

## QUIMIOTERAPIA DE LA MASTITIS

Guillermo Sánchez López, M.V., M.Sc\*

### A. Principios Farmacológicos Básicos

En la mastitis como en cualquier otra infección es necesario aplicar principios farmacológicos básicos para que el tratamiento quimioterápico sea eficaz: (13).

1. Conocimiento correcto de los gérmenes causales de la infección.
2. Selección de un agente antimicrobiano efectivo.
3. Obtención y mantenimiento de una concentración efectiva del antimicrobiano en el sitio de infección.
4. Que la droga no produzca efectos colaterales dañinos al tejido afectado o al animal.
5. Utilizar tratamientos de sosten cuando sea necesario.

### B. Gérmenes Causales de la Mastitis y su Sensibilidad

Aunque hay una gran variedad de gérmenes que producen mastitis bovina, todo parece indicar que a nivel

nacional y mundial los gérmenes más comunes continúan siendo los siguientes en orden de prevalencia: (10).

- Streptococcus agalactiae
- Otros streptococos: Streptococcus uberis, streptococcus dysgalactie, streptococcus zooepidemicus.
- Sthaphylococcus aureus.
- Organismos coliformes: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, proteus spp, corynebacterium pyogenes, pseudomonas aeruginosa.
- Hongos y levaduras.

La sensibilidad de los anteriores microorganismos a los antibacterianos comunes pueden variar de un hato a otro y aun dentro de un mismo hato. Cuando se tratan mastitis crónicas o mastitis subclínicas, la práctica más aconsejable consiste en aislar e identificar los microorganismos responsables y determinar su sensibilidad microbiana antes del tratamiento. Sin embargo, en mastitis agudas o hiperagudas el tratamiento debe instituirse lo antes posible.

\* Profesor Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. Universidad Nacional de Colombia.

Tabla 1. Sensibilidad antimicrobiana IN-VITRO de los streptococos responsables de Mastitis (5)

% GERMENES SENSIBLES	AGENTE ANTIMICROBIANO
> 90	Penicilina
> 90	Carbenicilina
> 90	Cloranfenicol
> 90	Eritromicina
80 - 90	Cefalotina
80 - 90	Tetraciclina
80 - 90	Bacitracina
70-80	Lincomicina
70-80	Oxacilinas
Inefectivos	Neomicina
	Estreptomina
	Nitrofurazona

Desde 1964 se han venido reportando casos de mastitis producida por *s. aureus* resistentes a la penicilina. Diferentes estudios han concluido que la mastitis

por *s. aureus* es más difícil de tratar que la mastitis por streptococos. La mayoría de los estudios parecen demostrar la siguiente tendencia sobre resistencia bacteriana del *s. aureus* (10).

Tabla 2. Sensibilidad bacteriana del *s. aureus* a diferentes antimicrobianos (10)

ANTIBACTERIANO	% DE CULTIVOS RESISTENTES
Penicilina	51
Nitrofurazona	40
Estreptomina	12
Tetraciclina	12
Penicilina + Estreptomina	9
Neomicina	4
Novobiocina	4
Eritromicina (Tylosina)	2
Meticilina	0

Esta tendencia exhibida por el *s. aureus* indica que la mayoría de las cepas están presentando resistencia a la penicilina, nitrofurazona, estreptomina y tetraciclina, en este orden respectivamente. La combinación de penicilina estreptomina parece mejorar la actividad antimicrobiana de sus componentes en razón a su acción sinérgica como bien lo demostró Postle (8) en otros experimentos en donde recomienda utilizar esta combinación como un tratamiento standard frente a cepas de *s. aureus*. Las cefalosporinas y las penicilinas resistentes a la B-lactamasa como la oxacilina, la metacilina y la cloxacilina son antibióticos que en algunos países los están introduciendo en preparados antimastíticos, contra el *s. aureus* específicamente, pero los resultados in-vitro no han ofrecido la misma consistencia in-vitro (10) quizá por problemas de distribución en la glándula mamaria cuando se aplican localmente

debido al bloqueo producido por la inflamación en los casos de Mastitis por *s. aureus* (14).

En relación con los gérmenes Gram-negativos, algunos reportes indican que la frecuencia de mastitis ocasionada por *E. coli* parece haber aumentado en algunos hatos. Ocasionalmente pueden aparecer casos de mastitis por gérmenes Gram-negativos del tipo *Klebsiella*, *Proteus* y *Pseudomona*.

Generalmente la infección causada por *E. coli* es aguda o hiperaguda por lo cual el tratamiento debe instituirse inmediatamente con agentes antibacterianos efectivos por vía intramamaria y vía parenteral. McDonald (6) determinó la sensibilidad de 127 cepas de *E. coli* frente a 9 agentes antimicrobianos y los resultados se reportan en la tabla 3.

Tabla 3. Sensibilidad microbiana de 127 cepas de *E. coli* aisladas de mastitis bovina.

% GERMENES SENSIBLES	AGENTE ANTIMICROBIANO
Mayor de 90	Gentamicina
Mayor de 90	Polimixina
Mayor de 90	Nitrofurazona
Mayor de 90	Cloranfenicol
Mayor de 90	Sulfanamida—Trimetroprim
80 — 90	Carbenicilina
70 — 80	Estreptomina
50 — 60	Neomicina
50 — 60	Ampicilina
50	Tetraciclina

Como se puede apreciar, estos resultados sugieren que las drogas de mayor acción bacteriológica en mastitis coliforme, son la gentamicina, la polimixina, la nitrofurazona, el cloranfenicol, la combinación sulfonamida-trimetropim y la carbenicilina.

Para su correcta aplicación, los aspectos farmacocinéticos de estos antibacterianos se deben tener en cuenta como se explicará más adelante. Se consideran de inferior efectividad frente a esta infección los antibacterianos estreptomina, neomicina, ampicilina y tetraciclina. Cuando se estudió la sensibilidad de otros gérmenes Gram-Negativos se encontró un comportamiento similar: El cloranfenicol, la gentamicina y la polimixina fueron bastante efectivos a *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterobacter*; la carbenicilina, la nitrofurazona y la estreptomina fueron menos efectivos y todos los cultivos mostraron resistencia a la bacitracina, cloxacilina, eritromicina, lincomicina y penicilina.

En este caso se aconseja que el Veterinario seleccione la droga basado en uno o más de los siguientes criterios: (4).

1. El éxito de anteriores tratamientos en el área geográfica implicada.
2. El éxito de anteriores tratamientos en el mismo hato.
3. La naturaleza de las secreciones de la ubre y otros signos clínicos.
4. Reporte de sensibilidad microbiana en la literatura científica pertinente.

Los estudios de sensibilidad microbiana combinados con los resultados clínicos son criterios valiosos para seleccionar un agente antimicrobiano, sin embar-

go, hay que tener en cuenta que la sensibilidad de los microorganismos pueden cambiar con el tiempo, sobre todo si no se cumplen principios racionales en el manejo de los antibacterianos. Aunque no existe una completa correlación entre los estudios de sensibilidad y los resultados clínicos, los reportes de la literatura científica son útiles por lo menos para evitar el uso de medicamentos de reconocida ineffectividad frente a los microorganismos causales de mastitis.

Entre los estudios sobre la sensibilidad microbiana de la mastitis vale la pena anotar el de McDonald (5), realizado sobre 455 cultivos de *Streptococcus* enfrentados a varios agentes antimicrobianos (tabla 1). Como se puede apreciar más del 90o/o de los cultivos fueron sensibles a la penicilina y a la eritromicina, antibióticos usados en nuestro medio; entre el 80 y 90o/o de los cultivos fueron sensibles a las tetraciclinas, a la bacitracina y a la cefalotina, entre 70 y el 80o/o lo fueron a la Lincomicina y a las oxacilinas y finalmente se consideran como relativamente ineffectivas la nitrofurazona, la estreptomina y la polimixina. Estos resultados fueron similares a otros estudios realizados en países diferentes. (10).

#### C. Aspectos Farmacocinéticos prácticos en la quimioterapia de la mastitis

Puesto que la mastitis es ocasionada por diversos agentes microbianos y la manifestación clínica puede ir desde una reacción leve (mastitis subclínica) hasta una reacción intensa (mastitis agudas e hiperagudas) las formas de tratamiento que se pueden establecer son diversas.

1. Tratamiento intramamario

### a) Vacas en lactancia

El tratamiento intramamario se considera como la vía de elección para los casos de MASTITIS SUBCLINICA e incluso mastitis leve o moderada o sea aquellos casos en los cuales no hay una severa inflamación de la ubre o si ya se encuentra tejido fibroso en formación, o si finalmente la vaca muestra además de enfermedad sistémica (fiebre, depresión, anorexia) y se debe combinar el tratamiento local con el parenteral. El edema inflamatorio de la mastitis aguda e hiperaguda puede prevenir la difusión del antibiótico vía intramamaria hasta el sitio de infección y producir resultados clínicos negativos no obstante una comprobada sensibilidad del agente microbiano IN VITRO, al antimicrobiano administrado. Aunque la mastitis subclínica es producida en la gran mayoría de los casos por *Streptococcus agalactiae*, y en menor frecuencia por *Staphylococcus aureus*, generalmente esta forma de mastitis ofrece tiempo para el aislamiento y determinación de la sensibilidad microbiana del germen causal antes de la iniciación del tratamiento. Según Ziv (13) las propiedades farmacológicas que debe tener un preparado intramamario son las siguientes:

1. Irritación mínima de la ubre.
2. Una concentración mínima inhibitoria (MIC) baja.
3. Un grado de unión a las proteínas de la leche bajo.
4. Rápida liberación del vehículo.
5. Rápida eliminación de la leche.

Todavía se discute el tipo de excipiente o base en que se deben administrar los antibacterianos vía intramamaria. Se pro-

duce una mejor distribución del antibacteriano en la ubre cuando se administran preparados hidrosolubles que cuando se administran en base liposoluble. Además los preparados hidrosolubles se eliminan más rápidamente de la leche con lo cual el problema de residuos es menor.

• Teniendo en cuenta la etiología y patogenia de la mastitis subclínica se considera todavía como el mejor tratamiento las infusiones de penicilina G dentro de la ubre. Inexplicablemente no existe en nuestro medio un preparado intramamario a base de penicilina G pero en razón a la solubilidad de los preparados parenterales y su mínima irritación sobre la glándula mamaria las infusiones se pueden preparar a partir de estos preparados inyectables. Sería más aconsejable utilizar las combinaciones de penicilina-Estreptomicina para aprovechar su acción farmacológica sinérgica (8). Se sugiere para aprovechar su acción, una dosis de 100.000 u.i. de Penicilina G Procaínica y 0,5 g de estreptomicina por infusión. La mastitis subclínica generalmente exige apenas una infusión, en ocasiones se puede utilizar dos infusiones cada 24 horas.

Además de la penicilina G y teniendo en cuenta la sensibilidad de los microorganismos en el comercio se encuentran preparados de antibióticos para la infusión intramamaria a base de tetraciclina, neomicina, nitrofurazona, kanamicina y espiamicina.

No se recomiendan los frascos de multi-dosis para terapia intramamaria ya que este sistema encierra el riesgo de contaminación por hongos y levaduras (4).

### b. Terapia intramamaria de vacas en período seco

La terapia intramamaria de vacas en período seco tiene gran valor en un programa de control de mastitis para prevenir la ocurrencia de nuevas infecciones en la siguiente lactancia y para eliminar las infecciones crónicas generalmente producidas por *S. aureus*. Las secreciones de la ubre de las vacas en período seco contienen lactoferrinas las cuales parecen impedir el crecimiento de gérmenes Gram-Negativos y por eso las infecciones que pueden aparecer en el período seco generalmente se deben a gérmenes Gram-Positivos (10). Los antibacterianos que se utilizan en este caso deben administrarse en DOSIS ALTAS y en preparados de LIBERACION LENTA ya que en este período no importa la producción de residuos en la leche. Además, se deben aplicar antibióticos de ACCION BACTERICIDA para minimizar los casos de resistencia antibiótica cuando las concentraciones desciendan en la segunda parte del período seco.

Teniendo en cuenta los anteriores principios se pueden sugerir algunas formas de tratamiento intramamario para vacas en período seco y que además han sido el fruto de numerosos estudios:

- Penicilina G procaína 1'000.000 u.i + dihidroestreptomomicina 1 g.
- Penicilina G procaína 500.000 u.i. + Novobiocina 600 g\*.
- Cloxacilina benzatínica 500 mg. (No están disponibles en nuestro medio).

De otro lado se debe tener en cuenta la posible acción de algunos antibióticos sobre el feto. Las tetraciclinas pueden ocasionar problemas de descalcificación y

\* No están disponibles en nuestro medio.

si el preparado intramamario contiene un corticoide, la administración en el último trimestre de la gestación puede producir aborto.

## 2. Tratamiento parenteral

El tratamiento parenteral con agentes antimicrobianos está indicado en los casos de MASTITIS AGUDA o HIPERAGUDA las cuales generalmente se presentan en vacas en lactancia. La terapia intramamaria como se explicó antes puede conducir al fracaso terapéutico en estas formas de mastitis debido a la pobre distribución del medicamento hasta el sitio de infección, aun cuando el microorganismo haya demostrado ser sensible al antimicrobiano IN VITRO. El tratamiento sistémico, por lo tanto, se establece como una necesidad para estos casos de mastitis. Para que el tratamiento sistémico resulte efectivo el agente intrabacteriano debe alcanzar una concentración efectiva en el sitio de infección lo cual significa que debe ser capaz de atravesar la barrera sangre-leche. Generalmente la concentración de un antibiótico en la sangre correlaciona bien con la concentración que éste alcanza en los tejidos infectados vascularizados, pero en tejidos separados de la sangre por membranas fisiológicas o anatómicas como la ubre, las articulaciones, el cerebro, el ojo, la concentración que alcanza la droga en estos tejidos no es reflejo de la alcanzada en la sangre.

Los estudios sobre la penetración de agentes antimicrobianos desde la circulación sistémica hasta la leche indican que el epitelio de los alvéolos que separan el fluido extracelular de las células glandulares se comporta como una membrana lipopeida entre la sangre de pH 7,4 y la leche con un pH que oscila entre 6,5 y 6,8. Las drogas se pueden encontrar bajo

formas ionizadas o no-ionizadas y únicamente la fracción no ionizada, lípidosoluble, es capaz de atravesar dicha membrana biológica (2). Puesto que el grado de ionización de una droga depende de su pKa y del pH del medio donde se encuentra, se puede entender el por qué las drogas se difunden desde la sangre hasta la leche en una proporción que depende de sus propiedades físico-químicas y de las diferencias entre el pH de la sangre y la leche. El pH del plasma (7,4) es relativamente constante pero el pH de la leche es más variable. Cuando ocurre inflamación de la ubre el pH de la leche se aproxima al del plasma y este hecho puede cambiar el grado de ionización de muchas drogas ocasionando un profundo efecto sobre la distribución de las mismas en la sangre y la leche (11). Las relaciones de concentración teóricas (R x/y x: leche, y: plasma) de una droga en ambos lados de la membrana biológica se pueden calcular de acuerdo con las siguientes ecuaciones (2):

$$R_{x/y} = \frac{1 + 10^{(pH_x - pK_a)}}{1 + 10^{(pH_y - pK_a)}}$$

Y para una base:

$$R_{x/y} = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_x)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_y)}}$$

Estas relaciones se han demostrado experimentalmente. En la tabla 4 se puede apreciar que las drogas que son bases orgánicas débiles y lipofílicas se tienden a acumular en la leche en la forma ionizada después de su administración parenteral y en ocasiones alcanzando concentraciones más altas que en la sangre. Los ácidos orgánicos débiles, de otro lado, tienen acceso con dificultad a la leche y su concentración en ella es mucho menor que la de la sangre.

**TABLA 4. Paso de agentes quimioterápicos de la sangre a la leche en vacas normales.**

Droga	pKa	ph en leche	R leche/plasma	Referencia
<b>Acidos orgánicos</b>				
Penicilina G	2,7	6,8	0,13 - 0,26	Ziv (1973)
Ampicilina	2,8	6,8	0,24 - 0,30	Ziv (1973)
Sulfadimetoxina	6,0	6,8	0,23	Stowe (1963)
Sulfametazina	7,4	6,8	0,23	Rasmussen (1958)
<b>Bases orgánicas</b>				
Tilosina	7,1	6,8	3,5	Ziv & Zulman (1973)
Eritromicina	8,8	6,8	8,7	Rasmussen (1959)
Lincomicina	7,6	6,8	2,5	Ziv (1973)
Trimetoprim	7,6	6,8	2,9	Rasmussen (1970)

Las Figuras 1 y 2 muestran también esta relación para los dos tipos de drogas en casos de mastitis.

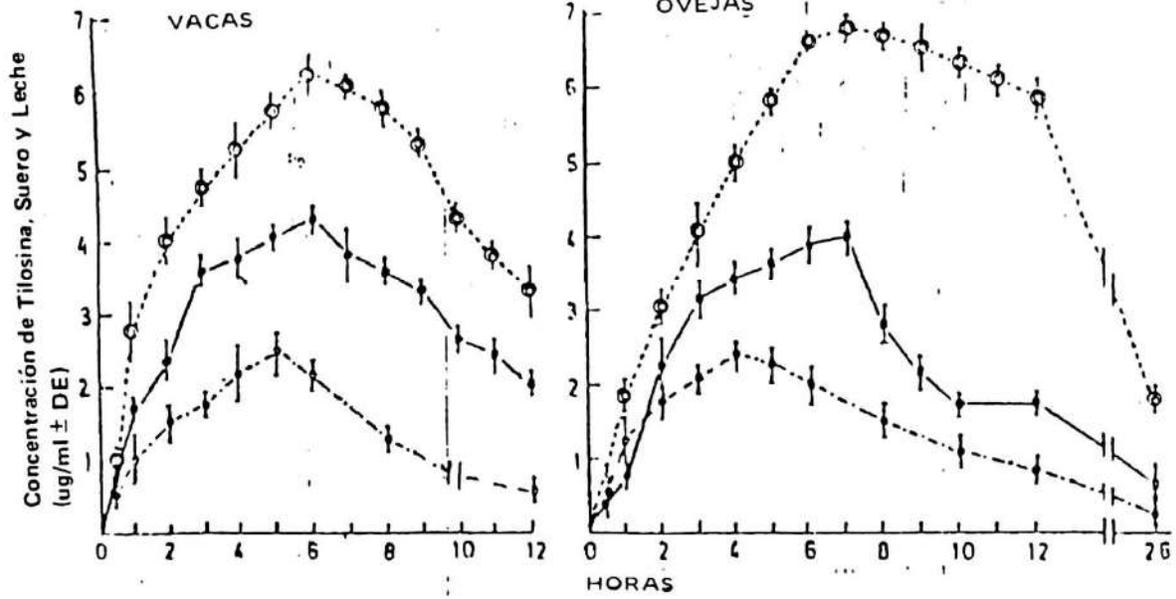


Figura 1.  
Concentración promedio de tilosina en el suero y la leche de 4 vacas y 3 ovejas. Después de una sola inyección IM de 20 mg/kg de Tilosina.

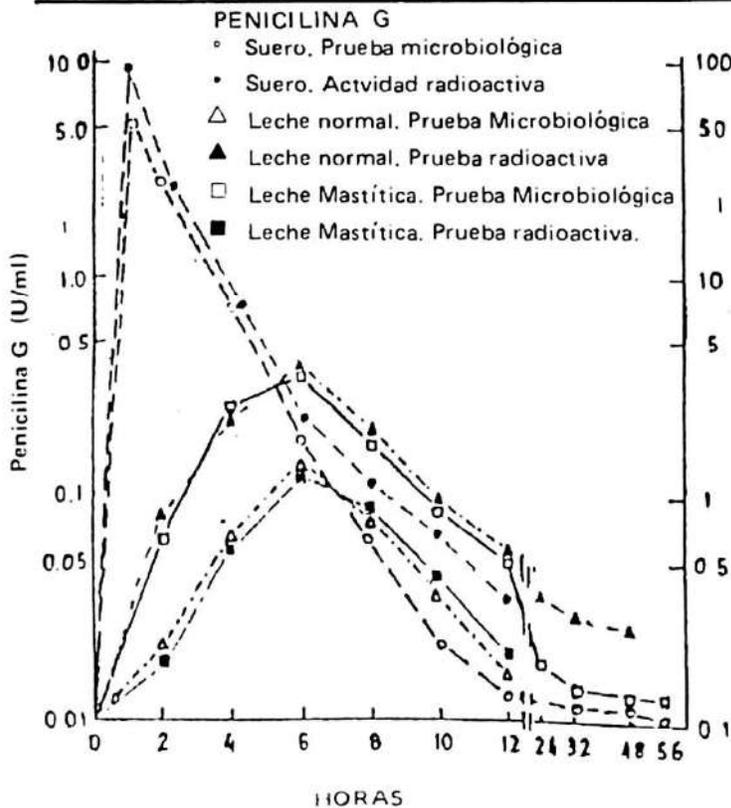


Figura 2.  
Concentración promedio de penicilina G en suero y leche de 2 ovejas con mastitis aguda en medio de la glándula. Los animales fueron inyectados IM con penicilina benzatínica 14<sub>G</sub> a razón de 20 mg/kg. Los valores fueron determinados microbiológicamente y por métodos radioactivos.

De la determinación experimental de las relaciones de concentración entre la leche y el plasma, las drogas antibacterianas se pueden clasificar por su potencia

para atravesar la membrana sangre-leche después de su administración como aparece en la Tabla 5.

**TABLA 5. Clasificación de drogas antibacterianas de acuerdo a su potencia para distribuirse en la leche después de su administración parentera (14).**

Buena distribución	Distribución limitada	Pobre distribución
Eritromicina	Penicilina G	Estreptomina
Tylosina	Ampicilina	Kanamicina
Espiramicina	Tetraciclina	Gentamicina
Lincomicina	Cefalosporinas	Espectinomicina
Sulfametazina	Rifamicina	
Trimetoprim		
Cloranfenicol		

Es evidente entonces, que las propiedades farmacocinéticas de los antibióticos juegan un papel importante en su selección para indicarlos correctamente en los casos de mastitis aguda o hiperaguda. Los antibióticos macrólidos (Tylosina, Eritromicina, Espiramicina) están en ventaja sobre los otros antibacterianos en el tratamiento parenteral de la mastitis. Sólo hay que tener en cuenta que por su espectro de acción, están indicados específicamente en casos de mastitis por gérmenes Gram-Positivos (Estreptococos y Estafilococos). La sulfametazina y la combinación sulfatrimetoprim han mostrado efectividad frente a casos de mastitis Gram-Negativos, pero es necesario administrarlos en altas dosis y vía intravenosa.

La elección de un agente antimicrobiano para terapia sistémica en casos de mastitis se debe basar, entonces, no solamente en la sensibilidad del microorganismo a la droga sino también en la concentración efectiva que dicho agente alcance en el sitio de infección a las dosis usuales.

La duración de la concentración mínima inhibitoria de algunos antibióticos en la leche mastítica después de las dosis recomendadas vía parenteral aparecen en la Tabla 6.

Finalmente, una nota de advertencia: En el tratamiento de mastitis ocasionada por coliformes en las cuales hay reacción general: fiebre, depresión, generalmente

responden bien a la administración intravenosa de sulfonamidas pero si estas vacas han sido tratadas por hipocalcemia 12 a 36 horas antes, se puede producir una

reacción violenta entre la sulfa y el Ca<sup>+</sup> y las vacas mueren instantáneamente (9). Una forma muy drástica de terminar con la mastitis, ¿no les parece?

**TABLA 6. Duración de la MIC en la leche mastítica después de su administración parenteral (12).**

Antibiótico	DOSIS	MIC en leche mastítica
Ampicilina	10 mg/kg	8
Eritromicina	10 mg/kg	24
Tylosina base 20%	10 mg/kg	24
Espiramicina base 10%	10 mg/kg	48
Lincomicina	10 mg/kg	30
Penicilina G procaína	6 x 10 <sup>6</sup> u.i./vaca	8
Oxitetraciclina I.V.	10 mg/kg	12
Sulfa-trimetoprim I.M.	48 mg/kg	12