

Mejora la productividad en engorde mediante la utilización de un antibiótico más activo frente a *B. hyodisenteriae*, *M. hyopneumoniae* y *L. intracellularis*. Nuevas posibilidades con Denagard® 100

Denagard® 100 es la única premezcla medicamentosa de hidrogenofumarato de tiamulina (HFT) con un día de retirada (dosificación de 2mg/kg PV) y con la posibilidad de ser administrada en cerdas durante el periodo de lactación.

Javier Piqué¹ y Sergi Bruguera²

¹ Technical Services FAB, Novartis Sanidad Animal, S.L., España.

² Brand Manager FAB, Novartis Sanidad Animal S.L., Iberia.

Hasta el momento, una premezcla medicamentosa de tilosina era la única opción en el mercado, que daba la flexibilidad suficiente necesaria para administrarse en cerdos de engorde con un periodo de retirada práctico (o días de retirada) a nivel productivo. En la actualidad, debido probablemente a la utilización generalizada de la tilosina, se ha detectado repetidamente cepas de *Brachyspira sp* resistentes a la tilosina (Hidalgo y col, 2011). Otras bacterias, como la *Lawsonia intracellularis* también han mostrado una menor sensibilidad a la tilosina y a la lincomicina en comparación con la HFT (Wattanaphansak S y col, 2009) y col.). Estas observaciones y la posibilidad actual de rotar y utili-

zar tiamulina a una dosis de 2mg/kg pv para la prevención de *Brachyspira* con solo un día de retirada, ha conducido a diversos productores a realizar pruebas comparativas. En tales pruebas se compara el efecto de la adición de 40 ppm de HFT (dosis de 1-2mg HFT/kg PV) en el pienso en cerdos de engorde frente a la administración en pienso más habitual de 40 ppm de tilosina.

En una prueba realizada en Murcia, (presentada en el IPVS de Korea 2012. López J.A. y col, 2012), se observó que los cerdos que tomaron 40 ppm de HFT (Denagard® 100) durante el engorde (**Grupo 2**) consiguieron ser más productivamente eficientes que cerdos que habían tomado el habitual pienso con 40 ppm de tilosina (**Grupo 1**). De tal manera que los cerdos que tomaron Denagard® 100 consiguieron un índice de conversión significativamente menor, reduciendo así **1,73 euros** el coste de producción en cada cerdo producido, en comparación a los cerdos que tomaron tilosina (Tabla 1).

El efecto positivo en la productividad de los cerdos en engorde, observado en estas experiencias, parece alienarse a la mayor actividad de la tiamulina frente a patógenos que actúan también como la *Brachyspira* crónicamente en la producción porcina, sean a nivel intestinal (tabla 2) o respiratorio (tabla 3), como el *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Aunque la tiamulina no ha sido un antibiótico que tradicionalmente se haya utilizado en la península para la prevención y tratamiento de *Mycoplasma*, parece que su mayor actividad y su capacidad de distribuirse en pulmón (McKellar Q.A. y col 2004, Anderson M.D. y col.1994), le da un poder bivalente tanto para la prevención y el tratamiento de las enfermedades más importantes a nivel intestinal y respiratorio.

Estudios de Anderson M.D. y col.1994 confirmaron que la administración en pienso de 110 ppm y de 220 ppm de HFT (Denagard® 100) en pienso conseguían unos



Tabla 1. Evolución de crecimiento en dos grupos de cerdos de 11 semanas de vida. En el Grupo 1 se administró Tilosina fosfato en el pienso. En el Grupo 2 se administró Denagard® 100 (Hidrogenofumarato de tiamulina) en el pienso (López J.A. y col, 2012).

N=459	Peso medio (Día 0; Do)	Peso medio (Día 82; D82)	Diferencia D82-Do	GMD	Índice de conversión (IC)
Grupo 1 n=229	26.79 Kg	90.74 Kg	63.95 Kg	0.779 Kg	2.61*
Grupo 2 n=230	26.20 Kg	90.50 Kg	64.30 Kg	0.785 Kg	2.50*

* Significativamente diferente ($P < 0.05$).

valores de concentración de tiamulina en pulmón de 1,46 $\mu\text{g/g}$ y 1,99 $\mu\text{g/g}$ respectivamente. Estos valores, como podemos observar en la tabla 3 son valores muy superiores a los valores MIC_{90} (concentración mínima inhibitoria) necesarios para inactivar cepas de *Mycoplasma hyopneumoniae*. Es importante mencionar que la HFT inyectada (Denagard® 200) intramuscularmente tiene todavía una mayor e inmediata distribución en pulmón en comparación a la vía oral, por lo que puede ser una adecuada herramienta de prevención en el destete o en la entrada de engorde en granjas con una alta presión de infección. En la gráfica 1 (McKellar Q.A. y col, 2004) observamos que una sola dosis intramuscular (15mg HFT/Kg peso vivo) de la presentación inyectable de Denagard® (Denagard® 200) llega a concentraciones eficaces frente a *Mycoplasma hyopneumoniae* en pulmón en la primera hora después de la inoculación, que se mantienen durante al menos 36-40 horas. A la vez que disminuye la concentración de HFT en pulmón, aumenta en el intestino grueso, llegando a concentraciones de incluso 12 $\mu\text{g/g}$, que son sin duda activas frente a *B.hydysenteriae* y *L.intracellularis* (tabla 2.).

En la tabla 3 y 4 podemos observar que la HFT desarrolla menos resistencias a lo largo del tiempo que otros antibióticos. La razón por la que aparece un menor grado de resistencias a la HFT, a pesar de su amplia utilización, no es bien conocida, aunque se haya constatado experimentalmente. En el Reino Unido, Hannan PC, y col, 1997, llevaron a cabo 10 pases de la cepa de *Mycoplasma hyopneumoniae* "J" y la cepa de campo MEVT G 23 con el fin de observar si se desarrollaban resistencias frente a tilosina, tiamulina y a la oxitetraciclina. Los resultados concluyeron (Tabla 4) que a pesar de los 10 pases las cepas de *Mycoplasma hyopneumoniae* no pudieron desarrollar un grado de resistencia suficiente para evitar la acción de la tiamulina. Por el contrario, las cepas de *Mycoplasma hyopneumoniae* desarrollaron un grado de resistencia muy importante frente a la tilosina y la oxitetraciclina.

Tabla 2: Rangos de resultados de CMI's intracelulares y extracelulares frente a cepas de *L.intracellularis* de Estados Unidos y Europa. Tiamulina (Denagard®) es el antibiótico más activo (Wattanaphansak S y col; 2009).

Agente antimicrobiano	Cepas de <i>L. intracellularis</i> de EEUU. (n=6)		Cepas de <i>L. intracellularis</i> de Europa (n=4)	
	CMI intracelular ($\mu\text{g/ml}$)	CMI extracelular ($\mu\text{g/ml}$)	CMI intracelular ($\mu\text{g/ml}$)	CMI extracelular ($\mu\text{g/ml}$)
Clortetraciclina	4-64	32-64	0.25-16	16-64
Lincomicina	16->128	>128	8-64	32->128
Tilosina	0.25-32	1->128	0.5-2	2-16
Tiamulina	0.125-0.5	1-32	0.125	1-4

Denagard® es marca registrada de Novartis AG, Basilea, Suiza.

Tabla 3: Sensibilidad in vitro ($\mu\text{g/ml}$) de cepas de *Mycoplasma hyopneumoniae* a varios antibióticos (MIC (concentración mínima inhibitoria) rango y MIC_{90} , 2004-2011).

autor	Nº de cepas	Tiamulina (Denagard®)		Lincomicina		Tilosina		Tilmicosina		Doxiciclina		Enrofloxacin		Oxitetraciclina	
		MIC rango	MIC_{90}	MIC rango	MIC_{90}	MIC rango	MIC_{90}	MIC rango	MIC_{90}	MIC rango	MIC_{90}	MIC rango	MIC_{90}	MIC rango	MIC_{90}
Makhanon et al., 2011 ¹	26	0,024-0,19	0,097	0,098-0,781	0,391	0,012-0,391	0,195	ND	ND	0,781-6,25	3,125	0,391-3,125	3,125	ND	ND
Thongkamkoon et al., 2010 ²	10	0,048-0,19	0,097	0,19-0,78	0,78	0,48-0,19	0,097	ND	ND	1,56-6,25	6,25	<0,024-6,25	6,25	ND	ND
Kobayashi et al., 2008 ³	90	0,03-0,125	0,125	0,125->64,0	0,125	0,06->64	0,25	ND	ND	ND	ND	0,06-1,0	0,125	0,25-4,0	2,0
Maes et al., 2007 ⁴ Vicca et al., 2004 ⁵	21	<0,015-0,12	0,12	≤0,06->8	0,12	≤0,015->1	0,12	≤0,25->16	0,5	0,12-2,0	1,0	0,03->1,0	0,5	0,12->2,0	2,0
Stipkovits et al., 2004 ⁶	10	0,06-1,0	1,0	0,25-8,0	8,0	0,125-2,0	0,06	0,125-2,0	2,0	0,5-32,0	16,0	ND	ND	ND	ND

Gráfica 1. Tiamulina PK: plasma, pulmón y concentración en el contenido del colon. McKellar, Q.A. y col. 2004.

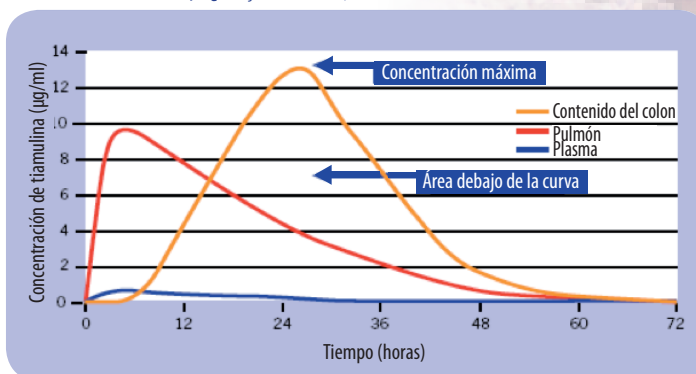


Tabla 4. Resultados MIC₉₀ de dos cepas de *M. hyopneumoniae* después de 10 pases in vitro. Hannan P.C. y col 1997.

	Cepa J			Cepa de campo (MEVT G23)		
	Antes	Después	Aumento resistencias	Antes	Después	Aumento resistencias
Tiamulina	0.1	0.25	2.5	0.05	0.05	0
Tilosina	0.25	>500	>2000	0.125	62.5	500
Oxitetarciclina	0.25	1.0	4	0.25	1.0	4

Conclusiones

→ La HFT de Denagard® 100 a una dosificación de 2mg/Kg PV puede mejorar la productividad⁵ y reducir costes de producción en cerdos de engorde, en comparación a tratamientos utilizados hasta ahora con tilosina.

→ La HFT es un antibiótico más activo frente a cepas *Mycoplasma hyopneumoniae* que otros antibióticos^{4,6,7,9,10,11}.

→ La HFT administrada vía oral¹ o vía inyectable⁸ se distribuye en el pulmón y llega a concentraciones suficientes para inhibir las cepas de *Mycoplasma hyopneumoniae*.

→ Estudios de Pk/PD de la HFT^{1,8} demuestran la presencia de concentraciones de HFT lo suficientemente altas en pulmón e intestino grueso, como para inhibir eficazmente bacterias susceptibles a HFT en ambos órganos diana.



Artículo patrocinado por Novartis Sanidad Animal S.L.

Referencias

1. **Anderson MD, et al. 1994.** Tiamulin activity in certain swine tissues following oral & intramuscular administration. *Proc. Amer. Ass. Swine Pract. Mtg.* Chicago pp.115-117.
2. **Hannan PC, et al. 1997.** *Res. Vet. Sci.* 63:157-160.
3. **Hidalgo A y col. 2009.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy. July 2011, pp. 3330-3337.
4. **Kobayashi H, et al. 2008.** Proceedings of the 20th IPVS Congress, Durban, S. Africa, vol 2, p187. Domain II and V in 23s ribosomal RNA. *J.Vet. Med Sci* 67(8); 795-800.
5. **Lopez JA y col. 2012.** Growth pig efficiency data comparison of Tylosin phosphate premix and tiamulin hydrogen fumarate premix treatments in a fattening pig unit in Murcia, Spain. Submitted to IPVS 2012; Jeju, Korea.
6. **Maes, et al. 2007.** In vitro susceptibilities of *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 2007. 76: 300-305.
7. **Makhanon M, et al. 2011.** In vitro susceptibility study of two porcine *Mycoplasmas* isolated from lung lesions of slaughtered pigs in Thailand. Proceedings of the 5th APVS Congress, Pattaya, Thailand, 065.
8. **McKellar QA, et al. 2004.** Proceedings of the 18th IPVS Congress, Hamburg, Germany, vol. 2, p 622.
9. **Stipkovits L, et al. 2004.** Sensitivity testing of *Mycoplasma* pathogens to antimicrobials. Proc 18th IPVS Congress, Hamburg, Germany, vol 2, p 518.
10. **Thongkamkhon P, et al. 2010.** Proceedings of the 21st IPVS, Vancouver, Canada, vol 2, p 638.
11. **Vicca J, et al. 2004.** In vitro susceptibilities of *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 48(11), 4470-4472.
12. **Wattanaphansak S, et al. 2009.** In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European *L. intracellularis* isolates. *Veterinary Microbiology*, 134: 305-310.