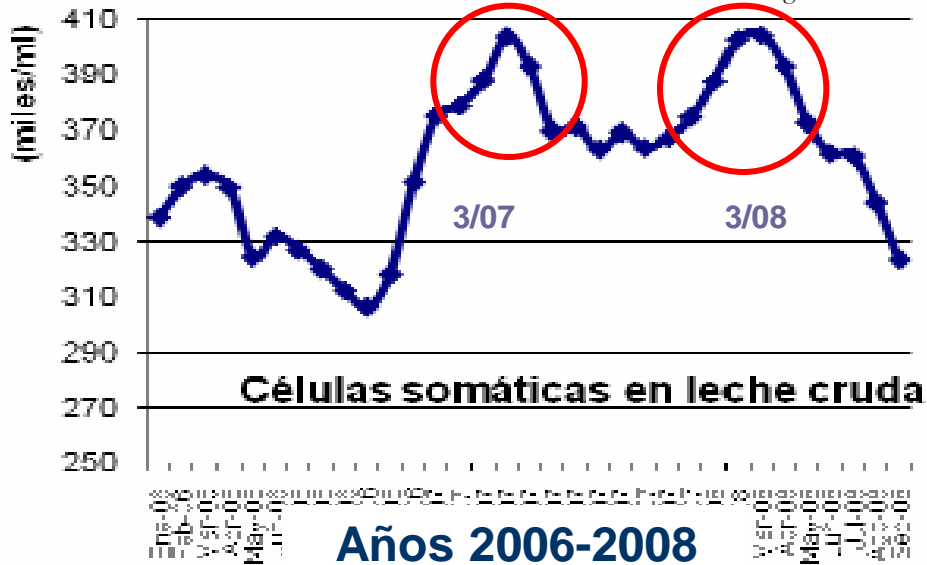




¿CÓMO SELECCIONAMOS UN ANTIBIÓTICO PARA TRATAMIENTO DE MASTITIS?

Luis Calvinho
Villa María
7/5/2014



PROGRAMA DE CONTROL

Rutina de ordeño adecuada

Control de máquina de ordeñar

Tratamiento de mastitis clínica

Tratamiento de vaca seca

Eliminación de vacas con IIM crónica

Neave et al., 1966

CONSIDERACIONES BÁSICAS

Infecciones intramamarias (IIM): causa más frecuente de uso de antibióticos en ganado lechero

Tratamiento de mastitis clínicas es la práctica menos gratificante de los 5 puntos de control

INTRODUCCIÓN

Conclusion

Considerable progress has been made in reducing cell counts since the 1960's, but **clinical cases** still remain a **severe welfare and economic problem.** Huge commitments and financial incentives have been made, however the **UK is not making the** **progress it should be.** There are **many tools** for controlling mastitis available, however perhaps there is a need to **go back to the basics,** concluded **Mr Sumner.**

October 2010



PROBLEMAS PRINCIPALES

¡Gasto muchos \$ en antibióticos!



Fuente: EEA INTA Rajaela

¡Muchas vacas tratadas no se curan!

¡Muchas vacas se curan, pero repiten casos de mastitis!



¡Tengo muchos casos clínicos por mes!

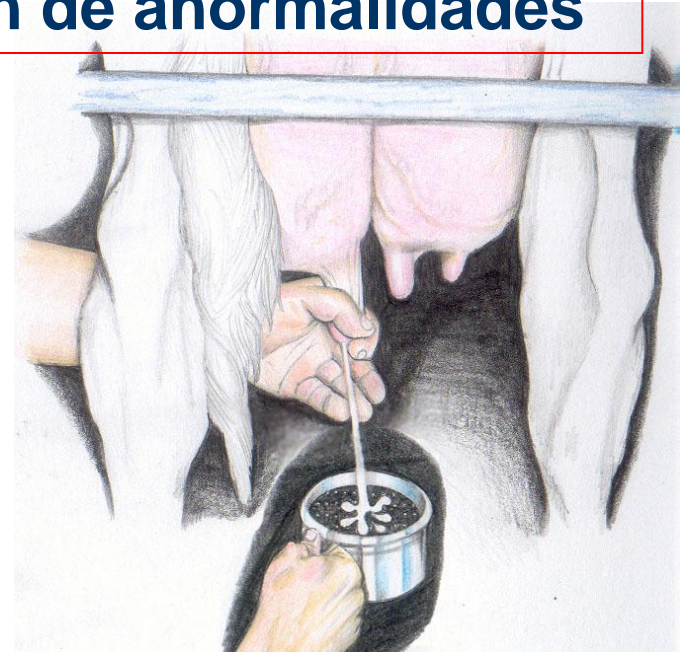
DETECCIÓN DE LA MASTITIS CLÍNICA



Realizado por ordeñador

Despunte

Detección de anomalías



Primer paso para tomar acción

PRINCIPIOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO

DetECCIÓN TEMPRANA DEL CASO CLÍNICO

Diagnóstico presuntivo del patógeno: distintas características patológicas y epidemiológicas



Conocer la probabilidad de curación (patógeno, vaca, antimicrobiano)

¿PORQUÉ ELIJO EL ANTIBIÓTICO “A” Y NO EL “B”?

Asesoramiento profesional

Experiencias previas



Costo: jeringas intramamarias desde \$10 a \$30

Recomendaciones recibidas en el comercio:
¿eficacia?
¿productos nuevos?

Costos directos de un tratamiento antibiótico: antibiótico + leche descartada: \$200 a \$300

VOLVER A LO BÁSICO: ¿qué espero de la terapia antibiótica?

Eliminar al organismo infectante mediante la administración de una **cantidad óptima** de droga activa que supere y mantenga por un **tiempo adecuado** una concentración que **inhiba al agente causal**

¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER DEL ANTIBIÓTICO?

¿Cómo es su distribución en la glándula mamaria?

¿Lo puedo usar por vía intramamaria e intramuscular?

¿Su eficacia va a ser igual contra cualquier patógeno?

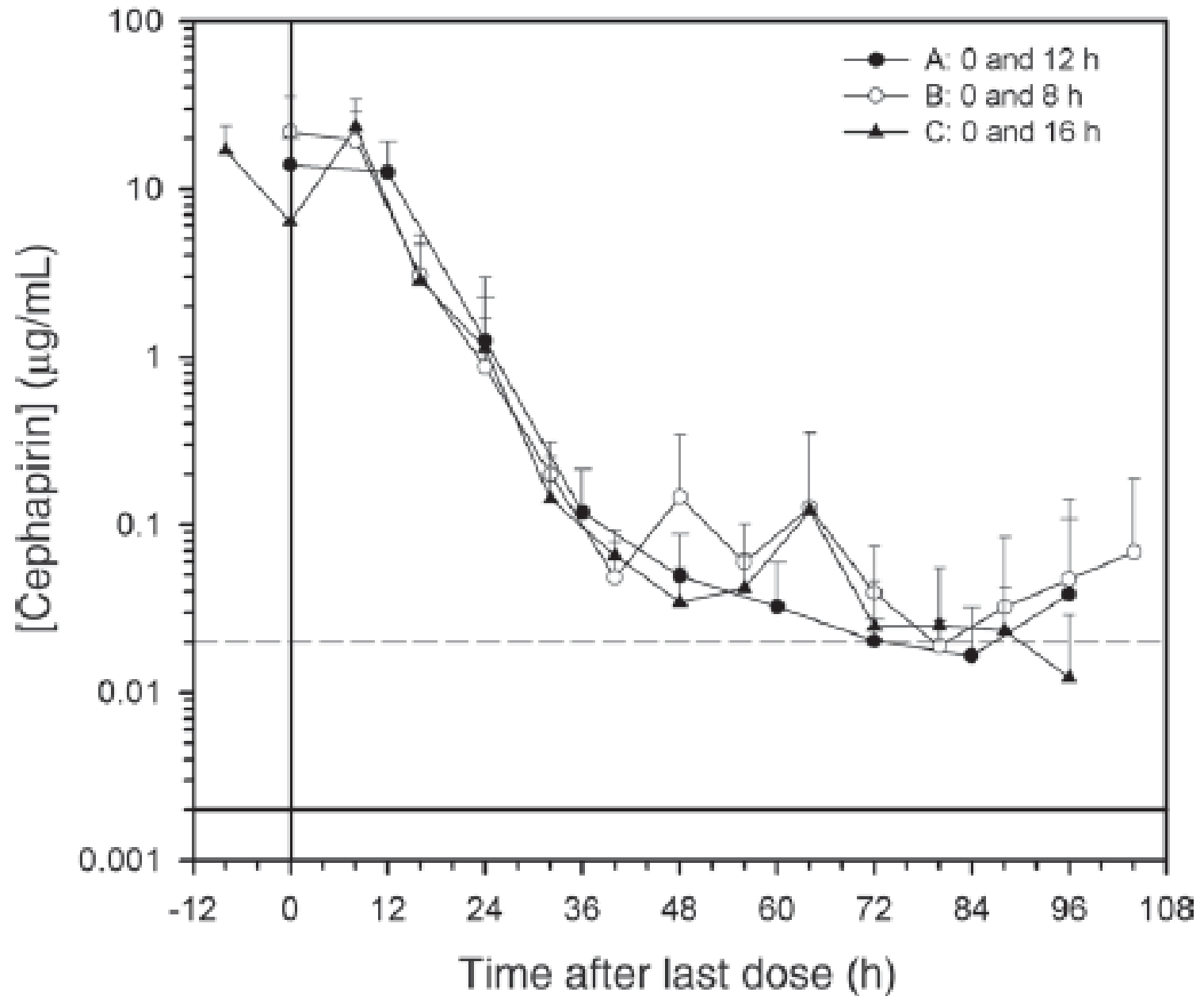
¿Puedo combinarlo con otro grupo de antibióticos?

¿Hay estudios que avalen su eficacia?

¿CÓMO SE GENERA UN ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN?

Conocimiento de concentración de droga a obtener en el sitio de infección (cinética)

Conocimiento de concentración inhibitoria mínima (CIM) de la droga frente a los organismos causantes de mastitis (y otros parámetros de dinámica – CBM, PAE-)



CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA (CIM)



| | CIM 90% ($\mu\text{g/mL}$) frente a <i>S. aureus</i> | | | | | |
|-------------------------|--|------------|----------|------------|-------------|------|
| | PENI | OXA | GEN | ERI | ENRO | FFC |
| Gentilini et al. 2000 | 1,5 | 0,5 | 1,5 | 0,75 | | |
| De Oliveira et al. 2000 | 0,5 | 1,0 | | 0,5 | 0,125 | |
| Yoshimura et al. 2002 | 0,78 | 0,39 | 0,39 | 0,78 | 0,39 | 6,25 |
| Giannechini et al. 2002 | >8 | $\leq 0,5$ | ≤ 1 | $\leq 0,5$ | $\leq 0,25$ | |
| Russi et al. 2008 | 4 | 0,25 | 0,38 | 0,25 | 0,38 | 8 |

GRUPOS DE ANTIMICROBIANOS

Bactericidas, tiempo dependientes (beta lactámicos, macrólidos^{*}(bacteriostáticos), clindamicina): optimizar $T > CIM$ (3-4 veces)

Bactericidas, concentración dependientes con prolongada persistencia (quinolonas, aminoglucósidos): optimizar $C_{max} > CIM$ (8-10)

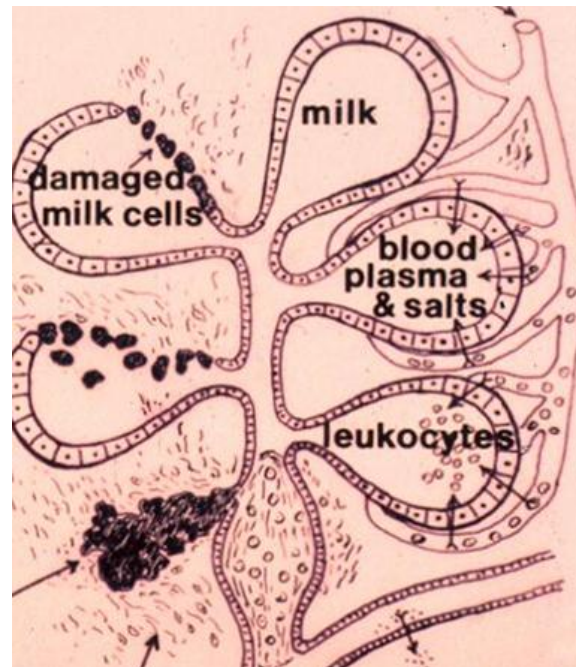
TERAPIA INTRAMAMARIA

VENTAJA

Alta concentración de droga en sitio de infección sin absorción sistémica

DESVENTAJA

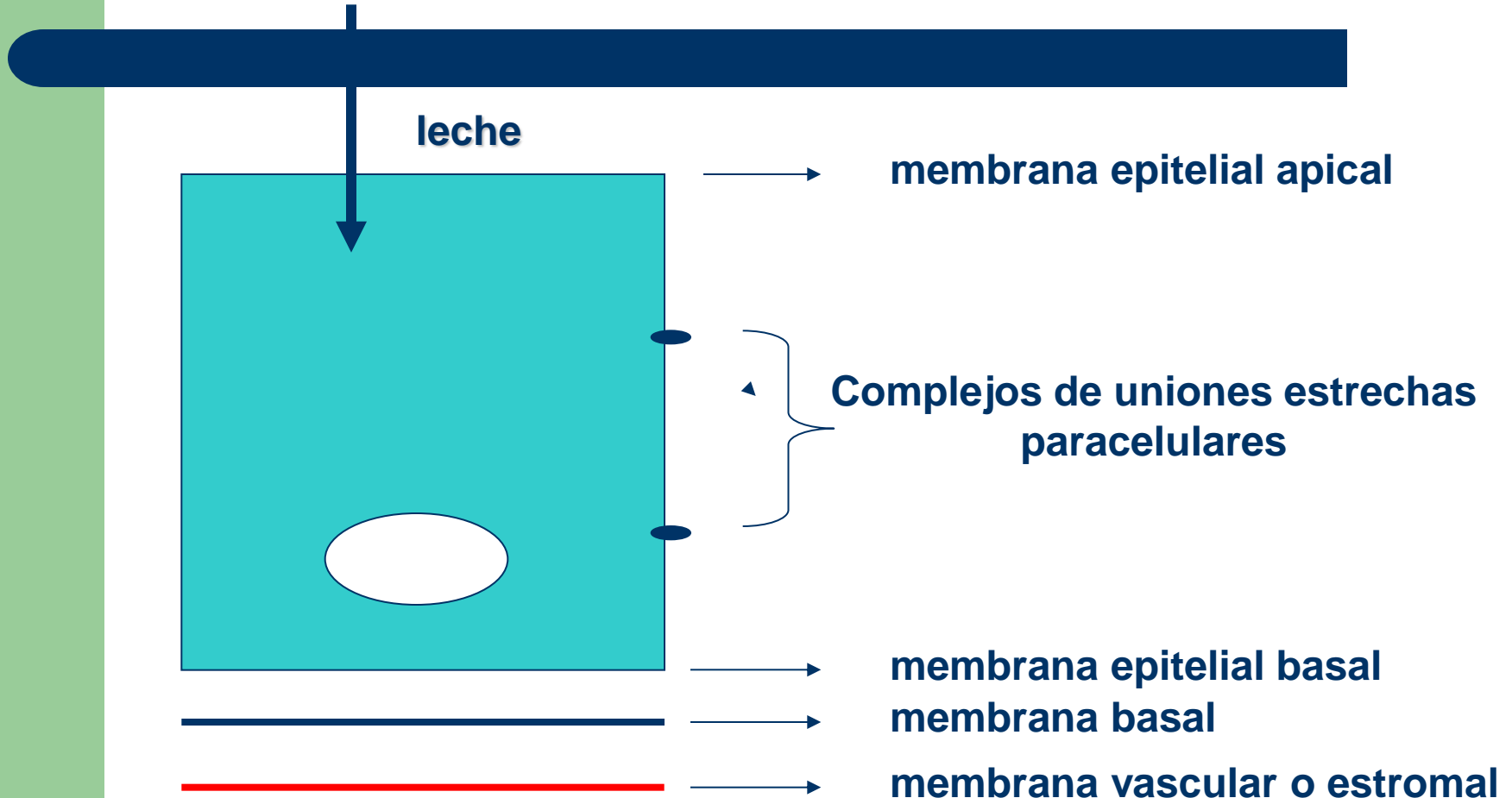
Distribución irregular en tejido mamario (modelo de ubres aisladas perfundidas) (Ehinger & Kietzmann, 2000)



Eficacia varía de acuerdo con el patógeno presente: > Streptococcus < S. aureus

BARRERAS A TRANSFERENCIA DE DROGAS

Difusión pasiva

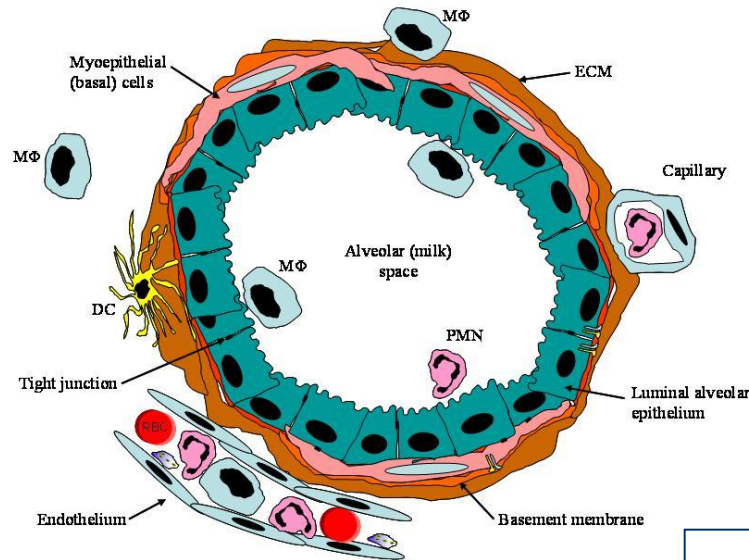


**BUENA DISTRIBUCIÓN:
DROGAS NO IONIZADAS, NO
LIGADAS Y LIPOSOLUBLES
(patógenos invasivos)**

**DROGAS HIDROFÍLICAS
BUENA DISTRIBUCIÓN
EN COMPARTIMIENTO
CENTRAL**



**ÍNDICE DE
DISOLUCIÓN
DETERMINA
FRACCIÓN
DISPONIBLE
PARA
DISTRIBUCIÓN**



**TAMAÑO DE
PARTÍCULA DE
FORMULACIÓN**

**UNIÓN A PROTEÍNAS
LÁCTEAS PROMOVERÍA
ELIMINACIÓN**

**UNIÓN A
PROTEÍNAS
TISULARES
PROMOVERÍA
PERSISTENCIA**

DISTRIBUCIÓN DROGAS (INFUSIÓN INTRAMAMARIA)

- **BUENA:** macrólidos, clindamicina, penetamato, rifaximina, amoxicilina, ampicilina, cefalexina
- **LIMITADA:** penicilina G, cloxacilina, cefapirina, cefacetile
- **POBRE:** aminoglucósidos (dihidroestreptomina, neomicina, kanamicina)

Adaptado de Ziv (1992) y Gruet
et al, (2001)

FORMULACIONES INTRAMAMARIAS

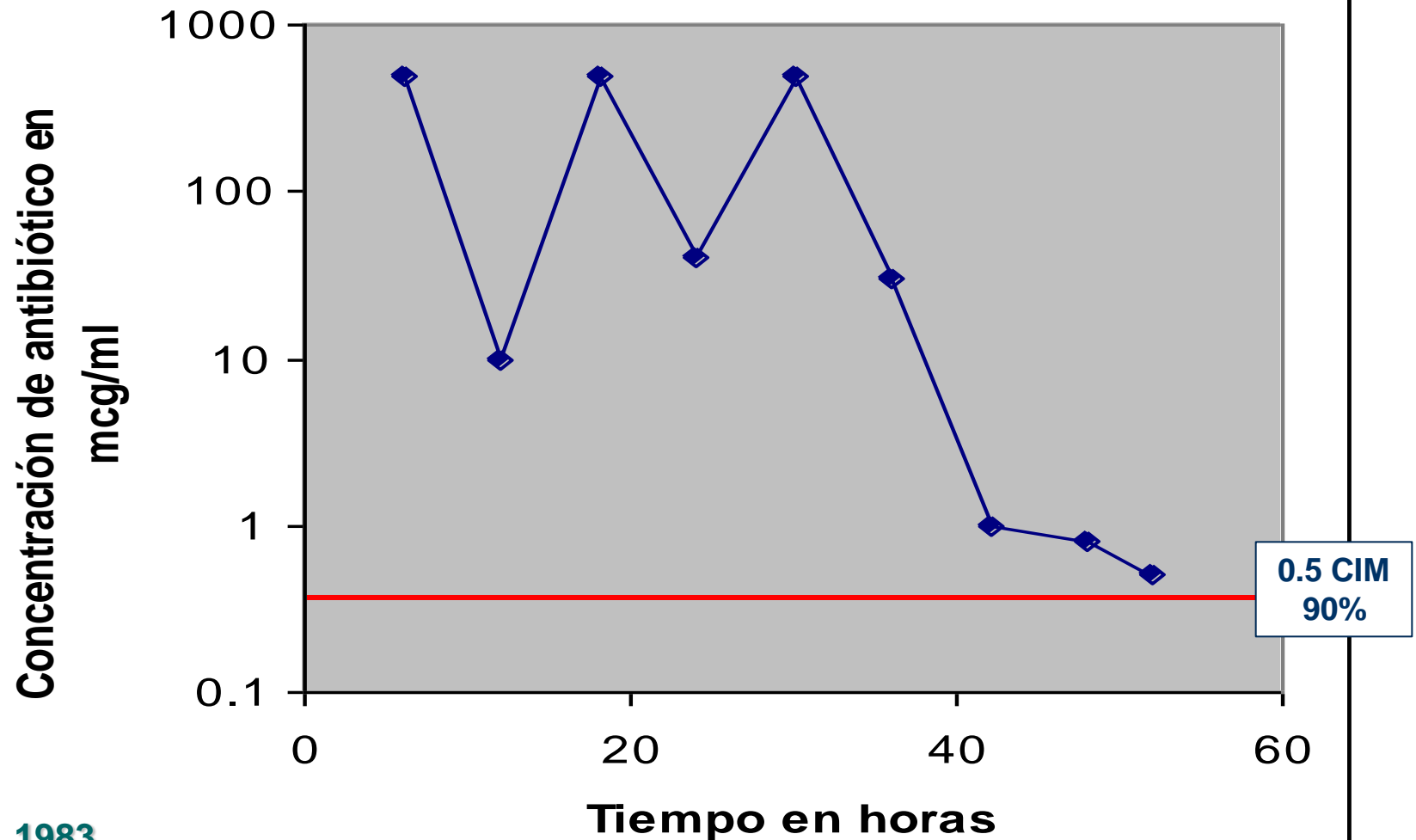
- **Monodrogas o combinaciones**
- **Fundamentos teóricos disímiles**
- **Interacciones entre antibióticos: sinergismo, antagonismo, etc.**

| GRUPO/S | ANTIBIÓTICOS INTRAMAMARIOS ARGENTINA 2013 | Nº formulaciones |
|--|---|---------------------|
| Beta lactámicos | Cefapirina (1) | 1 |
| | Ceftiofur (3) | 1 |
| | Cefquinoma (4) | 1 |
| | Cefalexina (1)+dexametasona | 1 |
| | Cloxacilina+ampicilina | 5 |
| | Amoxicilina+cloxacilina | 2 |
| | Amoxicilina+ácido clavulánico+prednisolona | 4 |
| | Cefalexina (1)+ceftiofur (3)+prednisolona | 1 |
| Beta lactámicos + aminoglucósidos | Cloxacilina+estreptomicina+prednisolona | 1 |
| | Penetamato+dihidroestreptomicina+framicetina+prednisolona | 1 |
| | Benzilpenicilina+dihidroestreptomicina+nafcilina | 1 |
| | Cefalexina (1)+kanamicina | 1 |
| Beta lactámico + ansamicinas | Cefacetril (1)+rifaximina | 1 |
| Macrólidos ó lincosamidas + aminoglucósidos o beta lactámicos | Eritromicina+amoxicilina+papaína | 1 |
| | Espiramicina+neomicina+flumetasona | 1 |
| | Lincomicina+neomcina+flumetasona | 1 |

¿ESTAMOS DOSIFICANDO ADECUADAMENTE?

- Nivel adecuado de atb por tiempo requerido
- Terapia usual frente a casos clínicos: 2 a 3 días
- Subdosificar favorece aparición de fallas
- Prolongar terapia aumenta tasas de curación
- Bioequivalencia (?)

TRATAMIENTO INTRAMAMARIO CLOXACILINA (200 mg)



TERAPIA USUAL Y “EXTENDIDA”

- **En mastitis clínicas como subclínicas**
- **Tasas de curación aumentan cuando se extiende la aplicación del antibiótico**
- **Tasas curación variables**
- **La mayoría de los estudios no contemplaron factores de riesgo de curación**

TERAPIA ESTANDAR VS EXTENDIDA

| Compuesto | Tratamiento estándar | | Terapia extendida | | Referencia |
|-----------|----------------------|----------------|-------------------|----------------|--------------------------------|
| | Días | Cura | Días | Cura | |
| Varios | 3-4 | 26/91 (29%) | 5 | 27/64 (42%) | Pyörälä & Pyörälä (1998) |
| Varios | 2 | 31/64 (48%) | 4 | 29/39 (74%) | Sol et al 2000 |

TERAPIA PARENTERAL

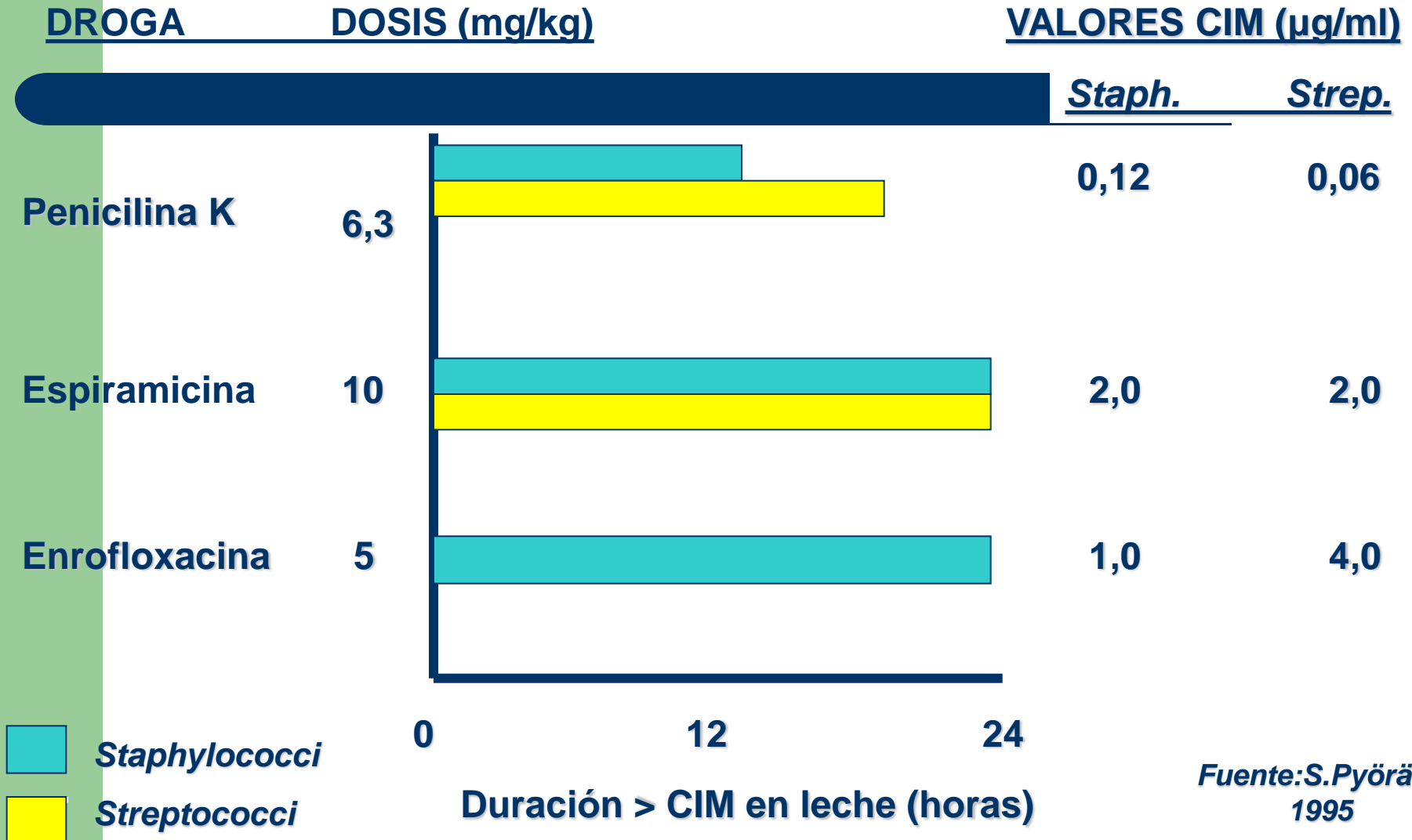
Ventajas

1. Mayor penetración al tejido (*S. aureus*)
2. Menor manipulación pezón

Desventajas

1. Irritación por inyecciones repetidas
2. Pocas drogas mantienen alta concentración
3. Asociaciones de drogas que aumentan retiro

DURACIÓN CONCENTRACIONES TERAPÉUTICAS



Fuente: S. Pyörälä, 1995

DISTRIBUCIÓN DE DROGAS

- **B-lactámicos ácidos débiles: tendencia a mantenerse en sangre**
- **Macrólidos: bases débiles: tendencia a eliminarse en leche**
- **Cambios durante mastitis: pueden mejorar o comprometer eficacia**
- **Penicilina+estreptomicina: no supera a la penicilina sola y aumenta el tiempo de retiro**

DISTRIBUCIÓN DROGAS (INYECCIÓN PARENTERAL)

- **BUENA:** macrólidos, clindamicina, penetamato, enrofloxacina, cefquinoma
- **LIMITADA:** penicilina G, amoxicilina, tetraciclinas, cefalosporinas
- **POBRE:** aminoglucósidos (dihidroestreptomicina, gentamicina)

Adaptado de Ziv (1992) y Gruet et al (2001)

¿PORQUÉ DEBO SABER QUÉ PATÓGENO PREDOMINA?

Probabilidad de curación relacionada al patógeno

Distinta ubicación en el tejido mamario

Factor a tener en cuenta al seleccionar el antibiótico

BLANCO DE TERAPIA ATM

(Adaptado de Erskine, 2003)

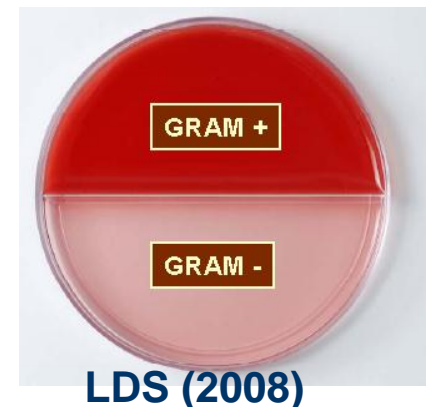
| | LECHE/ DUCTOS | TEJIDO MAMARIO | VACA |
|----------------------|------------------|-------------------|------|
| <i>S. agalactiae</i> | +++ | --- | --- |
| No <i>agalactiae</i> | +++ | + | --- |
| <i>S. aureus</i> | + | +++ | --- |
| SCN | +++ | --- | --- |
| Coliformes | + | -- | +++ |

DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO

Sobre datos históricos del tambo a partir de toma de muestras y cultivo de casos clínicos



Cultivo en tambo: rodeos con alto número casos clínicos, detecta los grupos de patógenos más frecuentes para decidir tratamiento



PREVALENCIA PATÓGENOS MAYORES EN ARGENTINA

(Calvinho & Tirante, 2005)

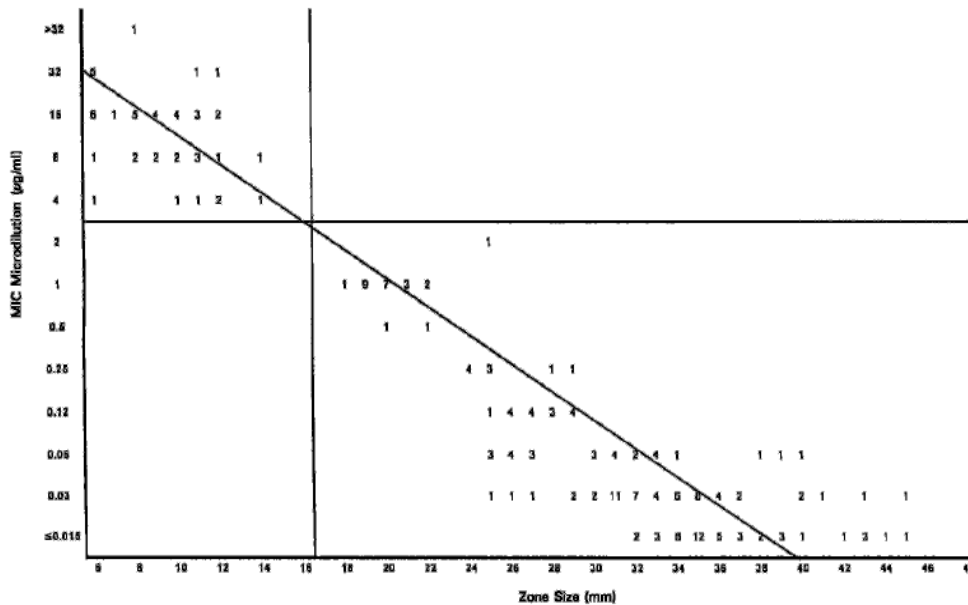
| ORGANISMOS | A | B | C | D | E | F | G | H |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <i>S. aureus</i> | 54 | 43,2 | 21,7 | 25,3 | 31,5 | 16,6 | 21,9 | 13,9 |
| <i>S. agalactiae</i> | 23,4 | 13,5 | 2,7 | 8,8 | 11,6 | 5,4 | 5,8 | 1,6 |
| <i>S. uberis</i> | 2,8 | 19,2 | 5,9 | - | - | 9,2 | - | - |
| <i>S. dysgalactiae</i> | 1,8 | 5,3 | 2,2 | 3,6 | - | - | - | - |
| <i>Streptococcus spp.</i> | 4,1 | - | 1,7 | 19,3 | 5,82 | 13,3 | 4,34 | 6,5 |
| Coliformes | 2,8 | 1,6 | 0,9 | 2,7 | 3,1 | 5,9 | 2 | - |

¿SIRVE CONOCER LA SUSCEPTIBILIDAD A ATB?

- **PSA: desarrolladas con objetivo terapéutico**
- **Procedimientos estandarizados (CLSI):**
 - - **Difusión en agar con disco (cualitativa)**
 - - **Dilución en agar o caldo (cuantitativa, CIM)**
- **CLSI documento M31-A3 (2008)**
- **Poca información criterios interpretación en MV**

CRITERIOS DE INTERPRETACIÓN

GRUPO A: pirlimicina, penicilina+novobiocina y ceftiofur (datos PSA de patógenos de mastitis y datos cinéticos obtenidos por infusión intramamaria)

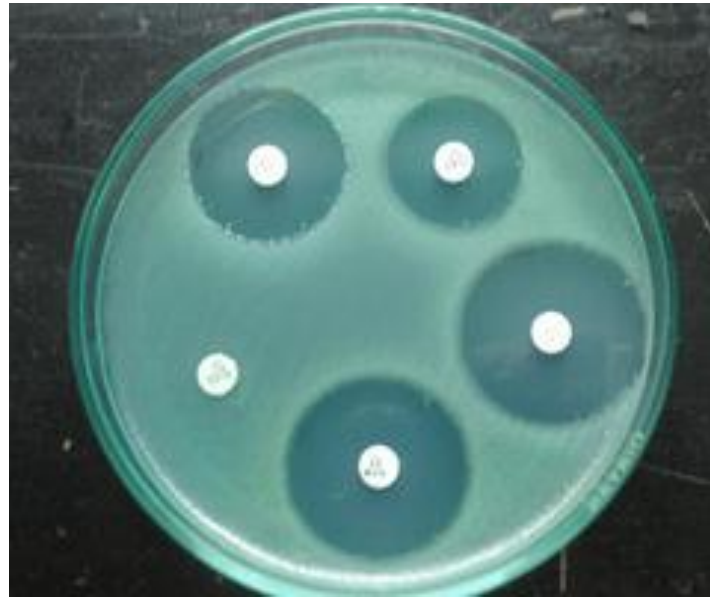


Thornsberry et al (1997)

GRUPO B: ampicilina, cefalotina, cloxacilina, eritromicina, penicilina y tetraciclina basados en criterios de interpretación para seres humanos

VALOR DEL ANTIBIOGRAMA

Susceptibilidad *in vitro* no garantiza eficacia *in vivo*



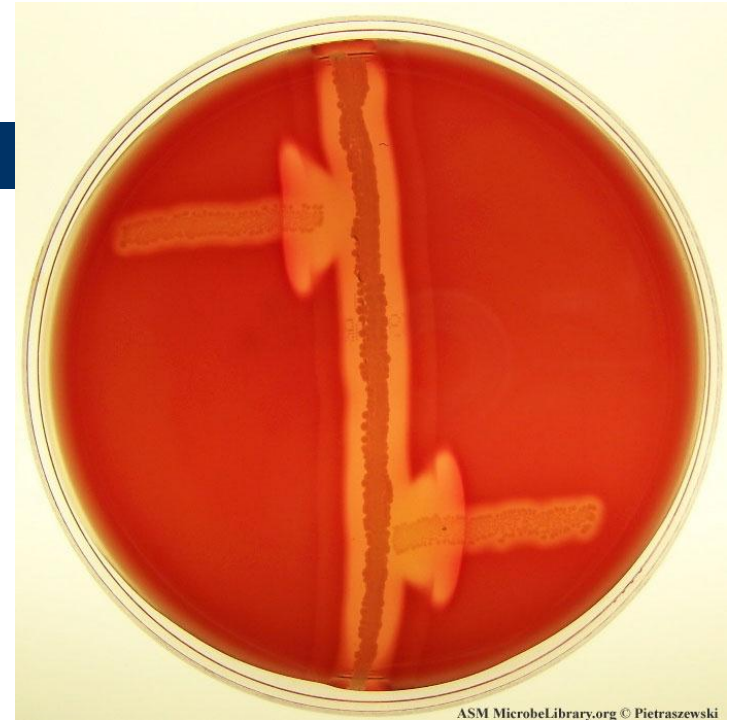
La resistencia a antibióticos no se considera un problema mayor

Hay menores tasas de curación en *S. aureus* penicilino-resistentes

Alrededor de un 50% de los aislamientos de *S. aureus* de Argentina son penicilino-resistentes (Gentilini et al., 2000; Russi et al., 2008)

Streptococcus agalactiae

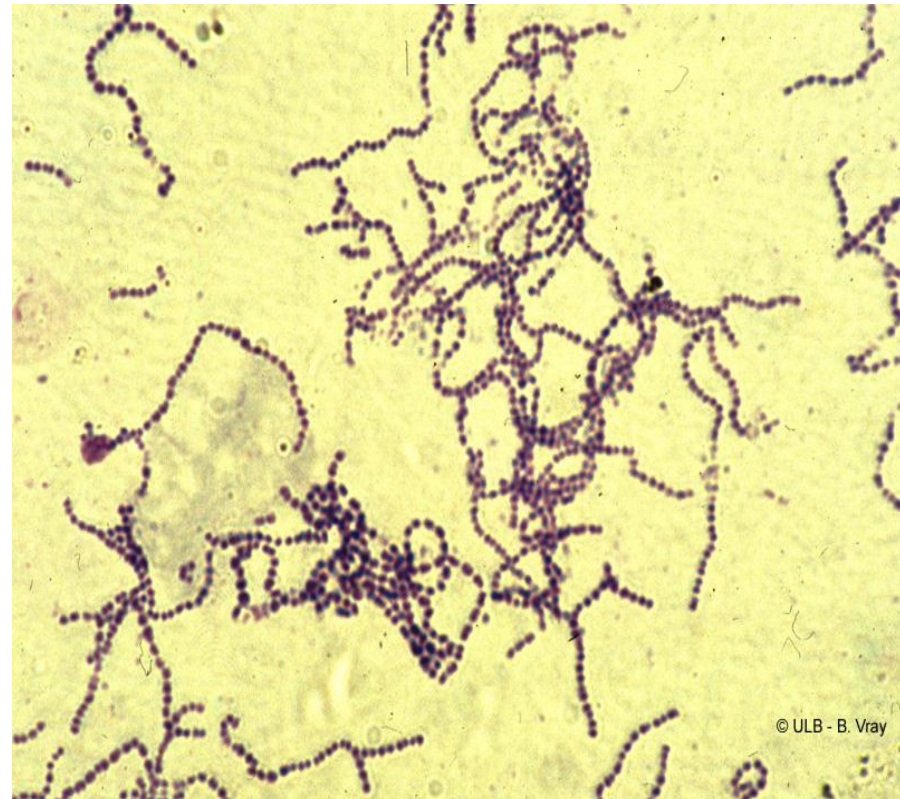
- Buena respuesta a beta lactámicos
- En casos subclínicos: Terapia blitz (simultánea)



- Alta eficacia de curación

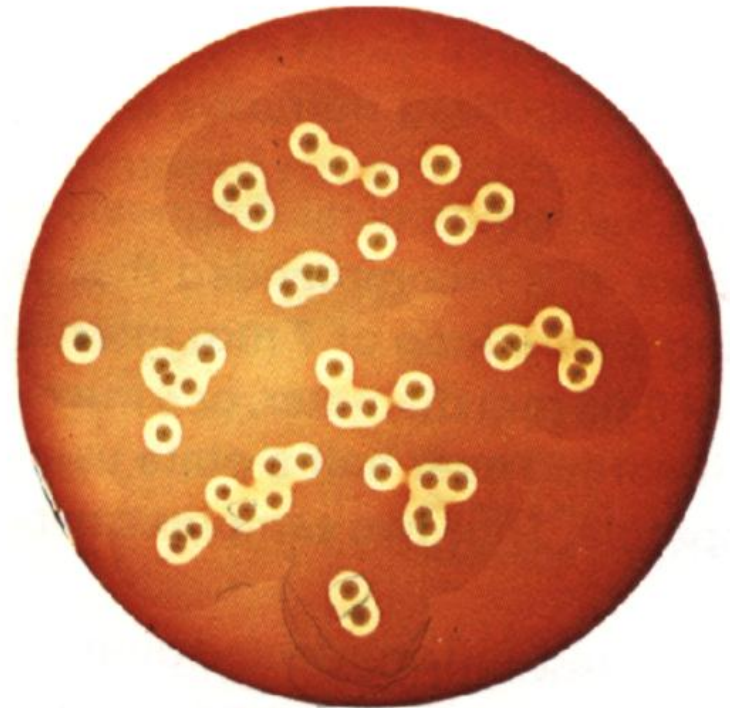
COCOS AMBIENTALES

- **50% cursan con signos clínicos (grumos, dolor, hinchazón del cuarto)**
- **Mayoría con leche anormal (con o sin inflamación local)**
- **Tasas de curación generalmente elevadas (80-90%)**



Staphylococcus aureus

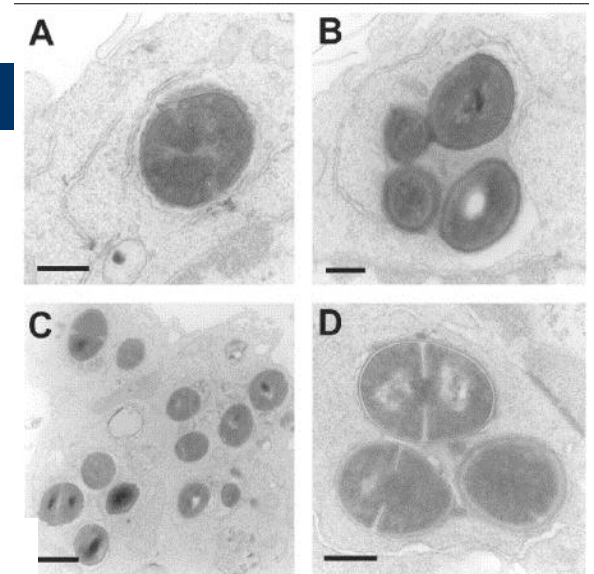
- **MENOR CURACIÓN:**
 1. Mayor “cronicidad” (> número de lactancias)
 2. Más cuartos infectados
 3. Infección en cuartos traseros
 4. Mayor N° de *S. aureus* previo al tratamiento



Staph. aureus ($\alpha\beta$ haemolysis)

Staphylococcus aureus

- Resistencia a antibióticos (penicilina)
- Latencia metabólica
- Formas L
- Tipos de cepas



MASTITIS POR COLIFORMES

- Corta duración
- 80-90% IIM en lactancia dan signos clínicos
- Alta proporción agudas en periparto
- Promediando la lactancia: poco severa e indistinguible de mastitis por otros patógenos



TERAPIA EN CASOS AGUDOS

- **Diagnóstico clínico usualmente luego del pico de desarrollo bacteriano**
- **Casos leves: beneficio de uso de ATM discutido**
- **Tratamiento sistémico ante sospecha de gran desarrollo bacteriano en glándula (fluoroquinolonas, cefquinoma)**

TERAPIA EN CASOS AGUDOS

- **Prevención de bacteriemias (ceftiofur)**
- **Falta de riesgo de liberación masiva de endotoxina (Dosogne et al., 2002)**
- **Reposición fluidos (sn hipertónica 7,5% ClNa, vía oral 20-40 lts)**
- **Anti-inflamatorios: AINES, corticoides**

| Organismo | Especie | Droga de elección | Droga de elección disponible en Argentina | Comentarios |
|------------------------------|--|--|---|---|
| <i>Streptococcus</i> | <i>agalactiae</i> <i>dysgalactiae</i> <i>uberis</i> | Penicilina G | Cefalosporina 1^{era} Penetamato, Cloxacilina, amoxicilina | Tratamiento intramamario preferible |
| <i>Staphylococcus</i> | <i>aureus</i> pen S | Penicilina G | Penetamato | Tratamiento combinado |
| | <i>aureus</i> pen R | | Macrólidos, lincosamidas, rifaximina | Tratamiento combinado, pronóstico reservado |
| Coliformes | <i>Escherichia coli</i> | No antimicrobianos en (casos leves promediando lactancia) | Fluoroquinolonas, cefalosporinas | Antimicrobianos en casos severos y durante periparto |

¿QUÉ PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE MASTITIS CLÍNICAS ESTAMOS USANDO?

GENERACIÓN DE PROTOCOLO PARA EL ESTABLECIMIENTO

- **Considerar patógeno prevalente**
- **Seleccionar antibióticos (1^{era} y 2^{da} opción)**
- **Implementación: indicaciones (“severidad”) y registro de tratamientos**
- **Evaluación de curación: respuesta clínica, cultivo, RCS**

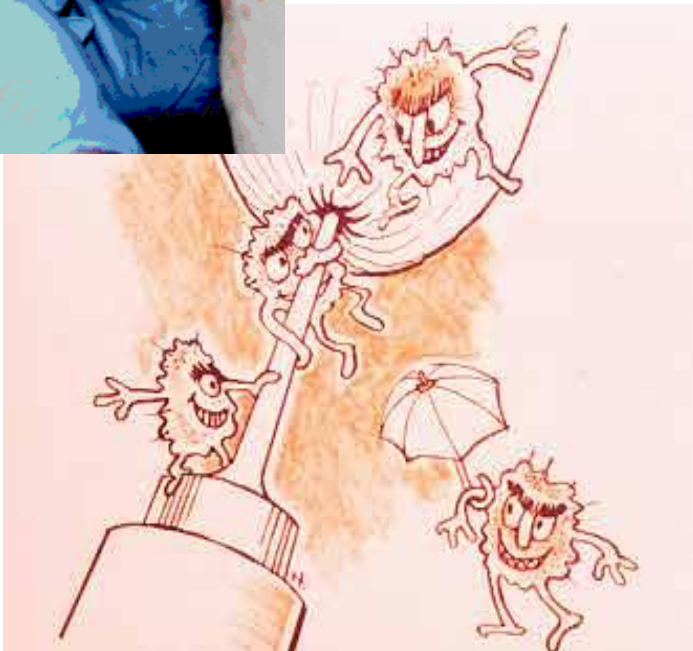
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO ESTÁNDAR

- **Mayoría de casos clínicos tratados por ordeñador**
- **Indicaciones: claras y sencillas (escribirlas)**
- **Usual: leche anormal tratar por 3 días**
- **Indicar cuándo cambiar de antimicrobiano y cuándo consultar**

RECOMENDACIONES HIGIÉNICAS



Antisepsia



Inserción parcial de cánula

CONCLUSIONES: selección del atb y algo más . . .

- **Conocer las drogas y su dosificación**
- **Conocer el agente etiológico**
- **Utilizar y evaluar el protocolo elegido**
- **El antibiótico solo no es “la solución” sino parte de “la solución”**

INTA



¡¡ Muchas gracias !!

