



# FARMACOCINETICA DE LOS ANTIBIOTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MICOPLASMOSIS AVIAR

Dr. Lacides Serrano Vega  
D.M.V.Z; Ph.D.  
Director Científico PHARVET S.A.S.

## INTRODUCCIÓN

Hablar de la cinética de los antimicoplasmáticos es un tema apasionante desde el punto de vista farmacológico, aunque en la práctica comercial, muchos de los principios farmacológicos no se tienen en cuenta.

En la comercialización de los antibióticos pocas veces tiene en cuenta principios médicos fundamentales, al menos en Latinoamérica, donde el aspecto económico de un tratamiento prima sobre los conceptos médicos. Es una norma común, impulsada por muchas empresas, al utilizar dosis bajas, en la prevención o control de la enfermedad, que en ningún momento eliminaran el patógeno, por ende la enfermedad nunca se erradicara. Esta norma se aplica principalmente en la cría del pollo de engorde; en la cría de pollas y en la gallina de postura se utilizan dosis terapéuticas en algunos casos, de acuerdo con el costo de antibiótico. Donde más se respeta los principios farmacológicos en el control de la enfermedad es en las reproductoras bien sea de huevo o de pollo de engorde, pero para ciertos antibióticos, donde el precio permite, los ajustes en la dosis terapéuticas.

El uso prudente de antibióticos publicado por la F.D.A, para veterinarios especialistas en avicultura es una parte integral de las buenas prácticas veterinarias. Es una actitud para maximizar la eficacia terapéutica y minimizar la aparición de microorganismos resistentes. Es una guía para el óptimo uso de los antibióticos y en su séptima regla menciona: La escogencia del correcto antibiótico debe tener en cuenta los parámetros farmacocinéticos tales como la biodisponibilidad, la distribución tisular, la vida media y la cinética tisular, para asegurarse que el agente terapéutico escogido alcance el sitio de infección (uso de antimicoplasmáticos).

En muchos casos, tal como lo sugiere Benbahan et al (2008) en Irán, los veterinarios llegan a escoger un tratamiento en base a los signos clínicos sin tener en cuenta el antibiograma y los conceptos farmacocinéticos.

Los resultados de esta clase de tratamientos a ciegas son muy dañosos para humanos, aves y el ambiente, y aumenta el costo del tratamiento. Algunas veces el uso a ciegas de antibióticos puede que no induzca resistencia a nivel bacteriano, pero elimina bacterias susceptibles y deja las bacterias resistentes presentes en la población.

Por lo tanto es necesario tener una información oportuna, a través de estudios de detección, de la susceptibilidad antimicrobiana o antimicoplasmática, para asegurar un tratamiento efectivo en las infecciones por micoplasma.

---

## ANTIBIOTICOS UTILIZADOS

El principal grupo de antibióticos empleados en el control y tratamiento de la enfermedad, es el de los Macrólidos y entre los más utilizados están el tartrato de Tilosina, el fosfato de Tilmicosina y la Tilvalosina. Otros miembros de este grupo como la espiramicina y la Josamicina poco se utilizan. Otros antibióticos ampliamente utilizados son la Tiamulina (Fumarato), la Doxiciclina y la lincomicina pertenecientes a otros grupos de antibióticos.

Las quinolonas, como son la enrofloxacin, ciprofloxacina y otras, son productos activos contra el Mycoplasma, tal como se ha publicado por varios autores, pero por ser productos muy activos contra gérmenes Gram negativos, se prefiere el uso de los mismos en este tipo de Infecciones, especialmente la colibacilosis.

La escogencia de los antibióticos esta en relación con la potencia antibacterial y la farmacocinética; la determinación del MIC frente a los diferentes patógenos es fundamental y más cuando se comparan varios antibióticos frente al tratamiento de una enfermedad. Al escoger el antibiótico es necesario pensar en factores cinéticos tales como la biodisponibilidad por vía oral y su distribución a los tejidos. Estos aspectos en la medicación aviar todavía son de gran importancia. La magnitud de la dosis juega también un papel económico, pues en esta industria, el costo del tratamiento es de suma importancia. En el tratamiento de la micoplasmosis con antibióticos, es necesario tener presente los conceptos del modelo PK/PD, para poder establecer una concentración efectiva, y de esa forma conseguir el efecto terapéutico buscado, que sería la destrucción del patógeno y poder así erradicar la enfermedad.

Sobre este modelo, es fácilmente comprensible observar que con dosificaciones de tipo sub-terapéutico, es imposible establecer una concentración efectiva por encima del MIC y buscar una curación y/o erradicación de la enfermedad.

Esta revisión busca ver que antibióticos ofrecen la mejor alternativa para el tratamiento de la micoplasmosis en base a poder alcanzar una concentración efectiva, que supere la concentración inhibitoria mínima, buscando optimizar la dosis y así disminuir el riesgo de resistencia.

¡Porque hago énfasis en la cinética! Hay algunos antibióticos, que a nivel microbiológico en la determinación del MIC, in vitro, muestran valores muy interesantes, es decir valores muy bajos sin embargo, la cinética de algunos de ellos no es la mejor, y en algunos sitios no alcanzan valores necesarios para enfrentar al patógeno. Esto comprueba que es necesario llevar a cabo estudios de PK/PD, es decir farmacocinética aplicada, para estar seguros que el antibiótico escogido, llegue al sitio de la infección y en concentraciones efectivas.

Hoy día no es aceptable farmacológicamente administrar antibiótico en base a concentraciones por litro de agua; para tratar las enfermedades de las aves; con las mismas concentraciones se conseguirán, en algunos casos, curaciones clínicas, pero es posible que estemos utilizando los antibióticos en exceso o en otros casos estemos utilizando dosis mínimas, que no erradicaran el patógeno y estemos fomentando la aparición de resistencias.

En la terapéutica de aves de acuerdo con los principios de cinética, no es posible seguir dosificando los antibióticos en concentraciones por litro de agua; el consumo de las aves varía con la edad y lógicamente con el peso, y en nuestro medio varía más con las condiciones climáticas, pues hay granjas en climas fríos, medios y cálidos; como todos sabemos el consumo de agua cambia con la temperatura ambiental, por lo tanto las dosificaciones varían bastante con el consumo de agua que tenga el ave; si la misma se encuentra en clima frío o cálido.

## CONCENTRACIONES MINIMAS INHIBITORIAS (CIM) o MINIMUN INHIBITORY CONCENTRATION (MIC)

Este parámetro, es para mí fundamental en la escogencia de un antibiótico y más cuando se usa el modelo PK/PD. En esta revisión utilizare el término MIC. Desafortunadamente, en Latino América, tenemos muy pocos estudios sobre este parámetro, y la mayoría de los resultados publicados vienen de Europa y EE.UU; sin embargo el MIC nos informa que tan potente es un antibiótico y así podemos compararlo con otros. Si los antibióticos con bajos MICs, tienen una buena biodisponibilidad oral, indispensable en el tratamiento de las aves, y poseen una buena distribución tisular, los mismos serán muy atractivos en la escogencia del programa antimicoplásmico.

A continuación se muestran algunos valores del Mic para los Micoplasmas, de acuerdo a ciertas publicaciones.

### CONCENTRACIONES MINIMAS INHIBITORIAS PARA MICOPLASMA GALLISEPTICUM (241 AIS) (Burch & VALks 2002)

ANTIMICROBIAL	VALORES	mcg/ml
TIAMULINA	0.0039	mcg/ml
TILOSINA	0.006-400	mcg/ml
AIVLOSIN	0.012-0.078	mcg/ml
DOXICICLINA	0.006-0.2	mcg/ml
CLORTETRACICLINA	0.05-1.56	mcg/ml
OXITETRACICLINA	0.05-200	mcg/ml

## MICOPLASMOSIS

La micoplasmosis continua siendo una enfermedad que causa grandes pérdidas en la industria aviar y su control es fundamental. El uso de antibióticos efectivos contra estos patógenos, se sigue recomendado, como una forma profiláctica y también dirigida a la erradicación de la enfermedad.

La micoplasmosis es una enfermedad muy conocida en la industria aviar, que tiene como agentes etiológicos en los pollos de engorde y en las gallinas de postura los *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma Synoviae*; en los pavos, el agente causal es el *Mycoplasma Meleagridis*. La importancia económica de la micoplasmosis aviar ha sido demostrada en

infinidad de publicaciones y al afectar a los pollitos en su cría, disminuye tremendamente la eficacia zootécnica, manifestada por la disminución en la ganancia de peso y la conversión alimenticia, además de una mortalidad, que puede llegar a ser muy grande, de acuerdo con la severidad de la infección.

En la gallina ponedora, sucede algo similar y la postura disminuye tremendamente, además de la mortalidad. La enfermedad suele estar asociada a una Colibacilosis, que afecta todavía más al ave, aumentando su patogenicidad, y por ende la mortalidad.

La transmisión de la enfermedad puede ser horizontal en los galpones de levante y también vertical, es decir se trasmite de la madre al pollito, de ahí la importancia del tratamiento en las gallinas reproductoras. Debido al crecimiento del pollito tan rápido, es necesario protegerlo para evitar las pérdidas económicas, y para ello se utiliza actualmente en toda Latinoamérica así como en otras partes del mundo, programas de control que incluye el uso de antibióticos.

Desde el punto de vista económico, vale la pena también mencionar, que el mayor gasto de antibióticos en la industria aviar esta originado en el control y tratamiento de esta enfermedad, tanto en el ave de engorde, como en la de postura. Para la industria farmacéutica veterinaria el control y tratamiento de esta enfermedad constituye un gran porcentaje de sus ventas al menos en todos los países de Latinoamérica y algunos asiáticos; pero desde el punto de vista médico veterinario, existe en el control y tratamiento de esta enfermedad gran abuso de antibióticos, especialmente en su manipulación por un mercadeo, ilógico desde el punto de vista farmacológico; pues con el fin de generar una mayor demanda por parte de los productores, se disminuyen las dosificaciones, con el fin de hacerlas más económicas, y como el costo de la medicación tiene un porcentaje importante en la crianza del ave, entre más económico sea el “tratamiento” más atractivo se torna el antibiótico. Si los programas de control y tratamiento se inician tempranamente en la vida del ave, las ganancias de peso no serán afectadas mayormente, si existe además un buen manejo; por lo tanto muchos antibióticos en forma subdosificada serán buenos ó excelentes, pero en mi forma de ver las cosas, estos antibióticos están actuando como un “promotor de crecimiento” y evita que el microorganismo causante de la enfermedad se patogenice, pero su erradicación no se presentara, de ahí que la enfermedad persista año tras año.

Con el uso de las vacunas, que aparecieron en los últimos años, el uso de antibióticos ha disminuido ostensiblemente a nivel de reproductoras, pero en algunos casos todavía se utilizan.

En este segmento, el de las reproductoras, es importante, desde el punto de vista farmacológico, conocer si el antibiótico llega al huevo y allí alcanza concentraciones, que sean capaces de inhibir el Mycoplasma que puede estar infectando al huevo que va dar origen a un nuevo pollito.

Como el problema patológico más importante se desarrolla en el saco aéreo de las aves, es de suma importancia conocer si el antibiótico alcanza el tejido pulmonar, en concentraciones adecuadas, de ahí la importancia de la cinética del antibiótico y es mi interés revisar los aspectos más importantes del grupo de antibióticos utilizados en el control y tratamiento de esta enfermedad en las aves.

## FARMACOCINETICA.

---

Al estudiar los principales parámetros de los antibióticos, no haremos mención a mecanismos de acción de los mismos, de por sí ya muy conocidos.

### GRUPO DE LOS MACROLIDOS

#### Tilosina

El tartrato de Tilosina, es un antibiótico descubierto en los años 50 y desde esa época se ha venido utilizando en la terapéutica aviar por su actividad antimicoplasmica, en base a la administración en el agua de bebida, en diluciones iniciales de 0.5 gramo por litro de agua. Existen varios artículos sobre su actividad antimicoplasmica en las aves, pero ha habido un vacío sobre la farmacocinética del antibiótico en los pollos de engorde que justifique la dosis utilizada; sólo en los últimos años han aparecido algunos artículos mencionando su cinética.

Siendo el antibiótico más utilizado en la industria aviar deberían existir en la literatura aviar varios artículos que mencionen su cinética en forma detallada. Se puede afirmar que su farmacocinética a pesar de tantos años de uso es pobremente documentada. A continuación mencionaremos algunos aspectos de su cinética extraídos de los escasos artículos publicados.

El tartrato de tilosina se absorbe relativamente muy poco por la vía oral y más si se compara con otros antibióticos. En los estudios sobre biodisponibilidad, Lewicki, en su revisión para la FAO, menciona, que la absorción en el monogástrico es rápida, sin embargo su biodisponibilidad no ha sido determinada. En pollos (broilers) se conoce, que después de la administración del producto por intubación, las concentraciones pico se obtienen entre las dos y las cuatro horas con dosis simples de 50 mg por animal, con pesos de 0.7-2 kg.

Los estudios de Kowalski, et al (2002) usando una dosis de 10 mg/Kg, dosis muy bajas comparada con las utilizadas en la práctica arrojaron una biodisponibilidad del 30-34 % con una concentración pico de 1.2 ug/ml a la 1.5 hora.

Los estudios de Ziv (1980) utilizando dosis de 500 y 700 mg/litro, mostraron una absorción disminuida cuando se comparó frente a la Tiamulina; las concentraciones pico de 0.2-0.3 ug/ml, aparecieron posteriormente a las 24 horas.

#### DISTRIBUCIÓN:

La tilosina es una base orgánica débil, con una gran liposolubilidad; el volumen de distribución es bajo en aves, comparado con otras especies; el valor reportado por Kowalski et al (2002) es de 0.69 L/kg, la unión proteica se ha calculado en 30% (Ziv 1980). Otros parámetros farmacocinéticos establecen una vida media de 2.07 h post-administración y un clearance (depuración) de 5.3 ml/min/kg. Sin embargo en un estudio reciente, Atef et al (2009), estudiando la cinética de la tilosina en presencia de Diclazuril y Halofuginosa, establece para la tilosina sola, con una dosis oral de 25 mg/kg, una biodisponibilidad del 62.79%, que se modifica al 78.9% en presencia del Diclazuril y poco en presencia de halofuginona (70.5%)

El T<sub>max</sub>, es relativamente corto y se establece en 1.58 h, permitiendo aceptar que la absorción es relativamente rápida; la vida media, vía oral, se estableció en 5.67 h.

Al no existir estudios concretos de la cinética de Tilosina en aves, a través de un modelo PK/PD, es muy difícil establecer una dosis real y efectiva. Si observamos la literatura comercial del principal productor de antibiótico, en el mundo, se encuentra dosis muy variables, según la edad de las aves, además al disolver el producto comercial en el agua de bebida y administrarlo a las aves, en una dilución de 0.5 g/ litro de agua, las dosis todavía varían enormemente, de acuerdo al consumo de agua. Veamos algunos ejemplos.

Si tenemos una dilución en agua de bebida de 0.5g/L para pollitos de 1 a 5 días y si el consumo de agua lo establecemos, para un pollito de 2 días de edad en 30 ml y el peso del animalito es de 45-50 gramos, la dosis establecida sería de 300 mg/kg, si utilizamos la otra dosis sugerida por el mismo laboratorio de 35 gramos por cada 1000 pollitos, es decir 35 mg/ave, el cálculo nos daría para un pollito de 45-50 gramos, 700 mg/kg.

Al solo observar estas 2 variables, tenemos que existe una diferencia abismal entre las dos dosis sugeridas; entonces cual es la dosis correcta?

En otras publicaciones, se sugieren para pollos adultos 25 mg/kg y sobre la misma se establece una cinética, tal como lo menciona Atef Et al (2009).

**Parámetros cinéticos de tilosina, a 25 mg/kg, posterior a la administración oral, única en pollos, sin anticoccidial y en pollos alimentados con los anticoccidiales Diclazoril (1 p.p.m) y halofuginona (3 p.p.m.)**

PARAMETRO	TILOSINA	TILOSINA + DILLAZURIL	TILOSINA + HALOFIGINONA
<b>T ½ ab – min</b>	16.7 ± 1.13	8.29 ± 0.6	40.95 ± 5.9
<b>T ½ el – h</b>	5.67 ± 0.2	4.57 ± 0.2	5.08 ± 0.14
<b>C.max mcg/ ml</b>	0.92 ± 0.12	1.25 ± 0.07	1.59 ± 0.14
<b>T. Max h</b>	1.58 ± 0.09	0.84 ± 0.06	2.06 ± 0.14
<b>AUC mcg /ml/h</b>	15.58 ± 2.39	11.56 ± 1.62	22.18 ± 3.13
<b>F %</b>	62.79	78.92	70.48

En otras etiquetas del producto se sugiere 50 mg por libra de peso, es decir 110mg/kg, vía oral, en el agua de bebida; como puede observarse tenemos una confusión en cuanto a dosis, y para mi tal situación no corresponde al prudente uso de los antibióticos que tanto se pregona hoy en día.

Ante esta situación, es posible, que estemos sobredosificando las aves, con este antibiótico, sin una razón técnica justificable. A pesar que en farmacología clínica no debemos extrapolar dosis, vale la pena, recordar que la dosis en los cerdos por la vía parenteral es de 5-10 mg/kg y en vacunos de 10 mg/kg.

En cuanto a otras propiedades farmacológicas, la tilosina es un antibiótico que alcanza bien el tejido pulmonar, que es el órgano blanco mas importante en el tratamiento de la

micoplasmosis aviar; es un antibiótico de eliminación relativamente rápido; además es un compuesto con un amplio margen de seguridad y quizás por esa misma razón no observamos efectos toxicológicos cuando estamos utilizando dosis de 300 y 700 mg/kg en aves recién nacidas.

## TILMICOSINA

La tilmicosina es otro macrolido sintetizado a través de la tilosina, por una modificación de la desmicosina, por lo tanto muchas propiedades farmacológicas serán similares, aunque su cinética se ha sido investigada en mayor profundidad.

La tilmicosina se desarrollo inicialmente para vacunos y ovinos, y posteriormente se hizo la investigación para aves, usando básicamente el fosfato de tilmicosina, por la vía oral mezclada con el agua de bebida.

Como en todo antibiótico, es necesario conocer su actividad antibiótica frente a gérmenes específicos, y para esta exposición, sería frente a los micoplasmas, MG y MS, por lo tanto es necesario conocer sus MICs frente a tales patógenos.

Jordán & Horrock(1966) menciona en su artículo que la tilmicosina mostro valores más bajos frente a estos patógenos, comparada con la Tilosina. En un artículo reciente la actividad de la tilmicosina fue comparada contra la tiamulina; de acuerdo al autor, EL-Ghany(2009), realizado en Egipto, la tilmicosina es superior en la erradicación de tal infección. El MICs para tiamulina fue 0.1 ug/ml y 0.05 ug/ml para tilmicosina.

Las dosis propuestas para Tilmicosina varían entre 15 a 20 mg/ kg en pollos, y estarían de acuerdo con los estudios llevados a cabo por Warren et al(1997), cuando utilizo tilmicosina en agua de bebida en concentraciones de 75 mg/ Litro para pollos de 3-4 semanas de edad. Si hacemos un cálculo para un ave de esa edad en condiciones de laboratorio, las mismas que deben tener un peso entre 800-1000 gramos, y de acuerdo al consumo de agua, estaríamos alcanzando esa dosis, 15-20 mgs/kg ya que los autores no administraron el compuesto en base a mg/kg sino en base a concentración en el agua, o sea mg por litro. La dosis sugerida por la casa comercial que inicialmente lanzo el antibiótico al mercado, sugiere 2 mg por pollito, por 3 días, en los 3 primeros días de edad. Esta dosis convertida a mg/kg, se transforma en 50 mg/kg para un pollito de 40 gramos, y en 40 mg / kg para un pollito de 50 gramos, peso que se obtiene alrededor del tercer día de edad.

Como puede verse existe una variación en la dosis, si se utiliza en pollitos recién nacidos, o en pollos de mayor edad o en pollas de levante. En otro estudio sobre cinética y bioequivalencia se propone una dosis de 30 mg/kg en gallinas reproductoras (Abu Basha 2007)

## CINÉTICA

Los estudios de cinética, en pollos, han sido reportados por Keles, et al (2001), Shu Gang et al, (2004), Abu-Basha, et al (2007), con dosis diferentes, que varían de 20 mg/kg a 50 mg/kg. Los parámetros más importantes tales como vida media de eliminación y el volumen de distribución muestran una vida media larga y una buena distribución, posterior a la administración oral.

Keles et al (2001) trabajando con 50 mg/kg informa de una vida media plasmática de 30

horas y una vida media a nivel pulmonar de 75.7 horas, mientras Shu Gang et al (2004) con dosis de 20 mg/kg reporta una vida media plasmática de 36 horas y Abu Basha et al (2007) con 30 mg/kg, da en valor de 45 y 47 horas para 2 productos a base de tilmicosina, en un estudio de bioequivalencia.

En cuanto a la determinación del porcentaje de biodisponibilidad oral, ninguno de los autores mencionados anteriormente informa de tal parámetro farmacocinético; la explicación radica en que la tilmicosina por la vía intravenosa produce muerte en los animales por una depresión cardíaca, tal efecto farmacológico no permite por lo tanto cuantificar este parámetro, igual sucede en los cerdos; sin embargo los estudios citados mencionan concentraciones máximas plasmáticas, variables con las dosis utilizadas, en periodos que van desde 1 a 5 horas.

La difusión pulmonar, puede considerarse como excelente, Warren et al, (1997) demostró en pollos de 3-4 semanas de edad, que la tilmicosina llega al tejido pulmonar y a los sacos aéreos en concentraciones bastante altas, que permanecen por varios días, aun después de terminar el tratamiento.

**Tabla 1:** concentraciones promedias en pulmón y sacos aéreos, ug/g, en pollos sacrificados a diferentes horas después de iniciado el tratamiento con Tilmicosina en el agua (75 mg/ L) n= 8 pollos por grupo.

**TIEMPO DE SACRIFICIO**

**CONCENTRACION DE TILMICOSINA**

CONTROL	PULMON	SACO AEREO
6	0.63	0.30
12	0.77	0.52
24	0.73	0.89
36	1.35	1.79
48	2.30	3.29
72	1.53	2.38
84	1.67	3.10
120	0.87	2.86

Ref.: Warren M. et al (1997) J. Vet Pharmacol Therap. Suppl 1: 195-1

Estos parámetros farmacocinéticos, así como otros, tales como el área bajo de curva, y la depuración, que es baja, hacen de la tilmicosina un fármaco de buena escogencia para el tratamiento de la micoplasmosis aviar. Los estudios de El Ghany (2009) a nivel clínico, muestran que la tilmicosina es superior a la tiamulina, a las dosis sugeridas por los fabricantes.

**TILVALOSINA O ACETIL- ISOVALERIL- TILOSINA (AIVT)**

Es un derivado de la tilosina, se emplea la sal tartrato, como en el caso de la tilosina. Tiene



el mismo espectro de actividad de la tilosina, pero tiene una cinética ya evaluada en cerdos y aves.

La aplicación en aves se dirige a controlar y tratar la micoplasmosis, al igual que su congé- nere tilosina tartrato. La unión Europea acepta una dosis de 25 mg/kg para el tratamiento de la micoplasmosis aviar, en el agua de bebida por 3 días. La misma dosis se aplica en Colombia, aunque en la pre mezcla de autoriza una dosis de 7.5 mg/kg.

La potencia antimicoplasmica es superior a la tilosina tal como se demuestra en varios estudios, cuando se valora MICs para varios antibióticos.

**MIC 50 y MIC 90 (ug/ml) de antibióticos a 2 cepas estándar y 7 argentinas de M. Synoviae. (Cerde et al 2002)**

Antibiotic	Range	MIC50	MIC90
<b>Aivlosin</b>	0.006-0.012	0.006	0.006
<b>Tylosin</b>	0.006-0.024	0.012	0.012
<b>Tiamulin</b>	0.012-0.1	0.05	0.05
<b>Enrofloxacin</b>	0.39-1.56	1.56	1.56
<b>Kitasamicin</b>	0.39-1.56	0.78	0.78
<b>Oxytetracycline</b>	0.39-3.12	1.56	1.56
<b>Chlortetracycline</b>	0.39-12.5	0.39	0.39

**FARMACOCINÉTICA**

Los estudios de Cerde et al(2006) en la Argentina con una dosis oral de 20 mg/kg, muestran una biodisponibilidad del 63.8%. La absorción es rápida, y la vida media terminal que calculada en 2.97 h. Comparada con la Tilosina, la Tilvalosina muestra una mayor absorción, una mayor distribución y una vida media mayor. El volumen de distribución fue calculado en 6.03 L/kg.

El acetilisovaleril tilosina muestra una farmacocinética superior a la tilosina. Los estudios publicados por Atsuko y Kido(1998) en cerdos, mostraron que la biodisponibilidad del acetilisovaleril tilosina es tres veces más alta que la tilosina; es de suponer, que esa misma circunstancia se presenta en aves.

Estudios sobre cinética, de acuerdo a su productor (ECO) mencionan que la absorción en cerdos es rápida y que los niveles séricos, se obtienen a las 2 horas, posterior a la dosis de 50 mg/kg y en pollos con una dosis de treinta mg/kg, el nivel pico (c.max) se obtiene a la hora.

Similares resultados fueron reportados en forma cerrada o confidencial dentro del laboratorio de investigación Sanraku, por Iguchi et al (1980), comparando el tartrato de tilosina y el tartrato de acetil- Isovaleril tilosina, en pollos de 50 días de edad, con un peso aproximado de 2 kg. La dosis utilizada para ambos productos fue de 50 mg/kg. La determinación del antibiótico en sangre se hizo por método microbiológico.

La concentración máxima sanguínea de Acetilisovaleril -Tilosina, se obtiene a los 30

minutos, con un nivel de 7.2 ug/ml, este nivel descendió a 1ug/ml a las 6 horas. La tilosina mostro el C. máx. a la hora con un nivel sanguíneo de 3.5ug/ml es decir un 50% por debajo del obtenido con acetil Isovaleril tilosina. El área bajo, la curva fue 3 veces mayor que el calculado para la tilosina. Se considera entonces que la AIVT tiene una absorción mayor y más rápida que la tilosina. En volumen de distribución fue calculado en 6.45 l/kg para el AIVT y en 2.79 l/kg para tilosina.

Estos estudios demuestran que la AIVT tiene un mejor perfil farmacocinético que la tilosina, ofreciendo así una mejor opción para el tratamiento de la micoplasmosis. La dosis sugerida por la Unión Europea es de 25 mg/kg como terapéutica de la micoplasmosis, esta dosis fue escogida después de ensayos confirmatorios. Sin embargo la dosis de 25 mg/kg, no siempre erradica el micoplasma.

En un estudio en Irán (Behbahan et al 2008), el Isovaleril tilosina mostro tener el más bajo MIC para el Mycoplasma gallisepticum, entre 8 antibióticos empleados, es decir demostró ser el de mayor actividad. Frente al Mycoplasma Synoviae, el AIVT, mostro también tener la mayor actividad con un valor MIC In vitro de 0.042 ug/ml.

El Acetilisovaleril-tilosina es un antibiótico muy seguro. La dosis oral toxica es ratones, es de 758mg/kg y de 3016 mg/kg en ratas.

## TIAMULINA

La Tiamulina es otro de los compuestos antimicoplasmicos utilizados ampliamente en el control y un poco menos en el tratamiento terapéutico. La afirmación anterior se debe del manejo de la dosificación empleada por los productores e impulsada por ciertas casas comerciales.

La tiamulina, antibiótico diterpenico, descubierto en los años 70, llego al mercado en los 80, con unos estudios preliminares de determinación de niveles plasmáticos del antibiótico, y que recomendaban una dosis mínima de 25 mg/kg y en otros casos de 50 mg/kg. El empleo profiláctico de la Tiamulina sugiere dosis 30 a 50 p.p.m. en el alimento para su administración al pollo de engorde mientras su dosificación en las pollas de levante y reproductoras varias entre 120 a 200 p.p.m., según las empresas de cría.

Si analizamos las dosis empleadas de 30-50 p.p.m, en pollos de engorde, durante la fase de iniciación, podemos calcular que la dosis es 3 mg/kg -5 mg/kg para un pollo de 3 semanas que come 90-100 gramos de alimento y pesa entre 900- 1000 gramos.

Si calculamos, una dosis en el alimento de 120 p.p.m, para aves de postura, de 2 kg aproximadamente, que consumen 115 gramos al día tendríamos una dosis aproximada de 7 mg/kg, dosis alejadas de la sugerida por la misma cinética inicial de 25 mg/kg.

Si verdaderamente se quiere obtener una dosis de 25 mg/kg, a través del alimento, necesitamos usar aproximadamente 435 p.p.m, asumiendo una biodisponibilidad del 100%.

Como se puede observar, con una dosis subterapeuticas es imposible curar o erradicar la enfermedad. En el congreso Latinoamericano de avicultura en la Habana en el año 2009, Burch, propone una dosis de 500 p.p.m. en reproductoras para el control del Mycoplasma Synoviae.

La absorción de la tiamulina es bastante buena, superior a la Tilosina, tal como lo demostró Ziv (1980). Los estudios iniciales hechos por Laber Schutze (1977) utilizando dosis de 25 y 50 mg/kg, vía oral, mostró que el antibiótico producía concentraciones sanguíneas pico de 1.7 y 3.6 ug/ml, respectivamente para las dosis de 25 y 50 mg/kg.

Ziv (1980) utilizando Tiamulina en el agua de bebida en concentraciones de 125 y 250 mg/Kg, en broilers, reporto niveles sanguíneos de 0.38 y 0.78 ug/ml para las dos concentraciones.

Igual que con los otros antibióticos, no tenemos información farmacocinética de cuál es el porcentaje de biodisponibilidad. Su distribución a la huevo es bastante buena y varia con la dosis utilizada.

## LINCOMICINA

La Lincomicina es otro antibiótico, utilizado para el control de la micoplasmosis aviar, al menos en Colombia y otros países latinoamericanos, pero al analizar los estudios existentes, en especial los relacionados con su escasísima farmacocinética, no lo hacen recomendable para el control y erradicación de esta enfermedad.

Si analizamos los MICs de la lincomicina para el *Mycoplasma gallisepticum* y *M. synoviae* se observan que son muy altos, y si tenemos en cuenta que la absorción oral es baja, es muy difícil alcanzar niveles sanguíneos que superen el MIC.

La biodisponibilidad de la lincomicina por vía oral es incompleta; en cerdos como monogástricos, se calcula entre 20 al 50% y en el hombre se menciona en un 35%.

En ciertos países, la Lincomicina solo se autoriza para el tratamiento de la enteritis necrótica, pero no para la Micoplasmosis. En otros países se recomienda Lincomicina con Spectinomina, para el tratamiento de la micoplasmosis, quizás porque la asociación tiene actividad In- vitro contra *Mycoplasma*. Pero es ilógico, a mi parecer, como un antibiótico que no se absorbe por vía oral como es la Spectinomina, se recomiende vía oral, con otro antibiótico de escasa biodisponibilidad oral y con unos MICs relativamente altos, como puede apreciarse en los trabajos de Jordan y asociados. (1996). Abu- Basha et al (2008) al estudiar la cinética de la Spectinomina en pollos, con una dosis oral de 50 y 100 ug/kg encontró una biodisponibilidad del 11.8 y 26.4% para las dos dosis.

Por lo tanto la sinergia antimicoplasmica vista In vitro con la asociación Lincomicina espectinomina no es aplicable In vitro, debido a la limitada biodisponibilidad oral de los 2 antibióticos.

La dosis sugerida por esta asociación de acuerdo a la recomendación de F.D.A. es de 2 gramos por galón de agua, teniendo la mezcla, una composición de 16.7 gramos de Lincomicina y 33.3 gramos de espectinomina, es decir que en un galón de agua tendríamos 0.52 mg/ml y las dosis en los primeros días puede variar de 300 a 370 mg/kg; no existe una razón técnica y farmacocinética para administrar esta dosificación en los pollitos recién nacidos.

El decir de muchos avicultores y médicos veterinarios es que el producto funciona como antimicoplasmico, por que se obtienen buenos resultados zootécnicos (peso y producción de huevos), pero creo que estos resultados se deben al efecto promotor de crecimiento que haría el producto trabajando con dosis bajas y quizás al efecto de controlar el *Clostridium*, causante de la enteritis necrótica, mejorando así la sanidad intestinal, de la cual se habla bastante hoy día.

## DOXICICLINA

La Doxiciclina, es un antibiótico perteneciente al grupo de las tetraciclinas, se considera una tetraciclina de segunda generación y por ende difiere en ciertos aspectos farmacocinéticos de las tetraciclinas más conocidas como son la Oxitetraciclina y Clortetraciclina. La Doxiciclina tiene una mayor absorción intestinal, que las otras tetraciclinas, no es bloqueada totalmente en su absorción por el calcio, como sucede con sus congéneres, tiene una alta liposolubilidad, que le permite una amplia distribución tisular, posee una mayor vida media biológica, que permite niveles séricos y tisulares por más tiempo, disminuyendo así la dosis terapéutica, y la frecuencia de administración. Su excreción se hace por vía biliar e intestinal, circunstancia que permite su utilización en casos de insuficiencia renal.

## ACTIVIDAD ANTIMICOPASMICA

Muchos veterinarios desconfían de la actividad antimicoplasmica, de la Doxiciclina, pues es generalmente aceptado que los antibióticos más conocidos para esta afección son los macrólidos.

Sin embargo las tetraciclinas en general manifiestan actividad antimicoplasmica, variando entre ellas su potencia, y también su difusión a los órganos envueltos, pues las tetraciclinas no tienen el mismo grado de difusión pues la liposolubilidad varia entre ellas.

La última publicación sobre los valores MIC, para varios antimicoplasmicos fueron publicadas por Burch y Valks (2002) y ellos comparan los valores para 241 aislamientos de *Mycoplasma gallisepticum* y 105 aislamientos para *Mycoplasma Synoviae*. En la siguiente tabla extraída de los trabajos de Burch & Valks, se pueden observar los valores MIC para *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma Synoviae*.

ANTIBIOTICO	M.GALLISEPTICUM	M. SYNOVIAE
TIAMULINA	0.0039-0.78	0.006-1.0
TILOSINA	0.006-400	0.006-75
DOXICICLINA	0.006-0.2	0.0125-0.78
TETRACICLINA	0.03-0.25	0.015-5.0
OXITETRACICLINA	0.05-200	0.025-100
ESPECTINOMICINA	0.39-10	0.39-6.25
ENROFLOXACINA	0.01-2.0	0.025-1.56
LINCOMICINA	0.125-6.25	0.05-1.56

En esta comunicación, los autores sugieren que la Doxiciclina, con esos valores MIC, ofrece una buena alternativa para el tratamiento y así mismo advierten que la Spectinomicina, probablemente es de escaso valor terapéutico, y más si tenemos en cuenta que su biodisponibilidad por vía oral es casi nula. La Lincomicina igualmente muestra MICs relativamente altos, posiblemente difíciles de alcanzar con las dosis terapéuticas que se recomiendan, teniendo en cuenta que este antibiótico tiene una limitada biodisponibilidad oral.

## FARMACOCINETICA

La Doxiciclina es uno de los pocos antibióticos que ha sido extensamente estudiado cinéticamente en los últimos 10 años, circunstancia que no se ha hecho con otros antibióticos, de mayor uso como la tilosina, Tiamulina, Tilmicosina, Lincomicina, etc.

Anadón y colaboradores, en el año 1994, publicaron un estudio sobre la farmacocinética de la Doxiciclina en pollos de engorde de 40 días de edad con pesos aproximados de 2.5kg, a la dosis de 20 mg/kg de peso, vía oral e intravenosa, con dosis única y con terapia por 4 días (oral). La administración vía oral se hizo en la molleja directamente a través de una sonda plástica.

Los estudios revelaron que la Doxiciclina se absorbía rápidamente, aunque en forma parcial produciendo un nivel plasmático máximo de 54.85 mcg/ml a los 20 minutos aproximadamente; los niveles plasmáticos superiores a 1 mcg/ml se mantuvieron por más de 12 horas.

Los parámetros farmacocinéticos más sobresalientes fueron: C.max de 54.85 mcg/ml, con un T. máx. de 0.35 horas; una vida media eliminación (T1/2) de 6.03 horas y una biodisponibilidad calculada en 41%.

Pratt, M.T. et al (2000) reportan que con una dosis de 20 mg/kg, vía I.M. y oral, la absorción oral es buena y la vida media es larga. Parámetros farmacocinéticas por vía oral nos muestran un C. máx. de 5.34 ug/ml, con T.max de 2 h y una vida media de 13.57 h., el volumen de distribución, obtenido por la vía I.V. de 1.08L/kg, indicativo de una amplia distribución. La biodisponibilidad por vía oral es de 43.7% que sería similar a la informada por Anadón et al (1994), pero diferente a la reportada por Laczay et al (2000) que es de 73.3% para pollos a dieta y 61 % para animales sin dieta.

Otros estudios sobre cinética, en pollos de 7 semanas llevados a cabo por Laczay P et al(2001) con dosis de 10 mg/kg, muestran una biodisponibilidad vía oral de 73.4% en pollos a dieta y del 61% en animales con presencia de alimento, es decir el alimento reduce un poco la absorción; de todos modos estos valores son superiores a los reportados por Anadón et al(1994) y Prat et al(2001). En este estudio también la absorción es rápida, con un C. máx. de 4.47ug/ml y un t.max de 1.73 h.

Los estudios más recientes, de Ismael y el Kattan (2004) en pollos sanos y enfermos de micoplasmosis con una dosis de 20 mg/kg, muestran una vez más, la buena absorción del antibiótico y el establecimiento de buenos niveles sanguíneos y tisulares del antibiótico en estos animales. Estos autores informan de una biodisponibilidad oral de 78.7 y 73.6% en pollos sanos y enfermos respectivamente. Las concentraciones máximas (C.max) fueron de 7.84 y 4.1 ug/ml alcanzadas a las 2.47 h y 1.61 horas, en pollos sanos y enfermos respectivamente.

Igualmente los mismos investigadores informan de un alto volumen de distribución, siendo mayor en los animales enfermos, circunstancia que puede influir en los menores valores sanguíneos visto en los animales enfermos. Las concentraciones tisulares, vistas en órganos tales como pulmón, musculo e hígado, por 3 días, superan ampliamente el valor MIC establecido para el Mycoplasma gallisepticum, que es de 0.006 a 0.2 ug/ml.

Estudios cinéticos con 15 mg/kg, vía oral en pollos sanos y con aflatoxicosis, nos muestran una vez más una rápida absorción, con el establecimiento de un a C. máx. de 3.49 y 2.69 ug/ml y una T. máx. de 1.97 y 2.37 h en aves sanas y con Aflatoxicosis respectivamente. El volumen de distribución fue de 2.77 y 3.62 L/kg en aves sanas y enfermas respectiva-

mente, (Atef M et al, 2002). Estos datos nos informan de nuevo que la Doxiciclina, es una droga de rápida absorción, excelente distribución y que alcanza niveles plasmáticos y tisulares que superan el MIC de *Mycoplasma gallisepticum* y otras bacterias patógenas.

La vida media de la Doxiciclina en las aves, varía con la edad, según reporte de Pashov y Kamelov (1994). Los animales de 1,3 y 5 semanas, presentaron valores de 12.4; 10.6; 9.85; horas respectivamente con una dosis de 20 mg/kg, además muestran un amplio volumen de distribución. La variación en este parámetro farmacocinético es una indicación que el veterinario debe hacer ciertos ajustes en dosificación con la edad. Puede decirse que una dosis de 15 mg/kg/día en pollitos menores de 2 semanas de edad, permite obtener niveles terapéuticos adecuados por 24 horas sin inconvenientes.

La Doxiciclina también se ha investigado en pavos de 6 semanas, en estos animales se utilizó una concentración de 250 mg/L y 750 mg/L en el agua tanto a nivel de laboratorio como en condiciones de campo. Estos autores obtuvieron una C. máx. de 4.9+ 1.4 ug/ml y 12.3ug/ml, cuando se usaron las soluciones de 250mg/L y 750 mg/L respectivamente, con t. máx. de 72+42 y 81+42 minutos respectivamente, e informan que la cantidad de solución de Doxiciclina ingerida fue más alta con la concentración de 250 mg/L que frente a la solución de 750 mg/L, que arrojan una dosis promedio de 29mg/kg y 64.5 mg/kg respectivamente. La biodisponibilidad de la Doxiciclina en pavos de 6 semanas se ha calculado en 37 + 7.5%.

En otro reporte, (1996) los mismos autores informan que la biodisponibilidad oral varía 40% a 83.7%, de acuerdo a la edad de los animales y la vida media fluctuó entre 7.9 a 10.8 horas entre animales de 3 días y de 3 a 12 semanas.

Puede decirse claramente que la Doxiciclina en las aves tiene una buena disponibilidad, que le permite obtener niveles sanguíneos y tisulares que superan el MIC de varias bacterias patógenas y entre ellas el M.G y M.S., tal como se ha demostrado en cerdos frente a *Mycoplasma Hyopneumoniae*.

En la siguiente tabla pueden apreciarse los niveles plasmáticos, posterior a una dosis oral única, de 20 mg/kg de Doxiciclina en aves sanas y enfermas.

**Tabla 1. Concentraciones Plasmáticas (mcg/ml) de una dosis única de Doxiciclina (20 mg/kg), vía oral en pollos sanos y enfermos. (Ismail & El Katan 2004)**

POLLOS SANOS	POLLOS ENFERMOS	
15 M	2.79	1.7
30 M	3.52	2.5
1h	5.1	3.8
2h	7.84	4.1
4h	6.60	3.2
8h	4.85	2.1
12 h	3.26	1.4
24 h	1.25	—

## NIVELES TISULARES

Los diferentes estudios llevados a cabo por varios autores, nos muestran que el antibiótico difunde muy bien al pulmón y otros órganos, alcanzando allí niveles terapéuticos que superan el MIC de varios patógenos, entre ellos el *Mycoplasma gallisepticum*.

En la siguiente tabla se resumen los diferentes trabajos sobre la difusión al pulmón. Los valores son expresados en mcg/ml o mcg/g.

**Tabla 4: niveles de Doxiciclina en el plasma y pulmon, posterior a la administración oral de una o varias dosis (g/ml; g/g)**

REF	DOSIS/Dia	ORGANO	2h	12 h	24 h	48 h	72 h	120 h	168 h
Vibravet	10 mg/ kg (E) x 1	PLASMA	4.3	2.6	1.0	—	—	—	—
Atef et al	15 mg/ kg (S) x 5 15 mg/ kg (E) x 5		4.6	--	1.69	0.73	--	0.36	--
Ismael et al	20 mg/ kg (E) x 5		3.24	--	1.32	0.51	--	--	--
Ismael et al	20 mg/ kg (E) x 5	PULMON		2.93	1.83	0.97	0.63	--	--
Atef et al	15 mg/ kg (S) x 5 15 mg/ kg (E) x 5		2.67	--	0.13	0.49	--	--	--
Ismael et al	20 mg/ kg (E) x 5		1.32	--	0.97	0.41	--	--	--
Vibravet	10 mg/ kg (S) x 1		--	3.21	2.56	1.24	0.85	--	--
Anadon et al	20 mg/ kg x 4		3.3	2.2	0.8	--	--	--	--
			--	2.54	1.68	0.77	0.12	0.03	--

## CONCLUSION

Como puede observarse en esta pequeña revisión, a la luz de las publicaciones más recientes, los antibióticos empleados en el tratamiento de la micoplasmosis aviar tienen una limitada cinética, la excepción es la Doxiciclina que posee mayores estudios cinéticos dentro de esta especie. Las dosis empleadas por los macrolidos y diterpenicos varían ampliamente. La lincomicina no tiene una dosificación definida y se emplea con la dosis de prevención y tratamiento de la enteritis necrótica, enfermedad localizada en el tracto gastrointestinal, que no es efectiva para el tratamiento de la micoplasmosis.

- Abu Basha et al (2007) Pharmacokinetics of Tilmicosin (Provital powder and pulmotil liquid AC) Oral Formulations in chickens.

Veterinary Research Communications 31, (4) (477-485)

- Abu Basha E.A. et al (2007)

Pharmacokinetics and bioavailability of spectinomycin after I. V., I.M. S.C. and oral administration in broiler chickens.

J.Vet Pharmacol ther 30, (2) 139-44.

- Anadón A. et al (1994), Pharmacokinetics of doxycycline in broiler chickens.

Avian Pathology 23; 79-90

- Anonimus (2004)

Treatment of *Mycoplasma Gallisepticum* in chickens with aivlosin soluble in compariosn to tylan soluble.

Eco publication – London.

- Atef M. et al (2002)

Influence of aflatoxin B, on the kinetic disposition, systemic bioavailability and tissue residues of doxycycline in chickens.

British Poultry Science 43; 528-532.

- Atef. M. et al (2009)

Pharmacokinetic assessment of Tylosin concomitantly administered with two anticocidials diclazuril and halofuginone in broiler chickens.

Advances in Environmental Biology 3, (3), 210-218).

- Behbahan N.G.G. et al (2008)

Suceptibilities of *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* Isolates of antimicrobial agents in vitro.

International J. of poultry Science 7(11) 1058-64.

- Burch D. G. S. & Valks M. (2002)

Comparison of minimal inhibitory concentration (Mic) against chicken *Mycoplasma* of tiamulin and other antimicrobials and their concentration in the blood.

Proceeding of the world veterinary poultry congress El Cairo. Egypt.

- Cerda R. et al (2007)

In vitro sensitivity of various strains of *mycoplasma synoviae* against five antibiotics.

Eco Publication – London.

- Cerda R et al (2002)

In vitro antibiotic susceptibility of field isolates of *mycoplasma synoviae* in Argentina.

Avian Diseases; 46(1) 215-218

- Cerda, R. et al (2006)

Pharmacokinetics of Acetyl Isovaleryl tylosintartrate (Aivlosin) in two weeks old chicken after intravenous and oral administration.

Proceeding third international conference on antimicrobial agents in veterinary Medicine (AAVM) ORLANDO, Fl USA.

- Drumev V. et al (1982)

Doxycycline hydrochloride administred in the drinking water to poultry.

Vet. Med. Nauki 19: 100-06.

- El- Ghany, W.A.A. (2009)



The In vitro and in vivo evaluation of tiamulin and Tilmicosin for the treatment of Mycoplasma gallisepticum infected broiler Chickens.  
International J. of Poultry Science 8 (12) 1189-98.

Emea (1997) Doxycycline, summary report (2).

EMEA. 1997. Tilmicosin Summary report 1.

EMEA. 1998. Tilmicosin Summary report 2.

- Espigol C. et al (1997)

Serum levels of doxycycline during water treatment in poultry.  
J. Vet Pharmacol Therap 20 (suppl) pag 192; P. 66.

- Hantash T.M. et al (2008)

Pharmacokinetics and bioequivalence of doxycycline (Providox and Doxivet 0.50) oral powder formulations in chickens.  
International J. of Poultry Science 7(2) 161-164

- Ismail M. M. & El Kattan Y.A. (2004)

Disposition kinetics of Doxycycline in chickens naturally infected with Mycoplasma gallisepticum.  
British Poultry Science; 45; 550-556.

- Jordan F.T; Horrocks B. K (1996)

The minimum inhibitory concentration of Tilmicosin and Tylosin for Mycoplasma gallisepticum and Mycoplasma synoviae and a comparison of their efficacy in the control of Mycoplasma gallisepticum infection in broilers chicks .  
Avian Diseases 40; 326-334.

- Jordan F.T. et al (1999). The comparison of an aqueous preparation of tilmicosin with tylosin in the treatment of Mycoplasma gallisepticum infection of turkeys poults.  
Avian Dis. 43, 521-525

- Keles O, et al (2001) Pharmacokinetics and tissue levels of tilmicosin in fowls.

Turk J. Vet Anim Sci; 25 629-634.

- Kempf I. et al (1997) Efficacy of tilmicosin in the control of experimental Mycoplasma Gallisepticum infection in chickens.

Avian Dis. 41,802-807.

- Kowalski C et al (2002)

Pharmacokinetics of tylosin in broilers chickens.  
Pol. J. Vet, Sci; 5 (3) 127-30.

- Laber G & Schutze F. (1975) Blood levels studies in chickens, turkey poult and swine with tiamulin, a new antibiotic.

The journal of antibiotics.

30,12, 1119-22.

- Laczay P. et al (2001)

Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline in fasted and non fasted broiler chickens.

Acta veterinaria Hungarica 49; 31-37.

-Lewicki Jacek

Tylosin a review of pharmacokinetics, residues in food animals and analytical methods.

Faculty of veterinary medicine. Warsaw agricultural University. F.A.O publication.

- Macneil J.D. ( ) Tilmicosin. First draft F.A.O.

- Pashov D. & Kanelov I. (1994)

Influence of age on Pharmacokinetics of Doxycycline and formulation containing tyloxin and bromhexine in chickens.

6 th EAVPT congress; pag 64; (P42)

- Pfizer- vibravet- Manual- 1984

- Prat M. T. et al (2000). Determination of the bioavailability of a solution containing Doxycycline in broiler chickens. EAVPT (Madrid) 2000 (Poster).

- Roussan D. et al (2006)

Control of Mycoplasma Gallisepticum infection in commercial broiler breeders chicken flocks using tilmicosin (Provitil Powder) oral formulation.

Int. J. Poultry Sci 5, 949-954.

- Santos M.D. et al (1996)

Residue study of doxycycline in turkeys medicated via drinking water under field conditions .

J. vet Pharmac & Therap Vol 20, suppl 1 p68.

- Santos M.D.F. et al (1997)

Administration of Doxycycline via drinking water to turkeys under laboratory and field conditions.

Poultry Science, 76, 1342-48.

- Scorneaux B. et al. (1998) Intracellular accumulation subcellular distribution and efflux of tilmicosin in chicken phagocytes.

Poultry Sci. 77; 1510-1521.

- SemJen G. et al (1994)  
Pharmacokinetics of orally administered Doxycycline and Chlortetracycline in chickens.  
6th – EAVTPT Congress- poster communications pag 221.
  
- SemJen G et al (1998) Therapeutic efficacy of Doxycycline against experimental *Pasteurella multocida* infection in broiler chickens.  
*Acta veterinaria Hungarica* 46; 58-93.
  
- Shryock T.R. et al (1994) Effect of Bentonite incorporated in a feed ration with tilmicosin in the prevention of induced *Mycoplasma gallisepticum* airsacculitis in broiler chickens.  
*Avian Dis.* 38; 501-505
  
- Stipkovits A, et al (2007)  
Aivlosin granules for oral solution used to the treatment and prevention of Mycoplasmosis due to *Mycoplasma gallisepticum*.  
Congresso of the world veterinary. Poultry association – Beijing.
  
- Warren M.J et al (1997) Lung and airsac concentrations of tilmicosin following oral administration in chickens.  
*J. Vet Pharmacol Therap* 20, suppl 1. Pag 195-196.
  
- Ziv. G. (1980) Preliminary clinical Pharmacology investigation of tylosin and tiamulin in chicks.  
*The veterinary quarterly* 2,(4) 206-210.

Dr. Lacides Serrano Vega  
D.M.V.Z; Ph.D.

---

Academico correspondiente extranjero de la  
Real Academia de Ciencias Veterinarias