rápidamente la infección del tracto respiratorio (23).

La fuente más común de infección son cerdos portadores. Debido a que *M. hyopneumoniae* no sobrevive por largo tiempo en el medio ambiente, los portadores son esenciales para su mantenimiento en las poblaciones. El organismo persiste por meses en los pulmones de los cerdos infectados, incluyendo a la población de reproductores jóvenes (13). No existe evidencia que implique infección o estado de portador en otras especies. Los cerdos son infectados por *M. hyopneumoniae* transmitido desde sus madres, grupos de lechones o expuestos por otros cerdos usualmente de mayor edad. El organismo puede ser frecuentemente aislado a partir de secreciones nasales, entonces es probable la transmisión por contacto de nariz con nariz y por medio de la tos. Los organismos también pueden ser transmitidos por aerosoles; la evidencia empírica sugiere que la difusión por aerosoles puede ocurrir a través de varios kilómetros (9).

*Mycoplasma hyopneumoniae* puede ser observado microscópicamente sobre el epitelio ciliado de la tráquea, bronquios y bronquiolos. Su distribución en las lesiones pulmonares sugiere distribución en bronquios con establecimiento de exudado cráneo-ventralmente debido a lo comprometido del aparato mucociliar. Los factores de virulencia de *Mycoplasma hyopneumoniae* son proteínas de la membrana externa que dañan varios mecanismos de la defensa respiratoria y facilitan la infección. La membrana celular presenta un mosaico de epítopes que camuflajan antígenos de protección, interpretando ineficientemente la respuesta inmune. Pobre calidad de aire (polvo o gases nocivos) pueden irritar las vías aéreas e incrementar la susceptibilidad (9).

## **LESIONES.**

Las lesiones iniciales son bronquitis y bronquiolitis. Hay hiperplasia de las células secretoras de moco en la mucosa y pérdida de cilios de muchas células epiteliales de los pasajes aéreos. La reacción inflamatoria se difunde a los alveolos circundantes causando alveolitis, neumonía, obstrucción de vías aéreas y atelectasia. Con el tiempo hay una marcada hiperplasia de tejido linfocitario alrededor de las vías aéreas y vasos sanguíneos adyacentes. Mayor mucosidad en las vías

aéreas, ciliostasis, y la presión alrededor del tejido linfóide interfieren con la depuración pulmonar de moco y exudado (9).

El principal signo clínico es tos crónica, persistente y no productiva. El inicio ocurre frecuentemente alrededor de 2 a 3 semanas después de la exposición, y generalmente es gradual en un lote. La tos puede persistir por semanas o meses. Exceso de polvo, gases irritantes o infecciones simultáneas pueden ocasionar tos más severa. Como la neumonía se desarrolla solo en algunos cerdos la disnea se hace más evidente. El crecimiento es lento y la eficiencia alimenticia disminuye ante consumos de alimento casi normales. La morbilidad es alta y la mortalidad baja (9).

En los cerdos afectados las lesiones neumónicas están bien demarcadas predominantemente craneo-ventrales, involucrando lóbulos apical, intermedio y cardiaco pero en casos severos se extienden a lóbulos diafragmáticos. Las lesiones crónicas usualmente se reducen en volumen (atelectasia) color gris oscuro. Las lesiones más recientes tienden a ser café rojizas o un gris ligero, con edema, moco y células inflamatorias en las vías aéreas. Áreas elevadas adyacentes a las zonas neumónicas a menudo son enfisematosas y rosa más claro que el pulmón normal. Al corte de la superficie del área neumónica frecuentemente se puede extraer exudado muco-purulento de los pasajes aéreos. Son comunes las infecciones secundarias con otros patógenos respiratorios lo cual puede modificar el aspecto de las lesiones micoplásmicas iniciales (9, 19).

No hay lesiones (macroscópicas o microscópicas) patognomónicas de *M. hyopneumoniae*. La consolidación pulmonar craneoventral claramente demarcada es una característica de la bronconeumonía bacteriana, pero no siempre se asocia con la presencia de *M. hyopneumoniae* (9).

Las lesiones microscópicas típicas, aunque no patognomónicas, muestran capas linfocitocíticas peribronquiolares, exudados muco-celulares y atelectasia (9).

## **DIAGNÓSTICO.**

La historia clínica, los signos y las lesiones tanto macro como microscópicas son sugestivas de *Mycoplasma hyopneumoniae*, pero se necesita la ayuda del laboratorio para la confirmación precisa del diagnóstico. El aislamiento es lento, laborioso, difícil y generalmente no disponible de rutina. La identificación del agente en muestras de pulmones tomados a la necropsia es posible utilizando técnicas de anticuerpos fluorescentes, inmunohistoquímica, o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las pruebas serológicas incluyen la fijación del complemento y el ensayo inmuno-absorbente ligado a enzima (ELISA) que pueden ser utilizadas como base para diagnóstico de granja o población, pero la interpretación debe de ser realizada con cuidado; conocimiento de la granja, individuos muestreados y estado de la vacunación (9).

## **SOPORTE DE LABORATORIO.**

Las pruebas en animales individuales son de poco valor debido a que muchos cerdos sin la enfermedad activa tienen anticuerpos contra *Mycoplasma hyopneumoniae* o reacciones cruzadas a otros micoplasmas. Los niveles de anticuerpos se desarrollan lentamente en muchos animales infectados. Un desarrollo relativamente reciente, la prueba de PCR anidada, que se realiza con muestras de hisopados nasales o pulmonares tomadas de cerdos vivos permite el diagnóstico más

temprano y preciso. La detección del organismo por PCR confirma la presencia, pero no confirma su papel en la enfermedad (9).

Un cuidadoso análisis de las lesiones pulmonares al sacrificio por una persona familiarizada con las lesiones macroscópicas de la neumonía micoplásmica del cerdo puede ser de valor para determinar la prevalencia y evaluar el progreso en los procesos de control (6, 9). Sin embargo, muchas lesiones macroscópicas sanan durante el tiempo que los cerdos alcanzan el peso de mercado, y otras neumonías bacterianas (como pasteurelosis neumónica) pueden imitar las lesiones macroscópicas de *M. hyopneumoniae* (9).

## **CONTROL.**

Varios métodos de control están en uso y muchas granjas proveedoras de material genético se mantienen negativos a *Mycoplasma hyopneumoniae*. Estas granjas obviamente deben tener escrupuloso aislamiento, aclimatación, pruebas y protocolos de bioseguridad en sitio para asegurar que el organismo no sea introducido con el material genético de reemplazo (9).

La mayoría de las granjas negativas son el resultado de despoblación y repoblación con reproductores de reemplazo negativos. En algunos casos, las granjas se han hecho negativas por medio de estricta medicación o destete temprano segregado y otros programas de mínimas – enfermedades. Granjas Libres de Patógenos Específicos se logran a partir de cerdos obtenidos por medio de histerectomía o intervención cesárea y criados con dietas libres de calostro. Estos animales son entonces utilizados para repoblar instalaciones de cría limpias. El mantenimiento de granjas comerciales libres de *Mycoplasma hyopneumoniae*, cuando están localizadas en regiones de alta densidad porcina, no han sido exitosas a largo plazo (9).

Una estrategia de control desarrollada en Europa y conocida como “despoblación suiza” ha ganado popularidad en años recientes (14). Esta técnica está basada en la hipótesis de que la mayoría de los cerdos adultos criados en una granja endémicamente infectada fueron expuestos a *Mycoplasma hyopneumoniae* durante los primeros días de vida con subsecuente recuperación hacia los 10 meses de edad y, presumiblemente, sólida inmunidad con limitado estado de portador. La despoblación suiza incluye un periodo de vacunación intensiva de todos los animales reproductores dentro de la granja seguido por la eliminación de todos los animales menores de 10 meses de edad. Después de lo anterior, durante un periodo aproximado de 3 semanas, se detienen los partos dentro de la granja. Durante el periodo de suspensión de partos todos los animales que permanecen en la granja son tratados intensamente con antibióticos destinados a la eliminación de cualquier organismo de *M. hyopneumoniae* que puedan permanecer en animales portadores. La eliminación de todos los cerdos susceptibles combinado con los programas de vacunación / medicación generalmente resulta en una disminución significativa de la enfermedad hasta por 2 años, con reporte de erradicación del organismo en algunos casos (14,9).

Otras medidas para ayudar en el control, pero no eliminación, incluyen destete temprano y el destete temprano medicado o sus modificaciones. Los lechones son destetados antes de los 21 días de edad. El destete temprano puede prevenir la transmisión de *M. hyopneumoniae* (y otros organismos) de las madres a los lechones antes de que sean destetados y movidos a instalaciones separadas y limpias de destete o crecimiento y finalización. La crianza por edades segregadas y el sistema de manejo “Todo Dentro – Todo Fuera” con limpieza y desinfección de las instalaciones entre lotes de cerdos es ampliamente utilizada y se cree que es una de las medidas más prácticas y útiles (9).

Dentro de los procesos de control también se ha considerado la infección controlada de las cerdas de reemplazo durante el proceso de aclimatación, principalmente cuando provienen de fuentes negativas a *Mycoplasma hyopneumoniae* y que van a ser introducidas a granjas endémicamente infectadas. En la Universidad de Minnesota se evaluó la proporción de cerdas “semilla” necesarias para lograr la infección completa de un grupo de cerdas de reemplazo durante un periodo de exposición de 4 semanas a cerdas inoculadas; se logró el 100% de la infección de las cerdas susceptibles cuando la tasa de cerdas “semilla” : cerdas susceptibles fue de 6:4 (13).

A pesar de los métodos para eliminar o controlar, *Mycoplasma hyopneumoniae* sigue siendo un problema económicamente importante, particularmente cuando el virus del PRRS (19) o el de la Influenza Porcina (2), es endémico. Generalmente las vacunas son consideradas eficaces y pueden ser efectivas para mitigar las pérdidas debidas a la infección por *Mycoplasma hyopneumoniae*. Las vacunas reducen las lesiones en pulmón y mejoran el desempeño del crecimiento. En algunos sistemas, las cerdas son vacunadas 1 ó 2 veces varias semanas antes del parto pero la mayoría de los programas se basan en la vacunación de los lechones. En la mayoría de las granjas los anticuerpos maternos no parecen interferir con la vacunación de los lechones. Los lechones usualmente son vacunados antes del destete (24) y de nuevo 2 a 3 semanas más tarde (9). Sin embargo las actividades de nuevas vacunas tanto mono (5, 10, 22), como bivalentes con el virus del PRRS (1) así como vivas atenuadas (25) o mejoras en cuanto al diseño de adjuvantes (26) siguen en investigación y desarrollo.

Varios antibióticos y agentes quimioterapéuticos han sido utilizados en alimento o agua para prevención o tratamiento, frecuentemente con resultados inconsistentes. La eficacia de los antimicrobianos en el control de las pérdidas por *Mycoplasma hyopneumoniae* puede estar relacionada con la actividad anti-mycoplásmica o con la supresión de otras infecciones. Los que se reportaron eficaces específicamente para *Mycoplasma hyopneumoniae* incluyen a la lincomicina, tiamulina, tetraciclinas, tilosina, tilmicosina, tulatromicina y enrofloxacin entre otros (9).

Es relevante la investigación de nuevas opciones de tratamiento que contribuyan al control de este organismo; un estudio de laboratorio determinó las Concentraciones Inhibitorias Mínimas (CIM) y Concentraciones Bactericidas Mínimas (CBM) de 19 agentes antimicrobianos contra 20 aislamientos de campo de España de *Mycoplasma hyopneumoniae*; la tilvalosina tuvo valores de CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> de 0.016 y 0.06 µg/ml respectivamente, mientras que los valores de CBM<sub>50</sub> y CBM<sub>90</sub> fueron de 0.008 µg/ml para valnemulina y de 0.016 y 0.06 µg/ml para tilvalosina, 0.125 y 0.25 para tiamulina y tilosina, 0.5 y 1 µg/ml para espiramicina, 2 µg/ml para tilmicosina y 0.25 para la lincomicina. El macrólido tilvalosina y la pleuromutilina valnemulina mostraron las mayores actividades bactericidas y antimicrobianas *in vitro* contra los aislamientos de campo de *Mycoplasma hyopneumoniae* en comparación con los otros antibióticos probados (18).

La tilvalosina es un antibiótico de tercera generación del grupo de los macrólidos que se obtiene por medio de una segunda fermentación de la tilosina por medio de la cual se incorporan los radicales acetil e isovaleril, los que le dan la habilidad de penetración en células blanco (macrófagos alveolares y enterocitos) a gran concentración y alta velocidad (17).

De manera similar se sabe que el antibiótico de administración parenteral tulatromicina, también del grupo de los macrólidos, presenta importante actividad contra *Mycoplasma hyopneumoniae* (12).

### **III. Justificación.**

La infección subclínica por *Mycoplasma hyopneumoniae* está directamente relacionada con baja ganancia diaria de peso (GDP) en el área de engorda o Sitio 3, lo cual puede representar que al momento de la venta los cerdos pesen algunos kilos menos que si se tratara de una población libre de *Mycoplasma hyopneumoniae*. Este tipo de infección se presenta comúnmente incluso en poblaciones que han sido vacunadas durante las primeras semanas de vida debido a que las vacunas actualmente en uso son elaboradas con microorganismos inactivados (24) las cuales en general, si bien ayudan a disminuir hasta cierto grado el impacto sobre la GDP (6), no evitan la infección por *Mycoplasma hyopneumoniae*.

El reconocimiento internacional de CERO DÍAS como periodo de retiro para carne de cerdo del producto comercial Valosin® (formulado con tilvalosina) (4, 16) permite su administración de manera simultánea a toda la población lo cual puede reducir la presión de infección por *Mycoplasma hyopneumoniae* debido a la saturación de los macrófagos alveolares con tilvalosina, de tal manera que la GDP en S3 se debe de incrementar a tal nivel que el peso al sacrificio debe ser mayor que sin la implementación de este programa de administración.

El programa original de uso del Valosin® considera la administración vía agua de bebida durante los primeros 5 días después del destete y 2 periodos de administración en alimento de 7 días de duración cada uno, aproximadamente entre 9 y 11 semanas de edad, y entre 15 y 17 respectivamente. Al modificar el programa de administración del Valosin® se espera conseguir mejora de la GDP para obtener mayores pesos de venta e incrementar el ingreso de efectivo al vender más kilos con el mismo número de cerdos y durante el mismo, o tal vez menor, periodo de engorda.

### **IV. Objetivo.**

Evaluar productivamente, por medio de la Ganancia Diaria de Peso en cerdos para abasto, el control de la infección subclínica de *Mycoplasma hyopenumoniae* por efecto de la administración metafiláctica de tilvalosina en una empresa porcina establecida en Múltiples Sitios de producción y desarrollar el análisis económico correspondiente.

### **V. Hipótesis.**

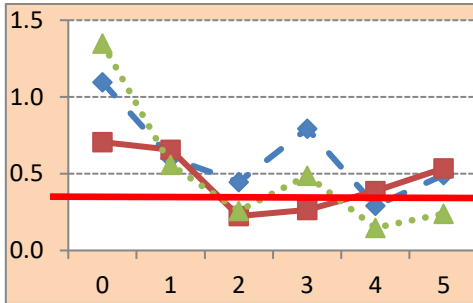
La administración metafiláctica de tilvalosina debe de incrementar la Ganancia Diaria de Peso en los cerdos para abasto al controlar la infección subclínica por *Mycoplasma hyopneumoniae*.

### **VI. Materiales y métodos.**

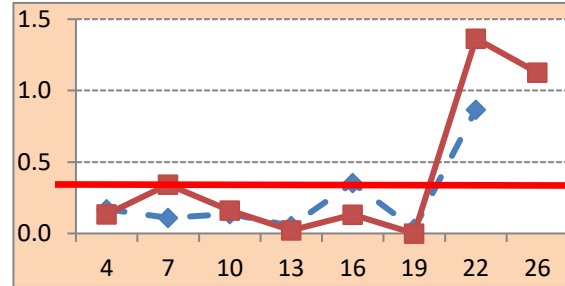
#### **GRANJA.**

Empresa integrada ubicada en el centro de México con sistema de producción en Sitios Múltiples, con promedio de 5,000 cerdas reproductoras en inventario en 3 granjas Sitio – 1 (2 comerciales y 1 multiplicador) y 2 flujos de producción Sitios 2 y 3.

En abril del 2014 se diagnosticó infección subclínica por *Mycoplasma hyopneumoniae*, por medio de la prueba serológica de ELISA (Idexx), Gráficas 1 y 2, motivo por el cual se decidió implementar un programa de control que redujera la infección y la circulación de *Mycoplasma hyopneumoniae* en la operación, y a la vez incrementara la GDP.



**Gráfica 1.** Valores S/P de la prueba de ELISA para *M. hyopneumoniae* en cerdas reproductoras de acuerdo con el número de parto. Valores por encima de la línea roja son positivos.



**Gráfica 2.** Valores S/P de la prueba de ELISA para *M. hyopneumoniae* en cerdos para abasto de acuerdo con la edad en semanas. Valores por encima de la línea roja son positivos.

Para reducir la diseminación en maternidad de *Mycoplasma hyopneumoniae* de las cerdas reproductoras a sus lechones, durante las 6 semanas previas a la administración de la tilvalosina se implementó la aplicación parenteral de tulatromicina (Draxxin, Zoetis) a dosis de 2.5mg/kilo de peso 2 días antes del parto.

Seis semanas después, a aproximadamente 25,000 cerdos para abasto, de 3 a 23 semanas de edad, se implementaron de manera simultánea 2 periodos de medicación con tilvalosina (Valosin®WSG y Valosin®425, ECO Animal Health) de acuerdo con las indicaciones del fabricante en cuanto a dosis (5mg / kilo de peso vía agua de bebida ó 50 ppm en alimento respectivamente), con duración del tratamiento de 10 días; del 18 al 27 de agosto y del 15 al 24 de septiembre del 2014. Se permitió un intervalo de 21 días sin la administración del antibiótico entre ambos periodos de medicación.

A las cerdas reproductoras madres del Grupo Tratado se administró simultáneamente (mismas fechas) tilvalosina en alimento de gestación y/o lactancia a dosis de 5mg/kilo de peso para lo cual se consideró tanto el peso como el consumo promedio de las cerdas en cada una de las etapas fisiológicas mencionadas.

La finalidad para el Grupo Tratado fue que durante cada uno de los 2 periodos de 10 días designados como “periodos de medicación”, todos los animales fueran efectivamente medicados.

Se dejó pasar un trimestre después de la medicación, de octubre a diciembre del 2014, para después comparar las Ganancias Diarias de Peso (GDP) acumuladas promedio en los Sitios 3 del primer trimestre del 2015 tanto para Grupo Control como para Grupo Tratado.

La toma de datos para el análisis de los resultados fueron los parámetros productivos acumulados de enero a marzo de 2015 de los Sitios 3, tanto para el Grupo Control No-Tratado, como para el Grupo Tratado.

Dado que solamente se compararon 2 grupos en un mismo periodo de tiempo (primer trimestre 2015) los datos se analizaron para determinar la diferencia en el valor de las variables.

El programa de medicación en alimento en Sitios 2 y Sitios 3 previo al tratamiento experimental se muestra en el Cuadro 1, mismo que se mantuvo para el Grupo Control.

**Cuadro 1. Medicación en alimento previo al experimento, hasta julio de 2014, y para Grupo Control.**

<b>Medicación Julio 2014</b>		ppm	Costo ton	Total cto/ton	Tons/mes	Costo/mes
Pre iniciadores	Lincomicina	100	57.7			
	Clortetraciclina	400	57.7			
	Carbadox	55	29.81	145.21	46	6,680
Iniciadores	Lincomicina	100	57.7			
	Clortetraciclina	400	57.7			
	Carbadox	55	29.81			
	Salinomicina	60	15.9	161.11	217	34,961
Crecimiento	Florfenicol	40	100			
	Tilosina	110	100			
	Carbadox	55	29.81			
	Salinomicina	60	15.9	245.71	280	68,799
Desarrollo	Florfenicol	40	100			
	Tilosina	110	100			
	Salinomicina	60	15.9	215.9	440	94,996
Pre engorda	Florfenicol	40	100			
	Tilosina	110	100			
	Salinomicina	60	15.9	215.9	640	138,176
Lactancia	Oxitetraciclina	800	160.29	160.29	133	21,319
<b>Consumo/Costo Total</b>					<b>1,756</b>	<b>364,930</b>
<b>Costo por Tonelada</b>						<b>207.82</b>

La evaluación económica se realizó con base en los kilos de cerdo vendidos durante el primer trimestre del 2015 comparando los parámetros productivos de ambos grupos (Control vs Tratado), para lo cual se consideró como base el precio promedio de venta del cerdo y, tanto el costo del alimento como el costo total de producción.

## VII. Resultados.

Los parámetros productivos acumulados durante el primer trimestre del 2015 (de enero a marzo) tanto para Grupo Control como para Grupo Tratado se muestran en el Cuadro 2.

**Cuadro 2.** Parámetros productivos acumulados enero – marzo de 2015.

	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO TRATADO</b>	<b>DIFERENCIA</b>
Número de cerdos vendidos	25,126	28,570	3,444
Kilos totales vendidos	2'642,177	3'095,813	453,636
Peso promedio a la venta (kg)	105.16	108.36	3.2
Edad promedio a la venta (días)	173.83	171.74	2.09 -
Ganancia Diaria Promedio (kg)	0.605	0.631	0.026
Mortalidad (%)	3.46	2.84	0.62 -
Número de cerdos de 2° calidad	807	717	87 -
Segundas (%)	3.21	2.51	0.7 -
Bajas totales (%)	6.67	5.34	1.33 -
Conversión alimenticia de hembras	0.501	0.376	0.125 -
Conversión alimenticia de lechón	2.283	2.462	0.179
Conversión alimenticia total	2.784	2.839	0.055
Existencia promedio de reproductoras	4,997.78	4,945.14	52 -
Fertilidad (%)	92.22	91.37	0.85 -

#### VIII. Análisis económico.-

El Cuadro 3 presenta el costo de la medicación experimental por tipo de alimento en base mensual.

**Cuadro 3.** Costo de la medicación con tilvalosina en alimento que se administró durante agosto y septiembre del 2014. Base mensual.

<b>Valosin® 425</b>	<b>DOSIS (kg/T.)</b>	<b>COSTO POR KILO</b>	<b>TOTAL COSTO POR TONELADA</b>	<b>TONELADAS POR MES</b>	<b>COSTO POR MES</b>
Desarrollo	1	\$310.08	\$310.08	1360	\$421,709
Engorda	1	\$310.08	\$310.08	525	\$162,792
Reemplazo 1	1	\$310.08	\$310.08	97	\$ 30,078
Gestación	4.3	\$310.08	\$1,333.34	279	\$372,003
Lactancia	1.7	\$310.08	\$527.14	133	\$ 70,109
<b>TOTAL MES</b>					<b>\$1,056,691</b>

La inversión total de la medicación experimental utilizada (Valosin®425 en alimento, Valosin®WSG en agua de bebida y tulatromicina vía parenteral) se muestra detalladamente en el Cuadro 4.

**Cuadro 4.** Inversión total de la medicación en evaluación administrada durante 10 días de agosto y 10 días de septiembre del 2014.

Valosin® 425	Alimento	\$695,191
Valosin® WSG	Agua	\$30,422
Tulatromicina	Parenteral	\$142,669
<b>TOTAL</b>		<b>\$868,282</b>

En el Cuadro 5 se muestra el análisis económico con base en los kilos de cerdo vendidos durante el primer trimestre del 2015 para el Grupo Control y para el Grupo Tratado considerando el costo del alimento necesario para lograr la producción de los kilos adicionales.

**Cuadro 5.** Ingreso adicional durante el primer trimestre del 2015 y promedio por mes con base en el costo del alimento necesario para producir los kilos adicionales.

	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO TRATADO</b>	<b>DIFERENCIA</b>
<b>Kilos totales vendidos</b>	2'642,177	3'095,813	453,636
Precio de venta por kilo			\$25.54
Costo del alimento por kilo de cerdo			\$14.27
Utilidad adicional por kilo			\$11.27
Ganancia adicional en el 1° trimestre 2015			\$ 5'112,477.72
Ganancia adicional promedio por mes			\$ 1,704,159.24

El Cuadro 6 muestra el análisis económico con base en los kilos de cerdo vendidos durante el primer trimestre del 2015 tanto para el Grupo Control como para el Grupo Tratado considerando el costo total de producción.

**Cuadro 6.** Ingreso adicional durante el primer trimestre del 2015 y promedio por mes con base en el costo total de producción.

	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO TRATADO</b>	<b>DIFERENCIA</b>
<b>Kilos totales vendidos</b>	2'642,177	3'095,813	453,636
Precio de venta por kilo			\$25.54
Costo total de producción por kilo de cerdo			\$19.57
Utilidad adicional real por kilo			\$5.97
Ganancia adicional real en el 1° trimestre 2015			\$ 2,708,206.92
Ganancia adicional promedio por mes			\$ 902,735.64

## **IX. Discusión.**

Durante años, antes de la presente evaluación, la empresa se mantuvo libre de infección por *Mycoplasma hyopneumoniae*, en abril del 2014 por medio de la prueba serológica de ELISA (Idexx) se diagnosticó infección subclínica por *Mycoplasma hyopneumoniae*, (Gráfica 1 y Gráfica 2), aunado por un gradual incremento en el porcentaje de bajas totales en Sitios 3, que de enero a marzo del 2015 en el Grupo Control llega a 6.67%.

La decisión del uso de tilvalosina como eje del presente estudio fue fundamentada en un reporte sobre el uso de este antibiótico en 10 intentos de erradicación de *Mycoplasma hyopneumoniae* empleando tilvalosina en España, Holanda y Francia (14), y con base en la

susceptibilidad *in vitro*, reportada como Concentración Inhibitoria Mínima, para 164 cepas de campo de *Mycoplasma spp* tanto de Japón, como de Europa y de Estados Unidos (15). Sin embargo, el objetivo del presente estudio de campo no fue lograr la erradicación, sino solamente conseguir un muy buen control de la infección subclínica que redujera la presión de infección por *Mycoplasma hyopneumoniae*, y que permitiera a la empresa incrementar tanto la ganancia diaria de peso como mejorar el porcentaje de bajas totales.

Desde el punto de vista clínico (veterinario), el porcentaje de bajas totales se redujo en el trimestre enero – marzo 2015 en el Grupo Tratado a 5.34%, en comparación con el porcentaje reportado para el Grupo Control; 6.67% durante el mismo primer trimestre del 2015.

Desde el punto de vista productivo, al comparar la GDP del Grupo Control contra la del Grupo Tratado, se observó incremento de 26 gramos de nacimiento a venta, lo cual representa aproximadamente 3.2 kilos mayor peso de venta, pero con 2 días menos de edad para el sacrificio.

El análisis económico se realizó con base en los 26 gramos de incremento en la GDP que se reportó durante el primer trimestre del 2015 para el Grupo Tratado los cuales se reflejan en los 453,636 kilos de cerdo adicionales vendidos en comparación con los kilos totales vendidos durante ese mismo primer trimestre del 2015 del Grupo Control. El ingreso de efectivo promedio mensual adicional por esos kilos extras vendidos del Grupo Tratado, considerando el costo total de producción, fue de \$902,735.64 para cada uno de los 3 meses del primer trimestre del 2015.

Considerando tanto el diagnóstico previo de la infección por *Mycoplasma hyopneumoniae* como el espectro de acción de la tilvalosina y las Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) reportadas sobre este agente (4, 7, 15, 16, 18), se confirma que el control de la infección subclínica por *M. hyopneumoniae* tiene claro efecto sobre el desempeño productivo de los cerdos, el cual mejoró la GDP por efecto de la medicación en esquema de piara completa en 2 periodos de 10 días cada uno, con 21 días de descanso sin medicación.

Las dosis empleadas (5mg/kpv y 50ppm para agua y alimento respectivamente) son las menores de los productos disponibles en el mercado con indicaciones similares, mismas que se muestran en el Cuadro 7 (3), estas dosis debe de estar en relación con las CIM reportadas, Cuadro 8 (7, 15, 18).

**Cuadro 7.** Antimicrobianos usados en avicultura y porcicultura; farmacocinética y farmacodinamia.

NOTA: la tilvalosina se reporta como Tilosina isovalerato (3).

INGREDIENTE ACTIVO	TD / DD	EPA	LIPOS	T½ HORAS	DOSIS		Abs. (%)	UNION A PROTEÍNAS	INTERACCION CON OTROS FARMACOS		
					mg / kpv	ppm			SINERGISMO	ANTAGONISMO	ADICIÓN
<b>MACROLIDOS</b>											
Acumulación en macrófagos / Difusión en tej. Pulmonar / No actúa sobre citocromo P450 ( Sin interacción tóxica ) / Bacteriostáticos											
Tilosina tartrato	TD	Medio	Alta	1.0 - 2.0	110	80-100	70-80	20	Tetra-AminoglucoSIDOS	Linco-Clindam - B-lactam	Sulfa+TMP-Fosfomicina
Tilosina fosfato	TD	Bajo	Baja	1.7 - 2.1	100-110	800-1200	20	> 10	Tetra-AminoglucoSIDOS		Sulfametazina
Tilosina isovalerato	TD			2.2	5.0 - 7.0	20-50			Tetra-AminoglucoSIDOS		
Tilmicosina fosfato	TD	Amplio	Alta	20	15-20	200-400	70-80	40	Tetra-AminoglucoSIDOS		
Eritromicina	TD	Bajo	Alta	6.0 - 8.0	11. - 40	100-200	30-60	70-80	Tetra-AminoglucoSIDOS	Ionoforo-Tetra -BetalaCTám	Olaquin -Carbadx-Sulfa
Josamicina propionato	DD	Amplio	Alta	10.0 - 20.0	20	-	85	15	Colistina-TMP-Espectinomicina	FFC - Tianfenicol - Macrol.	AminogluC-TMP
Kitasamicina Tartrato	TD	Amplio	Alta	9	20	100-400	85	70	AminogluC- TetraciclinaS	Ionoforo-Tetra -BetalaCTám	Olaquin -Carbadx-Sulfa
Espiramicina adipato	TD	Amplio	Alta	8	25-50	200-400	70-80	40-70			Colistina-Neo-Oxi
<b>PLEUROMUTILINAS</b>											
Tiamulina	TD	Amplio	Alta	8.0 - 12	10. - 20	100-200	85	20	Oxi - CTC	Ionóforos-Cloranf-B-Lact	
Valnemulina	TD			1.3 - 4.5	10. - 12	200-400	80	20	Oxi - CTC	Ionóforos	
<b>LINCOSAMIDAS</b>											
Combinado con Espectinomicina = 10-15 mg / kpv											
Lincomicina	TD	Medio	Alta	3	10. - 20	110-220	97	20-40	Espect-Estrep	Macro-B-Lact-fenicol-gent	TetraciclinaS

**Cuadro 8.** Rangos, CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> para 5 antimicrobianos contra *Mycoplasma hyopneumoniae* y *Mycoplasma hyorhinis* en Corea del Sur (7).

<b>Especie de Mycoplasma y antibiótico*</b>	<b>Cepa tipo†</b>	<b>Rango</b>	<b>CIM<sub>50</sub>‡</b>	<b>CIM<sub>90</sub></b>
<b><i>M. hyopneumoniae</i></b>				
Tilvalosina	≤ 0.03	0.0075-0.06	0.03	0.06
Lincomicina	0.5	0.12-0.5	0.25	0.5
Clortetraciclina	4	4-64	16	64
Tiamulina	0.12	0.06-0.25	0.12	0.12
Tilmicosina	≤ 4	0.5-4	1	4
<b><i>M. Hyorhinis</i></b>				
Tilvalosina	0.06	0.06-0.12	0.06	0.12
Lincomicina	0.25	0.25-1	1	1
Clortetraciclina		2-64	64	64
Tiamulina	0.06	0.12-0.25	0.12	0.25
Tilmicosina	≤ 1	0.12-4	2	4

\* Todos los datos están dados en µg/mL. † Las cepas tipo usadas en este estudio fueron *M. hyopneumoniae* ATCC 25934 y *M. hyorhinis* ATCC 27717. ‡ CIM = Concentración Inhibitoria Mínima. Los valores indican resultados de tres réplicas de las cepas tipo.

#### X. Conclusiones.-

Implementar un programa metafiláctico de administración simultáneo a toda la población de cerdos en una granja o empresa con tilvalosina, debido al mecanismo de acción intracelular de este antibiótico, permite disminuir la presión de infección por *Mycoplasma hyopneumoniae* al saturar los macrófagos alveolares.

El uso del antibiótico, del grupo de los macrolidos, tilvalosina mostró ser una buena herramienta para mejorar los parámetros productivos en cerdos para abasto en cuanto a la Ganancia Diaria de Peso la cual incrementó en 26 gramos del nacimiento a la venta al ser utilizado en 2 periodos de 10 días continuos a toda la población de la granja (Grupo Tratado) con el objetivo de controlar la infección subclínica por *Mycoplasma hyopneumoniae*, de esta manera se cumplió el objetivo y se confirmó la hipótesis planteada para este estudio de campo.

#### XI. Bibliografía.

1. Bourry, O. et al., 2014. Efficacy of combined vaccination against *Mycoplasma hyopneumoniae* and porcine reproductive and respiratory syndrome virus in dually infected pigs. *Veterinary Microbiology*, 180, pp. 230 – 236.

2. Deblanc, C. et al., 2013. Pre-infection of pigs with *Mycoplasma hyopneumoniae* induces oxidative stress that influences outcomes of a subsequent infection with a swine influenza virus of H1N1 subtype. *Veterinary Microbiology*, 162, pp. 643 – 651.
3. Díaz A. Antimicrobianos usados en Avicultura y Porcicultura, Farmacocinética y Farmacodinamia. Revisión bibliográfica para Biopharm, S. A. Panamá.
4. ECO Animal Health; Valosin® 425, Ficha Técnica
5. Feng, Z. X. et al., 2013. Development and validation of an attenuated *Mycoplasma hyopneumoniae* aerosol vaccine. *Veterinary Microbiology*, 167, pp. 417 – 424.
6. Hillen, S. et al., 2014. Occurrence and severity of lung lesions in slaughter pigs vaccinated against *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Preventive Veterinary Medicine*, 113, pp. 580 – 588.
7. Jang, J. et al., 2016. *In vitro* antibiotic susceptibility of field isolates of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Mycoplasma hyorhinitis* from Korea. *Korean J Vet Res*, 56 (2), pp. 109 – 111.
8. Maes, D. et al., 1996. Enzootic pneumonia in pigs. *Veterinary Quarterly*, 18 (3), pp. 104 – 109.
9. Nuemann, E. J., Ramirez, A. & Schwartz, K. J., 2009. Mycoplasmal Pneumonia (Enzootic Pneumonia) in Swine Disease Manual, 4<sup>th</sup> edition, pp. 29 - 30.
10. Park, S-J. et al., 2014. Interaction between single-dose *Mycoplasma hyopneumoniae* and porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccines on dually infected pigs. *Research in Veterinary Science*, 96, pp. 516 – 522.
11. Pieters, M. et al., 2014. Intra-farm risk factors for *Mycoplasma hyopneumoniae* colonization at weaning age. *Veterinary Microbiology*, 172, pp. 575 – 580.
12. Pyörälä, S. et al., 2014. Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: Use and development of antimicrobial resistance. *The Veterinary Journal*, 200, pp. 230 – 239.
13. Roos, L. R. et al., 2016. A model to investigate the optimal seeder-to-naïve ratio for successful natural *Mycoplasma hyopneumoniae* gilt exposure prior to entering the breeding herd. *Veterinary Microbiology*, 184, pp. 51–58.
14. Roozen, M. et al., 2014. Recent experiences with tylvalosin (Aivlosin®) intervention for the eradication of *Mycoplasma hyopneumoniae* in commercial swine operations. In: Proc. 45<sup>th</sup> Ann Meeting Am Ass. Swine Vet, pp. 479 - 480.
15. Rosener, D. et al., 2013. *In vitro* susceptibility of Japanese, European, and North American recent and historical isolates of *Mycoplasma* spp from swine to tylvalosin (Aivlosin®). In: Proc. 44<sup>th</sup> Ann Meeting Am Ass. Swine Vet, pp. 213 - 214.
16. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación; Comisión Nacional de Sanidad Agropecuaria, Dirección General de Salud Animal, 2015. Proyecto aprobado de etiqueta para Valosin® 425.
17. Stuart, A. et al., 2007. Intra-cellular accumulation and trans-epithelial transport of aivlosin, tylosin and tilmicosin. *The Pig Journal*, 60, pp. 26 – 35.
18. Tavío, M. et al., 2014. *In vitro* activity of tylvalosin against Spanish field strains of *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Veterinary Record*, 175, pp. 539. Published online September 2, 2014; doi: 10.1136/vr.102458.
19. Thacker, E. et al., 1999. *Mycoplasma hyopneumoniae* potentiation of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus-Induced Pneumonia. *Journal of clinical microbiology*, 37 (3), pp. 620 – 627.
20. Thacker, E. & Minion, C., 2012. Mycoplasmosis in Diseases of Swine, 10<sup>th</sup> edition, pp. 779 – 788.

21. Vangroenweghe, F. et al., 2015. *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in peri-weaned and post-weaned pigs in Belgium and The Netherlands: Prevalence and associations with climatic conditions. *The Veterinary Journal*, 205, pp. 93 – 97.
22. Virginio, V. et al., 2014. Immune responses elicited by *Mycoplasma hyopneumoniae* recombinant antigens and DNA constructs with potential for use in vaccination against porcine enzootic pneumonia. *Vaccine*, 32, pp. 5832 – 5838.
23. Vranckx, K. et al., 2012. A longitudinal study of the diversity and dynamics of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pig herds. *Veterinary Microbiology*, 156, pp. 315–321.
24. Wilson, S. et al., 2012. Vaccination of piglets at 1 week of age with an inactivated *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccine reduces lung lesions and improves average daily gain in body weight. *Vaccine*, 30, pp. 7625 – 7629.
25. Xiong, Q. et al., 2014. Protective efficacy of a live attenuated *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccine with an ISCOM-matrix adjuvant in pigs. *The Veterinary Journal*, 199, pp. 268 – 274.
26. Xiong, Q. et al., 2014. Effect of different adjuvant formulations on the immunogenicity and protective effect of a live *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccine after intramuscular inoculation. *Vaccine*, 32, pp. 3445 – 3451.
27. Zhao, Z. et al., 2014. Tylvalosin exhibits anti-inflammatory property and attenuates acute lung injury in different models possibly through suppression of NF- $\kappa$ B activation. *Biochemical Pharmacology*, 90, pp. 73–87.