

EFICACIA Y BIODISPONIBILIDAD DE DOS FORMAS FARMACEUTICAS A BASE DE ESPIRAMICINA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MASTITIS BOVINA EN EL PERIODO SECO*

Mc. Allister Tafur Garzón**
Guillermo Sánchez López***

RESUMEN

La mastitis bovina ocasiona pérdidas económicas cuantiosas en ganadería y representa un problema de salud pública para los consumidores. En los países donde se ha logrado reducir la incidencia de mastitis, especialmente la forma subclínica, se han utilizado infusiones intramamarias de sustancias antibacterianas en el período seco como medida complementaria. Hasta el momento no se ha implementado la vía sistémica con el mismo propósito. Con el fin de estudiar la biodisponibilidad intramuscular y el acceso a la glándula mamaria del antibiótico espiramicina al inicio del período seco, comparándola con dos infusiones intramamarias, una con espiramicina y otra con espiramicina + neomicina, se utilizaron 4 grupos de 5 vacas Holstein (incluido el grupo control) escogidas al azar de un número variable que ingresaban al período seco en la hacienda Casablanca (Madrid C/marca).

La valoración de los tratamientos consistió en el estudio farmacocinético en sangre y leche de los antibióticos, su eficacia en cuanto a su habilidad para eliminar las infecciones existentes y prevenir la aparición de nuevas infecciones en el postparto, así como para reducir el conteo celular. Los resultados obtenidos mostraron que la infusión de espiramicina + neomicina produjo los niveles más prolongados en las secreciones glandulares (aproximadamente 21 días) y la mayor eficacia en el tratamiento y control de infecciones. Los resultados indicaron también que la ad-

ministración sistémica de antibióticos, con propiedades similares a la espiramicina, puede ser una alternativa a las infusiones intramamarias en el período seco.

INTRODUCCION

Las pérdidas económicas debidas a la mastitis bovina, en la Sabana de Bogotá, fueron estimadas en el año de 1988 en 10 mil millones de pesos, en tanto que en E.U. ascendieron a 2 billones de dólares, Rodríguez (1988), Crist (1991).

Las pérdidas cuantiosas en la Sabana de Bogotá se deben a la alta incidencia que presenta la mastitis subclínica, Cotrino (1985). En los países en los cuales se ha podido controlar y disminuir la incidencia de mastitis subclínica a proporciones aceptables, la práctica de administrar sustancias antibacterianas en el período seco se ha convertido en una herramienta eficaz, Oliver (1987). Tradicionalmente la terapia de la vaca seca ha consistido en la infusión intramamaria de antibióticos mediante formulaciones o preparados de liberación lenta que mantienen concentraciones inhibitorias durante varias semanas del período seco. Sin embargo, la protección adecuada de la glándula mamaria por este método, implica el tratamiento de todos los cuartos glandulares, lo cual tiene repercusiones económicas.

La administración de un preparado parenteral en el período seco, con propiedades farmacocinéticas favorables para alcanzar concentraciones inhibitorias en

todos los cuartos de la glándula mamaria tendría ventajas sobre el tratamiento intramamario, no sólo de índole económica, sino profiláctica, ya que evitaría la posible introducción de nuevas infecciones a través del pezón por cánulas contaminadas, Ziv (1980).

Los antibióticos pertenecientes al grupo de los macrólidos, entre los cuales figura la espiramicina, han demostrado propiedades farmacocinéticas aceptables para el tratamiento de formas clínicas en el período de lactancia, Sanders (1992).

Este trabajo tiene como objetivo estudiar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de la espiramicina, vía intramuscular e intramamaria, en el tratamiento y prevención de la mastitis bovina en el período seco.

REVISIÓN DE LITERATURA

A. Objetivos de la terapia antimicrobiana en el período seco

La administración de antibacterianos en el período seco se ha convertido en una de las herramientas más eficaces para tratar y controlar la mastitis bovina por tres razones fundamentales, Woods (1977):

1. Sirve para tratar infecciones ya existentes, sobre todo, las producidas por *Staphylococcus aureus* cuya tasa de curación es muy baja durante la lactancia debido a la presencia de la leche que diluye el fármaco y a la localización intracelular de la bacteria, que dificulta su fácil acceso.

2. Proporciona niveles protectores de antibacteriano a la glándula mamaria en las primeras semanas del período seco cuando más susceptible se encuentra a la adquisición de nuevas infecciones que repercutirían en la siguiente lactancia.

3. La administración de sustancias antibacterianas en el período seco no produce residuos químicos en la leche.

B. Administración intramamaria

La administración intramamaria de medicamentos antibacterianos para tratar la mastitis se hizo muy popular porque cumplía con uno de los principios básicos de la quimioterapia: que las sustancias antibacterianas deben alcanzar concentraciones efectivas en el sitio de infección. El principio científico del tratamiento intramamario se ha basado en la presunción de que las sustancias antibacterianas deben alcanzar concentraciones en la leche que superen los valores MIC (Concentración Mínima Inhibitoria) para el patógeno respectivo. Sin embargo, este principio ha sido cuestionado, pues la mastitis no es un problema propiamente de la leche sino del tejido mamario, Soback (1990). Según esto, las sustancias antibacterianas podrían alcanzar concentraciones en la leche por encima de los valores MIC y no entrar en contacto con los gérmenes incertados en el tejido mamario.

C. Tratamiento parenteral

El tratamiento parenteral o sistémico de la mastitis bovina en el período seco, hasta donde se

* Trabajo de grado para Magister, Facultad de Ciencia
** MV, estudiante de postgrado, autor del trabajo.
*** MVZ, M Sc, Profesor Asociado U. Nal., Director

sabe, no ha sido implementado. No obstante, existen razones farmacocinéticas y farmacodinámicas que sustentan esta forma de tratamiento. Se requiere que el agente antimicrobiano alcance una concentración efectiva en el sitio de infección contra el agente patógeno. Esto significa, ante todo, que sea capaz de atravesar la membrana que separa la sangre de la leche. Se sabe que el tejido mamario es extremadamente bien vascularizado, luego los fármacos no tendrían mayores obstáculos para alcanzar concentraciones efectivas vía sanguínea.

Con todo, los estudios farmacocinéticos que explican el paso de agentes antimicrobianos desde la circulación sistémica hasta la leche, demuestran que el epitelio alveolar, que separa el fluido extracelular de las células glandulares, se comporta como una barrera entre la sangre, con pH 7.4, y la leche, con un pH que oscila entre 6.5 y 6.8. Ahora bien, las drogas de administración sistémica, al ponerse en contacto con fluidos biológicos con un determinado pH, como el plasma, tienden a ionizarse, de tal manera que una fracción estará ionizada y otra no ionizada. La forma no ionizada, lipídica soluble, sería la fracción con capacidad de atravesar la membrana sangre-leche.

Puesto que el grado de ionización de una droga depende de su pKa (coeficiente de ionización) y del pH del medio donde se pone en contacto, se entiende por qué las drogas se difunden desde la sangre a la leche en proporciones diferentes que están de acuerdo con sus propiedades físico-químicas (pKa) y de las diferencias de pH entre la sangre y la leche.

Es evidente entonces, que las propiedades farmacocinéticas de las sustancias antimicrobianas juegan un papel importante cuando se seleccionan para el tratamiento y el control de la mastitis bovina.

Los antibacterianos que se comportan como bases orgánicas débiles, en especial los pertenecientes al grupo de los macrólidos (tylosina, eritromicina, kitasamicina, espiramicina) tienen propiedades farmacocinéticas favorables. Sin embargo, hay que tener en cuenta que por su espectro de acción están indicados específicamente en casos de mastitis por

gérmenes Gram-positivos (streptococos, stafilococos).

METODOLOGIA

A. Animales y tratamientos experimentales

Se utilizaron 20 vacas pertenecientes a la raza Holstein de la hacienda Casablanca localizada en jurisdicción del municipio de Madrid (C/marca) las cuales fueron elegidas al azar de aquellas que en número variable ingresaban al período seco. Los animales fueron asignados al azar a los grupos experimentales como aparece en la Tabla 1.

GRUPO N	CUARTOS	TRATAMIENTO
1	5	20
2	5	20
3	5	20
4	5	20

Los tratamientos fueron aplicados al inicio del período seco, inmediatamente después del último ordeño. La infusión intramamaria correspondiente al tratamiento No. 1 fue necesario diseñarla en el departamento de Farmacia de la facultad de Ciencias debido a que no existe un preparado comercial disponible. El preparado comercial existente en el mercado contiene espiramicina y neomicina y se utilizó en el tratamiento No. 2. Para el tratamiento del grupo 3, inyección intramuscular (I.M.) de adipato de espiramicina, se utilizó un preparado comercial inyectable.

B. TOMA DE MUESTRAS

1. Estudio farmacocinético

A los animales del grupo 3 (Inyección de espiramicina), se les tomó muestras de sangre antes del tratamiento y 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 24, 48, 72, y 96 horas después, obtenidas mediante catéter intravenoso en la vena yugular. Paralelamente se obtuvieron muestras de leche de

2 cuartos glandulares elegidos aleatoriamente.

A los animales de los grupos 1 y 2 (infusiones intramamarias) se les tomó muestras de las secreciones glandulares a los 7, 14, 21, y 28 días post-tratamiento, teniendo en cuenta experimentos anteriores donde muestran que este tipo de infusiones mantienen concentraciones prolongadas.

Las determinaciones de las concentraciones de espiramicina en plasma y leche se llevó a cabo mediante valoración microbiológica empleando como microorganismo de prueba el *Micrococcus luteus* ATCC 9431 perteneciente

b. Recuento celular. Las muestras de leche fueron utilizadas también para determinar el recuento celular al inicio del período seco y 7 días postparto como parámetro adicional para medir el efecto de los tratamientos.

RESULTADOS Y DISCUSION

1. Resultados farmacocinéticos

Las concentraciones de espiramicina en plasma y leche después de la administración I.M. de 26000 u.i./Kg a las vacas al inicio del período seco se encuentran en la Tabla 2.

La espiramicina ha sido utilizada vía I.M. principalmente para tratar la mastitis subclínica y clínica en el período de lactancia ocasionada por gérmenes Gram-positivos (streptococos y stafilococos). Se considera que las concentraciones inhibitorias para estos gérmenes se encuentran entre 1.6 y 12.8 u.i./ml. Como se aprecia en la tabla 2 la administración intramuscular después de una hora produce en el plasma concentraciones de 7.98 u.i./ml que disminuyen progresivamente hasta que a las 48 horas ya no se detecta (N.D.) antibiótico en el plasma. Mientras tanto, las concentraciones en la leche van aumentando hasta que a las 9 horas alcanza su máxima concentración (14.41 u.i./ml) y podría, dependiendo de la sensibilidad del germen, mantener concentraciones efectivas hasta las 72 horas. Ziv (1974), encontró que la espiramicina a la dosis de 32000 UI/Kg, administrada a vacas en el período seco, produce trazas de antibiótico hasta los 6 días post tratamiento. Estos hallazgos confirman la facilidad que tiene la espiramicina para atravesar las membranas biológicas si encuentra condiciones favorables para su distribución. Debido a que es una base débil con pKa de 7.6, su ionización es escasa en el plasma por lo que la fracción no-ionizada disponible puede atravesar fácilmente la barrera plasma-leche.

Sin embargo, y como se aprecia en la Tabla 3, las concentraciones alcanzadas por las infusiones intramamarias en las secreciones de la glándula mamaria son superiores a la administración intramuscular y, además, se mantienen por un tiempo más prolongado. No se aprecian diferencias

al separio del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional. La medición de las concentraciones del antibiótico en plasma y leche se realizó a través del cálculo de los halos de inhibición obtenidos en cajas de agar sembradas con el inóculo de prueba y comparados con los halos de inhibición producidos por diluciones patrón del antibiótico, utilizando el mismo fluido (plasma o leche) donde se determinaron las concentraciones problema. Las muestras, tanto patrón como problema, se depositaron al azar con una micropipeta en perforaciones de 8 mm de diámetro practicadas en la capa de agar, Hewitt (1979).

2. Eficacia de los tratamientos

a. Análisis microbiológico. Se tomaron muestras de leche al inicio del período seco y 7 días postparto para aislar y clasificar los gérmenes bacterianos que estuvieran involucrados en la glándula mamaria al momento de los tratamientos según procedimientos estandarizados y conocidos, Hewitt (1979).

TABLA 2
CONCENTRACIONES DE ESPIRAMICINA (U.I./ML
EN PLASMA Y LECHE DESPUES DE LA ADMINISTRACION
I.M. DE 26000 U.I./KG

HORA	PLASMA	LECHE
1	7.98	1.35
2	4.67	1.91
3	3.43	3.71
4	2.55	6.05
5	2.13	8.57
6	1.85	9.48
7	1.58	11.53
8	1.39	13.58
9	1.20	14.41
10	1.09	12.82
11	0.91	11.01
24	0.85	7.43
48	0.81	5.06
72	N.D.	2.51
96	N.D.	1.03

riantes entre las 2 infusiones tramamarias administradas y los dos cumplen con otorgar a la ándula mamaria una protección antibiótica hasta por 20 días.

Eficacia de los tratamientos

a. Resultados microbiológicos. La Tabla 4 se resumen los resultados de cuartos infectados al cado, antes de los tratamientos 7 días postparto.

Los animales de los grupos experimentales presentaron diferentes proporción de cuartos con aislamientos de gérmenes patóge-

nos. Los gérmenes aislados pertenecían al grupo de los Gram-positivos especialmente stafilococos y streptococos. No se aislaron gérmenes Gram-negativos.

La infusión de espiramicina-neomicina presentó la tasa de curación más alta, todos los gérmenes aislados al secado fueron eliminados y no aparecieron tampoco nuevas infecciones a los 7 días postparto. Es probable que la mayor eficacia de este tratamiento se deba a la asociación con neomicina que potencializa su acción y a que el preparado exhibió

TABLA 5
RECUENTO CELULAR ANTES DE LOS TRATAMIENTOS
Y SIETE DIAS POSTPARTO

TRATAMIENTO	RECUENTO CELULAR PROMEDIO CEL./ML	
	AL SECADO	SIETE DIAS POSTPARTO
Control	2.191.042	2.847.464
Espiramicina (Infusión)	3.157.483	1.476.800
Espiramicina + neomicina (Infusión)	4.806.750	203.125
Espiramicina adipato (Inyección)	4.303.000	474.500

TABLA 3
CONCENTRACIONES DE ESPIRAMICINA (U.I./ML)
EN SECRECIONES GLANDULARES EN EL PERIODO SECO

DIA	INFUSION DE ESPIRAMICINA	INFUSION DE ESPIRAMICINA + NEOMICINA
7	20.23	22.91
14	5.57	6.31
21	1.95	2.87
28	1.20	1.28

los niveles de anti longados.

La inyección de 26000 u.i./Kg de adipato de espiramicina produjo un 86% de eficacia lo cual es bastante significativo si se le compara con el grupo control el cual presentó un número de cuartos adicionales infectados. Esta vía de administración no ha sido hasta el momento implementada

al secado, antes de los tratamientos, y 7 días postparto.

Como se aprecia en la anterior tabla, los animales presentaban recuentos celulares muy altos al momento del secado lo cual es reflejo de condiciones sanitarias deficientes de la glándula mamaria. Se considera que recuentos por encima de 500.000 células por ml son positivos a mastitis

TABLA 4
PROPORCION DE CUARTOS INFECTADOS AL SECADO
Y SIETE DIAS POSTPARTO EN LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

TRAT.	No. DE CUARTOS	% DE INFECT. ANTES	% DE INFECT. DESPUES	% CURACION
Control	20	40	55	0
Espiramicina	20	65	25	69
Espiramicina + neomicina	20	50	5	100
Espiramicina (inyección)	20	35	5	86

como sistema de protección de la glándula mamaria en el período seco y de acuerdo con estos resultados se constituye en una alternativa a las infusiones intramamarias. De otro lado, antibióticos del grupo macrólido, como la espiramicina, después de su administración sistémica, tienen facilidad para ingresar en el epitelio alveolar, en su tránsito hacia la leche, lo cual es esencial para la eliminación de stafilococos. Además, la vía intramuscular reduce la posibilidad de que se introduzcan nuevas infecciones a través de la cánula cuando se utiliza la vía intramamaria.

b. Resultados de recuento celular. En la Tabla 5 se muestran los resultados del recuento celular

subclínica. La infusión de espiramicina-neomicina produjo la reducción más sobresaliente de los recuentos celulares entre los tratamientos experimentales precisamente por su mejor actividad antimicrobiana.

En general, el efecto de los tratamientos sobre el recuento celular guarda relación con su actividad antimicrobiana y muestra también la posibilidad de tratar y controlar la mastitis subclínica vía sistémica al momento del secado.

CONCLUSIONES

1. La administración de espiramicina vía intramuscular al inicio del período seco produce niveles

antimicrobianos en la leche hasta 72 horas después, suficientes para tratar formas de mastitis que estén presentes en la glándula mamaria y para protegerla de nue-

vas infecciones en los tres primeros días que se consideran como críticos para la sanidad de la glándula.

2. La administración sistémica de sustancias antibacterianas con características físico-químicas y farmacológicas apropiadas puede constituirse en una alternativa a las

infusiones intramamarias para el control y tratamiento de la mastitis bovina al momento del secado.

BIBLIOGRAFIA

- COTRINO, B. V. Mastitis bovina: pautas para prevenir y controlar la mastitis a nivel de finca. Revista ANALAC. Bogotá. 57:33-80. Abril, 1985.
- CRIST, L. W.; HARMON, J. R. Controlling mastitis. The problem, its impact and future perspectives. In: biotechnology in the food industry. Alltech Technical Publication. Kentucky. pp. 266, 270, 273. 1981.
- HEWITT, W. 1977. Microbiological assay. Academic Press Inc. London. pp. 19, 57, 183.
- OLIVER, S. P. AND SMITH, K.L. Importance of the dry period in the control of intramamary infections by environmental pathogens. In: 26th Annual Meeting. National Mastitis Council. Orlando 1987. pp 81-92.
- RODRIGUEZ, G. La mastitis bovina y el potencial para su control en la Sabana de Bogotá Informe técnico No. 2. Proyecto Colombo Alemán ICA-GTZ. 1988. pp. 22, 71.
- SANDERS, P. Pharmacokinetics of spiramycin after intravenous, intramuscular and subcutaneous administration lactating cows. Journal Vet. Pharmacol. Therapy. 15: 13-61. 1992.
- SOBACK S, ZIV G. and WINKLER M. Sitemic dry cow therapy, a preliminary report. J. Dairy Sci. 73(3): 661. 1990.
- ZIV, G. Profil pharmacocinetique de la spiramycine chez les brevis et le vaches laitieres. Can. Med. Vet. 43: 371-390. 1974.
- ZIV, G. Drug selection and use in mastitis. Systemic versus local therapy. JAVMA. 176: 1109-1117. May 1980.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y DE ZOOTECNIA

BIOTERIO CENTRAL

GUIA DE SERVICIOS

Clínica externa, Radiología, Cirugía, Hospitalización, Vacunación.

Venta de biomodelos animales.

Áreas controladas (húmedad relativa, temperatura, recambio de aire) de aislamiento para biomodelos en investigación biomédica.

Asesorías-consultorías a entidades estatales y particulares.

Cursos de educación continuada.

Intercambios académicos científicos.

Centro de documentación.