



Tratamiento de mastitis con antibióticos de corto período de retiro.

No. 8 MAYO 2006

MVZ. Arturo René Flores Toro.
Asesor Técnico Línea Ganadera
Laboratorios Virbac México S.A. de C.V.

INTRODUCCIÓN

En la producción intensiva de ganado lechero, el problema que mayores pérdidas económicas produce es la mastitis, esta es una enfermedad, aunque algunos investigadores la definen como un síndrome de etiología multifactorial, en la que están involucrados factores de higiene, manejo, prevención y sanidad. La industria lechera ha tenido grandes avances en tecnología. Sin embargo, aún en las explotaciones con mayor tecnología e incluso en hatos donde se han logrado controlar patógenos contagiosos causantes de mastitis. Este problema se hace más complejo debido a que las bacterias involucradas han desarrollado resistencia contra algunos de los tratamientos y el uso de los antibióticos está sujeto a restricciones oficiales.

Son ampliamente conocidas las cualidades nutritivas de la leche y de los productos lácteos pero, desde su síntesis en la glándula mamaria hasta su llegada al consumidor, estas cualidades están sometidas a un gran número de riesgos que hacen peligrar la calidad original.



La contaminación de la leche con antibióticos ocasiona graves problemas en la salud pública y en los procesos tecnológicos.

Otro riesgo de los antibióticos presentes en la leche, es el desarrollo de microorganismos patógenos y la reducción en la síntesis de vitaminas en el hombre.

La industria lechera tiene como propósito el ofrecer al consumidor, un producto en óptimas condiciones de calidad, por lo tanto la leche que se destina al consumo humano debe estar libre de cualquier tipo de alteración, adulteración y contaminación. El desafío principal para quienes están involucrados en el sector lechero no solo es producir mayor cantidad de leche, sino de alta calidad.

Los residuos de medicamentos en leche, han creado polémica en cuanto a la legislación sanitaria de los alimentos, organismos internacionales como la FAO (Organismo de las Naciones Unidas para la Alimentación) y la OMS (Organización Mundial de la Salud), han establecido límites máximos de residuos de medicamentos presentes en la leche, con el fin de evitar que la leche contaminada en concentraciones mayores a los permitidos sea comercializada. La consecuencia de la presencia de residuos de antibióticos en la leche radica en 2 grandes problemas:

- 1.- En Salud pública de forma indirecta, a personas con hipersensibilidad a ciertos medicamentos (generalmente penicilinas), así como la inducción de fenómenos de resistencia bacteriana a los antibióticos por la ingestión de bajas dosis, que puede causar una alteración en la microflora intestinal del hombre.
- 2.- En la industrialización de leche en la elaboración de derivados lácteos fermentados como el yogurt y el queso, por inhibición de la capacidad de fermentación que provoca un producto de mala calidad.

A continuación se detallan algunos antibióticos usados en ganado lechero y sus periodos de restricción.

PERIODOS DE RETIRO ESTABLECIDOS POR LA FDA		
INGREDIENTE ACTIVO	NÚMERO DE ORDEÑOS	HORAS DE RESTRICCIÓN
AMPICILINA	4	48
DIHIDROESTREPTOMICINA	4	48
ERITROMICINA	6	72
FUROSEMIDA	4	48
PENICILINA G PROCAÍNICA	4	48
PENICILINA G PROCAÍNICA CON DIHIDROESTREPTOMICINA	4	48
SULFADIMETOXINA	5	60
CEFALOSPORINA	0	0

SUSTANCIA FARMACOLÓGICAMENTE ACTIVA	MRL (µg/kg)
Bencilpenicilina	
Ampicilina	4
Amoxicilina	
Cloxacilina	
Trimethoprim	50
Tylosin	
Sulfonamida	100
Tetraciclina	
Espiramicina	200
Eritromicina	40
Ceftiofur	500
Cefapirina	50
Neomicina	500
Espectinomicina	200
Estreptomina	
Dihidroestreptomina	200
Gentamicina	100

Cantidades máximas (MRL =maximum residue limit) de antiinfectivos permitidas en leche

La tendencia en el uso de antibióticos en vacas en producción debe dirigirse hacia el uso racional de medicamentos, al estricto control del período de retiro y a la prescripción obligada por parte del médico veterinario, con indicaciones claras y precisas. Además de esto, es necesario establecer un programa integral de control de mastitis adecuado a cada explotación lechera.



Terapia de la mastitis

El objetivo de la terapia contra la mastitis es curar rápidamente la enfermedad, evitar el daño a la glándula y evitar la diseminación de la infección así como permitir la venta de leche libre de residuos. Se debe respetar estrictamente el tiempo de retiro de la leche para cada antibiótico, los cuales deberán estimarse para cada presentación comercial.

Existen un sin número de productos utilizados para el tratamiento de la mastitis desde el enfoque clásico como la combinación de Penicilina-Estreptomicina hasta el uso de las Cefalosporinas.

CEFALOSPORINAS

Es un grupo de antibióticos, que tienen un anillo beta-lactámico, que derivan del hongo *Cephalosporium acremonium*. Las Cefalosporinas ofrecen mejor espectro de actividad que muchos otros fármacos, y han demostrado baja toxicidad y perfiles farmacocinéticos favorables.

Las Cefalosporinas se clasifican por generaciones, es decir por la época en que salieron al mercado. De esta manera tenemos:

1ª Generación	2ª Generación	3ª Generación	4ª Generación
Cefalexina Cefacetril Cefazolina Cefalotina Cefapirina Cefradina Cefalodirina	Cefprozil Cefamandol Cefonicid Cefotetán Cefoxitina Cefuroxima Cefmetazol Ceforanida	Cefpodoxima Cefoperazona Cefotaxima Ceftazidima Ceftizoxima Ceftriaxona Cefsulodina Cefmenoxima Cefquinoma	Ceftiofur Cefepima

Las Cefalosporinas de 1ª generación son resistentes a las penicilinasas de estafilococos, por lo tanto tienen buena actividad contra bacterias Gram positivas y moderada actividad contra Gram negativas. Conforme las generaciones de Cefalosporinas han evolucionado, la actividad contra bacterias Gram negativas se incrementa, así mismo se reduce su concentración mínima inhibitoria (MIC), de tal forma que las Cefalosporinas de 4ª generación tienen un amplio espectro de acción, comparadas con las de 3ª generación.

Las Cefalosporinas actúan de igual forma que las penicilinas. Inhiben el proceso de transpeptidación, último paso de la síntesis de peptidoglicanos, los cuales forman parte de la estructura de la pared bacteriana que le proporcionan dureza y rigidez. Las Cefalosporinas provocan la síntesis de una pared defectuosa y osmóticamente inestable.

CEFALEXINA

La Cefalexina tiene características que la hacen el antibiótico ideal para el tratamiento de la mastitis. A continuación se detallan algunas de ellas.

Rapidez:

Alcanza niveles terapéuticos antes de 2 horas. Las Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación requieren ser reducidas a radicales Desfuoyl, derivados farmacológicamente activos. La Cefalexina no requiere ser biotransformada para ejercer su efecto terapéutico.

La Cefalexina tiene una tasa baja de fijación a las proteínas plasmáticas, esto le permite fracciones libres del 90% que serán las responsables del efecto terapéutico.

Efecto:

La Cefalexina actúa contra bacterias Gram positivas y algunas Gram negativas. Es efectiva aún en presencia de bacterias productoras de betalactamasa, específicamente contra bacterias causantes de mastitis y otros problemas clínicos en bovinos y cerdos.



Dentro de las bacterias causantes de mastitis tenemos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, *Escherichia coli* y *Arcanobacterium pyogenes* (antes *Corynebacterium pyogenes*).

Bacterias causantes de otros problemas tenemos: *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurellas spp*, *Histophilus somni* (antes *Haemophilus somnus*) y *Fusobacterium necrophorum*.

Su efecto bacteriolítico y bactericida y su gran poder de penetración, reducen el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana.

Selectivo:

La Cefalexina (Rilexine 150®) es una suspensión para el tratamiento de mastitis contagiosa causada por estafilococos y estreptococos, en especial aquellos que han desarrollado resistencia a las penicilinas.

Los antibióticos tienden a difundirse en mayor concentración hacia los tejidos dañados e inflamados. En el tejido sano, la barrera que cruzan los elementos nutritivos de la sangre a la ubre son: Endotelio vascular, submucosa (tejido conectivo), parénquima mamario (tejido conectivo) y en el epitelio glandular. Existe cierto grado de permeabilidad selectiva en el endotelio vascular y el epitelio glandular, existe paso a través de espacios intracelulares, permitiendo el paso de algunos elementos de bajo peso molecular, necesarios para la síntesis de leche.

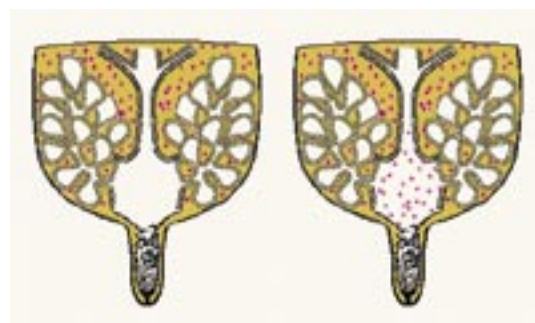
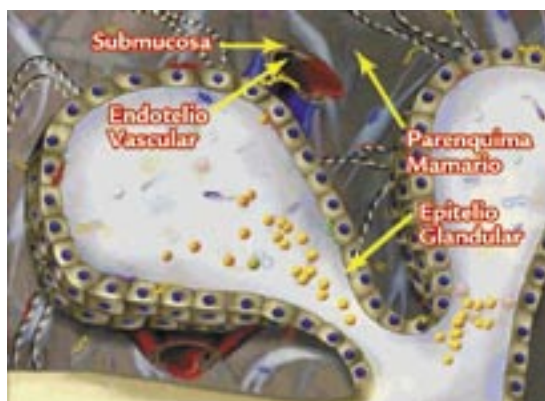
Cuando el tejido está sano, no se da el paso de compuestos complejos como la Cefalexina monohidrato, sin embargo durante los estados de mastitis, la inflamación provoca un aumento de la irrigación al sitio inflamado, lo que incrementa la presión hidrostática, aumentando así la permeabilidad normal del endotelio vascular y del epitelio glandular, lo que permite la salida de compuestos que normalmente no cruzarían esta barrera.

El proceso inflamatorio también implica daño en el epitelio vascular y soluciones de continuidad, además de que aumentan los espacios intercelulares, por tal razón compuestos de alto peso molecular como la Cefalexina monohidrato, pasan de la luz del capilar, hasta la luz del acini glandular.

Otra razón más compleja de este proceso, implica la relación electrostática existente entre el tejido enfermo y la carga eléctrica de la Cefalexina, en la cual existe una atracción eléctrica del tejido enfermo hacia la Cefalexina, dado que tienen cargas eléctricas opuestas y que cuando el tejido está sano, la repele porque ambos tienen el mismo tipo de carga eléctrica. Esto explica que la Cefalexina monohidrato no sea eliminada por los cuartos sanos.

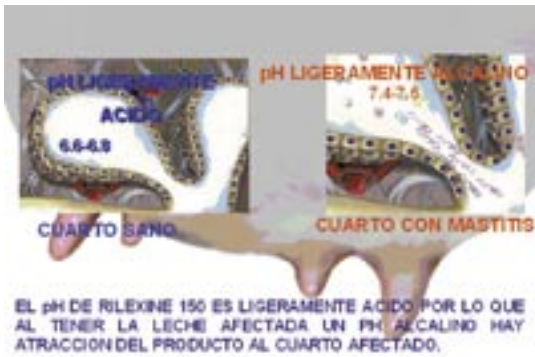
El pH local del tejido dañado en una mastitis se vuelve ligeramente alcalino, esto también favorece el paso de la Cefalexina, cuyo pH es ligeramente ácido por lo que es atraído. Cuando el tejido está sano no existe ninguna alteración de pH y por lo tanto no existe efecto de atracción.

La Cefalexina tiene una fracción no ionizada de casi el 65%, esto facilita su penetración a través de la membrana celular y su difusión al interior de las bacterias,



Paso de la Cefalexina a la glándula inflamada.





a través de abscesos y de células fagocitarias, en donde sobreviven bacterias como los estafilococos.

CEFTIOFUR

Otra alternativa antibiótica que tiene un período de restricción en leche muy corto o bien cero horas de retiro según sea al caso es el Ceftiofur, el cual está indicado para los casos de mastitis ambiental aunque, igual que la Cefalexina, tiene buenos resultados en casos de mastitis contagiosa y el mismo período de retiro.

El Ceftiofur es una Cefalosporina de 4ª generación que tiene las siguientes ventajas:

Es un antibiótico bactericida, de amplio espectro, muy seguro y altamente efectivo, aún en presencia de beta-lactamasas.

Una vez aplicado el Ceftiofur se distribuye en todo el organismo, preferentemente en tejidos inflamados, tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, que es reversible y que le confiere un reservorio natural del principio activo. El Ceftiofur se metaboliza en el hígado dentro de las primeras 12 horas y su principal metabolito es el Desfuroyl-ceftiofur, que conserva más del 90% del poder antibacteriano de la molécula original. Esto permite que la dosis aplicada del principio activo, mantenga niveles terapéuticos durante 24 horas, lo que es suficiente para una terapia adecuada.



Existen dos tipos de sales el Ceftiofur sódico y el Ceftiofur clorhidrato, el Ceftiofur sódico es inestable y se dificulta su manejo en bajas dosis. El Ceftiofur clorhidrato (Citius 5%®) presenta una estabilidad mayor (mayor resistencia al calor y a la luz), y no requiere almacenarse en refrigeración.

Una característica especial del Citius 5%® es el tamaño de la partícula (micronizado), que es de 4 a 6 veces más pequeña que productos similares, esto trae como consecuencia mayor absorción, biodisponibilidad inmediata y mejor distribución, aunado a eso este producto cuenta con otras características especiales como su esterilización baja radiación gamma y un excipiente especial (sistema micelar), que le dan una gran seguridad, mejor homogeneidad y estabilidad más amplia (hasta por 60 días una vez abierto el envase).

Período de retiro:

Los residuos en leche de la Cefalosporinas, están por debajo de los niveles establecidos como seguros por la FDA, pero el período de retiro depende del caso clínico y de las políticas de restricción de antibióticos en leche. A continuación establecemos el período de retiro general para la Cefalexina (Rilexine 150®) y para el Ceftiofur (Citius 5%®).

Bajo las normas establecidas por la FDA

- 0 (Cero) días de retiro, cuando se usa en problemas que no involucran a la ubre.
- 2 (Dos) ordeños de retiro cuando se usa en infecciones de la ubre.

Bajo las normas “Cero residuos de antibióticos”

- 2 (Dos) ordeños de retiro para la leche procedente de los cuartos sanos.
- 4 (Cuatro) ordeños de retiro para la leche procedente de los cuartos enfermos.



Teniendo en cuenta las características de Rilexine 150® y Citius 5%® se puede afirmar que estos antibióticos resultan una excelente alternativa para el tratamiento de la mastitis con un período de retiro mínimo, que se refleja en menores pérdidas por leche separada en comparación con otros productos.

OBRAS CONSULTADAS

1.-Acometiendo J.E., D.P. Wensen, Residuos antibióticos de prevención en leche. NC State University, College of Agriculture & Life Sciences, 2005.

2.-Pacheco G.C., Ramírez A.A., "Residuos de antibióticos en leche, perspectivas y realidades", Revista Agro cultura, pag 30.

3.-Wolter W., Castañeda H., Kloppert B., Zschöck., Mastitis bovina, Prevención, diagnóstico y tratamiento. Universidad de Guadalajara. Editorial Universitaria, 2004.

4.-Sumano L.H., Ocampo C.L., Farmacología Veterinaria, McGraw-Hill, 2ª edición, 1997.

5.-González G.G., Contaminación de la leche por antibióticos (Obra Inédita), 2004.



Citius 5%®

Reg. S.A.G.A.R.P.A. Q-042-302

INYECTABLE

Antibiótico de amplio espectro en suspensión.

Fórmula:

Cada 1 ml contiene:

Ceftiofur clorhidrato 50 mg

Vehículo c.b.p. 1 ml

Descripción:

Es una suspensión antibiótica elaborada a base Ceftiofur clorhidrato, cefalosporina de nueva generación, de amplio espectro, activa contra bacterias gram positivas, gram negativas e incluso contra bacterias productoras de betalactamasa, con efecto bactericida y que actúa por inhibición de la síntesis de la pared celular.

Citius 5%®, está formulado con Ceftiofur micronizado y se caracteriza por tener una partícula muy pequeña. Esto facilita la rápida difusión del antibiótico en el organismo tras su aplicación parenteral, dado que alcanza niveles séricos antes de 15 minutos, lo que permite una biodisponibilidad inmediata.

Citius 5%®, se esteriliza bajo radiación gamma para eliminar cualquier tipo de contaminante biológico y ofrecer así un producto seguro.

Citius 5%®, tiene un excipiente exclusivo caracterizado por un sistema micelar que le da homogeneidad al principio activo, y estabilidad garantizada durante 60 días después de abrir el frasco.

Citius 5%®, es un producto con bajo grado de viscosidad que se homogeniza fácilmente mediante una ligera agitación. Esto facilita su manejo y la aplicación del producto.

Citius 5%®, es un producto versátil que puede usarse en cerdos, ganado lechero y bovinos de engorda.

Indicaciones:

Para el tratamiento de enfermedades respiratorias causadas por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* en cerdos y *Mannheimia haemolytica* (*Pasteurella haemolytica*) y *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) en bovinos.

Para el tratamiento de mastitis y endometritis en ganado lechero y en el tratamiento de pododermatitis causado por *Fusobacterium necrophorum* asociado a *Bacteroides melanogenicus*.

Para el tratamiento de trastornos nerviosos causados por *Streptococcus suis* tipo 2 en cerdos y como auxiliar en el tratamiento del Síndrome Diarréico Neonatal asociado con *Escherichia coli* y *Salmonella spp.*

Dosis:

Cerdos: Aplicar 1-3 ml por cada 50 kg de peso cada 24 horas durante 3-5 días.

Bovinos: Aplicar 1-3 ml por cada 50 kg de peso cada 24 horas durante 3-5 días.

Vía de Administración:

Intramuscular o subcutánea.

Advertencias:

Una vez abierto, el producto se conserva en estado óptimo durante 2 meses.

Tiempo de retiro: 0 días para leche, bajo las normas establecidas por la FDA, cuando se use en problemas que no involucran a la ubre, 2 ordeños para cuartos enfermos.

Cuando la leche sea industrializada bajo la norma "Cero" residuos de antibióticos:

-Retirar la leche de los cuartos sanos durante 2 ordeños.

-Retirar la leche de los cuartos enfermos durante 4 ordeños.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Consérvese en un lugar fresco, seco y protegido de la luz directa del sol.

Si requiere mayor información consulte al Departamento Técnico.

CONSULTE AL MEDICO VETERINARIO.





Rilexine® 150

Reg. S.A.G.A.R.P.A. Q-0042-271

INYECTABLE

Antibiótico de amplio espectro.

Fórmula:

Cada 1 ml contiene:

Cefalexina (monohidrato) 150 mg

Vehículo c.b.p. 1 ml

Descripción:

Es un antibiótico a base de Cefalexina monohidrato en suspensión, que actúa contra bacterias gram positivas y algunas gram negativas. Tiene efecto bactericida y actúa por inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana.

La Cefalexina es resistente al efecto de la betalactamasa, enzima producida por algunas bacterias gram positivas, que inactivan a las penicilinas.

Posee una excelente difusión en los tejidos, la concentración media tisular es superior a la concentración media plasmática.

La Cefalexina, se elimina en forma activa por vía urinaria, por lo que puede utilizarse para infecciones renales.

La Cefalexina es el antibiótico de elección, para tratamientos prolongados.

Rilexine® 150, es un antibiótico selectivo, que se elimina por glándula mamaria cuando está inflamada.

Cuando la ubre está sana, la Cefalexina se elimina por leche a niveles inferiores a los establecidos por la FDA. Esto permite su uso, con cero días de restricción en leche, cuando se use en problemas infecciosos que no involucran a la ubre.

Indicaciones:

Para el tratamiento de mastitis, neumonía, infecciones, genitourinarias, gastrointestinales, de piel y otros procesos infecciosos causados por microorganismos sensibles a la Cefalexina en bovinos, ovinos, caprinos, porcinos y perros.

Dosis:

Bovinos: 1 ml por cada 15 - 20 kg cada 24 horas durante 3 días.

Porcinos, ovinos, caprinos y perros: 1 ml por cada 15 kg cada 12-24 horas durante 3-5 días.

Vía de Administración:

Intramuscular.

Advertencias:

No existe período de retiro para la leche, de acuerdo con las normas establecidas por la FDA, cuando se use en problemas que no involucran a la ubre. Dar 2 ordeños de retiro cuando se utilice para cuartos enfermos.

Cuando la leche sea industrializada bajo la norma "Cero" residuos de antibióticos:

-Retirar la leche de los cuartos sanos durante 2 ordeños.

-Retirar la leche de los cuartos enfermos durante 4 ordeños.

No utilice este producto, 4 días antes del sacrificio de los animales destinados para consumo humano.

En caso de sedimentación agítese ligeramente antes de su aplicación.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Consérvese en un lugar fresco, seco y protegido de la luz directa del sol.

Si requiere mayor información consulte al Departamento Técnico.

CONSULTE AL MEDICO VETERINARIO.



VIRBAC MÉXICO, S.A. DE C.V.

Lote 30, Manzana 1 Parque Industrial Guadalajara C.P. 45690 El Salto, Jalisco.

Marca la línea virbac 01 800 024 75 75 Tel. (33) 50 00 25 50.

e-mail: clientes@virbac.com.mx www.virbac.com.mx