



HOW TO GET ANTIBIOTIC TO THE SITE OF AN INTRAMAMMARY INFECTION

CÓMO HACER LLEGAR ANTIBIÓTICO AL SITIO DE UNA INFECCIÓN INTRAMAMARIA

Keith Lawrence

Elanco Animal Health, Kingsclere Road, Basingstoke, Hants RG21 6XA

Traducción:
MVZ. Fernando Cavazos G
Servicio Técnico ABS MEXICO

El título de este escrito es la descripción de un viaje cuyo destino es incierto, así que primero aclararé a dónde es que tiene que llegar el antibiótico.

Dentro de la ubre hay varios sitios en los que pueden ser encontradas las bacterias involucradas en la mastitis. Incluso, algunas bacterias pueden ir pasando por todos esos sitios conforme la manifestación de la mastitis se va moviendo de la forma sub-clínica a la clínica aguda y a la crónica. El sitio más obvio es la leche, seguido por el tejido sano, el tejido de cicatrización y finalmente el interior tanto de los glóbulos blancos sanguíneos como de las células que recubren los ductos y los tejidos secretores de la ubre.

Las infecciones en esos sitios, son atacadas con una gama de antibióticos que son administrados ya sea como infusiones intramamarias o vía parenteral. Es la elección de la ruta de entrega, aunada a la duración del tratamiento, lo que puede conducir a un resultado exitoso, tanto en términos clínicos como bacteriológicos. Este punto requiere un mayor reforzamiento, ya que tanto la cura clínica como la bacteriológica son muy difíciles de alcanzar en infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* así como en algunas infecciones causadas por *Streptococcus uberis*. Las curaciones clínicas de 80-90% registradas para ciertas cepas de bacterias, ocultan curas bacteriológicas subyacentes de tan solo 25 – 30%. Esto ha cobrado mayor importancia desde que los Conteos de Células Somáticas determinan el pago de la leche – el hecho de que la cura clínica conduzca a una leche aparentemente normal y ésta pueda ser re-introducida al tanque de la leche, no tiene mucho valor si las bacterias causantes de la enfermedad permanecen ahí provocando conteos elevados de células somáticas y casos clínicos subsecuentes de mastitis. Nuestro objetivo debería ser el logro de la cura bacteriológica, la cuál requeriría tratamientos más prolongados y el descarte significativo de leche y no el “Volver a poner la leche en el tanque lo más pronto posible”. Tenemos que aceptar también que, hay ciertos sitios de la ubre, especialmente cuando se trata de infecciones crónicas por *Staph. aureus*, que están fuera del alcance de los antibióticos y la vaca debería ser desechada o como es el caso en los EEUU desechar el cuarto afectado (esa técnica tiende a utilizarse en vacas de alto mérito genético que tienen casos de mastitis que no responde, en un cuarto individual).

Discutamos un poco acerca del enemigo antes de disponernos a ensamblar nuestro armamento.

Staphylococcus aureus. Este pasa a través de la leche al interior del tejido mamario normal y con el tiempo va produciendo tejido cicatrizal en forma significativa. Se le encuentra dentro de los macrófagos en la leche y dentro del tejido de la glándula y puede ser potencialmente engullido por las células que recubren la teta

y los senos lactíferos al inicio del período seco. Estas células engullen los constituyentes de la leche al secarse la ubre y engullen también los *Staph. aureus* adheridos a ellos.

Esta bacteria puede desarrollar una cubierta viscosa y espesa cuando se encuentra en la leche y así escapar a la atención de los glóbulos blancos sanguíneos (macrófagos) que se encuentran patrullando.

Escherichia coli. Esta se encuentra en la leche procedente de casos clínicos de mastitis, el daño a la glándula mamaria es causado por la toxina que genera.

Streptococcus uberis. Aunque se trata de una infección limitada a la leche estos microorganismos pueden evitar ser engullidos por los glóbulos blancos debido a una lenta reacción inflamatoria que involucra niveles muy bajos de opsonina. Los glóbulos blancos solo pueden adherirse a y engullir a las bacterias cuando hay niveles adecuados de opsonina – que es una especie de pegamento que le permite a los glóbulos blancos capturar a las bacterias. De otra forma sería como tratar de agarrar una barra de jabón resbalosa.

Otras especies de estreptococos. Son infecciones localizadas solo en la leche y que son eliminadas con facilidad de la ubre.

Nuestro armamento es una gama de antibióticos

Tabla 1. Grupos de antibióticos

Grupo de antibióticos	Ejemplo
Aminoglycosidos	Framycetin, Neomycin, Streptomycin
β-lactam antibiotics: Cephalosporins	Cefoperazone, Cefquinone, Cephalonium
β-lactam antibiotics: Penicillin	a) Natural – Penicillin G b) Semi-synthetic – Ampicillin, Amoxycillin, Cloxacillin, Nafcillin c) Augmented – Amoxycillin/Clavulanate
Coumarinas	Novobiocin
Lincosamides	Lincocin, Pirlimycin
Macrolidos	a) 14-carbon – Erythromycin b) 16-carbon – Tylosin
Sulphonamides y sus combinaciones	Sulphadimidine/Trimethoprim
Tetraciclins	Oxytetracycline

Cuando consideramos los tres sitios dentro de la ubre a los cuáles debemos enfocarnos, la elección del antibiótico se vuelve importante. La leche en realidad no representa un obstáculo serio ya que todas las formulaciones intramamarias y algunos de los antibióticos inyectables alcanzan niveles terapéuticos de antibiótico en ella. Los problemas comienzan con las infecciones localizadas en los tejidos de la glándula y dentro de las células, ya que entonces tenemos muy poca elección. La distribución de los antibióticos en el cuerpo está gobernada por las características físico-químicas de los antimicrobianos y por el pH de los diferentes compartimentos del organismo. Los antibióticos se dividen de manera efectiva en ácidos y bases los cuáles se acumulan en partes del cuerpo que tengan un pH complementario. Los antimicrobianos ácidos, se acumulan en partes del cuerpo cuyo pH es superior a 7 (como la sangre), mientras que los antimicrobianos

alcalinos encuentran su lugar en sitios del cuerpo más bien ácidos como los tejidos o las secreciones corporales como la leche o las lágrimas. Los antimicrobianos clásicos de tipo ácido son los beta lactámicos mientras que los de tipo básico están representados por los macrólidos. Las tetraciclinas no son ni ácidas ni alcalinas, se les llama “anfotéricas” pues tienen una carga balanceada dentro de su molécula lo que les permite encontrarse tanto en partes ácidas como alcalinas del cuerpo. La importancia de esta clasificación cobra su plenitud cuando se trata de antimicrobianos inyectables pero también para el tratamiento contra Staph. aureus dentro de las células y el tejido mamario. Estos efectos son más evidentes cuando se consideran gráficamente en la figuras 1 a 4.

Fig.1 Comparación de la Relación Leche / Suero de algunos antibióticos luego de su administración parenteral

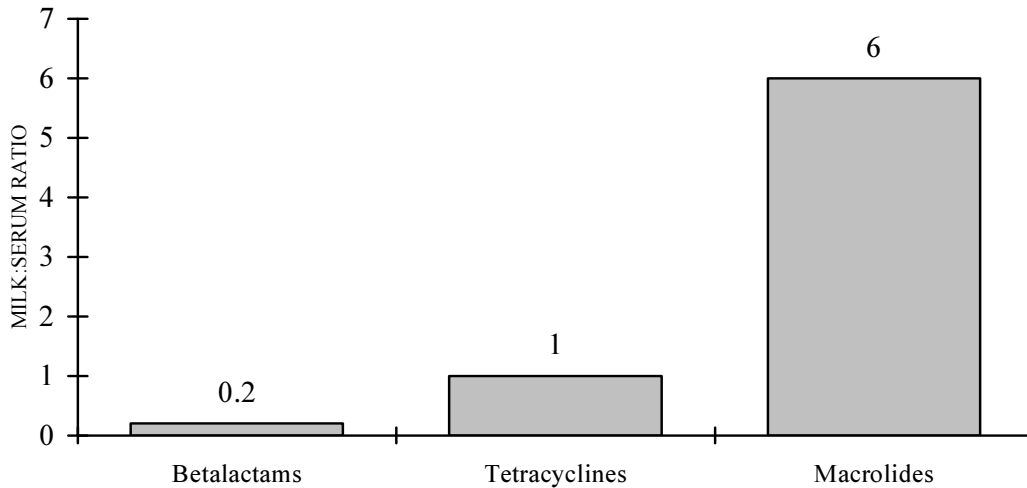


Fig 2. Comparación de los niveles de Benzil Penicilina en suero y en leche luego de la inyección intramuscular de 6g por vaca.

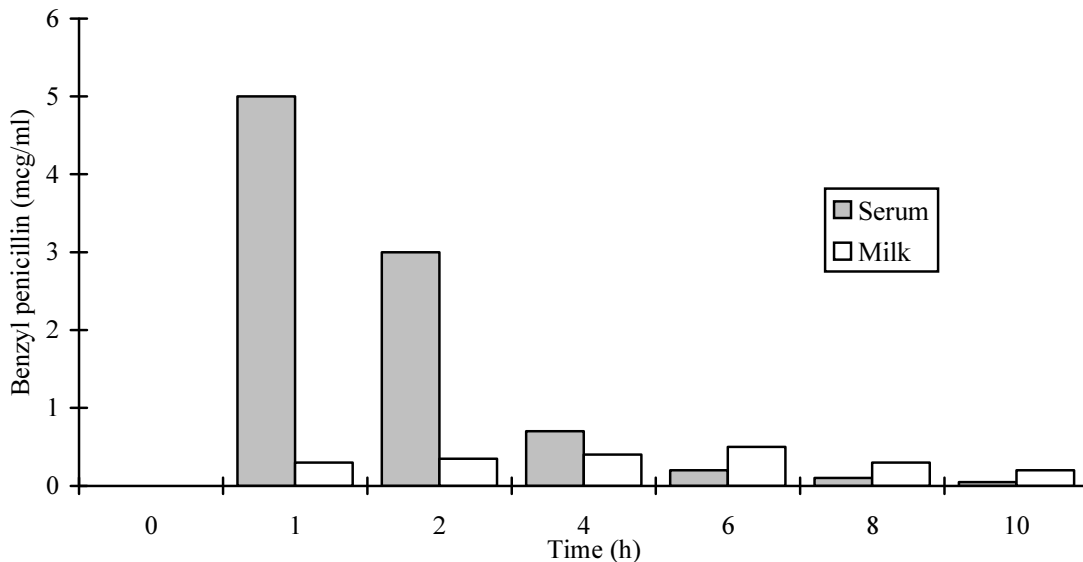


Fig 3. Comparación de los niveles de Tetraciclina en suero y en leche luego de la inyección intramuscular de 10 mg por Kg de peso vivo.

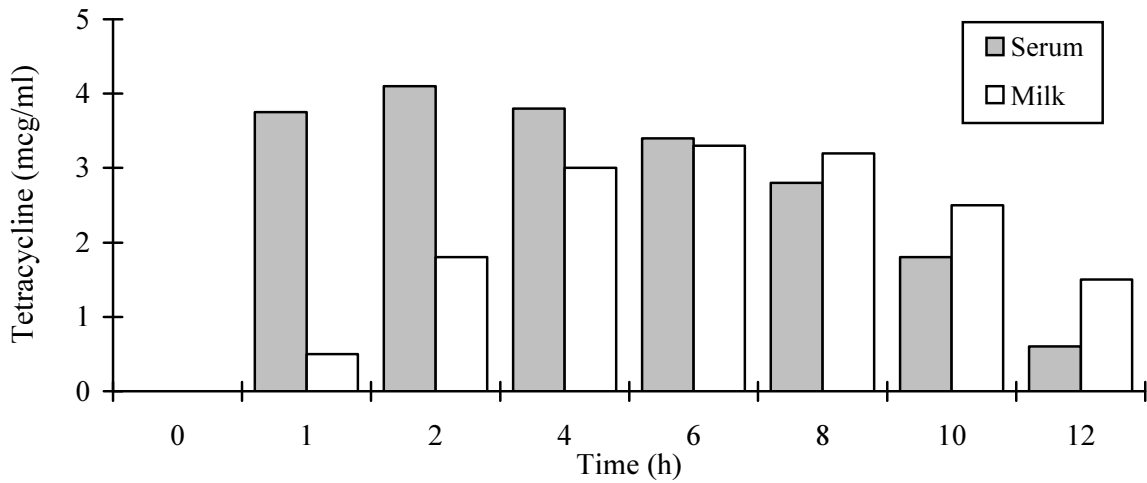
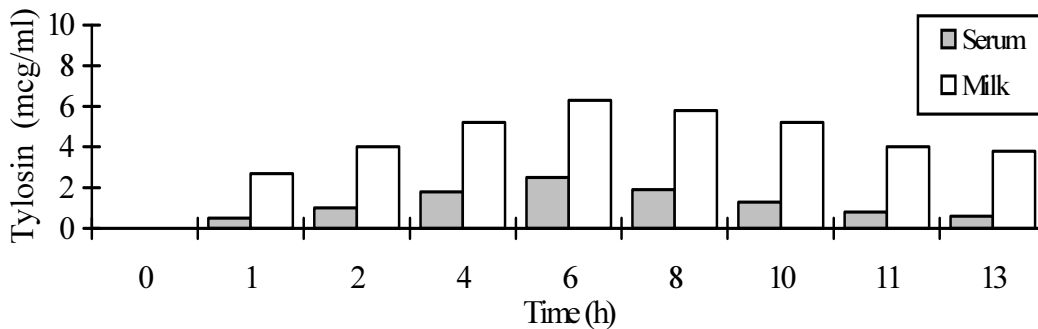


Fig 4. Comparación de los niveles de Tilosina en suero y en leche luego de la inyección intramuscular de 10 mg por Kg de peso vivo



Estas relaciones se mantienen firmes en ganado clínicamente normal o en vacas con conteos elevados de células somáticas pero en las que la mastitis es subclínica. En caso de una mastitis ya clínica, el pH de la leche se vuelve más alcalino y los niveles de antibióticos beta lactámicos aumentan mientras que los de macrólidos disminuyen. No está muy claro si la relevancia clínica de este hallazgo, conforme cambia la concentración, es en general suficientemente dramática como para poner en peligro o mejorar la eficacia.

La habilidad de los antibióticos para penetrar a los tejidos de la glándula mamaria sigue el mismo patrón que para la leche, siendo las penicilinas y las cefalosporinas las más útiles para tratar casos de Septisemia (contaminación de la sangre) mientras que a los macrólidos y hasta cierto punto las tetraciclinas será más probable encontrarlos a niveles terapéuticos en los tejidos. Dentro de este contexto, las lincosamidas son más parecidas a los macrólidos que a otros grupos de antibióticos.

El reto final es encontrar un antibiótico que se acumule dentro de las células y que muestre evidencias de disminuir el número de Staph. aureus. Esta no es una búsqueda fácil ya que muchos antibióticos sí logran penetrar a las células pero a niveles tan bajos que no tienen relevancia clínica. Algunos otros se acumulan activamente en el interior de las células pero no se encuentran con las bacterias y unos cuántos hacen la diferencia reduciendo el número de bacterias viables en la célula. El consenso general acerca de la relativa efectividad de los antimicrobianos que están aprobados para el tratamiento de mastitis, se muestra en la Tabla 2:

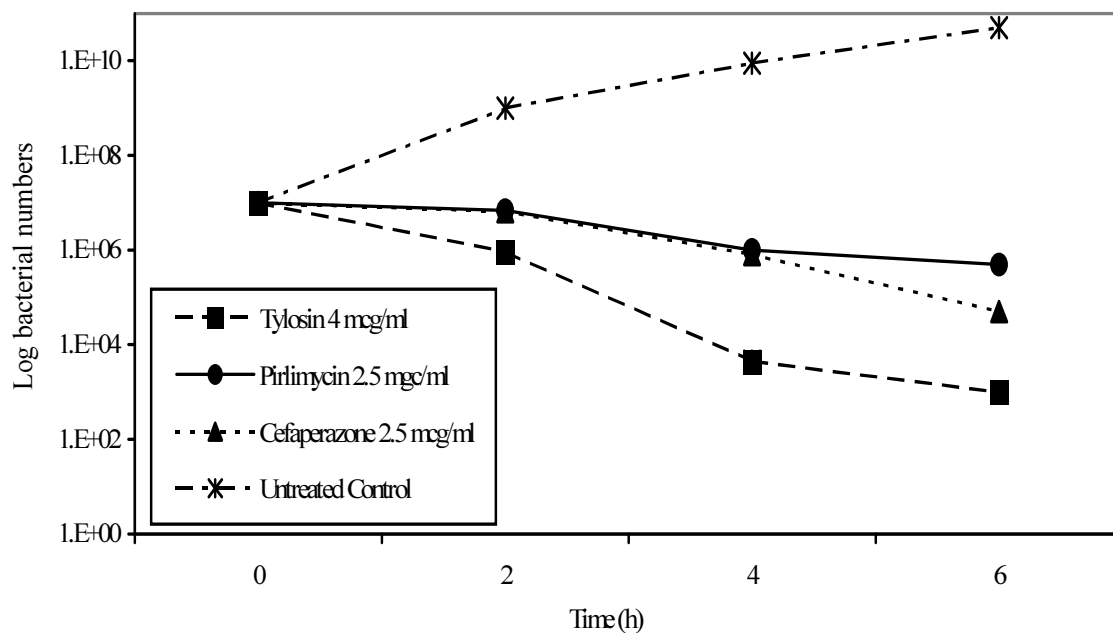
Tabla 2. Eficacia clínica de los antibióticos para el tratamiento de infecciones intracelulares por *Staphilococcus aureus*.

Clase de antimicrobiano	Producto individual	Probado que reduce el número de <i>Staphylococcus aureus</i> intracelulares
Aminoglycoside	Framycetin	No
	Neomycin	No
	Streptomycin	No
β-lactam antibiotics	Cefoperazone	No
	Cefquinone	No
	Cephalonium	No
	Penicillin G	No
	Ampicillin	No
	Amoxycillin	No
	Cloxacillin	No
	Nafcillin	No
Amoxycillin/Clavulanate	No	
Coumarins	Novobiocin	No
Lincosamides	Lincocin	No
	Pirlimycin	No
Macrolides	Erythromycin	No
	Tylosin	SI
Sulphonamides		Variable
Tetracyclines		No

Con tan solo la Tilosina mostrando prueba de algún efecto, comenzamos a comprender por qué el *Staph. aureus* ha demostrado ser un grave problema por tanto tiempo. Otros antimicrobianos que actualmente no tienen licencia para tratamiento de mastitis en el Reino Unido, han demostrado también tener un buen efecto - Las Rifamicinas (Rifampin) y las Fluoroquinolonas. La Tilosina y los otros posibles antimicrobianos, solo son efectivos para reducir el número de *Staph. aureus* si las bacterias entrampadas se encuentran metabólicamente activas. Durante el período seco, muchos de los *Staph. aureus* intracelulares se encontrarán en un estado inactivo y solo será en la fase del nuevo despertar de la ubre en las semanas previas al parto, cuando se pueda lograr respuesta al tratamiento. Estos microorganismos no están expuestos en ningún momento a las formulaciones para el secado de las vacas que han sido aplicadas dentro de la ubre.

Un problema que no puede pasar sin mención, sobre todo en el contexto de **Staph. aureus**, es el de la diferencia entre la sensibilidad del organismo cuando es cultivado en agar o cuando es cultivado en leche. Muchos antibióticos parecen tener una excelente sensibilidad cuando el microbio es cultivado en agar, pero estamos tratando microorganismos que crecen en leche. Esta diferencia puede ser de 100 veces con ciertas penicilinas, creciendo las bacterias mucho más resistentes en la leche. Esto ha demostrado ser un problema tal que ahora, las “curvas de aniquilación” desarrolladas en leche y de preferencia leche mamitosa, son una mejor medida que las pruebas de sensibilidad en disco. Ejemplos de estos estudios se muestran en la fig 5.

Fig. 5 Curvas de Aniquilación efectuadas en leche, partiendo de un inóculo de 10 millones de Unid. Formadoras de Colonias de Saph. aureus.



El mercado para el tratamiento de las infecciones localizadas “solo en la leche” parece estar dominado por productos intramamarios conteniendo antibióticos Beta-lactámicos y combinaciones con aminoglicósidos y coumarinas. Con la mayoría de las infusiones intramamarias conteniendo entre 300 y 600 mg del principio activo, es a veces sorprendente que las respuestas clínicas sean tan buenas ya que el área de la superficie del sistema de ductos de la ubre probablemente es mayor a 100 metros cuadrados (1 millón de cm cuadrados). Teóricamente, cada centímetro cuadrado de esa superficie recibiría menos de 0.0001 mg de antibiótico, una fracción diminuta de los niveles requeridos para tratar la infección. Bajo circunstancias prácticas, sin embargo, los niveles en la cisterna de la teta y en la cisterna de la glándula estarán por encima del umbral terapéutico. Aunque está demostrado que estas formulaciones pueden penetrar profundamente en una ubre sana o con una infección subclínica; es también muy claro que el daño de una inflamación crónica por *Staph. aureus* o el grado de inflamación en un evento clínico agudo, pueden limitar severamente la distribución del antibiótico.

Probablemente tampoco es ampliamente conocido el hecho de que una parte significativa del antibiótico instilado dentro de la ubre, puede ser absorbido hacia la sangre y que dependiendo del tipo de antibiótico de que se trate puede darse el caso de que no esté disponible para tratar la infección. Siempre y cuando los microorganismos involucrados en la infección sean susceptibles al antibiótico seleccionado no tiene mucho caso seleccionar entre tubos para tratamiento de *Strep. agalactiae* y de *Strep. dysgalactiae*.

En el caso de *E. coli*, se trata también de una infección localizada en leche pero como se trata de una bacteria Gram-negativa hay un menor rango de opciones en el armario de antibióticos. El uso de antibióticos en estos casos en que se trata de una enfermedad provocada por toxinas, es una consideración secundaria al uso de terapia de fluidos y al posible papel que juegan las drogas antiinflamatorias.

El *Staph. aureus* es el problema más importante si se le permite establecerse dentro de la ubre antes de que se tome alguna acción concreta. Con una infección reciente, aún en una vaca lactante, hay posibilidad de una completa resolución si la infección es tomada en serio. No trate simplemente con una simple serie de tubos intramamarios, dele con todo aplicando por lo menos el doble del número de tubos normalmente recomendados, más un antibiótico por vía sistémica, de preferencia un macrólido. En efecto, el tratamiento temprano de una primera infección por *Staph. aureus* puede ser altamente efectivo, con tasas de curación bacteriológica más cercanas al 90% que a las comúnmente registradas de 25%. Tan pronto como se consideren ese tipo de tratamientos prolongados, se debe poner mucha atención a los tiempos de descarte de la leche. A menos que el uso ya propuesto esté autorizado y dependiendo del contrato de la leche, este tratamiento combinado

prolongado requerirá de por lo menos 7 días de retiro de la leche o bien hasta que pase la prueba Delvo SP negativa. No hay absolutamente ninguna excusa para intentar meter al tanque la leche de esas vacas lo más pronto posible – el único objetivo en este caso sería eliminar la infección. Mientras más joven sea la vaca y mientras menos casos de mastitis clínica haya tenido, mayores serán las posibilidades de éxito. En vacas que no tienen evidencia de mastitis clínica y que no presentan cambios en la glándula mamaria, pero que tienen elevado conteo de Células Somáticas, un tratamiento prolongado con Pirlimicina puede ser también una alternativa efectiva.

Sumario.

Hábitos añejos en cuanto a la prescripción y uso de antibióticos no pueden seguir rigiendo nuestras respuestas a un caso clínico de mastitis. Una completa comprensión de los diferentes organismos involucrados en la mastitis, junto con un razonamiento serio acerca de dónde van a parar los antibióticos en la ubre, puede conducir a un cambio de expectativas. Debemos juzgar nuestros regímenes de tratamiento más bien por las tasas de curación bacteriológica que logremos y no tanto por qué tan rápido podemos volver a poner la leche de la vaca en el tanque. Una leche aparentemente normal no es el punto final de un de tratamiento contra mastitis – debemos concentrarnos en los conteos de Células Somáticas y en los organismos causantes de la enfermedad.