



Sistematic Review

Efecto farmacológico de la tylvalosina (Pk/Pd) frente a desafíos de *Mycoplasma gallisepticum* en pollos de engorde

John Jairo Salazar. DMV. MSc. Esp.¹

¹ Medico veterinario Zootecnista, Maestría en Ciencias Veterinarias, Inmunología. Servicio Técnico Biotecno Colombia S. A. Bogota. Colombia
jjisalazar@biotecno-v.com.co , johnjairo.salazar@gmail.com

No es la especie más fuerte la que prospera, ni la más inteligente, sino la que se adapta mejor al cambio.

CHARLES DARWIN

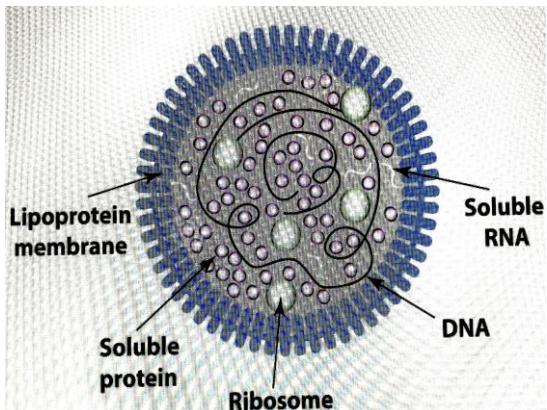
Resumen

El *Mycoplasma gallisepticum* (MG) es reconocido como el principal agente etiológico de la Enfermedad Respiratoria Crónica. Esta revisión sistemática evalúa los parámetros de Farmacocinética/Farmacodinamica (Pk/Pd) de la Tylvalosina (TVN) frente a varios aislamientos de MG. Un total de 6 trabajos validados científicamente evaluaron las variables farmacocinéticas, donde se demostró que la Tylvalosina presenta un modelo de 2 compartimentos, con una biodisponibilidad (F%) de 72.1% en aves infectadas con MG; una concentración máxima sérica (C_{max}) de 4.1 ($\mu\text{g/ml}$) y un $(T_{1/2} \beta)^{*}10$ de 24 horas. Los cultivos de MG para evaluar las CMI (Concentraciones Mínimas Inhibitorias) de la TVN estaban entre los rangos de 0.024-0.038 ($\mu\text{g/ml}$), son ampliamente superados cuando se usa 25mg/k por 3-5 días consecutivos. Estos hallazgos demuestran que la Tylvalosina es efectiva para el control y tratamiento de la ERC en los pollos de engorde.

Palabras Claves. *Mycoplasma*, Farmacocinética, Farmacodinamica, Tylvalosina, (C_{max}), CMI (Concentración Mínima Inhibitoria), ERC (enfermedad respiratoria Crónica)

1. Introducción

Los Mycoplasmas han ganado una fuerte atención en el mundo de la microbiología por su alta capacidad de invasión en el sistema respiratorio y en el sistema reproductivo de las aves. Es el causante la enfermedad respiratoria crónica en pollos (ERC), causa grandes pérdidas en la industria avícola, genera entre el 10-20% de bajas en producción [1]. A pesar de su tamaño que es extremadamente pequeño y su capacidad de síntesis bacteriana tan limitada, posee una alta capacidad de invasividad. Tiene un genoma que está alrededor de los 580 kb [2] Figura N1. Los Mycoplasmas están ligados filogenéticamente a las bacterias gram positivas y se cree que han evolucionado de estas bacterias a través de unos cambios degenerativos. Principalmente son patógenos que causan lesiones en las vías respiratorias, urogenitales, también causan lesiones en los ojos, glándulas mamarias y articulaciones [2]. El *Mycoplasma gallisepticum* (MG) es el más estudiado de los Micoplasmas aviares, causa lesiones en el tracto respiratorio y reproductivo ocasionando pérdidas significativas a nivel productivo. El *M. gallisepticum* causa traqueítis, aerosaculitis, tos, estertores respiratorios, descargas nasales, y enfermedad respiratoria crónica complicada (ERCC), cuando el MG presenta una confección con otras enfermedades de origen viral o bacteriano, especialmente con *Escherichia coli*, *New castle*, Bronquitis infecciosa y Laringo traqueitis, Influenza aviar, y Metapneumovirus [3-4]. La infección por MG provoca una inflamación grave de las vías respiratorias y los pulmones [3]. En el presente hay una gran cantidad de información que demuestra que el desafío con MG estimula la producción de linfocitos B y linfocitos T activando la inmunidad celular y la inmunidad humoral. La infección con MG también activa la actividad citolítica en macrófagos, células asesinas que ocasionan una descarga de citoquinas y una fuerte inflamación en los tejidos [4]. Cañido et al., 2013[7], demostró que la fase inicial de una respuesta a una infección por Mg en la tráquea es de tipo Th1 y es de tipo pro-inflamatorio pero a medida que va avanzando la inflamación la respuesta es de tipo anti-inflamatorio, en conjunto una agresión en las vías respiratorias contribuye al desequilibrio inmunitario entre Th1/Th2, lo que disminuye la capacidad de defensa en la mucosa traqueal, ocasionando la expresión de *Escherichia coli* que conduce a una enfermedad respiratoria crónica complicada.



(A)



(B)



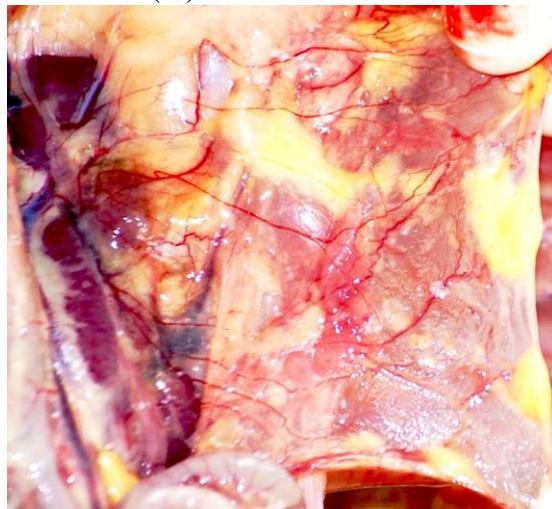
(C)



(D)



(E)



(F)

Figura N 1. (A) *Mycoplasma gallisepticum* conformación molecular, (B) Colonias de MG, (C) Sinusitis, (D) Traqueítis, (E) Aerosacculitis ++, (F) Aerosacculitis +++++ por (ERCC) Enfermedad Respiratoria Cronica Complicada por *M gallisepticum*+ *Escherichia coli*.

La Tylvalosina es el resultado de la fermentación de tilosina que se da como resultado de la acetilación del anillo de lactona en los miembros que poseen 16 anillos, formando **Acetyl Isovarelyl Tylosina (Tylvalosina)**. Es un antibiótico tiempo dependiente perteneciente al grupo de los macrolidos, presenta un amplio rango contra bacterias Gram positivas y *Mycoplasmas Spp* [8], (e.g. *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Microbacterium*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Aerococcus*, *Arthrobacter*, *Streptococcus*, *Campylobacter*, *Enterococcus* y *Clostridios*), algunas bacterias Gram negativas como *Pasterella Spp*, *Mycoplasmas gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae*. El mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de proteínas bacteriana por unión irreversible a la fracción 50S Ribosomal [8].

2. Farmacocinética (Pk) de la Tylvalosina(TVN)

La Tylvalosina (TVN) se absorbe muy bien en el tubo gastrointestinal aun en presencia de bolo alimenticio, se distribuye en altas cantidades en las células que recubren el pulmón y presenta una mejor absorción que la tylosina y la tilmicosina [9]. La TVN se metaboliza rápidamente siendo metabolizada en un 50% en los primeros 30 minutos. El principal metabolito es el 3-O-Acetiltilosina (3AT) que posee una actividad microbiológica equivalente a la del compuesto original [9].

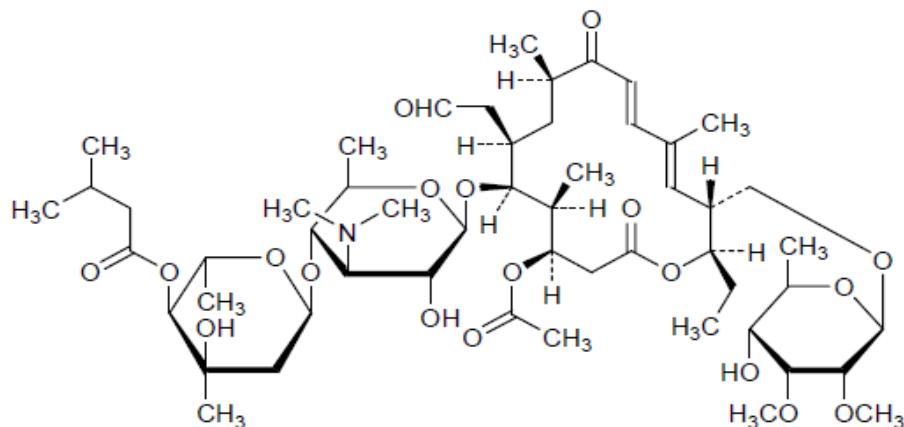


Figura N 2. Estructura química de la Tylvalosina (TNV).

La farmacocinética (Pk) es la clave de la interpretación de la farmacología moderna, es decir, de las leyes que gobiernan la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción de los fármacos. El entendimiento de este concepto de la farmacología es muy importante para identificar las dificultades que se presentan en las granjas. Porqué es frecuente que se confunda la falta de eficacia de un fármaco con el mal manejo del mismo, lo que conlleva al desconocimiento de cómo lograr el máximo rendimiento del fármaco vs. las variables que se presentan las granjas.

Cuadro N1. Variables farmacocinéticas de la Tylvalosina (TVN) (3-O-Acetiltilosina) (3AT). Administrada vía oral en pollos de engorde.

Parámetros (PK)	Unidades	Salman. <i>et al.</i> , 2016 (Aves Sanas)[10]	Salman. <i>et al.</i> , 2016 (Infectadas Mycoplasma)[10]	Cerda. <i>et al.</i> , 2009 (Cateter Fijo)[11]	Cerda. <i>et al.</i> , 2009 (Cateter Flexible)[11]	Fatma. <i>et al.</i> , 2015 (1 Dosis) [12]	Fatma. <i>et al.</i> , 2015 (3 Dosis) Cada 24 horas)[12]
Dosis	mg/k	25	25	20	20	25	25
C_{max}	μg/ml	1.2	0.7	6.1	1.6	2.11	4.1
AUC_{0-∞}	μg.ml/h	11.4	3.7	17.6	5.4	10.5	23.09
AUC-MC	μg.ml/h	170.7	78.2				
T_{max}	H	1.7	1.3	1.2	0.5	1.6	2.09
T $\frac{1}{2} \beta$	H	0.9	0.9	2.4	1.8		1.39
V_d_{AUC}	L/kg	9.5	14.4	2.9	9.06		
Biodispon(F) (%)	%	48.3	72.9				

(PK): Parámetros de farmacocinética, **C_{max}**: Concentración Plasmática máxima lograda por el medicamento luego de la aplicación oral, **AUC_{0-∞}**: Área bajo la curva del medicamento desde tiempo cero hasta el infinito, **T_{max}**: Tiempo en el que el medicamento logra la concentración plasmática máxima , **T $\frac{1}{2} \beta$** : Vida media de la eliminación del medicamento en la fase de post-distribución (**10 T $\frac{1}{2} \beta$** significa: la eliminación plasmática del 99.99% del fármaco) (**20 T $\frac{1}{2} \beta$** :Significa la eliminación teórica de residuos del medicamento), **V_d_{AUC}**: Volumen de distribución, **Biodisponibilidad(F) %**: Fracción de la dosis administrada que se encuentra disponible para lograr un efecto a nivel sistémico y a nivel del tejido problema[13].

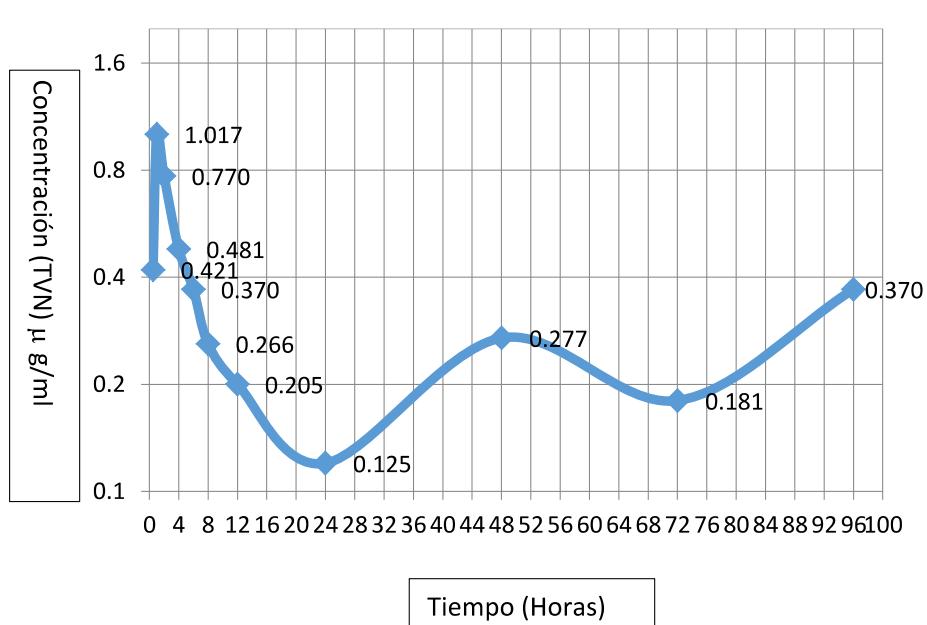
2.1 Biodisponibilidad % (F)

El cálculo de la Biodisponibilidad (F) de un antibiótico es determinado por la proporción de la dosis administrada que por la vía oral alcanza la circulación sistémica, considerando que la administración intravenosa el F es del 100% de la absorción [13]. Además las aves desde el punto de vista de absorción gastro intestinal son unos organismos complejos, por lo anterior los modelos farmacocinéticas que se evalúan en las aves son los de 2 compartimentos, donde el fármaco entra a la sangre desde el tubo gastrointestinal como primer compartimento y pasa a la sangre periférica vía circulación portal, como compartimento dos. Dicho proceso está gobernado por la solubilidad, pH, y características fisicoquímicas del fármaco [13]. La Agencia Europea de Medicina (2009) [14] reportó que la Tylvalosina se absorbe rápidamente, en 30 minutos se metaboliza el 50% y que su principal metabolito es el 3-O-A acetiltilosina (3AT) que posee una actividad microbiológica igual a la del compuesto original. Salman *et al.*, 2016, reporta una biodisponibilidad de la TVN en aves infectadas con MG de 72.9 vs 48.3, demostrando que la TVN presenta una alta absorción en aves con patologías causadas por el *Mycoplasma gallisepticum* (Cuadro N1) [10].

2.2 C Max

El Médico Veterinario debe tener en cuenta que existen antibacterianos tiempo-dependientes, donde lo más importante es prologar lo más posible el tratamiento para mantener la Concentración máxima (C_{max}) en sus valores superiores (eg. β -Lactámicos, Macrólidos (Tylvalosina), Florfenicol, Fosfomicina) y para los concentración-dependiente el C_{max} se logra administrando la dosis en forma de bolo (toda la dosis junta) (Ciprofloxacina, Enrofloxacina, Aminoglicosidos), y analizar con rigor si el C_{max} es inferior o igual a la CMI *in vitro* (concentración minima inhibitoria para eliminar el 50% de las bacterias *in vitro*), es poco probable que se produzca una eficacia clínica [13]. El Cuadro N1 se reportan C_{max} ($\mu\text{g/ml}$), que están entre 0,7 - 6.1 ($\mu\text{g/ml}$), ver Figura N 2. La heterogeneidad en los valores de concentración se deben a variables como las reportadas por Salman *et al.*, 2016, donde la concentración se disminuye de 1.2 a 0.7, por que las aves presentan una infección fuerte de *Mycoplasma gallisepticum* [10]. En el caso de Cerda *et al.*, 2006 (C_{max}) 6.1($\mu\text{g/ml}$), es posible que la variación se deba a que el catéter fijo deposita la TVN en el tubo gastrointestinal sin recibir cambios en su disponibilidad (método de 2 compartimentos) vs 1.6 ($\mu\text{g/ml}$) donde el catéter es flexible [11], y en el reporte de Fatma *et al.*, 2015 el (C_{max}) pasa de 4.1 a 2.11($\mu\text{g/ml}$), obviamente porque en el primer dato la frecuencia de aplicación fue diario por 3 días consecutivos y está es la razón que el (C_{max}) se aumente [12].

Figura N 2. Curva semilogarítmica de la concentración de Tylvalosina en suero ($\mu\text{g/ml}$) seguido de la administración oral (25mg/k) en pollos de engorde sanos [10].



2.3 Volumen de distribución. Vd (AUC)

Los medicamentos tienden a salir de la circulación (compartimento central), esto es que se distribuyen fuera de circulación a un compartimento periférico, de esta manera se utiliza una medida del volumen de distribución, “que es la cantidad de fluido no plasmático, necesario para diluir un fármaco a la misma concentración que la del plasma”, el valor obtenido no es un volumen de fluido, es una proporcionalidad que **relaciona la cantidad del fármaco en el organismo con la que se encuentra en el plasma sanguíneo** [13]. Si el valor del Vd (AUC) es superior al peso total del ave, puede significar una distribución excepcional del medicamento en un órgano o tejido [13]. Salman *et al.*, 2015 [10], reporta un Vd (AUC) de 14.4 l/kg en aves infectadas con *Mycoplasma gallisepticum* que es muy superior a el peso de un pollo de engorde a cualquier edad, concluyendo que la TVN se distribuye muy bien en aves con desafíos de MG.

2.4 Vida media de eliminación del fármaco. (T $\frac{1}{2} \beta$)

El (T $\frac{1}{2} \beta$) = es el tiempo necesario (en horas) para disminuir a la mitad cualquier concentración de un fármaco en el plasma sanguíneo. Claramente en la cinética de los fármacos aplicados para 2 compartimentos, hay una vida media para la fase de distribución y otra para la fase de eliminación [13], en el análisis farmacológico del comportamiento de los fármacos si se multiplica el valor de (T $\frac{1}{2} \beta$) *10 se sabrá en que tiempo se elimina del organismo el 99.99% del fármaco, en el caso de Cerdá *et al.*, 2009 [11], 2.4 (h)*10 = 24 horas , este valor indica que se debe redosificar la TVN antes de 10 (T $\frac{1}{2} \beta$), si se quiere mantener niveles terapéuticos por más tiempo. En la mayoría de los casos se utiliza 20*(T $\frac{1}{2} \beta$) para tener una aproximación del tiempo de eliminación de los residuos, en el caso de lo reportado por Fatma *et al.*, 2015[12] luego de calcular 1.39*20=27.8 horas, que es el tiempo en que se eliminara TVN.

2.5 Distribución y metabolismo de la TVN (Tylvalosina)

La biotransformación de un medicamento en las aves se define como: modificación de la sustancia que pasa de liposoluble a hidrosoluble para que se facilite su metabolismo y excreción [13]. La distribución es codependiente de la liposolubilidad del fármaco y de la capacidad de unión a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albumina y bilirrubina. Una de las razones más fuertes para explicar la mayor concentración de un fármaco en un sitio (órgano-tejido), puede ser debido al aumento en las proteínas de dichos tejidos y por las características del pH de dichos espacios [13]. Se debe tener en cuenta que los macrólidos (Tylvalosina) mejoran su absorción en pH básicos [15].

Cuadro N 2. Concentración de Tylvalosina ($\mu\text{g/g}$) (TVN) en los tejidos luego de la administración oral por 5 días consecutivos a dosis de (25 mg/k) en pollos infectados con *Mycoplasma gallisepticum*, (adaptado de Salman *et al.*, 2016)[10]

Órgano	5 días				
Horas(P.A)	6h	24 h	72 h	120 h	168 h
Hígado	5.4	2.4	ND	ND	ND
Pulmón	6.9	5.19	4.8	4.8	0.35
Riñón	0.29	ND	ND	ND	ND
Músculos	ND	ND	ND	ND	ND
Pechuga	ND	ND	ND	ND	ND

P.A: horas post- administración via oral de TVN, TVN: Tylvalosina, ND: No detectable.

Salman *et al.*, 2016 [10], demuestra que ocurre una biotransformacion en el hígado y dentro de está (en el retículo endoplasmatico liso de los hepatocitos) cuando se medica por 5 días consecutivos y se detecta inicialmente en este órgano, de igual manera la biotransformacion se da de manera hidrosoluble cuando la TVN logra concentraciones altas y constante en el pulmón hasta 6.9 $\mu\text{g/g}$ en aves infectadas con *M.gallisepticum*. Demostrando que el medicamento presenta una alta actividad de concentración en las células y tejido del sistema respiratorio infectadas con MG.

La Excreción de los fármacos se realiza por procesos de biotransformación y excreción. La biotransformación aumenta la hidrosolubilidad para que los metabolitos sean fácilmente desechados [13], dentro de este proceso se considera a los riñones como el principal órgano de excreción. Algunos metabolitos son excretados en hígado de igual forma [13]. Salman *et al.*, 2016 [10] demuestra que luego de aplicar consecutivamente la TVN a dosis de 25mg/k se excreta al tercer día post administración, al no ser detectado ni en hígado ni en riñón (Cuadro N 2), de igual manera no se detecta en musculos y pechuga. Por los anteriores reportes científicos la TVN es un antimicoplasmico seguro para utilizar en aves de engorde en programas de inicio para el control y tartamiento de *Mycoplasma gallisepticum*.

3.0 Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) de TVN para *Mycoplasma gallisepticum*

Se ha establecido a la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria). Está corresponde a la minima concentración que inhibe la formación de colonias en un 50% (CMI_{50%}), como medida biológica para determinar la efectividad de un fármaco antibacteriano. La farmacología moderna considera como requisito mínimo que para que un antibiótico sea eficaz, debe por lo menos lograr el doble del CMI, a la mitad del tiempo entre las redosificaciones [13].

CUADRO 3. Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) (μg/ml) de los antibióticos Contra *Mycoplasma gallisepticum* evaluados *In Vitro* en Pollos de Engorde

ANTIBIOTICO	Behabhan <i>et al.</i> , 2006[16]	Zhang <i>et al.</i> , 2017[17]	Hamid <i>et al.</i> , 2019[18]	Taiyar(S6) <i>et al.</i> , 2021[19]	Taiyar(PG31) <i>et al.</i> , 2021[19]
TYLVALOSINA	0.024	0.038	0.020	0.038	0.024
TYLOSINA	0.195	-	0.06	0.022	0.024
TILMICOSINA	-	0.038	0.19	0.0125	0.07
ERITROMICINA	0.39	-	-	0.043	-
DOXICICLINA	-	1.2	0.19	0.19	-
OXITETRACICLINA	1.56	-	-	0.25	0.1
CLOROTETRACICLINA	-	-	1.5	-	-
TIAMULINA	0.78	-	0.19	0.016	0.015
LINCOMICINA	0.78	-	1.5	6	8
ESPECTINOMICINA	0.78	-	-	0.78	-
L/S	0.048	-	-	-	-
ENROFLOXACINA	1.95	0.15	0.5	-	0.15

L/S: Lincomicina Espectinomicina.

Por lo reportado por Sumano y Gutierrez. (2005), donde la efectividad de un fármaco antibacteriano debe ser dos veces el CMI_{50%}. Para el caso del cuadro N.3, la media geométrica *in vitro*. Para *Mycoplasma gallisepticum* es de 0.0288 (μg/ml), y los reportes de los C_{max} de la Tylvalosina (TVN) (Cuadro N. 1) de 1.2 (μg/ml) en el estudio de Salman *et al.*, 2016, en este caso la TVN posee 41.66 la concentración para eliminar el MG si lo aplicamos en una sola dosis oral de 25 mg/k, y si lo comparamos dando la dosis de 25 mg/k por 3 días consecutivos en lo reportado por Fatma *et al.*, 2015, donde el C_{max} fue de 4.1 (μg/ml), la TVN, se supera en 142.36 veces la concentración necesario para eliminar el MG. Lo anterior hace énfasis en la dosificación repetida a una misma concentración de 25 mg/k durante 3 días consecutivos cada 24 horas, da lugar a una elevación de las concentraciones sanguíneas y tisulares hasta un punto en el que se considera que ha llegado a el equilibrio (*Systeady state*) o estado estable[13].

Cuadro N 4. Concentración de Tylvalosina (μg/g) en el pulmón del pollo de engorde, luego de la aplicación por 3 días consecutivos a 25 mg/k.[20]

Órgano/Días	1	2	3	4	5
Pulmones	5.48	2.1	1.12	0.43	0.33

El comportamiento de los fármacos en el organismo debe contemplar algunos puntos de interés en cuanto a la fase de distribución y eliminación (e.g Liposolubilidad del fármaco, unión del medicamento a las proteínas plasmáticas y afinidad del fármaco por un tejido o fluido). En este caso la TVN presenta una alta afinidad por el sistema respiratorio y especialmente por el Pulmón, donde la concentración a el primer día de 5.48 (μg/g)/0.0288 (μg/ml)=190.27 veces la concentración necesaria para eliminar el *Mycoplasma gallisepticum* en dicho tejido.

Los Macrólidos son bacteriostáticos, pero pueden tener un efecto bactericida frente a *Streptococcus* sp, dependiendo de la concentración que alcance en el tejido afectado, son efectivos contra microorganismos Gram Positivos y *Mycoplasmas*, *Peptococos* y *Peptostreptococos* [13]. La literatura científica reporta que son activos en infecciones sistémicas producidas por *Haemophykus* sp y *Mycoplasma* sp. Se acumulan más de 100 veces en el interior de las bacterias Gram Positivas [13].

Los macrólidos actúan mejor en medios que tengan un pH elevado (básico) [15], pero se concentran en tejido acídicos. La concentración para lograr el efecto antibacteriano debe ser por lo menos de **2-4** veces el CMI y debe mantenerse por lo menos por **3 horas**, ya que estos antibióticos son **tiempo dependiente** [13]. Presentan un efecto post antibiótico que va de 4-6 horas que se relaciona con su pH y el efecto inmunomodulador [15].

4.0 Discusión

Los macrólidos incluida la Tylvalosina (TVN) se usan comúnmente para el control y el tratamiento de la Enfermedad Respiratoria Crónica (ERC), causada por el *Mycoplasma gallisepticum*, esta patología que presenta una patogenia de 10-21 días de edad en el pollo de engorde, causa graves pérdidas económicas y alteraciones en el sistema inmunológico según lo reportado por Sato *et al.*, 1970 [3]. Es necesario que se pueda lograr la prevención con un **programa metafilactico** en la etapa de inicio, cuyo objetivo es eliminar la bacteria en esta fase, para que en el periodo del día 21 a 42 días el ave no presente reto de ERC o ERCC (cuando hay confección con *Escherichia coli*) Stikovitz *et al.*, 2012 [4].

La presente **Revisión Sistemática** demuestra que la concentración de la TVN se ajusta muy bien a un modelo de 2 compartimentos, después de administrar una dosis de 25mg/k vía oral (alimento o agua de bebida) en pollos sanos e infectados con *Mycoplasma gallisepticum* [13-21].

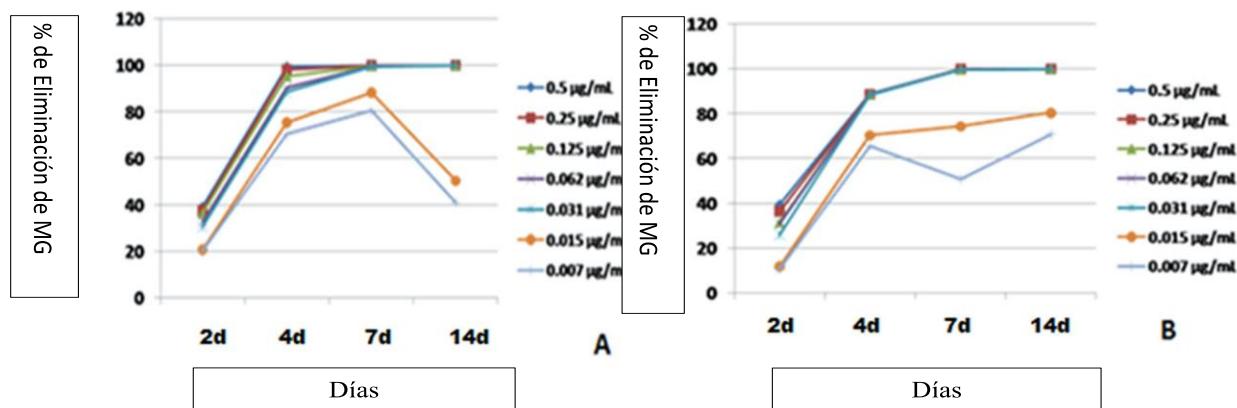
Los valores observados de la vida media $T_{1/2} \beta(H)$ de 0.9 , la biodisponibilidad de de 79.9% y el volumen de distribución de de 14.4 (Lt/k), demuestran que la TVN se comporta mejor en ave infectadas con *Mycoplasma gallisepticum* [10-22], que en aves sanas, posiblemente por su alta afinidad a las proteínas séricas; lo que además demuestra que la TVN posee un volumen de distribución periférico muy alto lo que le permite al ave contener el antibiótico a dosis altas y eficientes [22].

Por otro lado en las aves infectadas ocurre una hiperproteinemia, lo que sustenta los altos valores del F (%) en las aves infectadas con MG [10].

Los valores de Concentración Máxima C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) van desde 0.7 hasta 2.11 cuando se da una sola dosis de 25 mg/k, pero cuando se da por 3 días consecutivos a la misma dosis con la misma frecuencia (cada 24 horas) dichos valores suben a un C_{max} de 4.11 ($\mu\text{g/ml}$), lo que confirma que es un antibiótico tiempo dependiente [12] y que tiene un comportamiento estable en esos valores [12] *Steady state*, según Elkeomy *et al.*, 2019. La TVN presenta una distribución semi-logarítmica cuando se da vía oral a 25 mg/k durante 5-7 días consecutivos, logrando C_{max} en constante aumento cada 24 horas de **1.21, 1.41, 1.55, 1.65, 1.70($\mu\text{g/ml}$)** [22], que son suficientes para eliminar el MG, demostrando su comportamiento estable en el tiempo. Estos reportes son *In Vitro*, obviamente cuando se medica en campo hay que tener en cuenta la calidad del agua, del comportamiento del pH, si son aguas duras (con alta presencia de hierro), que pueden formar quelatos o de igual forma cuando se mezcla en alimento.

Las CMI Reportadas en el cuadro N3 de los antibióticos usados para el tratamiento y control de *Mycoplasma gallisepticum* en los 3 últimos años demuestran que son las más bajas para la TVN, especialmente el reportado por Taiyar *et al.*, 2019[19] y esto depende de la cepa de MG a la que se enfrente; Los anteriores datos de investigación corroboran que la TVN requiere CMI bajas para lograr eliminar el MG.

Figura N 3. Inhibición del Crecimiento de las Cepas de *Mycoplasma gallisepticum* Frente a Varias Concentraciones de Tylvalosina a los 2, 4, 7 14 días Post Incubación. Adaptado de Hamid *et al.*, 2019 [19].



En el trabajo realizado por Hamid *et al.*, 2019 [19] (Ver figura N 3), donde se incubaron cepas de MG en agar frey e incubados hasta los 21 días, con un humedad (10% CO₂) a 37°C, se observó que al 7 día a una concentración de 0.25 (µg/ml) de TVN se inhibe el 100% de las cepas patogénicas de *Mycoplasma gallisepticum*. Cuando se medica vía oral la TVN a 25mg/kg en una sola dosis, se logra un C_{max} de 1.2 (µg/ml) [10], o si se médica a la misma dosis por 3 días consecutivos el C_{max} de 4.1 (µg/ml), Fatma *et al.*, 2019 [12] logra concentraciones necesarias para eliminar el *Mycoplasma gallisepticum*. Kreizinger *et al.*, 2017 [24] reportó el punto de corte de resistencia para Tylvalosina que es sensible menor o igual a 0.5 (µg/ml); Resistente para valores mayores a 2(µg/ml) (S<0.5; R>2). Por lo anterior una dosis de 25mg/k administrada por vía oral de 3-5 días genera dosis de tratamiento contra el MG que no generan resistencia.

5.0 Conclusión

Está revisión sistemática muestra que dentro del grupo de los antibióticos macrólidos, la Tylvalosina (TVN) es el fármaco muy efectivo contra los aislamientos de *Mycoplasma gallisepticum* con un rango de CMI que desde 0.024 a 0.038 (µg/ml), donde la concentración sanguínea a 25 mg/k durante 3 días consecutivos alcanza 4.1

($\mu\text{g/ml}$) con un comportamiento sigmoideo, este desempeño puede ser atribuido a que la tylvalosina es un nuevo antibiótico introducido para el tratamiento del MG.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que ellos no tienen conflicto de intereses con esta revisión sistemática.

Referencias Bibliográficas

- [1] Li, J., Qiao, Z., Hu, W., Zhang, W., Shah, S.W.A., Ishfaq, M., 2019. *Baicalin mitigated *Mycoplasma gallisepticum*-induced structural damage and attenuated oxidative stress and apoptosis in chicken thymus through the Nrf2/HO-1 defence pathway*. Vet. Res. 50, 83
- [2] Mushegian, A.R. and E.V. Koonin, (1996). A minimal gene set for cellular life derived by comparison of complete bacterial genomes. Proc Natl Acad Sci US, 93(19): p. 10268-73.
- [3] Sato, S., et al., .(1970). Mixed infection with *Mycoplasma gallisepticum* and the B1 strain of Newcastle disease virus in chickens. Natl Inst Anim Health Q (Tokyo), 10(2): p. 58-65.
- [4] Stipkovits, L., et al., (2012). Effect of low-pathogenicity influenza virus H3N8 infection on *Mycoplasma gallisepticum* infection of chickens. Avian Pathol, 41(1): p. 51-7
- [5] Wuang,J., M., Li,J. (2021). *Lactobacillus salivaris* ameliorated *Mycoplasma gallisepticum* Induced inflammatory injuri and secondary *Escherichia Coli* infection in chikens:Involvement of intestinal microbiota. Vet. Immunol. Immunopathol. 233, 110192.
- [6] Chambaud, I., Wroblewski, H., Blanchard, A., (1999). *Interactions between mycoplasma lipoproteins and the host immune system*. Trends Microbiol. 7, 493–499.
- [7] C`andido, E.B., Silva, L.M., Carvalho, A.T., Lamaita, R.M., Filho, R.M., Cota, B.D., da Silva-Filho, A.L., (2013). *Immune response evaluation through determination of type 1, type 2, and type 17 patterns in patients with epithelial ovarian cancer*. Reprod. Sci. 20, 828–837
- [8] Zhao, Z.; Tang, X.; Zhao, X.; Zhang, M.; Zhang, W. and Hou, S. (2014). *Tylvalosin exhibits anti-inflammatory property and attenuates acute lung injury in*

different models possibly through suppression of NF-KB activation. Biochemical Pharmacology journal, 90:73-87.

[9] Stuart, A. D.; Brown, T. D. K.; Imrie, G.; Taskesr, J. B. and Mockett, A. P. A. (2007). *Intra-cellular accumulation and trans epithelial transport of Avlosin, Tylosin and Tilmicosin.* The Pig Journal, (60):26-35.

[10] Ammar Haki Salman, S.A.H. Youssef, Amer Ramadan and Ahmed M. Soliman (2016). *Pharmacokinetics of tylvalosin in healthy and experimentally mycoplasma gallisepticum infected broiler chickens.* International Journal of PharmTech Research,9(10): 72-80.

[11] Cerdá, R M. Petruccelli., M. Piscopo., J. Oiglio., and M. Iandoni. (2009) *Impact of the type of catheter on the absorption of tylvalosin (acetylvaleryltylosin) administered orally to broiler chickens* J. vet. Pharmacol. Therap. 33, 202–203, doi: 10.1111/j.1365-2885.01103.x.

[12] Fatma, I., Abo El-Ela, 2H., A. El-Banna, 3Manal., B. El-Deen, 1A.A. El-Gendy., and 1M.A. Tohamy . (2015). *Pharmacokinetics of Tylvalosin Alone or in Combination with Vitamin E in Broiler Chickens* . Asian Journal of Animal and Veterinary Advances 10 (10): 556-566.

[13] Suman, H., Gutierrez, L., (2005). *Farmacología Clínica en las Aves.* Departamento de Fisiología y Farmacología . Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia , Unam. ISBN **970-94778-03**.

[14] European Medicines Agency, (2009): *Scientific discussion for the assessment of avlosin*, PP:1,4,9,10,16,17,30,31.

[15] Scoroneaux, B., Shroct, T.R. (1998). *Intracellular Accumulation, Subcellular Distribution, and Efflux of Tilmicosin in Chicken Phagocyte.* Poultry Science 77:1510–1521

[16] Behabhan,G.N., Asis, A., Afsharifar, A.R and Pourbaksh.(2008) *.Susceptibilities of Mycoplasma gallisepticum and Mycoplasma synoviae Isolates to Antimicrobial Agents in vitro.* International Poultry Science 7(11): 1058-1064

[17] Zhang, N., Ye, X., , Wu, Y., Huang,Z., , Gu,X., Qinren, C., Xiangguang Shen, Jiang, Ding., Z .(2017). *Determination of the Mutant Selection Window and Evaluation of the Killing of Mycoplasma gallisepticum by Danofloxacin, Doxycycline, Tilmicosin, Tylvalosin and Valnemulin.* PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0169134.

- [18] Marwa I. Hamid, A., Naglaa F. S. Yousreya, A M. Hashem, M A. Rahman, A., Abdelaziz,A.M., Imad A.Mohammed,A., and Usama H. Abo-Shama. (2019) . *In vitro evaluation of various antimicrobials against field mycoplasma gallisepticum and mycoplasma synoviae isolates in Egypt*. Poultry Science 98:6281–6288.
- [19] Taiyari,H., N. M. Faiz,’ J. Abu, and Z. Zakaria. (2021). *Antimicrobial minimum inhibitory concentration of Mycoplasma gallisepticum: a systematic review*. J. Appl. Poult. Res. 30:100160.
- [20] Fadel, M., S. abd el-haFeez, M., MohaMed abd el-MoneaM. (2021). *The Immunological Effect and Pharmacological Interaction of Tylvalosin with Lactobacillus acidophilus During Vaccination of Chickens with NDV Vaccine Advances in Animal and Veterinary Sciences*. DOI <http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2021/9.8.1249.1258>.
- [21] Baggot J.D. and Gingerich, D.A. (1976): *Pharmacokinetic interpretation of Erythromycin and Tylosin activity in serum after intravenous administration of a single dose to cows*. Res. Vet. Sci., 21 :318 – 323.
- [22] Radi, A. M. (2016): *Pharmacokinetic and bioavailability of Tylvalosin after oral, intramuscular and intravenous administration in turkys*, Inter. J., of Pharmacy and Pharmaceutical Science, Vol. 8, Issue 2, 140-144
- [23] Elkomy, A., M. G. A. El Sayed and Nehal Mohsen Abd, (2019). *Pharmacokinetics and Tissue and Residues of Tylvalosin in Normal and experimental Mycoplasma gallisepticum infected in broiler Chikens*. IJMPR 3(5), 01-08 .
- [24] Kreizinger, Z., D. Grózner, K. M. Sulyok, K. Nilsson, V. Hrvnák, D. Benčina, and M. Gyuranecz. (2017). *Antibiotic susceptibility profiles of Mycoplasma synoviae strains originating from Central and Eastern Europe*. BMC Vet. Res. 13:342.