

Terapia en Mastitis Causadas por *Staphylococcus aureus*

● M.V. Luis Calvino,
INTA Rafaela

Un programa efectivo de control de la mastitis por S. aureus incluye la rápida identificación de vacas y vaquillonas infectadas a los efectos de instaurar medidas tendientes a disminuir la posibilidad de diseminación del organismo en el rodeo. Estas medidas incluyen segregación, eliminación de animales o tratamiento antibiótico y requieren de una aplicación conjunta para lograr un máximo beneficio. Se estima que debido a menor producción de leche, mayores costos por reemplazo de animales, uso de antibióticos, leche descartada por tratamientos antibióticos, costos por servicios veterinarios y trabajo extra, la capacidad productiva anual disminuye del 10 al 11%.

- La mastitis es una enfermedad multicausal. Se han identificado más de 80 agentes etiológicos, incluyendo especies de bacterias, hongos, mycoplasmas y algas. En nuestro país, donde la prevalencia de infección mastítica en los rodeos es aún elevada, se observa un predominio de organismos patógenos contagiosos. Estudios realizados en los últimos años en distintas cuencas lecheras de la Argentina muestran que, en general, los patógenos más frecuentemente aislados, tanto de mastitis clínicas como subclínicas, son: *Staphylococcus aureus* y distintas especies del género *Streptococcus*, hallándose porcentajes relativamente menores de organismos coliformes. Sin embargo, es posible que por la particular patogénesis de las mastitis por coliformes, el tipo de estudios que se ha realizado hasta el presente, tienda a subestimar su proporción real.

Los programas actuales de control de mastitis bovina fueron desarrollados en la década del 60 y están dirigidos a disminuir la tasa de nuevas infecciones intramamarias (IIM), así como a acortar la duración de las IIM presentes. Estos programas están basados en la higiene durante el ordeño, incluyendo desinfección de pezones postordeño, la terapia antibiótica durante la lactancia y al inicio del período seco, el descarte de vacas con infección crónica y el control periódico de la máquina de ordeñar. La aplicación de estas medidas ha conducido a un progreso considerable en el control de los patógenos contagiosos, fundamentalmente *Streptococcus agalactiae*. La eficacia de los programas de control para este organismo radica básicamente en dos factores: es un patógeno obligado de la glándula mamaria bovina y es altamente sensible a la terapia antibiótica. Por el contrario, el control frente a *S. aureus* es generalmente menos eficaz y, si bien las medidas clásicas logran reducir la incidencia de IIM, el control de la enfermedad en muchos casos se torna dificultoso, convirtiéndose en un serio problema en muchos tambos. A continuación se discuten los factores del

hospedador, del microorganismo y del tratamiento que están asociados a la baja eficacia de la terapia antibiótica frente a *S. aureus*, haciendo hincapié en el tratamiento antibiótico y discutiendo distintos protocolos de terapéuticos utilizados en la actualidad para incrementar las posibilidades de curación.

FACTORES QUE INCIDEN EN LAS FALLAS TERAPÉUTICAS

Las características epidemiológicas y patogénicas de este organismo inciden en la dificultad del control. Desde el punto de vista epidemiológico, *S. aureus* se transmite, fundamentalmente, durante el ordeño; sin embargo, existen fuentes de contagio extramamarias, como la piel de las vacas y las moscas, que aunque tengan una importancia menor, pueden favorecer la aparición de nuevas infecciones. Además, se debe tener en cuenta que las vaquillonas primíparas pueden contraer IIM previo al parto, mantener la infección postparto y luego convertirse en una fuente de contagio para otras vacas durante el ordeño. Las características patogénicas tienen influencia sobre la eficacia de curación de la terapia antibiótica. La mayoría de las mastitis clínicas, causadas por estreptococos y por estafilococos coagulasa-negativos, muestran una respuesta favorable dentro de las 48 hs de instaurada la terapia antibiótica intramamaria, obteniéndose la eliminación de un alto número de infecciones. En cambio, un alto porcentaje de infecciones por *S. aureus*, muestran una respuesta clínica favorable, pero el porcentaje de eliminación de estas infecciones es variable, pudiendo ser menor del 35%. Normalmente esto se debe a una re-emergencia del organismo que originó la IIM siguiendo a un éxito clínico aparente. La curación total, que incluye la erradicación del agente causante y el retorno de la función del órgano afectado a la normalidad, es difícil de obtener. Los factores que inciden en los mecanismos de las fallas terapéuticas en tratamien-

tos de mastitis por *S. aureus* están relacionados con el hospedador (la vaca), el microorganismo y el tratamiento antibiótico.

Factores relacionados al hospedador. Los estudios realizados sobre infecciones clínicas y subclínicas durante la lactancia han permitido identificar factores que afectan la probabilidad de curación, tanto en la vaca como del cuarto trasero. Los índices de curación disminuyen cuando: 1) aumenta la duración de las IIM previo al tratamiento; 2) aumenta el número de lactancias de la vaca; 3) el animal se encuentra en el primer y segundo tercio de la lactancia, 4) aumenta el número de cuartos infectados, 5) aumenta el recuento de células somáticas (RCS) en leche al momento del tratamiento, 6) la infección está localizada en los cuartos traseros y 7) aumenta el número de unidades formadoras de colonias de *S. aureus* por ml de leche previo al tratamiento. Algunos de estos efectos han sido razonablemente explicados; mientras que otros surgen de relaciones complejas entre hospedador, organismo y tratamiento, que no están completamente dilucidados.

Según estos elementos, es posible seleccionar a aquellos animales en los cuales el uso de terapia antibiótica brinde mayores posibilidades de curación, en lugar de eliminarlos o destinarlos a un grupo segregado. Consecuentemente, aunque el origen de algunos de estos factores no se conozca o no pueda determinarse fehacientemente en la práctica, de acuerdo con las variables mencionadas, será recomendable privilegiar el tratamiento de los animales con el menor número de lactancias, con un solo cuarto infectado y con bajo RCS al momento de instaurar el tratamiento.

Factores relacionados con el microorganismo. A partir del desarrollo y la aplicación de métodos de epidemiología molecular, se ha demostrado que existen distintos tipos de cepas de *S. aureus*. Si bien por la naturaleza contagiosa de este organismo, generalmente se encuentra un tipo de cepa predominante en un rodeo determinado, normalmente este tipo coexiste con otros. Las cepas difieren *in vivo* en su capacidad para difundirse dentro del rodeo, causar elevación del RCS, causar mastitis clínicas e infecciones persistentes. Paralelamente, se han encontrado diferencias *in vitro* en la capacidad de resistir la destrucción por neutrófilos, formar biofilms o internalizarse en las células mamarias; estas características pueden tener relación con determinados efectos observados *in vivo*. Además, estudios recientes sugieren que pueden existir diferencias entre tipos de cepas en la respuesta al tratamiento antibiótico. Los factores del organismo asociados a las fallas terapéuticas son: 1) desarrollo de resistencia a los antibióticos, 2) generación de latencia metabólica dentro de las células eucariotas, 3) generación de formas L de bacterias, 4) reinfecciones y 5) tipos de cepa.

1) Desarrollo de resistencia a los antibióticos: *S. aureus* ha mostrado repetidamente su habilidad para desarrollar rápidamente resistencia a los antibióticos. Es factible determinar la susceptibilidad *in vitro* de este organismo frente a los antimicrobianos utilizados comúnmente para el tratamiento de mastitis. Debe tenerse en cuenta que la sola medición de la susceptibilidad de un aislamiento de *S. aureus* frente a determinado antimicrobiano no será un método efectivo para predecir el resultado de la terapia antibiótica.

Dentro de los antibióticos de uso más frecuente en la terapéutica de mastitis, la resistencia a penicilina ha sido una de las más estudiadas en *S. aureus*. En nuestro país se han hallado entre un 40 a 50% de cepas resistentes a la penicilina. Los diferentes valores observados en cada país pueden responder a variaciones tanto entre cepas, como en la metodología analítica utilizada para evaluar la susceptibilidad al antibiótico. También, se ha informado que las cepas resistentes a penicilina muestran pobre respuesta frente a tratamientos con antibióticos, aunque no sean beta lactámicos. Según diferentes estudios, en algunos países se evalúa la resistencia a la penicilina como prueba fundamental para seleccionar aquellos animales en los cuales se justificaría administrar terapia antibiótica.

2) Desarrollo de latencia metabólica: en mastitis estafilocócicas crónicas, los cambios patológicos pueden dificultar el libre acceso de la droga a los organismos. Sin embargo, se comprobó que la ubicación intracelular de *S. aureus*, junto con la contracción de los alvéolos, o sea, cambios que tienen lugar antes de la formación de los abscesos o de la oclusión de los ductos por fibrosis y edema, son motivos suficientes para prevenir una adecuada distribución del antimicrobiano. La ubicación intracelular de *S. aureus* lo protege de concentraciones de antibiótico capaces de matar más del 99% de las bacterias extracelulares en menos de 30 minutos. Durante una infección crónica, estos organismos son hallados dentro de neutrófilos, macrófagos y células epiteliales en un estado de latencia metabólica en el cual los antibióticos cuyo mecanismo de acción requiere la actividad metabólica de la bacteria no son efectivos. Además, una caída en el pH dentro de la vacuola fagocítica luego de la ingestión de la bacteria puede proteger a los organismos sobrevivientes de la acción de los antibióticos.

3) Formas L de bacterias: estas son variantes bacterianas con paredes celulares defectivas o ausentes. La persistencia de *S. aureus* en forma L puede permitirle resistir en la glándula mamaria para volver a emerger luego de finalizada la terapia antibiótica.

4) Reinfecciones: se demostró que *S. aureus* no solamente puede sobrevivir dentro de los macrófagos bovinos en presencia de antibióticos, sino que

puede posteriormente escapar de los fagocitos, multiplicarse y establecerse en otras áreas del tejido mamario.

5) **Tipos de cepa:** estudios recientes han demostrado que algunos tipos de cepas de *S. aureus* causarían IIM con más frecuencia que otras. Las cepas halladas en la piel de los pezones serían distintas de aquellas que se encuentran con más frecuencia en secreción mamaria. La mayoría de las IIM son causadas por un número limitado de cepas de *S. aureus* que pertenecen a un complejo clonal específico.

Factores relacionados con el tratamiento antibiótico. Los factores del tratamiento que contribuyen a la pobre respuesta terapéutica frente a *S. aureus* se relacionan, fundamentalmente, con la obtención de una concentración inadecuada del antibiótico en el sitio de infección, y el uso de antibióticos que dificultan la fagocitosis.

La obtención de una concentración inadecuada del antibiótico en el sitio de infección, se puede deber tanto a limitantes farmacocinéticas de la droga utilizada o a falta de mantenimiento de un nivel adecuado de antibiótico por el período de tiempo requerido para eliminar la infección. El tratamiento de mastitis se puede efectuar tanto por vía intramamaria como parenteral. La distribución y excreción de un antimicrobiano de uso intramamario está regida por el tipo de base de la formulación, cantidad de leche producida, estado inflamatorio de la glándula y características del antibiótico. Los estudios farmacocinéticos de las formulaciones intramamarias se basan, tradicionalmente, en determinar la absorción sistémica de las drogas y su eliminación en leche; sin embargo, existen pocos conocimientos acerca de la penetración y la efectividad de las concentraciones de antimicrobiano que se logran en tejidos profundos de la glándula. Estudios farmacocinéticos determinaron que las drogas poco ionizadas, solubles en lípidos y con baja tendencia a unirse a proteínas son las que se distribuyen más ampliamente en la glándula mamaria y en el plasma. Además, el tipo de vehículo que se utiliza en las formulaciones intramamarias influencia el tamaño de la partícula en la cual se incluye la droga activa y a su vez determinará la distribución en la glándula y su eliminación.

Las formulaciones intramamarias constan tanto de monodrogas como de combinaciones de drogas (antimicrobianas y antimicrobianas asociadas con auxiliares). En nuestro país, sobre 37 formulaciones intramamarias disponibles comercialmente, sólo una contiene una monodroga. El uso de combinaciones de antibióticos responde a varios factores, algunos de ellos son: disminuir la emergencia de patógenos resistentes, disminuir potencial toxicidad al utilizar

menor concentración de cada antibiótico, complementar el espectro de acción en infecciones polimicrobianas o lograr un efecto sinérgico. La neomicina es uno de los antibióticos que se asocia frecuentemente, tanto a beta lactámicos como a macrólidos y lincosamidas, ya que podría ampliar el espectro de la formulación. Además, en trabajos experimentales se ha observado un efecto sinérgico entre penicilina y neomicina, fundamentalmente aumentando la eficacia de curación en casos de mastitis causadas por *S. aureus* resistentes a la penicilina. También se ha demostrado un efecto sinérgico entre lincomicina y neomicina. Sin embargo, algunas de las formulaciones disponibles en el mercado responden a fundamentos teóricos, los cuales son a veces difíciles de respaldar *in vivo*. Actualmente, las cefalosporinas de amplio espectro, tienden a reemplazar este tipo de combinaciones ya que tienen una buena actividad contra muchos Gram negativos y contra *S. aureus* productores de β -lactamasa. Como regla, se preferirán aquellas drogas que demuestren una buena distribución en la glándula, dejando como segunda elección aquellas que muestren una distribución más limitada. Desafortunadamente, algunas de las drogas más activas *in vitro*, no poseen las mejores características de distribución. Esta puede ser otra de las causas que motivan la discrepancia observada entre curaciones clínicas y bacteriológicas y pruebas de susceptibilidad *in vitro*.

La distribución de los antibióticos en la glándula mamaria también está influenciada por los cambios patológicos que tienen lugar durante la inflamación. Estos cambios son barreras a la difusión de la droga durante la terapia intramamaria. Estudios realizados con penicilina marcada con S^{35} , demostraron una pobre distribución de la droga dentro de la glándula mamaria inflamada, atribuyéndola a la compresión de los conductos mayores y menores por el edema y a su obturación por la proliferación de células epiteliales y tejido de granulación asociados con la inflamación. En la tabla 1 se clasifican las drogas de acuerdo con su distribución luego de la aplicación intramamaria o parenteral.

La vía de administración parenteral se reserva, en general, para aquellas infecciones que se radican en la profundidad del tejido o que por su severidad se considere que puede estar dificultada la difusión del antimicrobiano. El tratamiento parenteral puede ser el único administrado o utilizado como adyuvante de la terapéutica intramamaria. Para que una droga sea utilizada por vía parenteral debe tener un pasaje efectivo de sangre a leche, el cual depende de las características farmacocinéticas de la droga. La mayoría de los antibióticos existen en sus formas ionizada y no ionizada en sangre y leche, pero en proporciones variadas debido a diferencias en el pH

en sangre y leche. Un pequeño cambio en el pH puede afectar el grado de ionización y por lo tanto producir un profundo efecto en la distribución de la droga en ambos compartimientos. El pH del plasma es relativamente constante (7,4), pero el de la leche es más variable (6,5 en leche normal, pero se acerca al del plasma en leche mastítica). La mayoría de las drogas utilizadas para el tratamiento de mastitis clínicas son sales de ácidos o bases orgánicas débiles o compuestos anfóteros. Las bases orgánicas lipofílicas débiles tienden a acumularse en la leche en su forma ionizada luego de su administración parenteral, llegando frecuentemente a concentraciones mayores que las obtenidas en sangre. Las bases orgánicas débiles, acceden a la leche con dificultad y sus concentraciones en leche son menores que las obtenidas en sangre. En casos de mastitis aguda, la barrera sangre/leche está dañada parcialmente y por lo tanto el pH de la leche se acerca al de la sangre; la concentración de la droga en la ubre se aproximará entonces a la concentración de la fracción no ligada a proteínas séricas.

No existe ninguna droga que reúna todos los requisitos considerados ideales para un antibiótico que se administre por vía sistémica, pero el examen de todas las características: propiedades antibacteri-

anas, espectro y propiedades farmacocinéticas, permitirán la adecuada su selección. Sin embargo, es posible que por subdosificar no se mantenga la concentración de antibiótico necesaria por el tiempo adecuado para eliminar la infección. Respecto de la duración del tratamiento, en general conviene administrar al menos tres días aquellos productos que son bien absorbidos. En los últimos años, para limitar las pérdidas debidas a descarte de leche por la presencia de residuos antibióticos postratamiento, las compañías farmacéuticas han centrado su interés en el desarrollo de drogas intramamarias de corto período de eliminación, algunas consistentes en una aplicación única (cefacetril, pirlimicina). Debe tenerse en cuenta que la aplicación del tratamiento por cortos períodos puede en algunos casos determinar que no siempre se obtengan curaciones bacteriológicas y que por lo tanto se mantengan IIM subclínicas dentro del rodeo. Es importante considerar que la mayor duración del tratamiento antibiótico está generalmente asociada con una mayor probabilidad de curación. Usualmente, los tratamientos de mastitis clínica tienen una duración aproximada de 2 a 3 días. Hasta mitad de la pasada década no se habían detectado mejoras significativas en las tasas de curación con los regímenes y drogas antibióticas disponibles,

● *Tabla 1. Clasificación de drogas antibacterianas de acuerdo con su distribución potencial en la glándula mamaria de su administración por vía parenteral e intramamaria.*

PARENTERAL	INTRAMAMARIA
Buena distribución	
Eritromicina	Eritromicina
Tilosina	Espiramicina
Clindamicina	Tilosina
Penetamato	Amoxicilina
Espiramicina	Cefalexina
Florfenicol	Ampicilina
Lincomicina	Penetamato
Tilmicosina	Novobiocina
Norfloxacin	Rifampicina
Cefquinome	Rifamicina SV
Distribución limitada	
Penicilina G	Penicilina G
Ampicilina	Cloxacilina
Amoxicilina	Cefoxazole
Tetraciclinas	Cefacetrile
Cefalosporinas	Oxitetraciclina
Novobiocina, etc.	Cefapirin
Distribución pobre	
Dihidroestreptomina	Neomicina
Neomicina	Kanamicina
Kanamicina	Dihidroestreptomina
Gentamicina	Gentamicina
Ceftiofur	Polimixinas
Cefalexina	

tanto en mastitis clínicas como subclínicas causadas por *S. aureus*. En los últimos años los esfuerzos se centraron tanto en el uso de terapias intramamarias y sistémicas combinadas, como en terapias intramamarias extendidas para tratar mastitis clínicas y subclínicas con el fin de mejorar las tasas de curación. En los últimos años se llevaron a cabo varios trabajos de investigación comparando la efectividad de terapia antibiótica de duración usual con regímenes de terapia extendida por 5 a 8 días, observándose mayores tasas de curación con estas últimas.

Uso de antibióticos que dificultan la fagocitosis. Varios antibióticos y sus vehículos, cuando son utilizados en concentraciones semejantes a aquellas que pueden encontrarse en leche durante las primeras 12 hs siguientes al tratamiento intramamario han demostrado tener efectos deletéreos en los neutrófilos bovinos aislados de la leche. Neutrófilos expuestos a gentamicina, tetraciclina y tiamulina demostraron alteraciones en la morfología celular, así como una actividad fagocítica disminuida. El significado de estos hallazgos debe evaluarse considerando que la eliminación final de la infección depende no solamente de la acción del antibiótico, sino también de la efectividad de las propias defensas del hospedante y del barrido físico de los organismos por el ordeño. Las consecuencias de estas alteraciones en la actividad neutrofílica debido a los antibióticos durante una IIM podría ser una limitante a la acción del fagocito. Si sumamos la presencia de resistencia bacteriana a un antibiótico que de por sí inhibe la fagocitosis, la interferencia con la respuesta inmune puede llevar a prolongar el curso de una infección.

REGÍMENES DE TERAPIA ANTIBIÓTICA DURANTE LA LACTANCIA

Las dispares tasas de curación obtenidas frente a mastitis causadas *S. aureus* motivaron que en la década de los 80 y parte de los 90 se generalizara el concepto de la ineficacia de la terapia antibiótica y se recomendara su uso fundamentalmente para vaca seca y para casos clínicos. Durante los últimos años, los intentos para mejorar las tasas de curación frente a este organismo llevaron a un nuevo

enfoque que consistió en analizar todas las variables antes mencionadas y considerar que no sólo se debe elegir un antibiótico que reúna características farmacocinéticas adecuadas, sino dosificarlo correctamente por el tiempo necesario y aplicarlo en aquellos animales que tienen la mayor posibilidad de eliminar la infección. En general, este tipo de estrategia que contempla todos los factores, no ha sido hasta el momento adecuadamente considerada por los laboratorios farmacéuticos, asesores veterinarios y productores.

Terapia extendida. La observación de que la mayor duración del tratamiento antibiótico está asociada con mayores tasas de curación no es nueva. Las comparaciones entre regímenes de tratamiento de dos a tres días de duración son frecuentes en la práctica diaria, y de cinco a ocho días de duración, se consideraban como terapia extendida. Ensayos sobre casos clínicos, utilizando distintas preparaciones antibióticas demostraron que prolongando la administración de las formulaciones por 12 a 48 hs, las tasas de curación mejoraban sustancialmente. Estas mejoras fueron aún mayores en los casos en que los organismos aislados no eran productores de β-lactamasa.

El tratamiento antibiótico durante la lactancia fue restringido hasta la década del 90; sin embargo, al adquirirse nuevos conocimientos sobre factores de riesgo de curación y al incrementarse las exigencias para disminuir los valores de RCS en leche de tanque de frío, el interés por tratar IIM subclínicas por *S. aureus* se incrementó. Como resultado, se realizaron varios estudios comparando regímenes de terapia antibiótica de distinta duración. En algunos casos, la terapia extendida aumentó sustancialmente las tasas de curación (tabla 2).

En el ámbito local, se realizaron dos estudios para evaluar la eficacia de regímenes de terapia extendida durante la lactancia frente a casos espontáneos de mastitis subclínicas causadas por *S. aureus*. En ambos estudios las mayores tasas de curación se observaron en las vaquillonas de primera lactancia. Estos resultados, junto con los obtenidos por otros autores en los últimos años, apoyan la factibilidad del uso estratégico de terapia extendida frente a *S.*

● Tabla 2. Duración del tratamiento y probabilidad de cura en estudios de eficacia de curación de mastitis subclínicas causadas por *Staphylococcus aureus*.

Compuesto	Tratamiento estándar		Terapia extendida	
	Días	Cura	Días	Cura
Penetamato	2	62,7%	4	68,8%
Pirlimicina	2	2/15 (13,3%)	8	5/6 (83,3%)
Pirlimicina	2	56%	8	86%
Ceftiofur	2	1/15 (13,3%)	8	4/11 (36%)

aureus. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el uso de la terapia extendida para casos subclínicos de *S. aureus*, debe ser cuidadosamente evaluado y aplicado dentro del marco de un programa de control de la enfermedad.

CONSIDERACIONES FINALES

Un programa efectivo de control de IIM por *S. aureus* incluye la rápida identificación de vacas y vaquillonas infectadas, para instaurar medidas tendientes a disminuir la posibilidad de diseminación del organismo en el rodeo. Estas medidas incluyen segregación, eliminación de animales o tratamiento antibiótico y requieren de una aplicación conjunta para lograr un máximo beneficio. Si bien la terapia antibiótica de vaca seca, ha demostrado ser el método más eficaz para tratar las IIM subclínicas por este organismo, el uso estratégico de terapia extendida durante la lactancia para tratar infecciones subclínicas se presenta como una herramienta valiosa para ser utilizada como un com-

ponente dentro del marco de los programas de control de esta enfermedad. Su implementación se deberá basar en un riguroso análisis costo-beneficio, considerando variables como costo del antibiótico, costo de la leche descartada, tasas posibles de curación, aumento de riesgo de residuos de antibióticos en leche, posibilidad de curación, aumento de producción y descenso del RCS post-tratamiento.

El conocimiento de los factores del hospedador, del organismo infectante y de las preparaciones antibióticas que influyen la eficacia de curación, posibilita actualmente dirigir la terapia a aquellos animales que tengan una mayor posibilidad de responder, favorablemente, utilizando los compuestos y regímenes de dosificación más adecuados. Este enfoque contempla, por lo tanto, un uso más racional de los antimicrobianos, tendiente a evitar su aplicación indiscriminada, disminuir los riesgos para la salud pública y los perjuicios económicos para el productor y la industria láctea. ■

Bibliografía

- Barkema, H.W., Y.H. Schukken, and R.N. Zadoks. 2006. The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *J. Dairy Sci.* 89:1877-1895.
- Calvinho, L.F. y L. Tirante. 2005 Prevalencia de microorganismos patógenos de mastitis bovina y evolución del estado de salud de la glándula mamaria en Argentina en los últimos 25 años. *Rev. FAVE Sección Cs. Vet.* 4:29-40.
- Calvinho, L., Chaves, C. Vitulich, C.; Tirante, L.; Canavesio, V.; Maito, J.; Neder, V. 2006. Terapia extendida a base de rifaximina y cefacetril para el tratamiento de infecciones mamarias subclínicas causadas por *Staphylococcus aureus* durante la lactancia. resultados preliminares. En: XXº Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias / 14º Congreso Chileno de Medicina Veterinaria. Abs. 469.
- Deluyker, H.A., S.N. Van Oyte, and J.F. Boucher. 2005. Factors affecting cure and somatic cell count after pirlimycin treatment of subclinical mastitis in lactating cows. *J. Dairy Sci.* 88:604-614.
- Ziv, G., and M. Storper. 1995. Intramuscular treatment of subclinical staphylococcal mastitis in lactating cows with penicillin G, methicillin and their esters. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 8:276-283.