



PRACTICAL USE OF ANTIBIOTICS IN CLINICAL AND SUB-CLINICAL MASTITIS

USO PRÁCTICO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN MASTITIS CLÍNICA Y SUB-CLÍNICA

Andrew Biggs,

The Vale Veterinary Centre, The Laurels, Station Road, Tiverton, Devon EX16 4LF

Email ValeLab@btinternet.com

Traducción:

MVZ. Fernando Cavazos G
Servicio Técnico ABS MEXICO

RESUMEN

El uso de antibióticos para tratar infecciones intramamarias es tan solo una parte de un plan de control de mastitis en una lechería. Los efectos de los antibióticos sobre la prevalencia e incidencia de las infecciones intramamarias en un hato, se llevan a cabo por la influencia que tienen sobre el resultado de los tratamientos de las mastitis clínicas y sub-clínicas tanto durante la lactancia como en el período seco. Las tasas de curación bacteriológica están determinadas en parte por la dosis y la duración del tratamiento de las infecciones susceptibles. Restricciones de tipo económico y la preocupación por los residuos de antibióticos en leche han fomentado el uso de tratamientos cortos, con cortos períodos de descarte de leche. Esto es probablemente lo contrario a los requerimientos de un protocolo de tratamiento ideal. Los beneficios y dificultades de tratamientos prolongados y / o agresivos se discuten aquí con el apoyo de ejemplos de protocolos de tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Los objetivos de cualquier programa de control de mastitis incluyen la reducción de dos cosas: 1) La tasa de nuevas infecciones y 2) La duración de las infecciones existentes. El tratamiento exitoso de las infecciones existentes tiene su efecto principalmente sobre la duración de dichas infecciones pero tiene un efecto también sobre la tasa de nuevas infecciones porque disminuye la prevalencia de cuartos infectados en el hato completo. Una parte de cualquier programa de control de mastitis, será la temprana detección y el tratamiento inmediato de los casos clínicos. Los requerimientos de producción de leche de alta calidad, principalmente lo referente a conteos de células somáticas, han incrementado el enfoque hacia la mastitis sub-clínica. Con el tiempo, esto ha conducido al desarrollo de herramientas de manejo que permitan la identificación de las infecciones sub-clínicas, que a su vez han creado la demanda de alternativas para eliminar esas infecciones. Sigue vigente la importancia de las acciones que se tomen en la granja para evitar nuevas infecciones. El nuevo requerimiento de: identificar las infecciones sub-clínicas, evaluar el caso y, cuando sea apropiado, eliminar esas infecciones ya sea por medio de tratamiento o a través del desecho de la vaca infectada; debería formar parte de cualquier programa de control de mastitis.

LOS OBJETIVOS CUANDO TRATAMOS MASTITIS

Deberíamos hacernos algunas preguntas fundamentales:

¿Necesito realmente dar tratamiento?

Quizá la pregunta debería ser más bien: ¿Por qué debería yo dar tratamiento? Una creencia común es que el tratamiento resultará de algún beneficio para la vaca o el hato (salud, mejoría del bienestar animal) y/o

beneficiará de algún modo al productor (limitará la pérdida financiera). Los objetivos son: resolver los signos clínicos, volver a estar en condición de vender esa leche lo antes posible, limitar el daño a la ubre y prevenir la diseminación de la infección. La posibilidad de una recuperación espontánea debe ser considerada contra los prospectos de una terapia exitosa y los costos adicionales incurridos o los beneficios generados. Altas tasas de recuperación clínica espontánea en ausencia de una terapia y el limitado éxito que con frecuencia tienen los tratamientos con antibióticos para mejorar las tasas de curación bacteriológica; **no** deberían ser interpretados como una razón para abandonar el tratamiento de casos clínicos leves. La reducción en el número de bacterias que son arrojadas por los cuartos infectados, como resultado del tratamiento con antibióticos, ayuda a reducir la diseminación de la infección y mejora la calidad bacteriológica de la leche del tanque. Ambas cosas son muy importantes para mantener una calidad de leche “Premium” (11). El uso de preparaciones no-antibióticas para el tratamiento de mastitis, permitirá que un gran número de bacterias entren a la leche y se generen penalizaciones en el pago de la leche (8).

¿Cuál es la probabilidad de éxito que hay?

El estatus de la infección de un cuarto puede ser evaluado de diversas maneras. El cambio de estatus, con o sin tratamiento, puede conducir a la desaparición de los signos clínicos (curación clínica); a una ausencia del patógeno causal (curación bacteriológica); y a un conteo de células somáticas de la vaca por debajo de las 200 mil células por ml. (curación en células somáticas). Cuando se está evaluando las tasas de curación, es conveniente no atribuir todos los resultados a la terapia con antibióticos. Es conveniente recordar que, en ocasiones, las infecciones mejoran independientemente del tratamiento, como consecuencia de una autocuración. Que si con un cambio de tratamiento hay un mejoramiento clínico, es posible que eso fuera a suceder de cualquier modo. Algunas veces, con un aparente fracaso clínico de un tratamiento, puede darse de hecho una cura bacteriológica. El daño en la ubre puede ser ya tan severo que la cura clínica no ocurrirá nunca (se pierde el cuarto) o bien será evidente hasta que la ubre haya tenido suficiente tiempo para su reparación. Los conteos de células somáticas pueden seguir elevados a pesar de la cura bacteriológica. Los antibióticos solo matan bacterias, no sanan la ubre en sí.

Las tasas de curación clínica y bacteriológica varían de acuerdo a un sinnúmero de factores, que incluyen: el patógeno involucrado, el historial previo de infección y la duración de la infección. En un estudio sobre una estrategia de **no**-tratamiento a los casos clínicos leves de mastitis (en su mayoría infecciones por *Staphylococcus aureus*) en un hato, se logró un 87% de curación clínica espontánea, pero tan solo un 20% de tasa de curación bacteriológica, basados en los criterios de evaluación que utilizaron (10). Es muy probable que tanto la tasa de curación clínica espontánea, pero sobre todo la tasa de curación bacteriológica, estén en niveles mucho más bajos cuando se trata de casos de mastitis más severos. Hay que recalcar que, en ese hato, la incidencia de casos clínicos de mastitis aumentó, luego de que dejaron de dar tratamiento antibiótico durante la lactancia. En general, las tasas de curación bacteriológica siempre son inferiores a las tasas de curación clínica. Las más altas tasas de curación bacteriológica se dan en las infecciones causadas por bacterias Gram-negativas, no se ven muy afectadas por el tratamiento con antibióticos y también se aproximan a niveles de 100% en los casos clínicos leves. Las tasas de curación bacteriológica en mastitis causadas por bacterias Gram-positivas distintas al *Strep. agalactiae*, como es el caso de *Staph. aureus* y de *Strep. uberis*, son mucho más bajas y solo se logran a base de tratamiento con antibióticos. Las tasas de curación bacteriológica para infecciones por *Staph. aureus*, mediante tratamiento al secado, bien pueden andar en 65-75%, mientras que, cuando el tratamiento es durante la lactancia solo se alcanza un 23 – 30% (20). La selección de los casos y su tratamiento, puede elevar el nivel de éxito, lográndose tasas de curación bacteriológica durante la lactancia, superiores al 70%, aún en casos de infección por *Staph. aureus*. Se debe adoptar una estrategia realista, especialmente en los casos de patógenos como *Staph. aureus*, en los que es común que las infecciones sean ya crónicas (larga duración); que las tasas de éxito sean muy bajas y por lo tanto, el tratamiento más indicado es la eliminación de la vaca (desecho). El desecho de la vaca logra una tasa de curación de 100% (1), la infección es eliminada del hato, al menos en esa vaca, pero con frecuencia la infección ya se ha diseminado a otras vacas y pronto habrá otra vaca dispuesta a cubrirse con el manto de la vaca de más alto conteo de células somáticas del hato. La identificación temprana y el tratamiento inmediato generalmente conducen a tasas de curación más altas. En un estudio, el tratamiento temprano de infecciones

experimentales por *Strep. uberis* en vacas que no estaban previamente infectadas, se obtuvieron tasas de curación bacteriológica en un rango desde cero, para los casos que no recibieron tratamiento, hasta 80%, cuando se utilizó tratamiento agresivo fuera de la etiqueta (Off-label).(16,29).

¿Cuáles antibióticos debería yo utilizar?

Muy frecuentemente, las tasas de curación (tanto bacteriológicas como clínicas y de células somáticas), están influenciadas por factores diferentes al agente terapéutico utilizado. El resultado de los tratamientos está determinado mucho más por las características del caso en sí, tales como el tipo de patógeno causal, la duración de la infección y la duración del tratamiento, que por el agente terapéutico utilizado. Un estudio en Israel mostró que las tasas de curación bacteriológica utilizando Penicilina G en infecciones crónicas por *Staph. aureus* (de al menos 3 a 5 meses de duración) podían ser elevadas del 23% al 90% incrementando la duración del tratamiento de lo que indicaba la etiqueta, 3 tubos, a 18-20 tubos (32). Una revisión de literatura desde 1978, evaluó los datos disponibles sobre eficacia de distintos antibióticos y aunque las tasas de curación calculadas fueron muy variables, se puede llegar a concluir que las mejores tasas de curación bacteriológica se dan con ciertos patógenos como el *Strep. agalactiae*, comparadas con las logradas en casos de *Staph. aureus* (20).

¿Qué tan económicos resultan los tratamientos?

La posibilidad de una recuperación espontánea debe ser sopesada contra los prospectos de una terapia exitosa y los costos adicionales incurridos en ella, así como los beneficios generados. Cuando tratamos casos leves de mastitis clínica siguiendo el consabido tratamiento de etiqueta de 3 tubos, el costo de las drogas utilizadas representará un 20 o 30% de los costos directos totales, mientras que la leche descartada durante los días de tratamiento y los de descarte posterior, representará el otro 70 u 80% de los costos directos totales. No se ha hecho consideración de la eventual disminución de producción. Cuando se decide si tratar o no mastitis sub-clínicas, se tienen que poner en la balanza otros factores, en comparación con el costo de desechar la vaca. Esos factores incluyen: el riesgo de diseminación de la infección por el hato; el nivel actual de células somáticas del tanque y las penalizaciones en que ya se haya incurrido; la ganancia a largo plazo en producción de la vaca tratada (incluyendo la producción en sí o el número potencial de lactancias subsecuentes). A nivel de hato, la reducción del nivel de células somáticas en la vaca tratada, puede tener un efecto positivo en el valor de la leche debido a la reducción del nivel de células somáticas en la leche del tanque. En ciertos casos, los cálculos financieros pueden basarse en resultados predecibles como sería el caso de la terapia “blitz” (de bombardeo) contra el *Strep. agalactiae* (3,12). Sin embargo en otros casos las tasas de curación son mucho más variables y el costo-beneficio resulta mucho más difícil de calcular.

¿Cómo sé si he tenido éxito?

Se dispone de varias técnicas para evaluar las tasas de curación y todas tienen sus limitantes. El método más práctico disponible para algunos productores es el monitoreo de los conteos de células somáticas después del tratamiento, en los muestreos de los meses subsecuentes. Un método importante pero sub-utilizado es el examen bacteriológico posterior de la leche de los cuartos tratados, particularmente en casos de infecciones sub-clínicas persistentes o bien casos clínicos que han resultado difíciles de resolver (5). El tiempo post-tratamiento para la toma de muestras para cultivo bacteriológico, es importante, particularmente cuando se trata de bacterias persistentes como el *Staph. aureus*. Es necesario evaluar luego de un tiempo suficiente después del tratamiento. Muestras tomadas unos 21-28 días post-tratamiento mostrarán tasas de curación mucho más realistas que las artificialmente altas tasas de curación obtenidas muestreando a los 7 días post-tratamiento donde la supresión de la infección más que una verdadera tasa de curación es el factor determinante. Las infecciones por *Staph. aureus* pueden “recuperarse” después del tratamiento, estando 2 a 4 semanas sin arrojar gérmenes después del tratamiento y posteriormente eliminando el germen en forma

intermitente, lo cual hace complicado la evaluación de las tasas de éxito (27). Se recomienda muestreo serial de los cuartos en el transcurso de una semana, con dos muestras congeladas y una fresca, para incrementar la sensibilidad en la detección del *Staph. aureus*, tanto en vacas con altos conteos de células somáticas como en vacas que han sido tratadas. Las tres muestras frescas tomadas en el transcurso de una semana ayudan a superar el problema de la excreción intermitente del germen, mientras que las muestras congeladas mejoran el aislamiento de los *Staph. aureus* que se encuentran dentro de las células. La expansión de cristales de hielo durante la congelación, provoca la ruptura de los neutrófilos y la consecuente liberación de los *Staph. aureus* de su interior, incrementándose la posibilidad de un cultivo positivo. Sin embargo si se muestrea luego de un tiempo más prolongado, se corre el riesgo de que nuevas infecciones efectivamente incrementen las tasas de fracaso.

PROS Y CONTRAS DE LOS TRATAMIENTOS CON ANTIBIÓTICOS

Los Pros incluyen:

- Mayor oportunidad de éxito en los tratamientos, particularmente en infecciones causadas por bacterias Gram-positivas. (Curación clínica, bacteriológica y de Células Somáticas)
- Se reduce la excreción de bacterias en la leche y por consiguiente se reduce la diseminación a través del hato, lo cual impacta positivamente el nivel de células somáticas del tanque y evita penalizaciones en el pago de la leche.
- Más rápida resolución de los signos clínicos, más rápido retorno de la leche al tanque y se evita la disminución en la producción de leche.
- Mayor calidad de leche en cuanto a grasa, lactosa y caseína.
- Se reduce la posibilidad de recurrencia de la infección (ya sea en la lactancia actual o en la subsecuente).

Pero los contras son:

- Costo del tratamiento (medicamentos)
- Costo de la leche descartada, especialmente significativo en vacas de alta producción en lactancia temprana.
- Riesgo de contaminación de la leche del tanque.
- Riesgo potencial o teórico de que se incremente la resistencia a los antibióticos.
- Aspiraciones de encontrar un “remedio mágico” en lugar de enfocarse a un buen manejo y cuidado animal para el control de la mastitis.
- Quizá no tenga influencia significativa en los resultados, especialmente cuando se trata de infecciones leves por bacterias Gram-negativas.

SELECCIÓN DE LOS CASOS PARA LOGRAR MAYORES TASAS DE ÉXITO

Patógeno causal

La eficacia de los tratamientos varía mucho de acuerdo al patógeno, por ej. Es mucho más fácil tratar *Strep. agalactiae* que *Staph. aureus*.

Duración de la infección o cronicidad

Una infección nueva es mucho más fácil de tratar que una infección ya bien establecida o crónica. Los datos sobre conteo de Células Somáticas de la vaca ayudan a evaluar la duración de la infección. Si la infección ha estado presente por varios meses o incluso toda la lactancia, las posibilidades de éxito son más reducidas.

Edad de la vaca

Esto es un fenómeno de “exposición a través del tiempo”. Vacas de mayor edad que han permanecido libres de infección y que luego se infectan, tienen razonable probabilidad de éxito. La edad y la alta producción de leche pueden tener algún efecto sobre las posibilidades de éxito a través de una menor inmuno-competencia y por la dilución del antibiótico pero las tasas de éxito se van a ver solo marginalmente reducidas comparadas con las logradas en vacas jóvenes. La posibilidad de que una vaca más vieja se encuentre infectada es mayor (más incidentes de exposición debido a que se ha ordeñado más veces) pero sin entrar en mayor detalle no siempre significa que las nuevas infecciones en vacas más viejas tengan menos probabilidad de éxito al ser tratadas.

Fase de la lactancia

Las tasas de curación son más bajas durante la lactancia y los costos financieros son mayores debido al descarte de la leche. El tratamiento durante el secado generalmente es más exitoso y un secado temprano con tratamiento antibiótico puede ser de utilidad particularmente en el caso de infecciones por *Staph. aureus*

Factores que complican la situación y reducen las tasas de curación

Estos incluyen:

- Daños en la punta del pezón o en la teta en sí.
- Enfermedades que provocan inmuno-supresión (Ej. Diarrea Viral Bovina)
- Infección de varios cuartos a la vez.
- Otras enfermedades concurrentes

REGIMEN IDEAL DE TRATAMIENTO

Considerando todo lo anterior, es crítico adoptar expectativas realistas en cuanto a qué se puede lograr con el tratamiento con antibióticos. El régimen ideal de tratamiento en realidad es simple: Debe suministrar la droga a una determinada dosis y en el sitio que permita su acumulación en la glándula mamaria (Farmacocinética). Esto requiere identificar al patógeno así como su Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) o sea su sensibilidad, de tal forma que podamos mantener una adecuada concentración de la droga (Farmacodinamia)(12). Sin embargo, hay algunas dudas acerca de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* y muchos consideran que se correlacionan de manera muy pobre con los resultados de la terapia *in vivo* para la mastitis bovina. Todo esto se debe en parte a la falta de datos farmacocinéticos sobre la compatibilidad de las drogas con la leche, concentraciones en el sitio de la infección e interacciones con inhibidores endógenos (24, 25, 26).

La mastitis clínica casi siempre requiere tratamiento y como no hay tiempo para identificar al patógeno, la manera de abordar el problema que utilizan la mayoría de los productores, es recurrir a la aplicación de tubos intramamarios a base de antibiótico de amplio espectro. El resultado no es siempre favorable, pero el tratamiento es iniciado y va a reducir la excreción de bacterias del cuarto infectado, aún cuando no se logre la cura bacteriológica. Esto es igualmente importante en el tratamiento de la mastitis sub-clínica. Por ejemplo: las infecciones crónicas por *Staph. aureus* pueden ser “Intratables” desde el punto de vista de la obtención de una cura bacteriológica verdadera y duradera. Sin embargo, el tratamiento de esas infecciones crónicas por *Staph. aureus*, es una manera que el productor tiene de “comprar tiempo”, disminuyendo la diseminación del patógeno mientras el verdadero problema es resuelto por medio cambios en las prácticas de manejo y cuidado animal. Eventualmente, muchas de esas vacas van a ser desechadas pero algunas veces la economía dicta que no se desechen todas las que deberían ser desechadas. Los éxitos en los tratamientos son mucho mayores durante el período seco pero en ocasiones, la presión financiera originada por las penalizaciones en el pago de la leche debidas a los altos conteos de células somáticas, genera un sentimiento de urgencia tal, que se considera valioso

tratar, durante la lactancia, las vacas que persistentemente han tenido altos conteos de células somáticas, en ausencia de signos clínicos.

PROTOSCOLOS DE TRATAMIENTO – SU EVOLUCIÓN.

La gran mayoría de las infecciones intramamarias son tratadas en el Reino Unido con protocolos de tratamiento de acuerdo a la etiqueta. Los casos clínicos son identificados y tratados con una serie de 3 tubos intramamarios de antibiótico con el intervalo adecuado, la leche es descartada por el tiempo indicado antes de reintegrarla de nuevo al tanque de la leche.

No parece haber evidencia en la literatura acerca del porqué se utilizan comúnmente 3 tubos por caso en el tratamiento de la mastitis. Inicialmente el tratamiento era: trate una vez y repita a las 24 o 48 horas si no se observa mejoría. Los intervalos entre tratamientos eran comúnmente de 24 horas (una vez al día o un ordeño sí y otro no), pero más recientemente la tendencia es a intervalos de 12 horas (dos veces al día o en cada ordeño). Los cambios han sido ocasionados por cuestiones de eficacia del tratamiento, la duración del tratamiento es también más corta con menor cantidad de leche descartada, siendo todo esto más atractivo para el productor.

Entonces, una infección bacteriana va a ser tratada con un antibiótico a intervalos de 12 horas por un período de 36 horas. Esto puede ser todo lo contrario a lo que realmente se necesita. Las concentraciones mínimas inhibitorias efectivas del antibiótico no van a ser mantenidas durante los períodos que normalmente se utilizan para el tratamiento de otros problemas infecciosos. ¿Cuál sería el probable comentario de un médico de humanos si uno de sus pacientes tomara un antibiótico por tan solo 36 horas para tratar, digamos, una infección de la garganta y luego se quejara de que no ha tenido mejoría?

Ha sido demostrado en infecciones experimentales con *Strep. uberis*, que se obtienen mejores tasas de curación tanto clínica como bacteriológica cuando el tratamiento se administra cada 12 horas que cuando se hace cada 24 horas (15). La mejoría se notó tanto a los 3 días como a los 6 días duración del tratamiento. El tratamiento cada 12 horas combinado con tratamiento parenteral mostró aún mejores resultados tanto en la cura clínica como en la bacteriológica pero incrementó significativamente la cantidad de antibiótico utilizado. Resulta claro, a partir de las ventas que hay de tubos intramamarios y de las estimaciones de la incidencia de mastitis clínica, que muchos de los tratamientos de mastitis exceden con mucho las recomendaciones de etiqueta. Esto muy seguramente es el resultado de la experiencia práctica de que se obtienen más y mejores tasas de curación y un retorno más rápido a una leche de óptima calidad, cuando se incrementa la frecuencia y/o la duración del tratamiento. Esto quizá refleja un cambio en el énfasis que se da en producción de leche, de cantidad hacia calidad (15).

Las demandas cambiantes en la terapia de secado, particularmente en hatos con bajos conteos de células somáticas, en los que las infecciones por patógenos contagiosos (Gram-positivos) están bien controladas, han dado como resultado un mayor énfasis en la prevención de nuevas infecciones, especialmente en la fase final del período seco y quizá de manera más importante con infecciones ambientales (9, 14). El deseo de utilizar menor cantidad de antibióticos ha fomentado la investigación de tratamientos al secado sin antibiótico. En los años 70's se demostró la eficacia de un sellador interno de pezones en la prevención de nuevas infecciones (21). Más recientemente, un estudio comparativo en el Reino Unido, con hatos seleccionados, ha mostrado una reducción en las nuevas infecciones intramamarias por bacterias Gram-negativas en vacas tratadas al secado con un sellador interno de pezones no-antibiótico, al comparar con vacas que sí fueron tratadas con tubos intramamarios de antibiótico al secado (18). Los hatos incluidos en el estudio fueron seleccionados en base a haber tenido durante 12 meses un conteo geométrico de células somáticas < 200,000 por ml y las vacas que entraron al estudio se escogieron en base a no haber tenido un solo caso de mastitis clínica en la lactancia precedente y haber conservado conteos de células somáticas < 200,000 por ml. Esta estrategia quizá anuncia un cambio en el abordaje del manejo al secado de vacas que no se encuentran infectadas al momento del secado. La terapia con antibióticos al secado, sigue siendo una parte vital del control de mastitis en vacas con infecciones intramamarias existentes. El fracaso en el tratamiento y control de infecciones intramamarias conducirá a un incremento en mastitis clínica, mastitis sub-clínica y de los niveles de células somáticas en tanque. El impacto económico del costo de los tratamientos, el descarte de leche y el pago de penalizaciones en el pago de la leche; significa que las vacas tendrían que ser cuidadosamente seleccionadas por su elegibilidad

para tratamiento antibiótico o no-antibiótico al secado. No es fácil la identificación precisa de las vacas que realmente no están infectadas con algún patógeno principal de mastitis. El cultivo bacteriológico rutinario de muestras individuales de los cuartos antes del secado, ni es económico ni tampoco preciso para determinar el estatus de infección. La interpretación de los conteos de células somáticas en los meses previos al secado, es quizá la mejor herramienta disponible bajo las condiciones de campo del Reino Unido. Sin embargo, aún utilizando un umbral bajo de <200,000 células somáticas por ml., entre el 1.8 y el 2.2% de los cuartos estarán infectados, este dato baja a < 1% si se adopta un umbral de 100,000 células por ml. (17, 30). Estos hallazgos no son sorprendentes cuando pensamos en una vaca con un cuarto arrojando 650,000 células por ml y los otros 3 cuartos con 50,000 células por ml. Asumiendo que la producción de los 4 cuartos fuese la misma, el conteo de células somáticas de la vaca (muestra compuesta) sería de 200,000 por ml. (650+50+50+50 dividido entre 4). Un cuarto con 650,000 células somáticas por ml. es altamente probable que se encuentre infectado.

Con la gran demanda impuesta sobre el productor por una leche alta calidad, más limpia y con menor cantidad de células somáticas, no es de sorprender que la eficacia de los tratamientos esté bajo minucioso escrutinio. Hay una tendencia hacia tratamientos agresivos y más prolongados, que proporcionen mayores tasas de curación y tasas más reducidas de recurrencia. Esto al final de cuentas lleva a la utilización de una menor cantidad de antibiótico a largo plazo. Un tratamiento agresivo, tratando en cada ordeño durante 3 días consecutivos dio mejores curas clínicas y bacteriológicas y de hecho utilizó menor cantidad de antibiótico que los tratamientos normales de acuerdo a la etiqueta de 3 tubos a intervalos de 24 horas o bien solo inyección (16). El período promedio de tratamiento para obtener el 100% de cura clínica fue de 3.7 días (7.3 tubos intramamarios). El menor uso de antibiótico en total está basado en que, con los tratamientos convencionales de acuerdo a la etiqueta contra infecciones por *Strep. uberis*, es muy probable que se presente mayor recurrencia de casos clínicos que requerirán repetir el tratamiento. Tampoco sorprende que, en casos seleccionados, particularmente donde las recurrencias son un problema, se estén dando tratamientos fuera de la recomendación de la etiqueta, bajo la estrecha supervisión del veterinario, tratando de lograr tasas de curación bacteriológica razonables, resultado que generalmente no se da con los tratamientos convencionales de acuerdo a etiqueta, de 3 tubos. El tratamiento intramamario agresivo resultó ser el de mejor costo-beneficio debido a la mayor velocidad de respuesta. Fue también el más efectivo desde el punto de vista del bienestar animal, ya que hubo menor recurrencia de la enfermedad (16).

TRATAMIENTO FUERA DE LA RECOMENDACIÓN DE ETIQUETA “OFF-LABEL TREATMENT”

Tipos de tratamiento disponibles en esta clase.

Los tipos de tratamiento disponibles pueden ser intramamarios, parenterales o una combinación de ambos. Hay actualmente en Reino Unido dos productos autorizados para su uso combinado (utilizando tanto inyección como los 3 tubos intramamarios convencionales). El tratamiento intramamario puede ser **agresivo** (tratamiento más frecuente o bien a una mayor dosis que la recomendada en etiqueta) o bien **extendido** (por un período de tiempo más largo que el indicado en la etiqueta) o una combinación de ambas cosas. El tratamiento puede ser durante la lactancia (generalmente a la hora de la ordeña) o bien durante el período seco. En este último caso generalmente es al principio del período seco o bien hacia el final del mismo, ya que esos son los dos períodos donde más infecciones se presentan. Esto normalmente se usa en vacas de altos conteos de células somáticas (casos sub-clínicos) de preferencia con un muestreo bacteriológico previo para identificar el tipo de patógeno involucrado. También hay tiempo para evaluar la situación general del hato así como a la vaca individual y escoger el mejor protocolo de tratamiento. También se utiliza en casos clínicos donde se ha visto que los resultados de los tratamientos en base a la etiqueta dan pobres resultados (ya sea porque hay falla en la respuesta al tratamiento convencional o bien por recurrencia de los signos clínicos en un lapso corto de tiempo). Lo ideal sería que, una vez que se ha identificado un problema se tomen muestras antes de tratar el siguiente caso o una recurrencia.

Precauciones con este tipo de tratamientos

Cualquier tipo de régimen de tratamiento que no sea el descrito en la etiqueta, es por definición, fuera de etiqueta (Off-Label). Todos estos tratamientos deben estar bajo la supervisión del veterinario y deben ser una decisión consciente para una situación específica, para que se puedan tomar las precauciones necesarias del caso. En el Reino Unido, estos tratamientos “fuera de etiqueta” requieren forzosamente el descarte de la leche de por lo menos 7 días y retención de la carne de por lo menos 28 días luego del último tratamiento. El veterinario responsable juega un papel muy importante para ayudar y aconsejar al productor para asegurar que no vaya a haber violaciones como resultado de estas terapias fuera de etiqueta (8). No hay períodos oficiales de retención de la leche para estos tratamientos por lo que lo más recomendable será someter la leche de la vaca tratada a pruebas de sensibilidad a antibióticos tales como el DelvoSP u otros, antes de permitir la entrada de esa leche al tanque.

EJEMPLOS ESPECÍFICOS DE PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO FUERA DE ETIQUETA (“OFF-LABEL”) PARA INFECCIONES INTRAMAMARIAS.

La siguiente sección reporta puntos de vista personales y experiencias del autor. No se ha practicado el análisis estadístico a los datos de las tasas de curación. El tratamiento fuera de etiqueta se lleva a cabo de mejor manera si primero se hace cultivo bacteriológico y la identificación de los patógenos involucrados para evitar expectativas poco realistas así como resultados desalentadores. No se olvide que estos tratamientos fuera de etiqueta: **requieren un mínimo de 7 días de retención de la leche y 28 días de retención de la carne y que preferiblemente se debe someter la leche a prueba de sensibilidad a antibióticos antes de re-incorporarla al tanque nuevamente.**

TRATAMIENTOS DURANTE LA LACTANCIA

Los siguientes ejemplos se refieren particularmente a infecciones por *Staph.aureus* y por *Strep. uberis* en los que los casos de mastitis sub-clínica simplemente no responden al tratamiento recomendado en la etiqueta.

Tratamiento Extendido

En casos leves se tiene que buscar un equilibrio entre la terapéutica y la economía. Se utilizan 3 tubos a intervalos de 12 horas, seguidos de otros dos tubos a intervalo de 24 horas. Es posible extender un poco más el tratamiento, pero los costos por descarte de leche se vuelven prohibitivos.

Tratamiento Combinado

Los datos de tasas de curación para mastitis sub-clínica tratada durante la lactancia suelen ser muy variables. En el Reino Unido, cualquier combinación de tratamiento parenteral con tubos intramamarios diferente a la única autorizada, se considera tratamiento fuera de etiqueta. Los únicos productos autorizados son: Amoxicilina-Ac.Clavulánico con Prednisolona (Synulox de Pfizer) parenteral y la Cefquinome 75 mg (Cephagard, Intervet) en tubo intramamario.

Tratamiento agresivo y extendido

Para los casos persistentes de *Strep. uberis*, puede ser útil un protocolo con ambas terapias: agresiva y extendida (7). Esto engloba dosis muy elevadas de penicilina vía intramamaria durante 6 ordeños para luego continuar con otros 5 días de antibiótico por la misma vía intramamaria. Se emplean 3 frascos de Benzil-Penicilina soluble (de 3 g cada frasco, Crystapen 5 Mega, Shering Plough). Cada frasco se diluye en 20 ml de agua inyectable estéril. Se toman 10ml del producto ya reconstituido (1.5 g de penicilina) y se aplican por vía intramamaria, aplicando inmediatamente después un tubo intramamario ya sea de una combinación de 1g de Penicilina G procaina con 500 mg de Dihidroestreptomicina (Streptopen MC, Shering-Plough) o bien un tubo con 75mg de Cefquinome (Cephaguard, Intervet). Esto se repite en cada ordeño por 6 ordeños consecutivos. Posteriormente se aplica vía intramamaria un tubo de Streptopen o bien un tubo de Cephaguard, diariamente por 5 días más. La leche tendrá que ser sometida a la prueba de sensibilidad a antibióticos antes de ser reintegrada al tanque enfriador. Se desarrolló este protocolo en respuesta a muchos casos en los que se había tenido un éxito aparente con el tratamiento de etiqueta, cuando se les evaluaba clínicamente 4 ó 5 días post-tratamiento, pero para el día 7 los

signos clínicos regresaban nuevamente. Los costos del tratamiento agresivo y extendido son altos (medicamentos y leche de descarte), sin embargo, los costos de estar repitiendo el tratamiento de etiqueta varias veces, debido a las recurrencias por fallas del mismo, iguala y a veces excede los costos del tratamiento agresivo y extendido. Las mejores tasas de curación logradas con este último, ayudan también a evitar la diseminación del germen a través del hato.

Sí se llegan a dar casos en que un tratamiento extendido, puede considerarse como tratamiento de etiqueta.

Tratamiento en Pulsos

El tratamiento en pulsos para *Staph. aureus* consiste en la aplicación de 3 “sets” o cursos de tratamiento consecutivos de acuerdo a la etiqueta, pero dejando entre cada uno de ellos el tiempo oficial de descarte de la leche (4, 23). Se ha utilizado también este tipo de tratamiento en pulsos en infecciones de *Strep. uberis* cuando los muestreos bacteriológicos (luego del tratamiento regular de acuerdo a la etiqueta) han demostrado que no han respondido favorablemente (22).

Tratamiento extendido bajo licencia (no de pulsos)

Recientemente, un producto conteniendo Pirlimicina, que ya había sido autorizado en EEUU para el tratamiento de mastitis clínica con un régimen de tratamiento de 2 tubos con diferencia de 24 hrs., y que ya había sido utilizado también en tratamiento en pulsos para infecciones por *Staph. aureus*; recibió la licencia para toda Europa, para ser utilizado en tratamiento extendido por 8 días consecutivos, para mastitis sub-clínica (Pirsue, Pharmacia Ltd.). Esta es una formulación con licencia que sigue los principios de los tratamientos extendidos y fuera de etiqueta que ya han utilizado muchos practicantes. Uno de los principios de la terapia extendida es exceder las concentraciones mínimas inhibitorias de los antimicrobianos, por un período de tiempo mayor a la duración de la vida de los neutrófilos, permitiendo así que el antibiótico actúe efectivamente contra las bacterias intracelulares (2). Los neutrófilos sobreviven en la circulación sanguínea por 7 – 14 horas y en los tejidos por 2 a 3 días, siendo su lapso total de vida de 3 – 4 días (19). Las referencias que hablan de un lapso de vida de las bacterias de 5 -7 días (1), sugieren que, períodos de tratamiento de 7 – 10 días pueden ser apropiados. Un período extendido de tratamiento de 10 días, utilizando un régimen de pulsos, mejoró las tasas de curación clínica en infecciones crónicas por *Staph. aureus* (2).

TRATAMIENTO DURANTE EL PERÍODO SECO

Los siguientes ejemplos, se refieren nuevamente a infecciones por *Staph. aureus* y por *Strep. uberis* en las que la mastitis sub-clínica ha persistido hasta el momento del secado.

- Pre-tratamiento con tubos para vaca lactante, justo antes del secado de la vaca. Con la posibilidad de utilizar tratamiento extendido antes del secado de la vaca (2).
- Antibiótico parenteral al secado.
 - Esto podría ser de acuerdo a la etiqueta, por ejemplo utilizando Tilosina (Tylan, Elanco Ltd.) o bien “fuera de la etiqueta” (“off-label”) utilizando Tilmicosina (Micotil, Elanco Ltd.). Las excreciones de los antibióticos, cuando se aplican en el período seco, son variables e impredecibles. Se debe evitar violaciones por la presencia de antibióticos en leche por lo que se puede monitorear la excreción prolongada de los mismos sometiendo la leche de las vacas al parir, a las pruebas de sensibilidad a antibióticos, antes de integrarla al tanque. Un hato con una elevación reciente en los conteos de células somáticas, resultó con que tenía un cierto número de vacas infectadas con *Staph. aureus*. Las vacas con altos conteos de células somáticas fueron muestreadas dos veces con una semana de diferencia, y se identificaron 17 cuartos infectados con *Staph. aureus*. Las vacas crónicamente infectadas, juzgando por sus conteos de células somáticas, fueron desechadas y quedaron 13 cuartos infectados que se sometieron a tratamiento. Todas las vacas recibieron al secado 600 mg de Cloxacilina (Orbenin Extra, Pfizer Ltd.) y las vacas infectadas con *Staph. aureus* recibieron adicionalmente 10 mg por Kg de peso de Tilmicosina (1 ml. por cada 30 Kg de peso, vía subcutánea, dividido en cuatro dosis o sitios). Se logró tratamiento exitoso en el 85% de los cuartos así tratados (11 cuartos), basado esto en que

los conteos de células somáticas permanecieron por debajo de 100,000 en los 4 meses siguientes al parto y por la ausencia de *Staph. aureus* en 3 muestreos que se hicieron post-parto, el último a los 3 meses de paridas. La alta tasa de éxito pudo haberse debido a una identificación temprana de la infección, la relativa poca edad de las vacas afectadas, o bien a que se trataba de una cepa de baja virulencia de *Staph. aureus* (6).

- Antibiótico parenteral 2 semanas antes del parto.
 - Un estudio de campo en Italia, que incluyó 746 cuartos y 187 vacas, investigó el efecto de aplicar antibiótico parenteral antes del parto. Todas las vacas recibieron tratamiento antibiótico al secado y las vacas del estudio recibieron además Tilosina (Tylan, Elanco Ltd.) dos semanas antes del parto (30 ml, 30 ml y 40 ml a intervalos de 24 horas). Las mejorías en las tasas de cura bacteriológica en general fueron de 74% a 91.6%, siendo la mejoría en el caso de *Staph. aureus* de 63 a 88% y en el caso de *Strep. uberis* de 77 a 100%. Estos incrementos en tasas de curación se relacionaron principalmente con las infecciones de *Staph. aureus* y *Strep. uberis* así que es conveniente utilizar este protocolo selectivamente en hatos con problemas de alta prevalencia de estos patógenos (31).

CONCLUSIONES

La selección de un régimen apropiado de tratamiento es crítica para lograr una buena tasa de éxito en el tratamiento de infecciones intramamarias. Para la mayoría de los casos, excepción hecha de las infecciones intramamarias persistentes, los protocolos de tratamiento de acuerdo a la etiqueta de los productos, parece ser suficiente para obtener tasas de curación aceptables. En general, las tasas de curación bacteriológica son mejores en vacas tratadas durante el período seco. Las pobres tasas de curación bacteriológica, determinadas por medio de bacteriología post-tratamiento o por la recurrencia de casos clínicos; que se observan principalmente en los casos de infecciones intramamarias persistentes de *Staph. aureus* y de *Strep. uberis* han generado una demanda de protocolos de tratamiento más efectivos. Los protocolos actuales cortos de tratamiento, de 3 tubos intramamarios, con períodos cortos de descarte de leche, dan lugar a tiempos sub-óptimos de mantenimiento de los niveles de antibiótico por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI). El último recurso en tratamiento para las infecciones intramamarias crónicas es el desecho de la vaca pero algunos casos de infecciones persistentes de la ubre o casos clínicos recurrentes responden cuando se utilizan protocolos de tratamiento agresivos y/o extendidos. La clave del éxito es la selección de los casos y no intentar andar tratando casos que son intratables. La mejoría observada en los resultados, así como la disminución en el uso total de antibióticos, al utilizar los mencionados protocolos, parecen justificar su uso en casos bien seleccionados. La utilización de menores cantidades de antibiótico, a pesar de estarse utilizando dosis mayores del mismo, obedece a que las tasas de curación son más elevadas y no hay tanta recurrencia y por ende no hay necesidad de repetir tanto los tratamientos. Existe la necesidad de hacer más investigación sobre la economía, la eficacia y el potencial riesgo de residuos de antibióticos, cuando se utilizan estos protocolos extendidos de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Belscher, A., Hallberg, J., Nickerson, S. and Owens, W. (1996) *Staphylococcus aureus* mastitis therapy revisited. *Proc. 35th Natl. Mast. Council Annual Meeting* pp 116-122.
2. Belschner, A.P. and Sears, P. (1998) Extended antibiotic therapy combined with *Staphylococcus aureus* vaccination to improve efficacy in treating chronic infections. *Proc. 20th World Buiatrics Congress 1*: 297-302.
3. Biggs, A. (1995) *Streptococcus agalactiae* to blitz or not to blitz. *Proc. 19th World Buiatrics Congress 2*: 296-301.
4. Biggs, A. (1997) Pulse treatment of chronic *Staphylococcus aureus* infection with clavulanic acid potentiated amoxycillin with prednisolone. *Proc. Brit. Mast. Conf.* p 59.

5. Biggs, A. (1998) Mastitis therapy on farm – keeping up with the moving goal posts. *Proc. Brit. Mast. Conf.* pp 15-21.
6. Biggs, A. (1998) Treatment of persistent *Staphylococcus aureus* infected cows at drying off with Tilmicosin (Micotil Elanco) *Proc. Brit. Mast. Conf.* pp 89-90.
7. Biggs, A. (1999) Mastitis Therapy. *Cattle Practice* **7**: 15-18.
8. Biggs, A. (2000) Avoiding milk antibiotic residues – how the practitioner can help and advise. *Cattle Practice* **8**: 283-292.
9. Bradley, A. and Green, M. (2001) The role of dry cow therapy in the control of clinical coliform mastitis. *Proc. 40th Natl. Mast. Council Annual Meeting* pp 189-190.
10. Chamings, R.J. (1984) The effect of not treating mild cases of clinical mastitis in a dairy herd. *Vet. Rec.* **115**: 499-500.
11. Craven, N. (1991) Is treatment necessary? *Proc. Brit. Mast. Conf.* pp 42-49.
12. Edmondson, P. (1989) An economic justification of “blitz” therapy to eradicate *Streptococcus agalactiae* from a dairy herd. *Vet. Rec.* **125**: 591-593.
13. Erskine, R. (1998) Making mastitis treatment decisions. *Proc. Brit. Mast. Conf.* pp 9-14.
14. Hill, A. (1995) The changing epidemiology of mastitis: Implications for dry cow therapy. *Proc. 3rd Intl. Mast. Sem. II* **6**: 45-50.
15. Hillerton, J.E. and Kliem, K.E. (2001) Aggressive therapy of clinical *Streptococcus uberis* mastitis. *Proc. 2nd Intl. Symp. Mastitis and Milk Quality* pp 234-237.
16. Hillerton, J.E. and Kliem, K.E. (2002) Effective treatment of *Streptococcus uberis* clinical mastitis to minimise the use of antibiotics *J. Dairy Sci.* **85**: 1009-1014.
17. Huxley, J., Green, M., Green, L. and Bradley, A. (2001) An assessment of the ability of historical mastitis and cell count data to predict quarter infection status at drying off. *Proc. 40th Natl. Mast. Council Annual Meeting* pp 191-192.
18. Huxley, J., Green, M., Green, L. and Bradley, A. (2002) Evaluation of the efficacy of an internal teat sealer during the dry period. *J. Dairy Sci.* **85**: 551-561.
19. Jain, N.C. (1993) The Neutrophils. In: *Essentials of Veterinary Haematology* Lea and Febiger, Philadelphia pp 228-229.
20. Le Loudec, C. (1978) *Annales de Recherche Veterinaire* **9**: 63-88.
21. Meaney, W. (1977) Effect of a dry period teat seal on bovine udder infections *Ir. J. Agric. Res.* **16**: 293-299.
22. Milne, M. and Biggs, A. (2001) Dissertation for RCVS Diploma in Cattle health and Production.
23. Nickerson, S.C. (1993) Eliminating chronic *Staphylococcus aureus* mastitis. *Vet. Med.* **8**: 375-391.
24. Owens, W.E., Watts, J.L., Greene, B.B. and Ray, C.H. (1990) Minimum Inhibitory concentrations and disk diffusion zone diameter for selected antibiotics against *Streptococcus* isolated from bovine intramammary infections. *J. Dairy Sci.* **73**: 1225-1231.
25. Pyorala, S. (1985) Antimicrobial sensitivity of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae* and *Streptococcus uberis* strains isolated from bovine mastitic milk. *Proc. 5th Intl. Symp. on Mastitis Control* pp 284-297.
26. Sandholm, M., Kaartinen, L. and Pyorala, S. (1990) Bovine mastitis - Why does antibiotic therapy not always work? An overview. *J. Vet. Pharm. Ther.* **13**: 248-260.
27. Sol, J., Sampimon, O. and Snoep, J. (1995) Results of treatment of sub-clinical *Staphylococcus aureus* mastitis during lactation. *Proc. 3rd Intl. Mastitis Seminar II* **5**: 68-72.
28. Sumner, J. and Harding, F. (April 1991) *Milk Producer* p 39.
29. Wilson, D., Case, K., Gonzalez, R. and Han, H. (1998) *Proc. 37th Natl. Mast. Council Annual meeting* pp 273-277.

30. Woolford, M., Williamson, A., Day, A. and Copeman, P. (1998) The prophylactic effect of a teat sealer on bovine mastitis during the dry period and the following lactation *NZ Vet. J.* **46**: 12.
31. Zecconi, A., Costanzi, F., Nai, P. and Piccinini, R. (1999) Field study of intramuscular antibiotic treatment with Tylosin on IMI prevalence after calving. *Proc. 38th Natl. Mast. Council Annual Meeting* pp 237-238.
32. Ziv, G. (1995) *Cattle Practice (BCVA)* Vol 3 Part IV 325-331.