

CAPÍTULO 17

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EN LA VACA LECHERA.

*Leonardo Duque Muñoz¹, MV. Asesor Lechería Especializada;
Jhon Didier Ruiz Buitrago², MV, MSc; Victor Hugo Quiroz H³, MV.*

¹Práctica Privada. (leodu70mv@hotmail.com), ²Docente Farmacol. y Toxicol. Fac. MV y Zoot. Univ. CES. (jdruiz@ces.edu.co), ³Docente Farmacol. y Toxicol. Fac. Cienc. Agr. Univ. de Antioquia. (pionopsittal@yahoo.com.mx)

INTRODUCCIÓN

Es bien sabido que en las vacas especializadas en producción de leche, es frecuente la presentación de diferentes enfermedades, afectan su desempeño durante la lactancia (curva y promedio de producción, días en leche y desempeño reproductivo); incluso, en muchos casos, llevándolas a la muerte, o al descarte por la pérdida en productividad.

Durante las últimas cuatro décadas, el uso indiscriminado de antibióticos en vacas especializadas ha sido un tema de amplia discusión por diferentes sectores; el problema no son solamente las pérdidas económicas, sino el impacto negativo en la salud pública por el consumo de derivados lácteos y cárnicos con residuos de medicamentos. Adicionalmente, parece ser que la selección genética de las vacas ha conllevado al aumento de susceptibilidad a algunas enfermedades; y por otro lado los microorganismos se han vuelto más resistentes a la acción de diferentes grupos de fármacos.

Las alarmas se encendieron a nivel mundial por la muerte de por lo menos 100.000 personas año, por la resistencia de los microorganismos a diversos medicamentos,

especialmente a la vancomicina. También se han presentado miles de casos de reacciones adversas con otros grupos de medicamentos como son los antiinflamatorios, los antiparasitarios y las hormonas, que inducen la presentación de cuadros, como hipersensibilidad de tipo I (anafilaxia) cambios y desórdenes hormonales, pérdidas gestacionales, malformaciones e infecciones intestinales, por cambio de la flora microbiana, etc.

Muchas agremiaciones, preocupadas por este problema, han luchado desde hace varios años por introducir un programa de aplicación responsable de medicamentos, empezando por la condición de que sean prescritos y supervisados por el Médico Veterinario, y que éste, a su vez, tenga los principios científicos y morales correspondientes. Es también compromiso indelegable del Médico Veterinario, educar a los ganaderos, a los operarios y a todo el personal relacionado con el sector primario de producción de leche, ya que estas personas son las directamente encargadas de realizar los tratamientos.

Cuando se va a realizar un tratamiento, deben tenerse en cuenta varios factores: edad del animal, período productivo, período reproductivo, enfermedad a tratar, grupo del medicamento, vida media del mismo, duración del trata-

miento, dosis y vía de aplicación y lo más importante, revisar los tiempos de retiro.

¿Qué son tiempos de retiro, o tiempos no violatorios?

Cada fármaco tiene su propia cinética en cada especie y ello incluye el mecanismo y el tiempo de eliminación. El tiempo de retiro es el periodo requerido para que los niveles del fármaco que aún se pudiesen encontrar en el animal sean iguales o inferiores a los definidos para evitar efectos nocivos para la salud humana. Este tiempo de retiro puede variar dependiendo la vía de administración y del tipo de preparado farmacéutico.

En este capítulo presentaremos la información más pertinente sobre el tema, y lo haremos desde dos perspectivas que esperamos que sean muy prácticas para facilitar la búsqueda de un dato determinado, y complementaria, en términos de profundizar la información y la comprensión: primero se mencionarán los agentes farmacéuticos organizados según las enfermedades o alteraciones más frecuentes para las cuales están indicados en la vaca de leche y, posteriormente, se presentará la información según los grupos o familias de antibióticos más utilizados en animales de abasto.

No sobra recordar que la definición del tiempo de retiro de algunas moléculas medicamentosas todavía no se ha definido completamente y por tanto es posible encontrar diferencias y contradicciones en la literatura.

TRATAMIENTOS ANTIINFECCIOSOS

Dado que las infecciones están entre los problemas más comunes en la ganadería, es necesario realizar actividades de prevención, control, mitigación y erradicación según el caso. Los antibióticos son una herramienta importante para el mantenimiento de la salud animal y por tanto es absolutamente necesario el conocimiento que permita el uso racional de los mismos.

Los tres factores importantes al momento de establecer una terapia antiinfecciosa son: el paciente (especie, edad, estado fisiológico, condición y momento productivo, condiciones de manejo, etc.), el microorganismo (naturaleza del agente demostrado o sospechado, susceptibilidad comprobada o empírica), y el agente antimicrobiano (su biodisponibilidad, su tiempo de retiro, las posibles interacciones con otros fármacos y alimentos, etc). Con

este enfoque se orientará la discusión del tratamiento de las siguientes enfermedades infecciosas:

Infecciones Respiratorias.

La neumonía es la inflamación del parénquima pulmonar que se acompaña de inflamación de los bronquiolos y a menudo pleuritis. En la mayoría de las veces el origen es local (respiratoria) y en otras es sistémico. Se manifiesta con aumento de la frecuencia respiratoria, profundidad y carácter de la respiración, tos y sonidos respiratorios anormales, hipertermia y, en la mayoría de las neumonías bacterianas, se presentan signos de toxemia.

Microorganismos:

Los agentes infecciosos más frecuentes son la *Pasteurella multocida* y *Pasteurella (Mannheimia) haemolytica* (G -), *Mycoplasma sp* (carentes de pared celular), *Klebsiella pneumoniae* (G -), *Haemophilus sommus* (G -), *Streptococcus* (G +), *Actinobacillus* (G -).

Terapéutica antimicrobiana:

Además de la susceptibilidad del germen al antibiótico, este debe tener la capacidad de llegar hasta el parénquima pulmonar, lo que generalmente se logra con antibióticos de volúmenes de distribución altos. Otro parámetro para la elección del antibiótico es el tiempo de acción; de tal manera que los antibióticos de larga duración no alcanzan altos niveles en sangre, aunque sí por largos períodos; mientras que los antibióticos de corta duración sí alcanzan altos niveles en sangre, pero por períodos cortos. Es importante tener en cuenta que los antibióticos de corta duración se prefieren para los casos de infecciones graves, en tanto que los de larga duración se deben utilizar cuando el compromiso sea menor.

Antibióticos de acción prolongada:

La oxitetraciclina de larga acción (L.A.) es un antibiótico de amplio espectro que cubre contra la mayoría de los microorganismos involucrados en los casos de infecciones respiratorias, y tiene muy buenos volúmenes de distribución; sin embargo, la masiva utilización que por mucho tiempo se ha hecho de este grupo de las tetraciclinas, ha llevado a la selección de cepas resistentes y por ende a disminución de su eficacia.

La penicilina G, en la presentación benzatínica, es un an-

tibiótico de estrecho espectro (principalmente Gram +) tiene un volumen de distribución medio, lo que le da una moderada capacidad de llegar al parénquima pulmonar; por esto se la debe reservar para gérmenes muy sensibles y para situaciones no graves; además, se debe considerar que las penicilinas no son activas para infecciones intracelulares como Mycoplasma.

El florfenicol es un antibiótico que pertenece al grupo de los fenicoles, con un amplio espectro y altos volúmenes de distribución, lo que determina que sea de muy buena elección en problemas respiratorios de los bovinos.

Los antibióticos de larga acción, debido a su capacidad de permanecer por largos períodos en el organismo, deben guardar tiempos de retiro de mínimo 4 días, como en el caso de la penicilina G benzatínica; y si se trata del florfenicol o de las oxitetraciclina de larga acción, el tiempo de retiro es de 8 a 10 días (aunque algunas casas farmacéuticas recomiendan 6 días como tiempo de retiro). Por sus implicaciones productivas estos largos períodos de retiro hacen poco recomendable el uso de estos antibióticos en vacas lecheras.

Antibióticos de acción media:

Los macrólidos (eritromicina, espiramicina, tylosina) son un grupo de antibióticos de estrecho espectro (principalmente G +), con buen volumen de distribución, lo que le permite alcanzar altas concentraciones en el parénquima pulmonar; la combinación de espectro y distribución hacen de este antibiótico una buena elección en el tratamiento de las infecciones respiratorias de los bovinos. Sin embargo, en la vaca lechera el uso de estos fármacos está restringido por los efectos nocivos en la salud humana (inclusive casos de anafilaxia), y no existe suficiente información sobre los tiempos de retiro. Para mayor información ver más adelante bajo el título de macrólidos y lincosámidas.

Enrofloxacin es una fluoroquinolona de amplio espectro (G + y -), de buenos volúmenes de distribución, lo que le permite llegar muy bien al parénquima pulmonar, esto hace que este grupo de antibióticos sea muy utilizado en problemas infecciosos pulmonares.

Antibióticos de acción rápida:

Son antibióticos que alcanzan concentraciones plasmáticas altas, pero tienen corto período de acción; son de elección para infecciones graves pero se deben administrar

repetidamente para mantener sus niveles terapéuticos.

Antibióticos como penicilinas G sódica, procaínica y potásica de estrecho espectro (G +), sulfas más trimetoprim (que en conjunto logran un mayor espectro y se vuelven bactericidas), amoxicilinas de espectro ampliado (G + y -) y cefalosporinas (cefquinoma), son antibióticos que deben guardar tiempo de retiro de 48 horas.

Los aminoglucósidos (como estreptomicina y dihidroestreptomicina) de estrecho espectro (G -), normalmente vienen, cada una, en combinación con penicilina G. En este caso el tiempo de retiro es el del aminoglucósido, que es de 15 días; por tanto esta combinación no es práctica en la vaca lechera.

Cefalosporinas de tercera generación, tales como ceftiofur sódico y otras, tienen un espectro dirigido hacia Gram negativos; su actividad hacia Gram positivos no es mayor que las de las otras generaciones. Aunque no es la mejor elección en casos de neumonías complicadas, el hecho de no requerir tiempo de retiro, hacen de esta tercera generación una opción atractiva para casos no complicados.

Infecciones Uterinas (Metritis, catarros genitales tipos II y III, y piómetra).

La metritis es caracterizada por la inflamación de las paredes uterinas y ocurre entre pocos días y dos semanas después del parto; sin embargo el término metritis es utilizado para referirse a otras enfermedades uterinas como endometritis puerperales o post puerperales.

Microorganismos:

Los microorganismos más comúnmente asociados a la infección genital son *Actinomyces pyogenes* (G -), *Pseudomonas aureginosa*, Coliformes y otras bacterias anaerobias gram positivas y gram negativas. Debido a esta variedad de bacterias, el tratamiento de las infecciones intrauterinas debe ser establecido por la determinación de la susceptibilidad *in vitro* a los antibióticos; adicionalmente estos antibióticos deben ser efectivos en medios con abundantes detritus celulares.

Terapéutica antimicrobiana:

El tratamiento con antibióticos en las infecciones uterinas, en la mayoría de los casos, se debe administrar en forma local, ya que los tratamientos por vía parenteral no alcan-

zan las concentraciones requeridas en el lumen uterino. Sin embargo, la terapia parenteral se utiliza principalmente para evitar o tratar bacteremias asociadas.

Antibióticos de acción prolongada:

La oxitetraciclina L.A, en infusiones intrauterinas, actúa bien contra la mayoría de las bacterias asociadas a este cuadro clínico; con la gran ventaja de ser efectiva en presencia de detritus celulares y en condiciones anaerobias. La administración de oxitetraciclina por vía intrauterina puede resultar en residuos en leche por 44 horas, por tanto el tiempo de retiro debe ser al menos de 48 horas. Sin embargo por la vía intramuscular, el tiempo de retiro se alarga hasta mínimo 10 días.

Antibióticos de acción media:

Antibióticos como tylosina, danofloxacina, enrofloxacin y florfenicol, tienen buenos volúmenes de distribución y se utilizan por vía intramuscular. El tiempo de retiro es de por lo menos cinco días. Estos medicamentos no actúan en medios con detritus celulares, por tanto no deben usarse en infusiones intrauterinas.

Antibióticos de acción rápida:

Los antibióticos como penicilinas G (sódicas y potásicas), trimetoprim-sulfas, enrofloxacin, cefalosporina (cefquinoma), por vía parenteral, previenen la presentación de septicemias y se debe guardar un tiempo de retiro de 48 horas. La presencia de detritus disminuye la eficacia de estos fármacos, por tanto no deben usarse en infusiones.

Antibióticos de acción local:

En catarrros genitales tipo I, se pueden hacer infusiones con productos recomendados exclusivamente para tal uso, como la cefapirina benzatínica, la cual no requiere tiempo de retiro.

Infecciones Podales (cojeras).

Las cojeras del ganado bovino tienen un amplio espectro causal que incluye desde cuerpos extraños, pasando por pododermatitis circunscrita, enfermedad de la línea alba, ulceración de la pezuña, planta doble, banda coronaria rugosa, fisuras y erosiones; hasta las enfermedades infecciosas como flemón interdigital, dermatitis interdigital, dermatitis digital, laminitis, etc. La mayoría de estas cojeras tienen un componente microbiológico como causa

primaria o como infección secundaria.

Microorganismos:

Los microorganismos frecuentemente involucrados en las infecciones podales son *Fusobacterium necrophorum* (G -), *Staphylococcus aureus* (G +), *Escherichia coli* (G -), *Actinomyces pyogenes* (G +), *Dichelobacter nodosus* (G -) y posiblemente *Bacteroides sp* (G -).

Terapéutica antimicrobiana:

Se recomienda el uso de antibióticos de rápida acción y de aplicación diaria (ceftiofur), sin tiempo de retiro, debido a que el uso de antibióticos de larga acción induce una severa miositis en el sitio de aplicación y en casos de cojeras se requerirían altas dosis, lo que puede complicar el problema de movilidad del animal

Con tratamientos combinados de penicilinas de tipo G y estreptomycin se debe guardar los tiempos de retiro de la estreptomycin, como vimos anteriormente. Si la combinación es entre trimetoprim y sulfas, se requiere un tiempo de retiro de 48 a 60 horas.

Infecciones de Glándula mamaria (mastitis)

Como bien se sabe, cualquier disfunción de la glándula mamaria, incluidas las infecciones, cambia completamente la composición de la leche; por tanto, esta leche debe eliminarse. Todos los tratamientos para mastitis infecciosa tienen un tiempo de retiro, pues los antibióticos que no necesitan tiempo de retiro, no llegan en concentraciones suficientes a glándula mamaria.

Microorganismos:

Los estudios de prevalencia han reportado que las bacterias frecuentemente asociadas a mastitis infecciosa son: *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* (G +) y *Staphylococcus coagulasa negativo* (G +); otros menos comunes son el *Streptococcus dysgalactiae* (G +) y *Mycoplasma spp*. Patógenos gram negativos como *Escherichia coli* (G -), *Klebsiella* (G -) y *Enterobacter spp* (G -) también pueden causar este tipo de enfermedad.

Terapéutica antimicrobiana (para casos clínicos):

Administración intramamaria de antibióticos.

Si bien los fármacos para aplicación intramamaria tienen la ventaja de que se aplican directamente *in situ*, tienen en su contra el hecho de que el fármaco es rápidamente

eliminado con la leche, por tanto, se hace necesario administrarlo en forma repetida para mantener niveles terapéuticos efectivos.

Para tratamientos intramamarios los antibióticos más frecuentemente utilizados son aquellos contra bacterias Gram (+) como penicilina G, lincomicina, espiramicina, ampicilina (que cubre también algunos Gram negativos); y ahora se incluyen antibióticos específicos anti-*Staphylococcus aureus* (penicilinas antiestafilocócicas) como la cloxacilina. Adicionalmente, algunos de estos antibióticos se combinan con otros que cubran bacterias Gram negativas como la neomicina y la kanamicina. Cefalosporinas como la cefoperazona también pueden utilizarse. Todos los tratamientos con infusiones intramamarias, deben guardar tiempo de retiro de 2 días para las cefalosporinas, y hasta de 5 días para los aminoglucósidos.

Terapéutica antimicrobiana (para casos subclínicos)

Se recomienda tratar las mastitis subclínicas en el periodo seco con preparaciones intramamarias especialmente diseñadas (con vehículos especiales) para permanecer hasta por 9 semanas en la glándula mamaria. El tratamiento en este caso se recomienda bien por la presencia comprobada de mastitis subclínica o de forma profiláctica. El tratamiento debe realizarse al comenzar el periodo seco, esto es alrededor del séptimo mes de gestación y el tiempo de retiro es 5 días o más (dependiendo de la preparación) después del parto.

Administración intramuscular de antibióticos:

Es importante tener en cuenta que el uso de algunos antibióticos de larga acción no son la mejor elección para los casos de mastitis ya que, como se mencionó en el caso de las infecciones respiratorias, los antibióticos de larga acción proporcionan concentraciones muy bajas en plasma, por tanto serán aún más bajas en leche; sin embargo los residuos del antibiótico pueden permanecer por largos períodos en la secreción láctea.

Los antibióticos de elección para el tratamiento parenteral de una mastitis infecciosa son los que, como la penicilina G, actúan contra gérmenes Gram (+) como *Streptococcus agalactiae*, que es susceptible a bajas concentraciones del fármaco. Los tratamientos con penicilinas G sódicas o potásicas tienen tiempos de retiro de aproximadamente de 48 horas, mientras que las presentaciones de penicili-

na G procaínica tienen tiempos de retiro que van de 96 a 120 horas; además, se debe considerar que, en general, las penicilinas cristalinas (sódicas y potásicas) y las procaínicas, para animales, en Colombia, no vienen en formulaciones únicas. De utilizarse la mezcla, se debe guardar el tiempo de retiro del antibiótico que tenga el mayor tiempo de retiro.

Otros antibióticos como macrólidos (tilosina, eritromicina, espiramicina) y los relacionados como la lincomicina que cubren gérmenes Gram (+), y que llegan muy bien a glándula mamaria, alcanzando concentraciones mayores que en el plasma. Los tiempos de retiro no están completamente definidos, como se mencionó anteriormente, pero se recomienda entre 72 y 96 horas. De esta manera, esta podría ser una buena opción farmacéutica para el tratamiento de mastitis.

Fiebre de garrapatas

Microorganismos

Los microorganismos involucrados en la llamada fiebre de garrapatas son *Anaplasma sp* y *Babesia bigemina*, los cuales producen un síndrome febril, con pérdida de glóbulos rojos, de muy difícil diferenciación clínica, y en ocasiones en forma combinada, especialmente en regiones endémicas. Por esta razón los tratamientos generalmente se hacen con base en un diagnóstico presuntivo utilizando varios fármacos que eventualmente cubran las dos entidades.

Terapéutica antimicrobiana:

Para tratamiento de anaplasmosis, la elección es la oxitetraciclina de 50 mg, o la de 200 mg (L.A.); en ambos casos, debe guardarse tiempo de retiro de 2 y 10 días, respectivamente. En cuanto al tratamiento de la babesiosis bovina, es común usar diminazeno, que inhibe drásticamente el metabolismo energético del parásito. La ventaja de la utilización de esta diamidina es que no requiere tiempo de retiro. Como se dijo anteriormente, es habitual el uso de la mezcla de diacetato de diminazeno y oxitetraciclina para cubrir los dos tipos de agente; en estos casos, el tiempo de retiro es de 10 días.

Un fármaco de utilidad para el tratamiento de anaplasmosis y babesiosis es imidocarb, que se une al DNA del parásito provocando su desnaturalización e inhibiendo la multiplicación celular. La recomendación

general es que este fármaco no se utilice en vacas lecheras en producción dado que su vehículo lo hace de lenta y constante liberación. En caso de que se decida su uso, el tiempo de retiro es de al menos 5 días si se utiliza en dosis normales; si se está tratando también para anaplasma, lo que requiere una dosis doble, el período de retiro no se ha determinado, pero debería ser mayor.

Parasitosis

La medicación antiparasitaria se ha convertido en una acción necesaria en el manejo cotidiano de las explotaciones pecuarias.

Consideraremos los antiparasitarios más utilizados, según el tipo parásito a controlar, de acuerdo a la siguiente lista:

- Nematodos o gusanos redondos: (*Haemonchus sp*, *Mecistocirrus sp*, *Cooperia sp*, *Trichostrongylus*, *Trichuris sp*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Bunostomum*, *Dyctiocaulus* etc.)
- Céstodos o gusanos planos segmentados: (*Moniezia sp*)
- Trematodos o gusanos planos no segmentados: (*Fasciola sp*)
- Ectoparásitos (Arácnidos e insectos): (*Boophilus*, *Amblyoma*, *Stomoxys*, *Dermatobia*, etc.)

Antiparasitarios:

Tratamiento contra nemátodos:

En vacas productoras de leche se usa el Fenbendazol ya que es activo contra la mayoría de los nemátodos adultos y formas inmaduras presentes en los bovinos; una ventaja adicional es que no requiere tiempo de retiro cuando se utiliza en bovinos en producción láctea.

La Dietilcarbamazina que se utiliza principalmente para tratar bronquitis verminosa en bovinos (*Dyctiocaulus*), tiene un tiempo de retiro de 5 días, si se utiliza en ganado productor de leche. Febantel es otro nematodocida que se puede utilizar en bovinos pero en ganado productor de leche tiene un tiempo de retiro de 48 horas. El Albendazol tiene 72 horas de tiempo de retiro en ganado lechero.

En el caso de las sales de tartrato de morantel, la reco-

mendación del periodo de retirada es de 14 días en bovinos, excepto cuando se administra por vía oral en forma de bolos laminados de liberación sostenida, lo cual genera altas concentraciones en el tracto gastrointestinal (hasta por 100 días), pero no se le detecta ni en sangre ni en leche.

Otros productos como levamisol e avermectinas no son recomendados en vacas de producción de leche, por su prolongado tiempo de retiro, pero algunos lo utilizan en el período seco si bien su uso es controvertido. Sin embargo, existe una nueva molécula llamada eprinomectina, la cual no requiere tiempo de retiro en carne ni en vacas lecheras y presenta indicaciones similares a otras avermectinas. Esta molécula no rebasa el nivel máximo permitido en leche que es de 5 ng/ml cuando se aplica en preparado tópico percutáneo (pour-on), aunque en Nueva Zelanda se recomiendan hasta 14 días de retiro con las mismas especificaciones de aplicación.

Tratamiento de cestodos:

Como se mencionó anteriormente en vacas productoras de leche, es el Fenbendazol el anticestódico más utilizado ya que no requiere tiempo de retiro cuando se utiliza en bovinos en producción láctea.

Tratamiento de tremátodos:

Los fasciolicidas como el triclabendazol son medicamentos que, de utilizarse en bovinos en producción de leche, el tiempo de retiro es de 14 días; por esto se recomienda sólo en el periodo seco. El nitroxinil no se recomienda en ganado productor de leche por su muy larga permanencia en la leche (hasta 30-57 días).

Tratamiento de coccidias:

El único anticoccidial aprobado para su uso en vacas lecheras es el decoquinato, que no requiere tiempo de retiro. Definitivamente no se recomienda utilizar monensina ni lasalocida.

Tratamiento de ectoparásitos:

La mayoría de los productos que se utilizan para tratar ectoparásitos tienen principios activos que son potencialmente tóxicos para los animales y las personas, lo que hace que la responsabilidad de aplicar estos productos sea mucho mayor. Otros factores que agravan la situación es que cuando se utilizan los ectoparasiticidas, nor-

malmente, se aplican al 100% de la población de animales, lo que implica que respetar los tiempos de retiro se convierta en un problema económico mayor; adicionalmente, la residualidad de estos productos es una condición de su efectividad. Este punto es de la mayor trascendencia y de la menor notoriedad en la práctica veterinaria

Los productos derivados del piretro, que se utilizan para el control de garrapatas y moscas, tienen diferentes recomendaciones en cuanto a tiempos de retiro en leche; por ejemplo, para la cipermetrina se recomiendan 24 horas, mientras que para la flumetrina no es necesario guardar un tiempo de retiro.

El amitraz es otro de los productos más utilizados en bovinos para el control de las garrapatas, con recomendación de tiempo de retiro de 24 horas.

Los organofosforados son otro grupo de ectoparasiticidas (garrapatas y moscas) representado por un variado número de genéricos con diferentes recomendaciones en tiempos de retiro en leche, según la presentación y forma de aplicación; así, el coumaphos en presentación para baño no tiene tiempo de retiro, el clorfenvinfos en presentación para baño tiene un tiempo de retiro de 12 horas según recomendación de algunas casas farmacéuticas, el clorpirifos en presentación para baño 12 horas, el fenthion en presentación tópica requiere de 5 días de tiempo de retiro pero, para este último, según estudios locales se determinó un tiempo de retiro de 7 días. Dada las diferencias los tiempos de retiro de los genéricos del grupo de los organofosforados, se recomienda muy especialmente, consultar las instrucciones de los fabricantes.

Otros productos de acción prolongada como el fluazurón, además de ser costosos, tienen un tiempo de retiro tan prolongado (42 días) que su uso no es económicamente sostenible. El fipronil en presentación pour on para bovinos, no se recomienda para uso en ganado productor de leche.

3. Alteraciones relacionadas con la inflamación.

Existen dos grupos de antiinflamatorios: los AINES y los glucocorticoides. Los primeros, actúan bloqueando ciclooxigenasas que convierten el ácido araquidónico en prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos mediadores bioquímicos de la inflamación; los segundos actúan blo-

queando la liberación de ácido araquidónico inhibiendo, de esta manera, el ciclo completo de la inflamación.

AINES (antiinflamatorios no esteroideos):

Se utilizan en traumatismos, infecciones, inflamaciones y fiebre. Algunos estudios han demostrado que estos fármacos resultan útiles en conjunto con antimicrobianos cuando se realizan tratamientos para mastitis clínicas, contribuyendo con la elevación de la eficacia de recuperación y con el mejoramiento del porcentaje de recuperación sobre la producción láctea, lo cual repercute en la relación costo/beneficio de cualquier tratamiento. Los AINES más comunes son: Ketoprofeno (24 horas de tiempo de retiro), Flunixin Meglumine (48 horas de retiro), Piroxicam (48 horas), Dipirona (48 horas recomendación de los laboratorio farmacéuticos, pero en la literatura científica se encuentran recomendaciones de 7 días) y Fenilbutazona que no debe usarse en animales productores de leche por su largo periodo de retiro (15 días). Es importante señalar que el ketoprofeno se encuentra prohibido en Estados Unidos para tratar animales de abasto.

Glucocorticoides (antiinflamatorios esteroideos):

Son usados en procesos inflamatorios, metabólicos, infecciosos, toxémicos, anafilaxia y en toda clase de procesos de etiología mixta. No deben aplicarse después del primer tercio de gestación debido a que puede producir aborto, ni tampoco por tiempo prolongado ya que pueden existir múltiples efectos colaterales como inmunosupresión, retardo de la cicatrización etc.

Con los glucocorticoides (AIE) no se han establecido bien los tiempos de retiro de las diferentes moléculas utilizadas en la clínica, sin embargo, y como regla general, la persistencia a nivel tisular dependerá en gran parte de la sal de liberación que acompañe al AIE, de tal forma que las sales solubles como el succinato y el fosfato sódico liberan rápidamente el corticoide, con lo cual se elimina con rapidez del organismo (8-24 horas) luego de una dosis única, mientras que las sales insolubles como el acetato, el valerato, el acetónido y el dipropionato liberan lentamente el compuesto esteroide, lo que puede mantener concentraciones tisulares por 3-6 semanas.

Los AIES que se utilizan en clínica de animales de abasto suelen ser de gran potencia antiinflamatoria (betametasona, flumetasona, dexametasona y triamcinolona) y se asocian a sales de las dos clases mencionadas. Esto último ha dificultado bastante el esta-

blecimiento de los parámetros farmacocinéticos de eliminación láctea de estos compuestos en bovinos, sumándole el hecho de que se ha comprobado que estos medicamentos tienen una mayor afinidad por el tejido mamario en lactación, lo que podría aumentar su permanencia en la leche. Escasamente se sabe que los preparados de isofluopredona presentan un tiempo de retiro de 72 horas en leche, para otros corticoesteroides de uso rutinario como dexametasona y betametasona estos tiempos no se han determinado a cabalidad en leche. Sin embargo, se hacen las siguientes recomendaciones: para la Betametasona 72 horas de tiempo de retiro y para la Dexametasona, 24 horas; esto, siempre y cuando se utilicen sales de liberación rápida. La Flumetasona no se utiliza en presentaciones como único principio activo y no se han establecido los tiempos de retiro para vacas en producción láctea. Los preparados farmacéuticos que tienen combinaciones de flumetasona con antibióticos no se deben utilizar en vacas en producción de leche.

Tratamientos más comunes con hormonas en lechería especializada.

En cuanto a tratamientos con medicamentos hormonales, los cuales son muy comunes en ganado lechero, existe una gran variedad de ellos: GnRh (buserelina, gonadorelina), HCG, PMSG, PF2alfa (luprostiol, cloprostenol) y oxitocina. Ninguna de las anteriores tiene tiempo de retiro. Los implantes, a base de progestágenos (intravaginales ó subcutáneos), no requieren tiempo de retiro, mientras que los estrógenos guardan tiempo de retiro de 48 horas.

Tiempo de retiro de medicamentos de uso en ganadería de leche, por grupos de antibióticos

Betalactámicos: si bien las cefalosporinas y los diferentes grupos de penicilinas se consideran antibióticos principalmente hidrófilos, lo cual les confiere la particularidad de tener semividas relativamente bajas, en algunos casos el vehículo o la sal que los contiene puede aumentar este parámetro, y por ende incrementar los tiempos de retiro. En este sentido, penicilinas del grupo G como procaínica y benzatínica presentan tiempos de retiro de 7-14 días y de 20-30 días respectivamente, dependiendo de la técnica analítica usada para detectar los residuos en cada país. Por este motivo la FDA no recomienda el uso de esta combinación en ganado de leche en Estados

Unidos. Para las penicilinas resistentes a la β -lactamasa como oxacilina y cloxacilina, es suficiente un tiempo de retiro de 48 horas, igual que para la ampicilina, mientras que para la amoxicilina es de 96 horas. En el caso de las cefalosporinas se sabe que se distribuyen hasta la leche, pero cuando se utilizan las dosis recomendadas no se encuentran residuos, o son tan bajos que no rebasan los límites máximos permitidos para consumo humano. Sin embargo, es necesario señalar que aunque para el ceftiofur el tiempo de retiro es de cero días, para otras que también son de tercera generación como la cefotáxima, cefoperazona y la ceftriazona puede ser de 2-4 ordeño, lo cual no está definitivamente establecido. Para la cefquinoma (cuarta generación) se ha establecido un tiempo de retiro de 48 horas después del último tratamiento.

Las cefalosporinas constituyen un grupo de buen valor terapéutico frente a las mastitis, por vía intramamaria, pero no alcanza niveles suficientes en cuando se aplican por vía parenteral, debido a su alta hidrofiliidad y bajo volumen de distribución que le impiden llegar la mayoría de tejidos. Por esto se ha cuestionado bastante su uso en mastitis clínicas, tal como sucede con los aminoglucósidos. En contraste, se ha usado con buen éxito el ceftiofur por vía parenteral para el tratamiento de la metritis tóxica posparto y la cefoperazona para neumonías y otras infecciones graves de tracto respiratorio y para algunos casos de mastitis, por ser una de las pocas cefalosporinas que logra CIM en la glándula mamaria.

Aminoglucósidos: este grupo de antibióticos presenta una limitada distribución tisular, excepto en tejido renal y oído interno, en donde generan gran parte de sus efectos secundarios y adversos. Sin embargo, su uso en animales de abasto está prohibido en Canadá y Estados Unidos, a menos que sean vacas de descarte o becerros, ya que aún en aplicaciones intrauterinas, se pueden obtener residuos en leche que se encuentran por arriba de los límites máximos establecidos por el Codex Alimentarius. En la actualidad se considera que el tiempo de retiro puede llegar a ser hasta de 14-30 días en leche cuando se usan por vía parenteral. En el caso de ser utilizados por vía intramamaria se han determinado tiempos de retiro entre 4 y 13 ordeño para las principales moléculas como gentamicina y estreptomina, pero se ha sugerido que se realicen pruebas individuales, ya que la eliminación puede ser muy variable, con tiempos de eliminación hasta de 30 días. A lo anterior se suma el hecho de que se ha comprobado que estos antimicrobianos disminuyen su

eficacia, entre un 80-100%, en presencia de fluidos orgánicos como leche, pus, cationes, ambientes anaerobios y proteínas de exudados: todo esto limita demasiado el uso de estas fármacos en la mayoría de infecciones en vacas productoras de leche, excepto en aquellos casos en donde se combinan con penicilinas o cefalosporinas para el tratamiento de septicemias o de mastitis por vía intramamaria, aunque siguen teniendo tiempos de retiro en leche, muy prolongados.

Tetraciclinas: este grupo constituye uno de los grupos más utilizados en bovinos, especialmente para tratar pododermatitis, enteritis, neumonías bacterianas y anaplasmosis, entre otras enfermedades. En vacas productoras de leche se recomienda que el tratamiento para mastitis por *E. coli* y las metritis, sean realizados con oxitetraciclina por vía endovenosa lenta para lograr concentraciones terapéuticas en glándula mamaria y tracto urogenital; estas concentraciones no se alcanzan casi nunca por vía intramuscular. Existen preparados de acción intermedia (valores séricos cercanos a las 80 horas) y de acción prolongada (valores séricos cercanos a las 120 horas). En este sentido, el tiempo de retiro en leche debe ser de aproximadamente dos días para los de acción intermedia y de 3-7 días para los de acción prolongada debido a que los diferentes preparados no son bioequivalentes y pueden tener diferentes concentraciones, por lo tanto no presentan el mismo tiempo de retiro.

Sulfonamidas: A estos fármacos se les da un uso similar al de algunas tetraciclinas. En animales lactantes, las sulfas se excretan en la leche en concentraciones muy similares a las alcanzadas en sangre, aunque generalmente no se consideran terapéuticas para la mastitis. Los tiempos de retiro varían dependiendo del tipo de sulfá. Así, para la sulfametazina es de 96 horas, mientras que para la sulfadimetoxina y la combinación de sulfadiazina-trimetoprim es de 60 horas. Debido a su escasa distribución hacia el tejido mamario no presentan valores terapéuticos muy importantes para afecciones de la glándula mamaria, salvo en combinación con las diaminopirimidinas y en dosis muy altas (50 mg/kg) cada 12 horas por vía intravenosa. La única sulfonamida que no necesita tiempo de retiro es la sulfaguanidina, cuando se utiliza para tratar coccidiosis por vía oral, ya que no se absorbe a nivel intestinal.

Fenicoles: son antibióticos de amplio espectro que se utilizan en bovinos para infecciones bacterianas mixtas, neumonías, enteritis y ocasionalmente para mastitis. El más

utilizado actualmente es el florfenicol, tanto por vía parenteral como por vía intramamaria, sin aparentes diferencias en la respuesta terapéutica cuando se ha comparado con otros tratamientos alternos, con la desventaja de que aún no se han establecido los tiempos de retiro en la leche. Sumado a esto, la FDA lo ha prohibido para vacas lactantes, así como lo hizo con el cloranfenicol en 1990 debido al gran potencial mielotóxico que genera en humanos, ya que en concentraciones tan bajas como 1 ppm es capaz de producir anemia aplásica que puede llegar a ser fatal en las personas, pero no en animales.

Macrólidos y lincosamidas: estos dos grupos de antibióticos comparten algunas características fisicoquímicas; sin embargo, los macrólidos presentan una mayor difusión y permanencia en el tejido mamario y en la leche. Por lo anterior en algunos casos especiales, se les indica para tratar mastitis por grampositivos resistentes a otros antimicrobianos, siempre y cuando se respeten los tiempos de retiro. La eritromicina tiene un tiempo de retiro de 72 horas, sin embargo su uso en vacas lactantes está prohibido en Estados Unidos debido a la posibilidad de producir graves efectos colaterales en el ganado. Este macrólido no se utiliza con frecuencia en Colombia para vacas lecheras. Aunque se ha prohibido la tilosina inyectable en vacas productoras de leche y en becerros prerrumiantes, se ha utilizado para tratar mastitis por grampositivos ya que alcanza concentraciones lácteas mayores a las plasmáticas y se requiere de hasta cinco días de retiro cuando se hacen tratamientos estándares por tres a cinco días por vía IM.

Algunos estudios mencionan que la espiramicina es el macrólido que más persiste en los tejidos, con concentraciones detectables > a 2.5 ug/ml hasta por 120-144 horas posteriores a una sola dosis terapéutica vía IM, o de hasta 28 días en tejidos como el riñón, músculo e hígado en becerros tratados con una sola dosis. Esto es un limitante mayor para su uso en vacas lecheras: además no se tienen datos sobre la persistencia de residuos en leche. Lo mismo se aplica para la tilmicosina, un preparado de larga acción que persiste por periodos muy prolongados, por lo que no se le indica en vacas lactantes. Por su parte, la lincomicina presenta un tiempo de retiro de 7 días en leche, pese a que su concentración terapéutica se mantiene en el tejido mamario hasta por 96 horas.

Fluoroquinolonas: se considera que los antibióticos de este grupo de segunda y tercera generación, como la

ciprofloxacina y la enrofloxacin, tienen un amplio espectro y son bactericidas eficaces contra la mayoría de patógenos aislados en mastitis clínicas, por lo que se ha recomendado que se limiten sólo al tratamiento de las mastitis crónicas y multirresistentes, en especial aquellas relacionadas con la forma "L" de *Staphylococcus aureus*. Se detectan metabolitos en leche hasta por 3-4 días. La FDA prohibió el uso de enrofloxacin inyectable en animales de abasto, aunque algunos autores recomiendan usarla con estricta vigilancia y apoyados en lo posible en cultivos bacterianos y pruebas de sensibilidad, *in vitro*, que descarten otras alternativas antibióticas para el caso en cuestión, dada la probabilidad de resistencia cruzada con cepas de algunas bacterias patógenas en humanos. Para otras fluoroquinolonas no existen datos en vacas lecheras, o su uso está prohibido como en el caso de la difloxacin.

Derivados del ácido fosfónico: la fosfomicina inyectable es un antibiótico bactericida de amplio espectro y de última generación con buena penetración tisular usado contra enterobacterias y cocos grampositivos. En vacas lecheras se utiliza para tratar mastitis, y su tiempo de retiro en leche de cuatro ordeños.

Anexo

CAUSAS DE RESIDUOS EN LA LECHE

- Ordeño de vacas que han presentado aborto o con períodos secos muy cortos y que hayan sido tratadas con antibióticos de larga acción.
- Uso de medicamentos no aprobados.
- Carencia de registros de medicación.
- Sobredosificación de los medicamentos.
- Aplicación de los medicamentos sin recomendación del Médico Veterinario.
- Administración de los medicamentos por vías no recomendadas por los laboratorios fabricantes

PASOS A SEGUIR PARA EVITAR LA PRESENCIA DE RESIDUOS EN LECHE

1. Exigir al médico veterinario instrucciones claras y precisas sobre la leche, al administrar medicamentos en la finca.

2. Seguir al pie de la letra las instrucciones dadas por el médico veterinario y/o fabricante del producto, sobre el manejo de los medicamentos y de la leche.
3. Registrar en un lugar visible el nombre o número del animal tratado, el producto utilizado el último día de aplicación y el día en que se debe realizar el primer ordeño útil.
4. Identificar en forma segura y visible las vacas tratadas con medicamentos. Desconfíe de las cuentas de memoria.
5. Ordeñar por separado las vacas que estén en tratamiento, hasta que se cumpla el tiempo de retiro de la leche.
6. Implementar en la finca un programa de manejo integrado de enfermedades.
7. Evitar o disminuir el riesgo de tener residuos de medicamentos en la leche, manteniendo el hato sano, con buenas prácticas de manejo, de prevención de enfermedades y una adecuada nutrición.
8. Tener presente que una pequeña cantidad de leche con residuos químicos puede contaminar toda la leche de la finca.
9. Que la calidad de los derivados lácteos comienza con la calidad de la leche, y que no depende solamente del proceso industrial.
10. Desechar la leche extraída de vacas tratadas y que contenga residuos químicos o de medicamentos y en ningún caso emplearla en la alimentación humana o animal o para elaborar productos lácteos.
11. Además la composición o características organolépticas de la leche deben valorarse, hasta que esté en condiciones de ser consumida.

Nota final:

Es importante recalcar que todo lo dicho en este capítulo tiene validez para producción de leche. El tema en producción de carne es muy diferente dado que los tiempos de retiro son siempre iguales o mayores por la gran acumulación en, y más lenta liberación desde, el tejido muscular.

Literatura citada

- Booth, J.M y Harding F. 1986. Testing for antibiotic residues in milk. *Vet. Rec.*, 119: 565-569.
- Botana, L.M., Landoni M.F. y Jiménez T.M. 2002. *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Editorial McGraw-Hill. Madrid. Primera edición.
- Ministerio de la agricultura y desarrollo rural y Programa de Transferencia de Tecnología Agropecuaria (PRONATA). 2003. *Control de los residuos de medicamteos en la leche*. Corpoica.
- Radostis OM, Gay CC, Blood DC, Hichcliff KW. 2001. *Farmacología y terapéutica veterinaria. Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino*. McGraw-Hill. 9ª ed.
- Ramírez NF, Ruiz JD, López C. 2007. Concentración de Fention en leche en vacas en lactancia de las razas Holstein y BON x Holstein tratadas por la vía dérmica. En revisión para publicación.
- Ruiz JD, Ramírez NF, Arroyave O. 2001. Sensibilidad de las bacterias aisaldas de mastitis bovina a los antibióticos por el método de concentraciones inhibitorias mínimas 1999. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. Vol. 14: 2. 141-152.
- Ruiz JD, Zapata M, López C, Gutiérrez J. 2007. Florfenicol concentrations in milk of lactating cows treated by intramuscular and intramammary routes. En revisión para publicación.
- Schroeder H. 1999. *Fisiología reproductiva de la vaca*. Weisbach. Celsus.
- Sumano, L.S. 2003. *Farmacología clínica en bovinos*. Editorial Trillas, México D.F. Primera reimpresión.
- Sumano, L.S. y Camberos L.O. 2006. *Farmacología veterinaria*. Editorial McGraw-Hill. México D.F. Tercera edición.
- Walton, J.R. 1987. Antibiotic residues in milk. Personal viewpoint. *Br. Vet.J.*, 143: 485-486.
- Ziv, G., 1975. Pharmacokinetic concepts for systemic and intramammary treatment in lactating and dry cow. *Proc. Int. Dairy Feed.*, 85: 314-340.

Este libro se terminó de imprimir en el mes
de octubre de 2007 en Todográficas Ltda.
todograficas@une.net.co
Medellín, Colombia

La calidad y la cantidad de los nutrientes presentes en la leche permiten catalogar este producto como un alimento básico para la salud; justamente se piensa que la leche es "el alimento más cercano a la perfección que ha producido la naturaleza". Adriana C. Suaterna (pág. 25).

El precio promedio pagado a los productores de leche de la Unión Europea descendió a menos de US\$ 0.32 por kilo en Mayo de 2006 y continúa con la tendencia descendente, especialmente en Francia, según el Consejo de Desarrollo de Lácteos del Reino Unido. También, en Estados Unidos, el precio bajó de US\$ 0.33 por kilo en Mayo de 2005 a US\$ 0.26 en Mayo de 2006. El precio pagado al productor, en Colombia, hasta junio de 1998 fue el 66% del precio pagado por el consumidor; entre Junio de 1998 y junio de 1999 fue el 48.0 %; entre Junio de 1999 y Junio de 2002 fue de 50.0% y de allí hasta hoy, se paga el 46.0%. Antonio Ortega (pág. 11).

Para asesorar, correctamente, al sector primario de la producción de leche es necesario recurrir a múltiples fuentes del conocimiento: fisiopatología de la glándula mamaria, nutrición de la vaca lechera, bacteriología de la leche, entorno socio-económico de la producción, inocuidad de alimentos y normatividad. Éstos son tópicos poco frecuentes en la literatura nacional, y dispersos en la internacional. Víctor Cotrino (pág. 7).



ISBN: 978-958-97629-8-1



9 789589 762981