

Eficacia de un Antibiótico Intramamario Conteniendo 200 mg de Cloxacilina en Terapia Extendida para el Tratamiento de Mastitis Clínica en Vacas Lecheras

Marisa A Martínez¹; Laura E Araujo^{3 4}; Agustina Boggia² María V Lucas^{3 4}; Juan M Rodríguez Pérsico¹ Jesús M Pesoa¹ Mariana F Lucas^{3 4}

¹ Biogénesis Bagó S.A, Garín, Buenos Aires, Argentina

² Actividad Privada, Carlos Casares, Buenos Aires, Argentina

³ Universidad del Salvador, Pilar, Buenos Aires, Argentina

⁴ El Trébol Consultora, Pilar, Buenos Aires, Argentina

Introducción

La administración de un antibiótico intramamario para el tratamiento de mastitis clínica en vacas lecheras se lleva a cabo como una Terapia Convencional, definida como la administración de 3 jeringas intramamarias a un intervalo de dosis de 12 o 24 horas, sin considerar el nivel de producción de la ubre infectada. Cuando se utilizan antibióticos tiempo dependientes, la concentración antibiótica debe mantenerse por encima de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) durante cierto período de tiempo. La falta de eficacia clínica de las terapias antibióticas con este tipo de moléculas puede ser explicada porque estos objetivos no son alcanzados.

El objetivo de este estudio fue determinar la Tasa de Cura Clínica (TCC) y la Eficacia Clínica (EC) así como la Tasa de Cura Bacteriológica (TCB) y la Eficacia Bacteriológica (EB) en vacas con Mastitis Clínica (MC) luego de la administración de un producto intramamario contenido 200 mg de Cloxacilina en Terapia Extendida (TE; 5 administraciones a un intervalo de dosis de 12 horas).

Materiales y Métodos

Enrolamiento

Veintiún (21) vacas Holando de un tambo comercial de Argentina fueron enroladas en el estudio, cuyo protocolo siguió las guías de la Administración de Alimentos y Drogas¹ (FDA, por sus siglas en inglés). Las vacas fueron ordeñadas dos veces por día con una producción promedio de 28.2 L/día \pm 6.8. Cuarenta y tres por ciento eran vaquillonas y cincuenta y siete por ciento eran vacas multíparas. El promedio de días en leche fue de 111.6 \pm 117 días. Los criterios de inclusión fueron: ausencia de tratamiento antibiótico durante los últimos 30 días; ausencia de cualquier signo clínico de enfermedad diferente a la mastitis; presencia de mastitis clínica en un solo cuarto mamario al momento del enrolamiento²; cuatro cuartos mamarios funcionales; y score de condición corporal (SCC) superior a 2 en una escala de 5 puntos donde 1 es emaciada y 5 es gorda. Al momento del enrolamiento, se confirmó la presencia de signos de mastitis en un solo cuarto mamario, así como la ausencia de signos clínicos de mastitis en los tres cuartos restantes; los casos fueron clasificados como:

- Mastitis Leve (ML): leche de apariencia anormal
- Mastitis Moderada (MM): leche de apariencia anormal e inflamación del cuarto mamario.
- Mastitis Severa (MS): leche de apariencia anormal, inflamación del cuarto mamario y signos clínicos sistémicos. Vacas con MS no fueron elegibles para ser enroladas en este estudio.

Tratamiento

El tratamiento consistió en la administración de 5 jeringas de un antibiótico intramamario contenido 200 mg de Cloxacilina (sódica), una cada intervalo de dosis de 12 horas (Ubresan LAC 200. Biogénesis Bagó – Argentina), de acuerdo al membrete del producto. El periodo de retiro luego del último tratamiento fue de 72 horas.

Mediciones

Durante el periodo de tratamiento (PT), se llevó a cabo una evaluación clínica (EVC) a los -2, -1 y 0 días post ultimo tratamiento (DPUT) para registrar la evolución de la leche al despunte, la salud del cuarto y la salud general de la vaca. Al 3, 14 y 19 DPUT se llevó a cabo una EVC para determinar la Cura Clínica (CC). Cura clínica se definió como la ausencia de cualquier signo clínico de inflamación en el cuarto enrolado y apariencia normal de la leche de despunte. TCC se calculó como el número de vacas sin signos clínicos de mastitis / total de vacas tratadas y no excluidas ($n=16$). Las vacas que no presentaron cura clínica a 0, 14 y 19 DPUT, fueron consideradas como Falla Terapéutica (FT). Falla Terapéutica fue calculada por separado para 0, 14 y 19 DPUT.

EC se definió como la ausencia de signos clínicos en ambas EVC durante el control post tratamiento, calculada como el número de vacas clínicamente curadas en ambos controles post tratamiento (14 y 19 DPUT)/total de vacas tratadas y no excluidas.

Muestras de Leche (MUL) fueron colectadas por duplicado de los cuartos enrolados pre tratamiento y 14 y 189 DPUT. Todas las muestras se conservaron a -20 C hasta su cultivo dentro de los 15 a 30 días posteriores a la colecta de la muestra. El diagnóstico microbiológico se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones del NMC (Consejo Nacional de la Mastitis, por sus siglas en Inglés) en el Manual de Laboratorio para Mastitis Bovina, 1999. Las muestras pre tratamiento fueron analizadas por duplicado, considerando la vaca con resultado positivo luego de la obtención de dos cultivos con resultado positivo¹; la vaca fue considerada positiva con una sola muestra de resultado positivo en caso que el microrganismo hallado se trate de *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus agalactiae*. El duplicado de la muestra post tratamiento fue solo analizado en caso que la muestra principal se encontrara contaminada.

Para aquellos cuartos de los que un patógeno de mastitis fue aislado de la muestra pre tratamiento, se definió la cura bacteriológica como un resultado sin desarrollo a los 14 y 19 DPUT. TCB se calculó como el número de vacas con cultivo negativo luego del tratamiento (14 y 19 DPUT)/número de vacas con cultivo positivo pre tratamiento y con CC al 19 DPUT. CB fue calculada de manera separada para 14 y 19 DPUT.

EB se definió como la ausencia de crecimiento bacteriológico del mismo patógeno aislado en el muestreo pre tratamiento en ambos muestreos post tratamiento (14 y 19 DPUT)¹. EB se calculó como el número de vacas con CC y cultivo negativo en ambas muestras (14 y 19 DPUT)/ total de vacas con cultivo positivo pre tratamiento. Los cultivos positivos pre tratamiento que presentaron FT en cualquier momento del estudio fueron considerados para este cálculo. TCB indica el número de vacas con CC al 19 DPUT con cultivo negativo al 14 y 19 DPUT, sin tener en consideración las vacas con FT, lo que explica por qué la TCB puede ser superior a la EB.

Figura 1 muestra tratamiento y mediciones a lo largo del estudio.

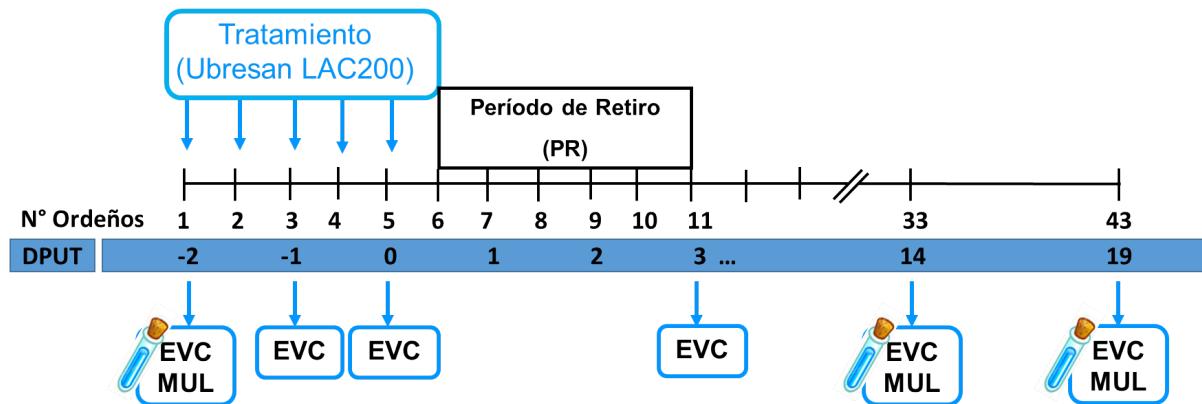


Figura 1: Tratamiento y mediciones de acuerdo a los tiempos del estudio

Resultados

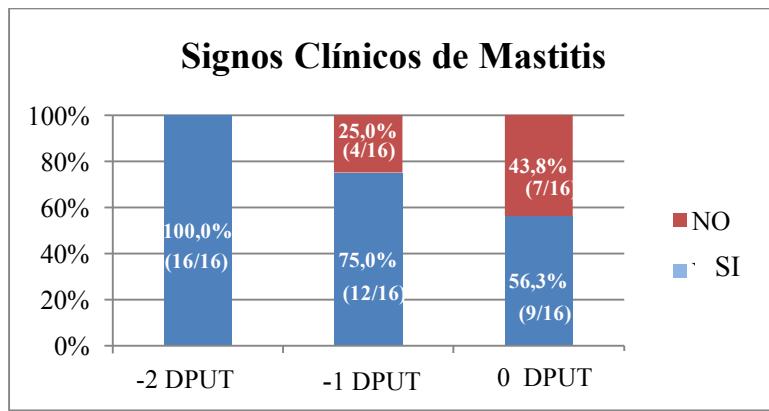
De un total de 21 vacas entoladas, 5 fueron excluidas por presentar al menos un parámetro de exclusión. Los resultados presentados hacen referencia a las restantes 16 vacas. Sesenta y cuatro por ciento de las vacas presentaron ML y treinta y seis por ciento, MM.

EVC durante el PT se muestra en la **Tabla 1** como número y porcentaje de vacas con ausencia o presencia de signos clínicos de mastitis a -2, -1 y 0 DPUT, en relación al grado de severidad del caso. El **Gráfico 1** muestra el porcentaje en referencia al total de los casos.

Tabla 1: Número y porcentaje de vacas con presencia (SI) o ausencia (NO) de signos de mastitis clínica durante el periodo de tratamiento (TP) al -2, -1 y 0 días post ultimo tratamiento (DPUT), en relación con la severidad de los casos. (ML= Mastitis Leve; MM= Mastitis Moderada).

Nº (%)	-2 DPUT		-1 DPUT		0 DPUT	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
ML	100% (9)	0 % (0)	66,7% (6)	33,3% (3)	33,3% (3)	66,7% (6)
MM	100% (7)	0% (0)	85,7% (6)	14,3% (1)	85,7% (6)	14,3% (1)
Total	100% (16)	0% (0)	75% (12)	25% (4)	56,3% (9)	43,8% (7)

Grafico 1: Porcentaje y número de vacas con presencia (SI) o ausencia (NO) de signos clínicos de mastitis a la evaluación clínica (EVC) durante el periodo de tratamiento (PT) [-2, -1 y 0 días post ultimo tratamiento (DPUT)] sobre el total de las vacas tratadas y no excluidas (n=16).

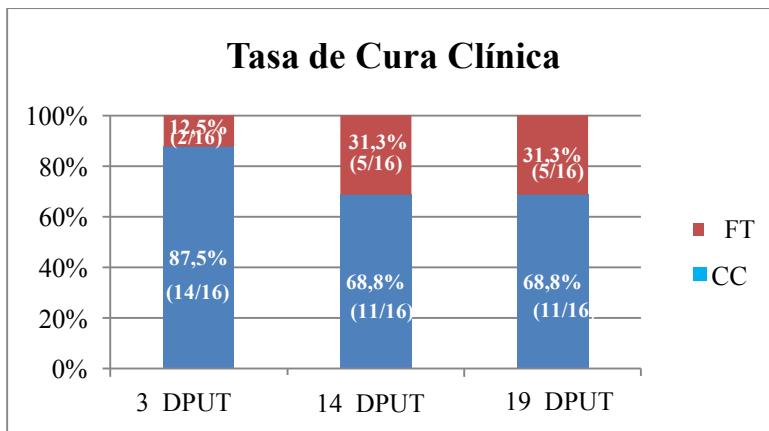


TCC al 3, 14 y 19 DPUT se muestra en la **Tabla 2** como número de vacas con CC y FT, en relación a la severidad del caso. El **Gráfico 2** muestra la TCC como porcentaje.

Tabla 2: Número y porcentaje de vacas con cura clínica (CC) y falla terapéutica (FT) durante la evaluación clínica (EVC) al 3, 14 y 19 días post ultimo tratamiento (DPUT).

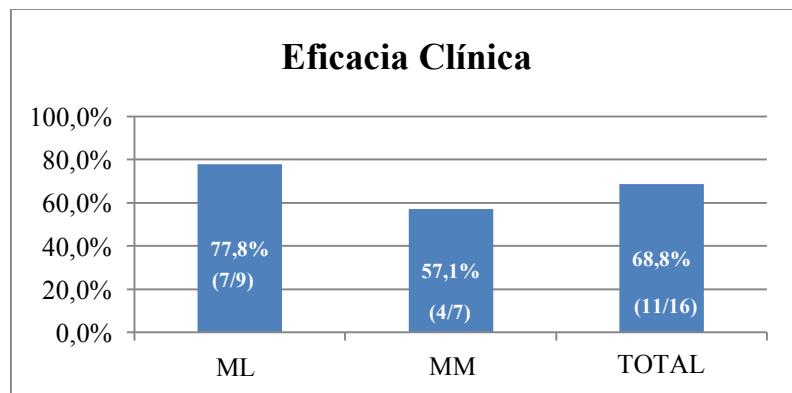
Nº (%)	3 DPUT		14 DPUT		19 DPUT	
	CC	FT	CC	FT	CC	FT
ML	100 % (9)	0 % (0)	77,8% (7)	22,2% (2)	77,8% (7)	22,2% (2)
MM	71,4% (5)	28,6% (2)	57,1% (4)	42,9% (3)	57,1% (4)	42,9% (3)
Total	87,5% (14)	12,5% (2)	68,8% (11)	31,3% (5)	68,8% (11)	31,3% (5)

Grafico 2: Porcentaje y numero de vacas con cura clínica (CC) o falla terapéutica (FT) al 3, 14 y 19 días post ultimo tratamiento (DPUT) sobre el total de las vacas tratadas y no excluidas (n=16).



EC se muestra en el Gráfico 3 como porcentaje sobre el total de vacas enroladas y no excluidas (n= 16), de acuerdo al score de severidad como ML (n=9) y MM (n=7). EC fue numéricamente superior en vacas con ML comparada con vacas con MM.

Grafico 3: Eficacia Clínica (EC) como el número de vacas y porcentaje sobre el total de vacas tratadas y no excluidas (n=16) para los casos de Mastitis Leve (ML; n=9) y Mastitis Moderada (MM; n=7).

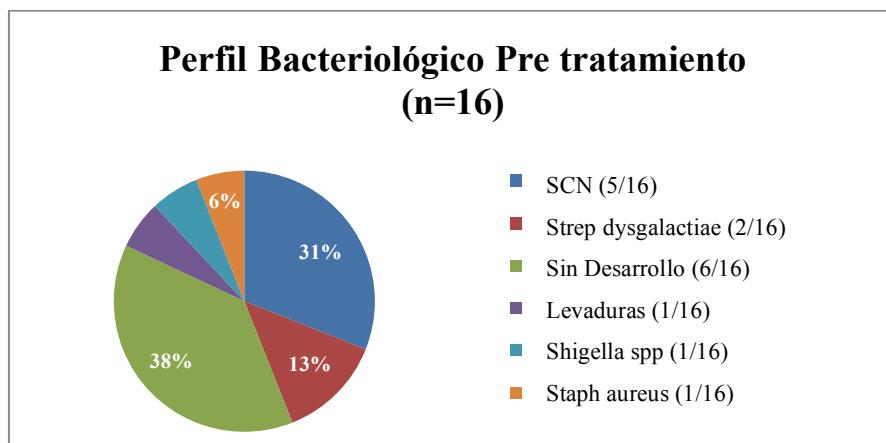


El perfil bacteriológico de los casos incluidos en este estudio determinado mediante el cultivo de las muestras de leche pre tratamiento se muestra en la **Tabla 3** como el número de casos para cada patógeno y sobre el total de las vacas tratadas y no excluidas (n=16). El **Grafico 4** muestra el perfil bacteriológico como porcentaje sobre el total de las vacas tratadas y no excluidas.

Tabla 3: Perfil bacteriológico de las vacas tratadas y no excluidas (n=16) determinado por el cultivo de las muestras de leche pre tratamiento, como número de casos para cada patógeno encontrado y porcentaje sobre el total de las vacas tratadas y no excluidas.

Patógeno	Nº de casos	%
Estafilococos coagulasa negativos (SCN)	5/16	31 %
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	2/16	13%
Sin Desarrollo	6/16	38%
Levaduras	1/16	6%
<i>Shigella</i> spp	1/16	6%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/16	6%

Grafico 4: Perfil bacteriológico como porcentaje y número de vacas sobre el total de vacas tratadas y no excluidas (n= 16).

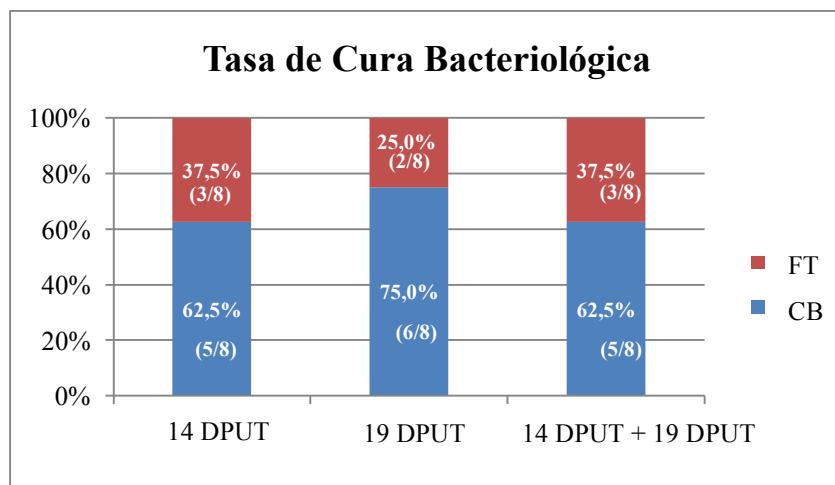


TCB se muestra en la **Tabla 4** como porcentaje de vacas con resultado sin desarrollo en los cultivos pos tratamiento de 14 y 19 DPUT de acuerdo al score de severidad y calculado sobre el número de vacas con cultivo positive pre tratamiento y CC al 19 DPUT (n=8). Aquellos cultivos que permanecieron positivos fueron registrados como FT. El **Grafico 5** muestra la TCB como porcentaje.

Tabla 4: Numero y porcentaje de vacas con cura bacteriológica (CB) y falla terapéutica (FT) determinado mediante los resultados del cultivo de las muestras obtenidas 14 y 19 días post ultimo tratamiento (DPUT) a las vacas con cura clínica (CC) al 19 DPUT.

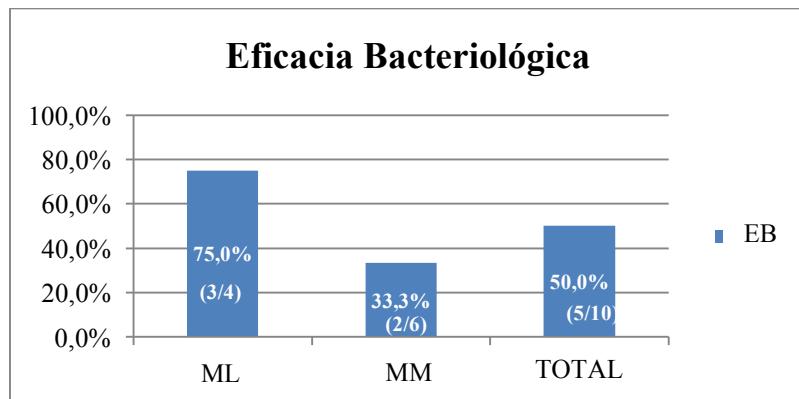
Nº (%)	14 DPUT		19 DPUT		14 DPUT + 19 DPUT	
	CB	FT	CB	FT	CB	FT
ML	75% (3)	25% (1)	75% (3)	25% (1)	75% (3)	25% (1)
MM	50% (2)	50% (2)	75% (3)	25% (1)	50% (2)	50% (2)
Total	62,5% (5)	37,5% (3)	75% (6)	25% (2)	62,5% (5)	37,5% (3)

Grafico 5: Número y porcentaje de vacas con cura bacteriológica (CB) o falla terapéutica (FT) determinada luego del cultivo de las muestras de leche extraídas a 14 y 19 días post ultimo tratamiento (DPUT) a aquellas vacas con cura clínica (CC) al 19 DPUT (n=8).



EB se muestra en el **Gráfico 6** como porcentaje sobre el total de vacas tratadas con cultivo pre tratamiento positive (n=10) y de acuerdo al grado de severidad (ML= 4 y MM= 6).

Grafico 6: Eficacia Bacteriológica (EB) para el total de las vacas tratadas con cultivo positive pre tratamiento (n=10), de acuerdo al grado de severidad del caso (ML= Mastitis Leve; MM= Mastitis Moderada).



TCB es superior a la EB (62.5 % vs. 50%) porque el cálculo no tiene en cuenta aquellas vacas con FT, mientras que la EB sí.

Conclusiones

La infusión intramamaria de Cloxacilina 200 mg en terapia extendida (5 administraciones a un intervalo de dosis de 12 horas) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de mastitis clínica en animales en lactancia.

Durante el periodo de tratamiento, puede observarse un efecto de la administración de antimicrobiano como una reducción en los signos clínicos de mastitis. En aquellas vacas que presentaron casos de mastitis leve se alcanzó una tasa de cura clínica más elevada. En vacas con mastitis moderada, se debe seguir investigando si la tasa de cura clínica puede haber sido superior tras la administración de un tratamiento antiinflamatorio complementario, tal como es recomendado en este tipo de casos.

Debe investigarse aún más para poder comparar los resultados de la terapia convencional vs. terapia extendida.

Referencias

¹ CVM GFI #49 Target Animal Safety and Drug Effectiveness Studies for Anti-Microbial Bovine Mastitis Products (Lactating and Non-Lactating Cow Products)

² Guideline for Therapy of Clinical Mastitis in Lactating Dairy Cows, AABP

³ Laboratory Handbook on Bovine Mastitis, NMC 1999.