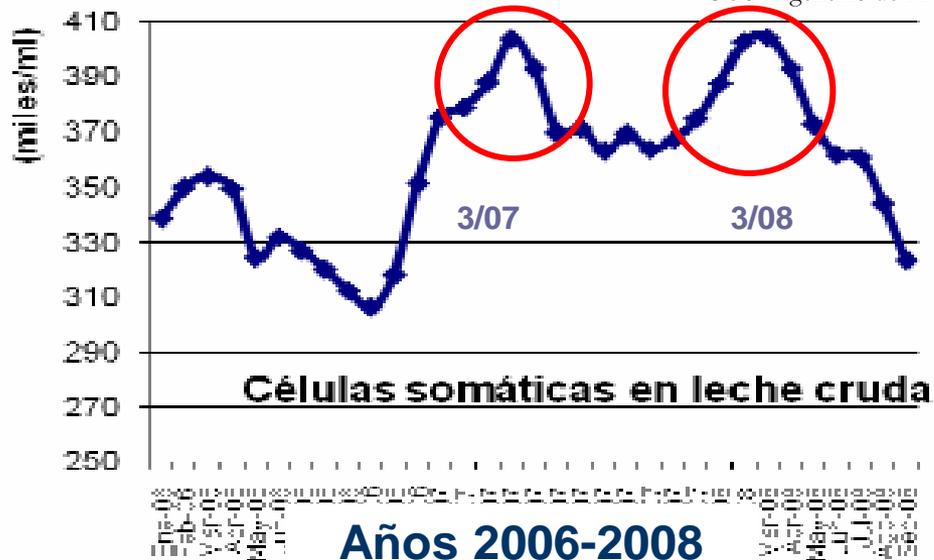




# ¿CÓMO SELECCIONAMOS UN ANTIBIÓTICO PARA TRATAMIENTO DE MASTITIS?

Luis Calvinho  
Villa María  
7/5/2014

# CONTROL DE MASTITIS EN ARGENTINA



# 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!**

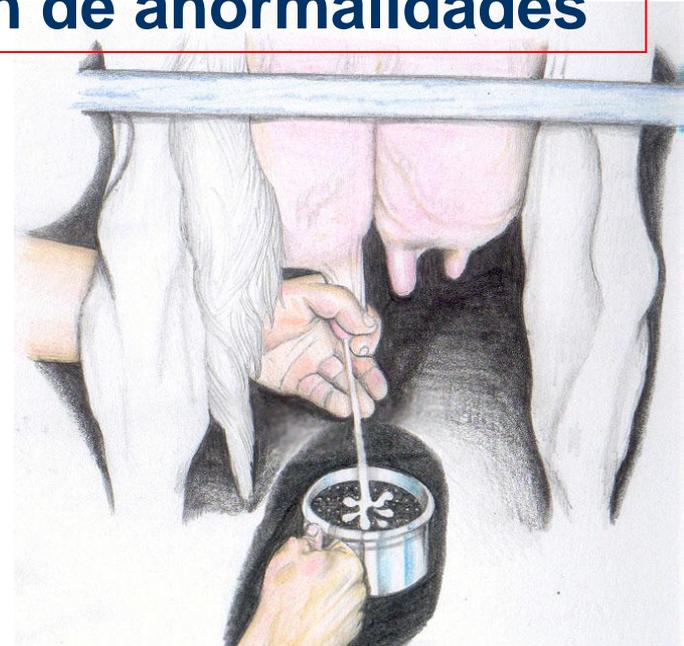
# DETECCIÓN DE LA MASTITIS CLÍNICA



**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?

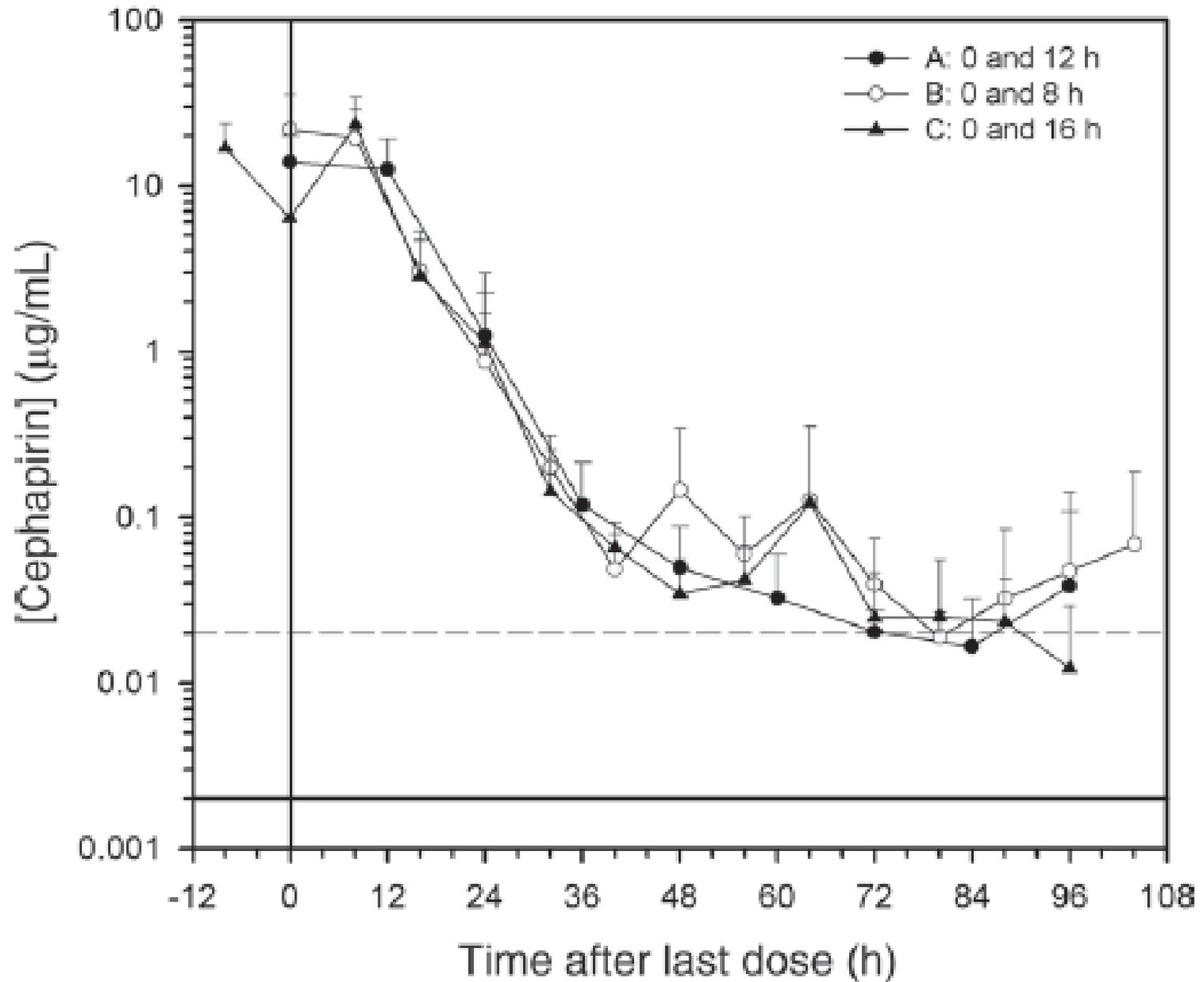
¿Puedo combinarlo con otro grupo de antibióticos?

¿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	$\leq 0,5$	$\leq 1$	$\leq 0,5$	$\leq 0,25$	
Russi et al. 2008	4	0,25	0,38	0,25	0,38	8

# GRUPOS DE ANTIMICROBIANOS

**Bactericidas, tiempo dependientes (beta lactámicos, macrólidos<sup>\*</sup>(bacteriostáticos), clindamicina): optimizar  $T > CIM$  (3-4 veces)**

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

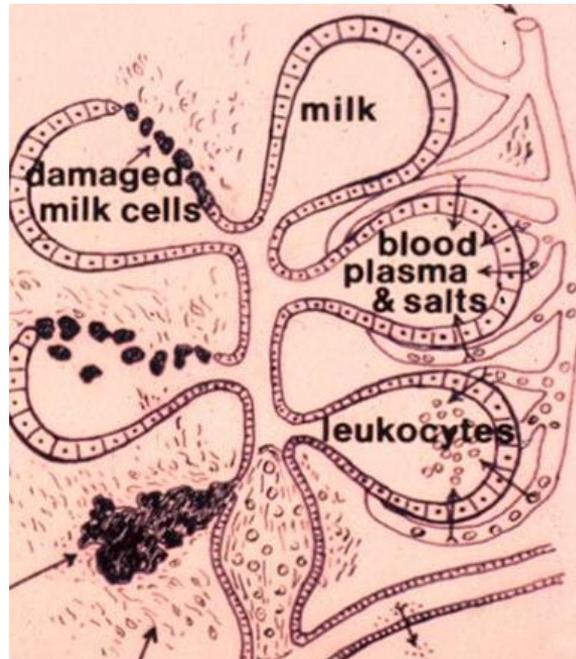
# TERAPIA INTRAMAMARIA

## VENTAJA

Alta concentración de droga en sitio de infección sin absorción sistémica

## DESVENTAJA

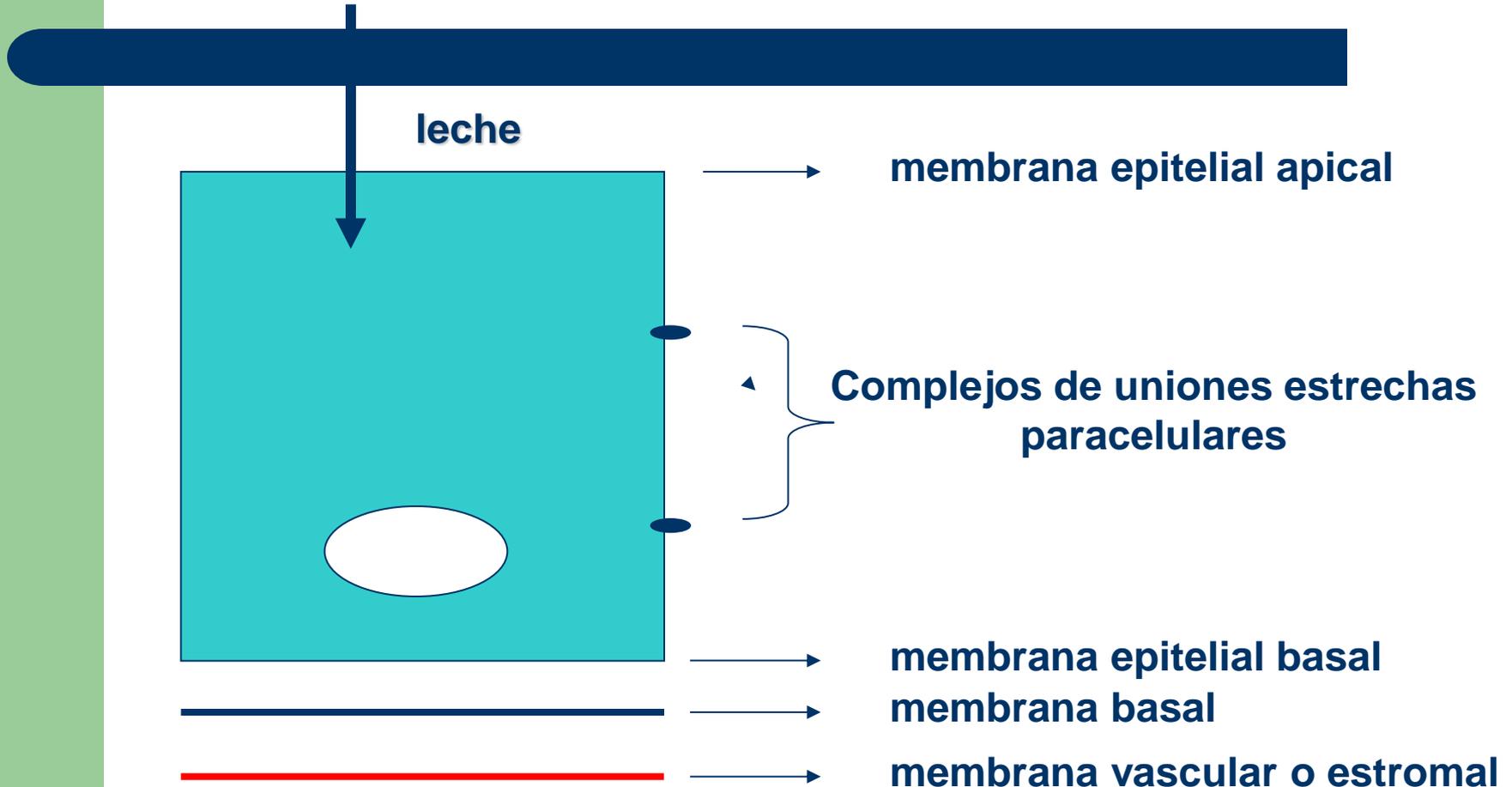
Distribución irregular en tejido mamario (modelo de ubres aisladas perfundidas) (Ehinger & Kietzmann, 2000)



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

# BARRERAS A TRANSFERENCIA DE DROGAS

Difusión pasiva

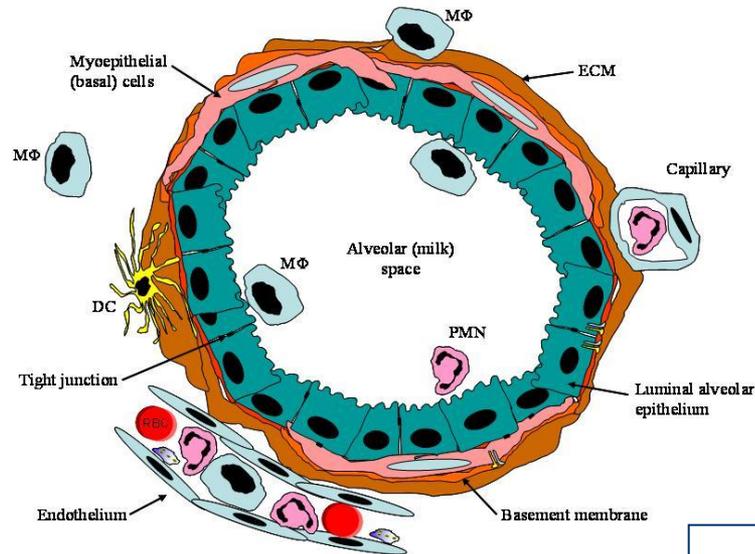


**BUENA DISTRIBUCIÓN:  
DROGAS NO IONIZADAS, NO  
LIGADAS Y LIPOSOLUBLES  
(patógenos invasivos)**

**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

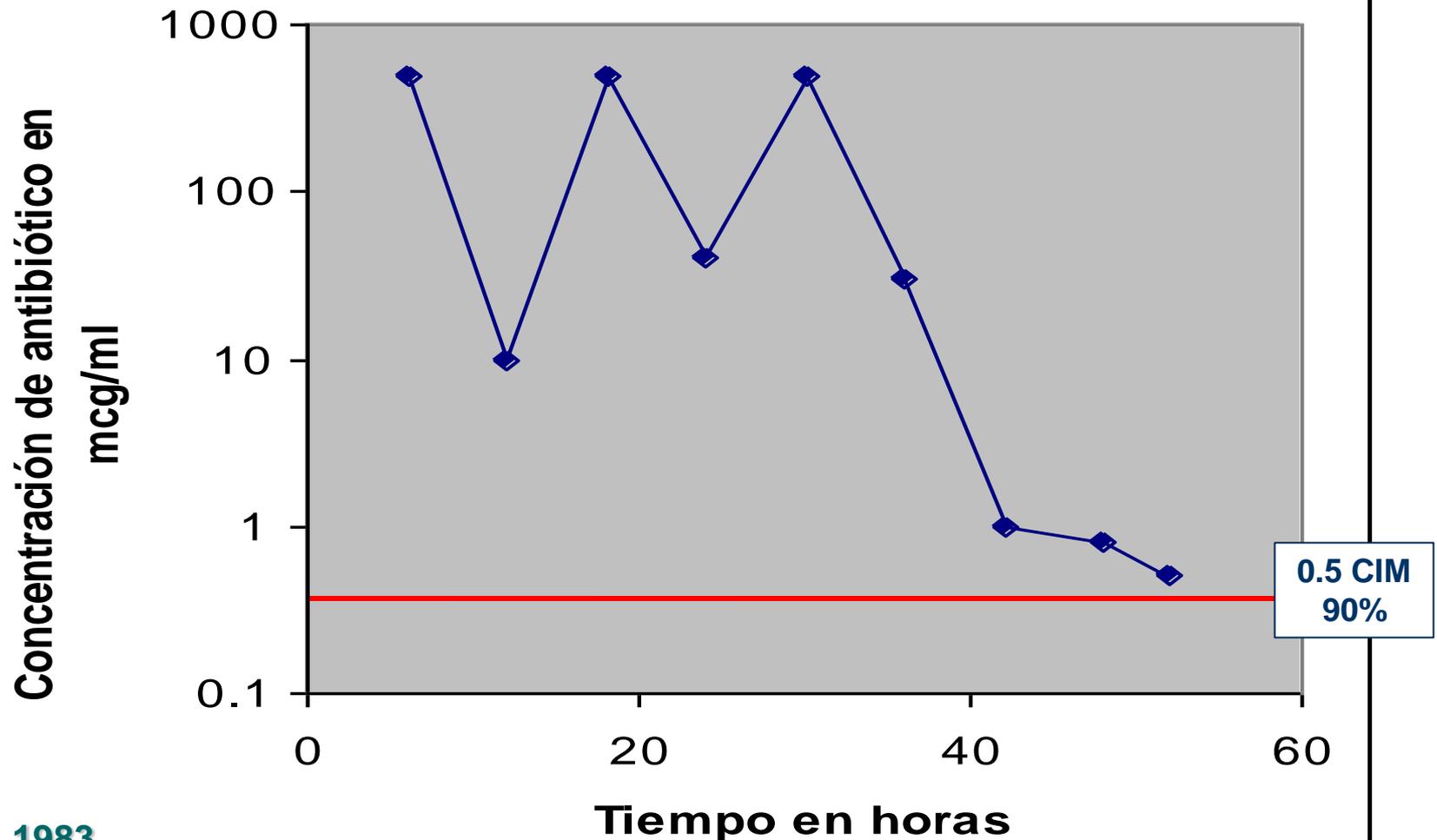
- **Monodrogas o combinaciones**
- **Fundamentos teóricos disímiles**
- **Interacciones entre antibióticos: sinergismo, antagonismo, etc.**

GRUPO/S	ANTIBIÓTICOS INTRAMAMARIOS ARGENTINA 2013	Nº formulaciones
<b>Beta lactámicos</b>	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
<b>Beta lactámicos + aminoglucósidos</b>	Cloxacilina+estreptomicina+prednisolona	1
	Penetamato+dihidroestreptomicina+framicetina+prednisolona	1
	Benzilpenicilina+dihidroestreptomicina+nafcilina	1
	Cefalexina (1)+kanamicina	1
<b>Beta lactámico + ansamicinas</b>	Cefacetril (1)+rifaximina	1
<b>Macrólidos ó lincosamidas + aminoglucósidos o beta lactámicos</b>	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

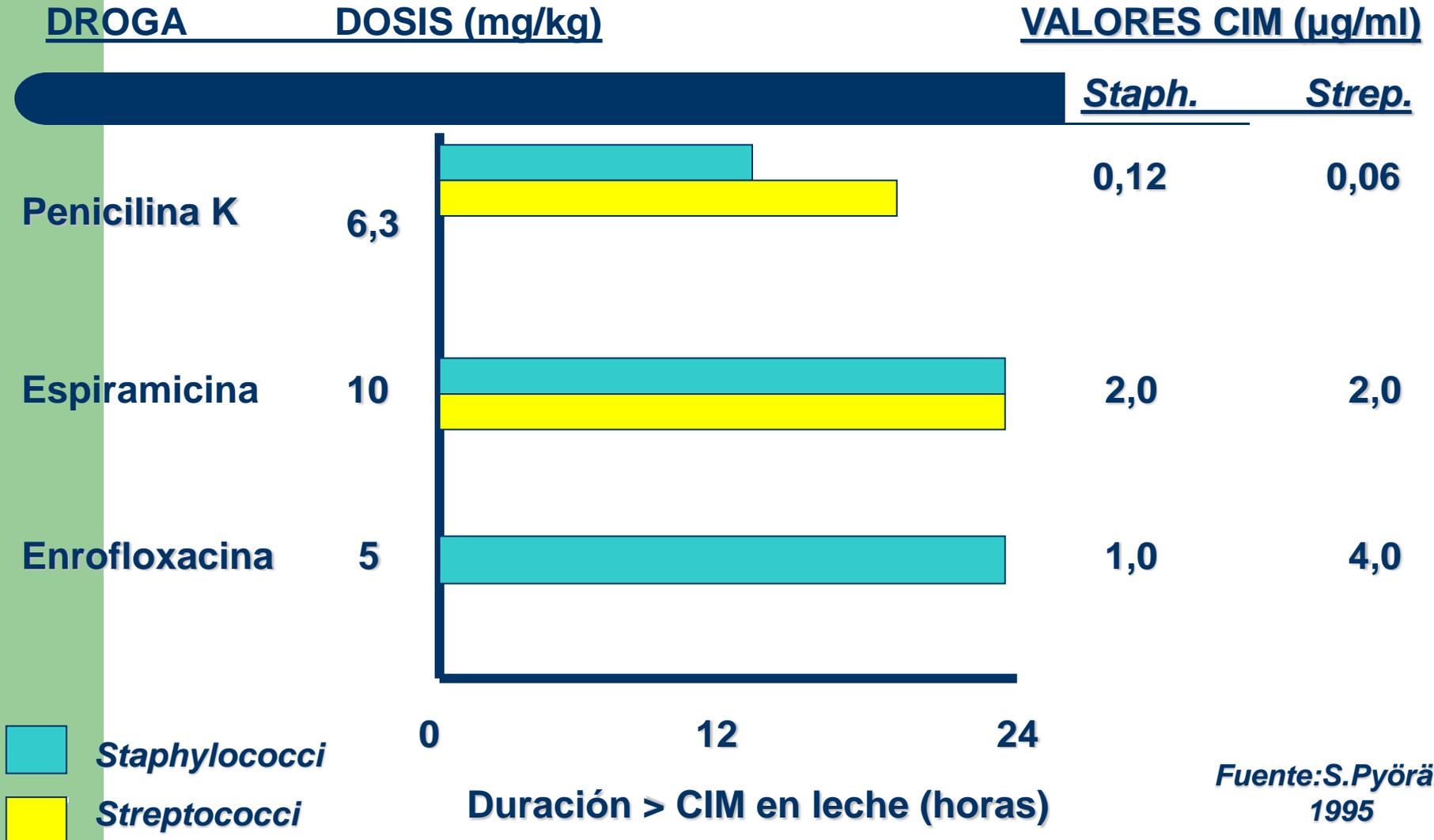
## Ventajas

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)

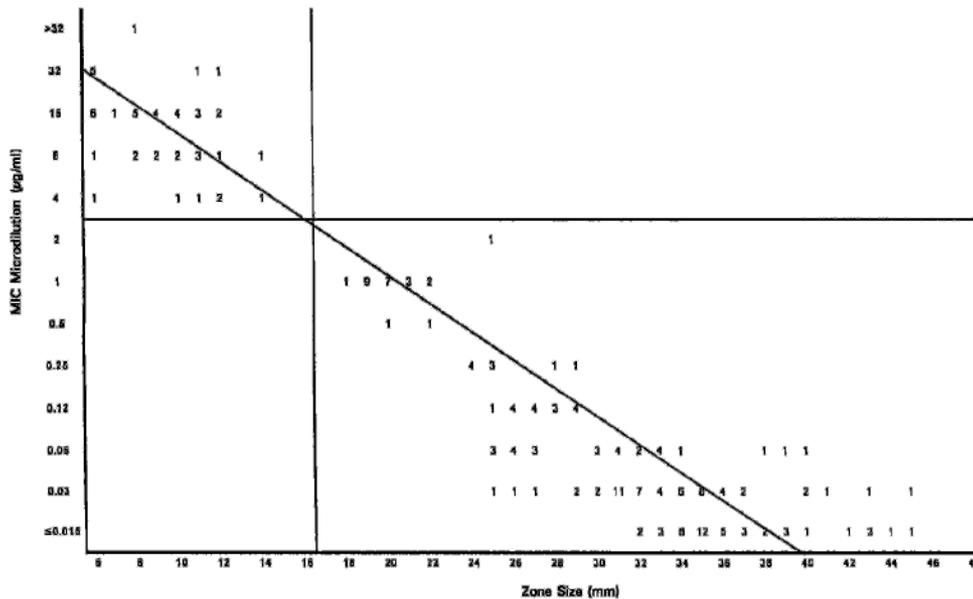
ORGANISMOS	A	B	C	D	E	F	G	H
<i>S. aureus</i>	54	43,2	21,7	25,3	31,5	16,6	21,9	13,9
<i>S. agalactiae</i>	23,4	13,5	2,7	8,8	11,6	5,4	5,8	1,6
<i>S. uberis</i>	2,8	19,2	5,9	-	-	9,2	-	-
<i>S. dysgalactiae</i>	1,8	5,3	2,2	3,6	-	-	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	4,1	-	1,7	19,3	5,82	13,3	4,34	6,5
Coliformes	2,8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

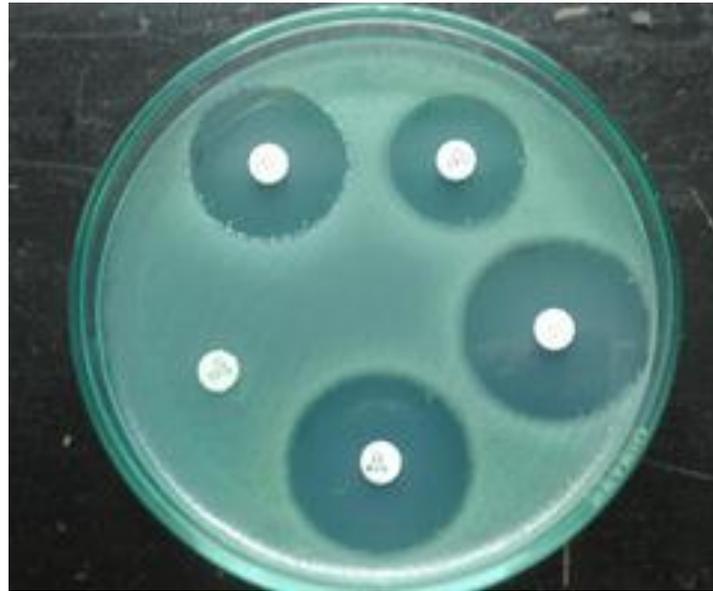


Thornsberry et al (1997)

**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*

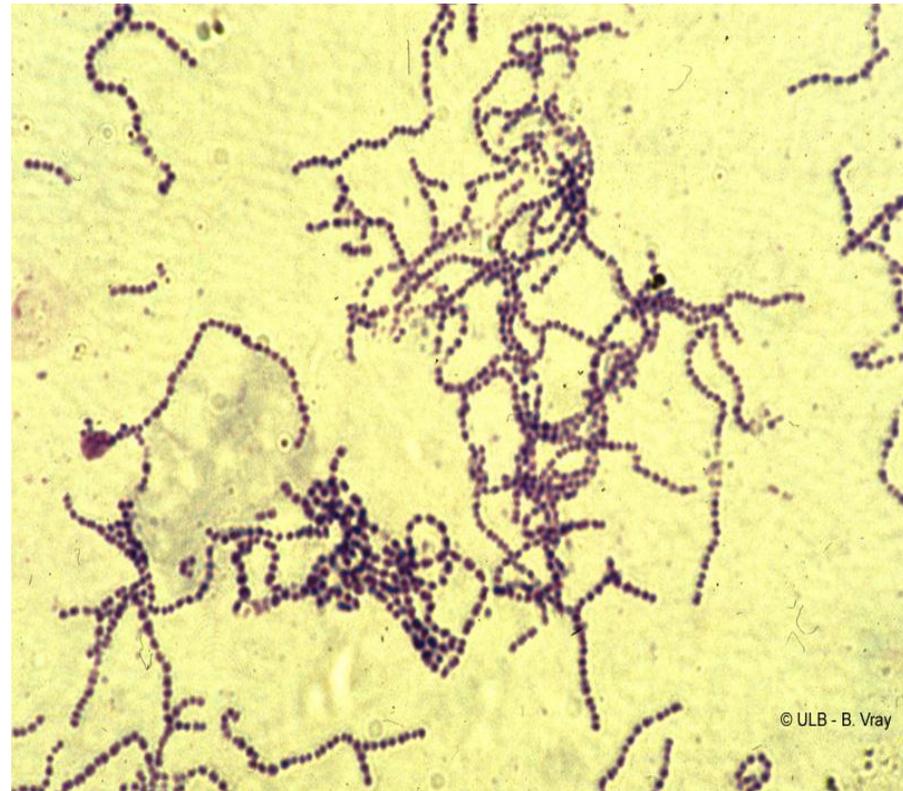
- Buena respuesta a beta lactámicos
- En casos subclínicos:  
Terapia blitz (simultánea)



- Alta eficacia de curación

# COCOS AMBIENTALES

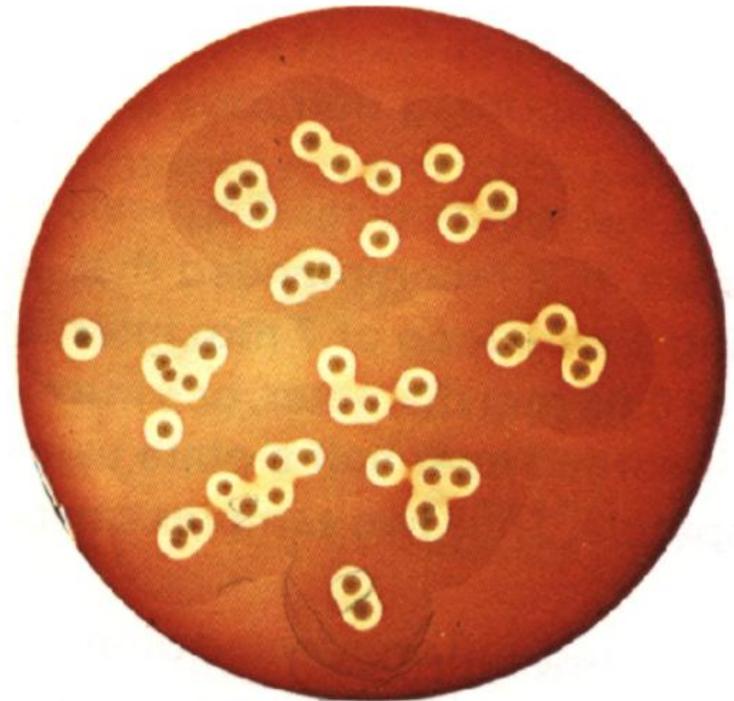
- **50% cursan con signos clínicos (grumos, dolor, hinchazón del cuarto)**
- **Mayoría con leche anormal (con o sin inflamación local)**
- **Tasas de curación generalmente elevadas (80-90%)**



© ULB - B. Vray

# *Staphylococcus aureus*

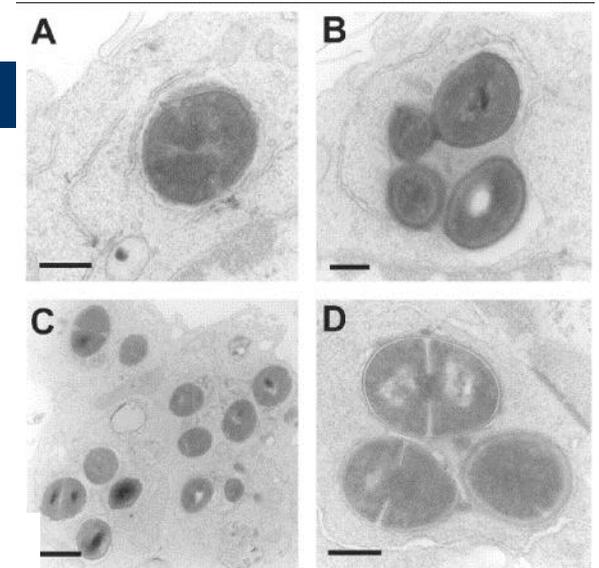
- **MENOR CURACIÓN:**
  1. Mayor “cronicidad” (> número de lactancias)
  2. Más cuartos infectados
  3. Infección en cuartos traseros
  4. Mayor N° de *S. aureus* previo al tratamiento



*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**

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

# ¿QUÉ PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE MASTITIS CLÍNICAS ESTAMOS USANDO?

# GENERACIÓN DE PROTOCOLO PARA EL ESTABLECIMIENTO

- **Considerar patógeno prevalente**
- **Seleccionar antibióticos (1<sup>era</sup> y 2<sup>da</sup> 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 !!**

