



Boehringer  
Ingelheim

**Especialistas en producción  
de leche de calidad**

**Mamyzin® P**  
MONOGRAFIA TECNICA



# Mamyzin® P

## Introducción

*Staph. aureus*, *Strep. uberis*, *Strep. agalactiae* y *Strep. dysgalactiae* son los patógenos más frecuentemente aislados en casos clínicos y subclínicos de mastitis. De estos, *Strep. uberis* es uno de los patógenos más comúnmente identificados en centros de diagnóstico en Reino Unido. La penicilina es aún extensamente considerada como la primera opción para los tratamientos de las infecciones. *Strep. uberis* da lugar a infecciones clínicas y subclínicas en vacas lactantes donde se presentan con alto conteo de células y baja calidad de leche. También puede causar mastitis subclínicas en vacas secas y vaquillonas antes del parto.

**Mamizyn® P** contiene penetamato yodhidrato, una prodroga de penicilina G, la cual se acumula en altos niveles tanto en leche mastítica como en leche normal debido a su perfil farmacocinético único.

**Mamizyn® P** es apto para el tratamiento de mastitis causada por patógenos sensitivos a la Penicilina.

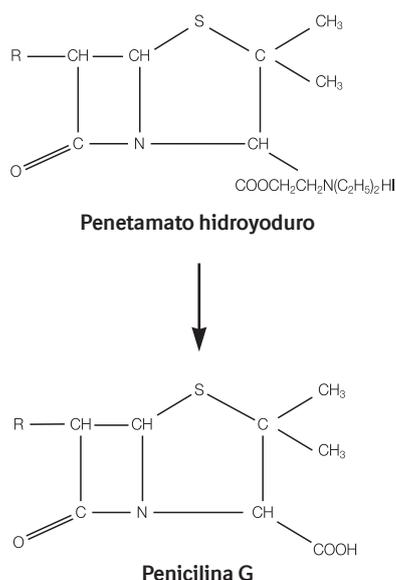
## Farmacocinética

### Farmacocinética en sangre

Penetamato yodhidrato es un dietilaminoetil ester de penicilina. A diferencia de las sales de penicilina, no se puede ionizar y existe en un estado neutral. Es débilmente soluble en agua (1% a 20°C) y se presenta en forma de suspensión acuosa en el medio ambiente.

Después de la aplicación intramuscular, **Mamyzin** se absorbe rápidamente en el sitio de inyección y entra en la sangre; el penetamato es disociado parcialmente por la hidrólisis en penicilina G y dietilaminoetanol (fig 1). En la sangre pH (7,2) se establece el equilibrio donde 91,8% de la droga activa está presente en su forma hidrolizada (penicilina G) y el resto persiste como penetamato. Como el penetamato deja la circulación debido a su neutralidad, propiedad lipofílica y su alta afinidad con la leche, este equilibrio es mantenido por la re-asociación de penicilina G y dietilaminoetanol antes de su excreción completa.

Figura 1



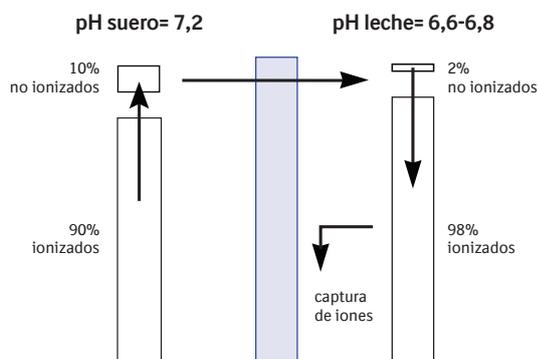
Los niveles séricos máximos (medido como disociado penicilina G) se alcanzan rápidamente, 3,76 horas después de la inyección<sup>4</sup>.

## Farmacocinética en leche

Después de la administración de **Mamyzin®**, el penetamato sin disociar circula en la sangre (pH 7.2) en la forma no-ionizada. El paso a través de la barrera sangre-leche es fácil debido al gradiente de pH presente entre la leche (pH 6.6-6.8) y plasma (pH 7.2) y su estado básico débil (pKa 8.4). Esto es facilitado aún más por la alta propiedad lipofílica que facilita el pasaje a través de la barrera lipo-proteínica sangre-leche.

El Penetamato empieza la disociación mientras pasa a través de la barrera sangre-leche y continúa durante la difusión de la droga a través de la ubre, liberando altas cantidades de penicilina G. La penicilina G es rápidamente ionizada en la ubre (pKa=2.8) limitando su retorno a la circulación. Por lo tanto se convierte en una trampa en la ubre en aumento de la concentración. Es descripto como “trampa iónica” (figura 2).

Figura 2



El mismo gradiente de PH entre la sangre y la leche prevalece ante la presencia de una leve a moderada inflamación en la ubre como en casos de mastitis subclínica, creando así una farmacocinética similar tanto para ubres sanas como mastíticas. En casos de mastitis aguda, aunque el pH de la leche es parecido al de la sangre debido a la ruptura de la barrera sangre-leche, altas concentraciones de penetamato se encuentran aún en la leche mastítica debido a las propiedades lipofílicas de la misma.

No sólo el penetamato en su forma no disociada penetra fácil y rápidamente en la ubre, esté o no inflamada, sino que su naturaleza liposoluble da una aptitud superior comparada con los antibióticos beta-lactámicos, tales como amoxicilina y aminoglucósidos o la estreptomina, que difunde a través del parénquima de la ubre, pasa a la leche y de ahí a la células de la alctogénesis. Está demostrado que la penetración en la ubre es ocho veces más rápida que la penicilina G administrada por la ruta intramamaria.

La difusión a través de la ubre se soporta en la trampa de iones discutida arriba y explica la concentración en la leche característica del penetamato comparada con la penicilina G.

Después de la inyección de **Mamyzin®** por vía intramuscular en vacas, la máxima concentración de penicilina se encuentra en la ubre 5,9 horas después de la inyección. Esto es dos veces mayor que la concentración presente en suero.

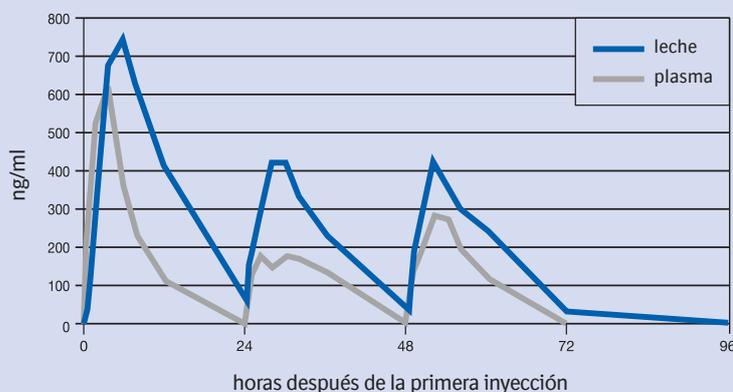


Figura 3<sup>a</sup>:  
Concentración de  
**Mamyzin®** a través  
del tiempo

Cálculos de farmacocinética muestran que, la concentración de penetamato en leche de vacas con mastitis aguda puede ser ligeramente más baja que la que se encuentra en leche sana y mastitis subclínica, debido al cambio en el pH de la leche que se mantiene durante más tiempo. Por ejemplo, en trabajos realizados por Ziv, la administración de penetamato a la dosis recomendada provee niveles de penicilina en leche por encima de MIC de patógenos susceptibles por 24 hs. en la leche de vacas con casos de mastitis aguda, comparado con las 12 hs. en la leche normal, en contraste con el comportamiento de un número de antibióticos aminoglucósidos.

## Metabolismo y excreción

Después de la inyección intramuscular, todo el penetamato es hidrolizado a penicilina G antes de su excreción. Un 40-70% es eliminado como penicilina G en la orina, esencialmente durante las primeras horas después de la administración. Existe una leve eliminación por vía biliar. El resto que no es excretado por la leche es parcialmente metabolizado (30-60%) por la hidrólisis de los núcleos beta-lactámicos en el hígado, entre otros derivados, **ácido penicilínico y ácido penicilónico**, ambos biológicamente inactivos. Estos son eliminados por la orina.



## Espectro de actividad y MICs

Gran cantidad de bacterias causan mastitis en los rodeos lecheros. Las más significativas son *Streptococcus uberis*, *Strep dysgalactiae* y *agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Actinomyces (Arcanobacterium) pyogenes*. *Staphylococcus coagulasa negativos (CNS)* y *Corynebacterium bovis* son frecuentemente aislados, sin embargo trabajos recientes sugieren que los *Corynebacterium bovis* pueden ser organismos comensales esenciales para el equilibrio saludable de las bacterias en la ubres de las vacas.

El Penetamato yodhidrato es un antibiótico bactericida tiempo dependiente con un espectro de actividad principalmente contra organismos Gram+ no productores de penicilinas. Es particularmente activo contra estreptococos como *Streptococcus uberis*, *Strep dysgalactiae* y *agalactiae* y estafilococos sensibles a la penicilina como *Staphylococcus aureus*.

La concentración inhibitoria mínima del penetamato (después de la hidrólisis a penicilina G) es recordada en la literatura como lo muestra la Tabla 1

**Tabla 1:** Datos de MIC de penetamato (después de la hidrólisis) para diferentes agentes patógenos que causan mastitis.

Bacteria	N =	MIC 50 (µg/ml)	MIC 90 (µg/ml)	Referencia
<i>Staphylococcus aureus</i> no productores de penicilinas	NS		0.07	10
	107	≤ 0.06	0.25	11
	251	0.03	0.07	12
	29	0.06*	0.12*	13
<i>Streptococcus</i> (incluyendo <i>Strep.dysgalactiae</i> , <i>Strep.agalactiae</i> y <i>Strep.uberis</i> )	585		≤ 0.07	12
	48	0.02	0.08	14

\* valor modal en lugar de MIC 50

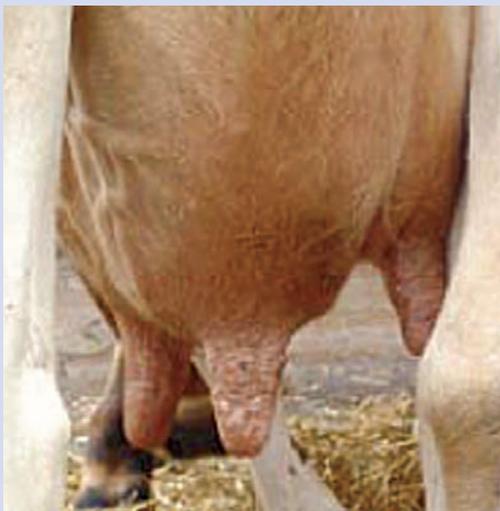
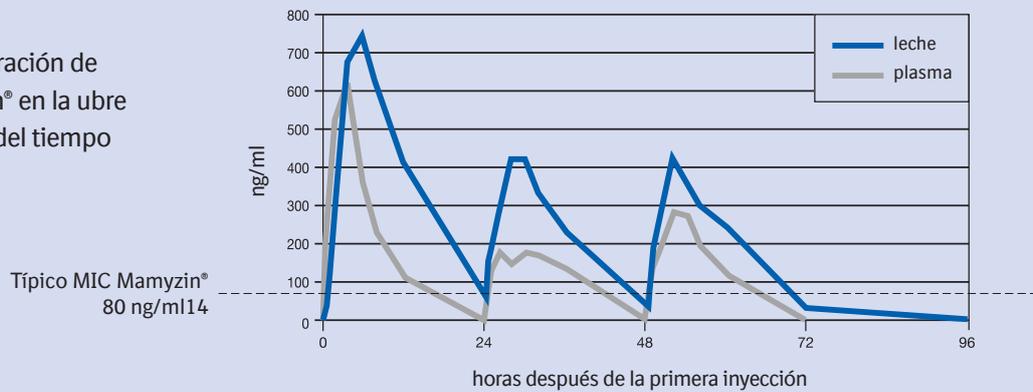
N: número de orígenes probados

NS: no especificado

Los datos presentados muestran que la sensibilidad a la penicilina de los estafilococo y estreptococos es CIM90  $\leq 0,07 \mu\text{g/ml}$ . Estos datos han sido recolectados en algunos países de Europa y con un valor consistente por debajo de  $0,1 \mu\text{g/ml}$  muestran una fuerte sensibilidad de los organismos a la penicilina. Se asume generalmente en Reino Unido e Irlanda que todos los aislamientos de *Strep. uberis* son sensibles a la penicilina.

Las dosis siguientes de 15 y 7.5 mg/kg de Cmax de penetamato en la leche se elevan a  $0.6 \mu\text{g/ml}$  y  $0.2 \mu\text{g/ml}$  respectivamente. Estos representan aproximadamente entre 3 y 10 veces el máximo de CIM citado en la literatura. La degradación de la penicilina en la ubre luego de la administración de penetamato muestra que niveles por encima de CIM son mantenidos casi por 24 hs. luego de cada dosis.

Figura 4:  
Concentración de Mamyzin® en la ubre a través del tiempo



Mastitis clínica aguda



Ubre sana

## Buenas prácticas en el tratamiento de vacas con mastitis clínica

La especie de organismos aislados en cada caso de mastitis es central en la elección del antibiótico para el tratamiento y para determinar el posible pronóstico. La severidad de la enfermedad determinará si se realiza un tratamiento sistemático o intramamario, si requiere los dos o si necesita terapia complementaria, por ej: antiinflamatorios no esteroides como meloxicam (Metacam®). También se puede determinar la probabilidad de que el animal sea visto por un veterinario o si es tratado por un productor usando protocolos de tratamiento.

Un estudio llevado a cabo entre veterinarios especialistas en rodeos lecheros de Reino Unido revela que al menos el 80% de las vacas son tratadas por los productores lecheros sin la intervención de un veterinario. De estos casos, el 30% son propensas a recibir terapia parenteral, ya sea sola o acompañada de tratamiento intramamario. De las que son vistas por veterinarios, el 85% recibe tratamiento parenteral.

Como es citado en la literatura y dictado en las buenas prácticas clínicas, este estudio revela que en casos donde no se conoce la especie de patógeno, un restringido espectro de antibióticos es elegido por el 90% de los veterinarios.

A pesar del intenso uso de la penicilina por los veterinarios en estos últimos años, la mayoría de los organismos Gram+ responsables de las mastitis en vacas han mostrado un leve aumento en la resistencia a los mismos y al conjunto del grupo relacionado con la sustancia antibacterial. Esto se explica por el hecho de que la penicilina no induce la formación de plásmidos R en los estreptococos necesarios para la transmisión de la resistencia bacteriana. En caso de mastitis causada por estreptococos (*Strep. uberis*, *Strep. dysgalactiae*, *Strep. agalactiae*), *in vitro* la resistencia a la penicilina G aparece en casos muy raros. Hoy en día en Reino Unido, la mayoría de los estreptococos aislados de casos de mastitis son considerados totalmente susceptibles a la penicilina G. Esta opción terapéutica tiene una tasa de respuesta del 60%. En otros países, los niveles de CIM son menores para esos organismos, confirmando niveles altos de susceptibilidad.

Aunque beta-lactamasa (penicilinas) no inactiva el penetamato, sí inactiva la penicilina G, que es el producto activo del penetamato. Las Beta-lactamasa producidas por estafilococos son poco propensas a responder al tratamiento con Mamyzin®. De acuerdo con la literatura, no hay evidencias de que CNS aislados de casos de mastitis clínica sean resistentes a la penicilina G.

La eficacia de la terapia antibacteriana para tratar mastitis debido a bacterias Gram- es incierta. La autocura bacterial es común con efectos clínicos, debidos a las endotoxinas producidas por la bacteria. Drogas no esteroideas-antiinflamatorias tales como meloxicam (Metacam®) son indicadas. Mamyzin® no es indicada para el tratamiento de mastitis por *Escherichia coli*.

Mientras que la mastitis clínica es importante en términos de bienestar animal y economía de los productores, la mastitis subclínica es una fuente importante de pérdidas económicas para muchos establecimientos lecheros. Las pérdidas son debidas a un elevado recuento de células somáticas de las vacas infectadas y las pérdidas asociadas de leche. Más aún, cuando el número de vacas infectadas en un rodeo es alto, el CCS en leche es elevado. Esto resulta en pérdidas económicas adicionales porque la calidad de la leche es monitoreada por agencias reguladoras que determinan la susceptibilidad para el consumo humano, y las embotelladoras y plantas procesadoras aplican penas a volúmenes de leche con alto CSS. El tratamiento de vacas con mastitis subclínicas es una manera de reducir la duración y el número de infecciones, pero el tratamiento por sí solo es una causa de pérdidas económicas y generalmente es considerado insatisfactorio en el 30% de los casos tratados. La mayoría de esas pérdidas son debidas a pérdidas en la producción, como resultado del período de retención y el descarte de leche debido a la terapia de antibiótico. Para que sea económicamente viable, las ganancias del tratamiento (ej: ganancias resultantes de la cura de mastitis subclínicas) deben ser mayores que las pérdidas.

## Conclusión

Para eliminar el/los agentes infecciosos causantes de mastitis en rodeos lecheros es importante que:

- El patógeno involucrado sea sensible al antibiótico elegido
- La distribución del ingrediente activo sea excelente en el tejido involucrado. Ej.: ubre y leche
- La concentración del ingrediente activo en la ubre y/o la leche debe estar por encima del valor de CIM90
- La duración del tratamiento debe ser lo suficientemente larga para lograr la cura clínica y bacteriológica.

## El tratamiento de mastitis en vacas: un resultado deseable

Mientras que una respuesta al tratamiento de mastitis clínica puede ser definida como la desaparición de los síntomas clínicos como anormalidades en la leche, inflamación de la ubre, anorexia, reducción en la producción de leche, fiebre, etc., es importante reconocer la valoración de indicadores no clínicos de la enfermedad que son importantes al determinar la recuperación.

La cura bacteriológica es definida como la desaparición del organismo causante -identificado por cultivo- el cual está presente al inicio del tratamiento. Generalmente, dos muestras de leche son recolectadas después de la duración de los efectos del antibiótico, tomado con intervalos de 7 a 10 días. Estas deben estar libres del patógeno aislado antes del tratamiento. Dado que la recurrencia de mastitis clínica en vacas individuales es alta, es probable que esto ocurra como resultado de no lograrse la cura bacteriológica a pesar de la desaparición de los signos clínicos. Esta pobre respuesta a la cura bacteriológica puede ser atribuida a una pobre o irregular distribución del ingrediente activo a través del tejido mamario como resultado de la compresión u obstrucción de los canales lactíferos por la hinchazón e inflamación. Esto explica por qué muchos organismos que son sensibles a los antibióticos *in vitro* no responden a campo y por qué las terapias prolongadas, dadas a menudo como pulsos de tratamiento de manera que permanezca dentro de las recomendaciones de la licencia, están aumentando como una opción de tratamiento.

Dado que las mastitis son una respuesta antiinflamatoria a la infección o lesión, vale la pena medir otros parámetros de laboratorio para confirmar la presencia o recuperación de la enfermedad.

La concentración de células somáticas medibles en leche se correlaciona con la respuesta celular a la infección en la ubre y puede ser usada para definir la severidad de la respuesta inflamatoria y para medir la recuperación citológica. Por definición, ya que no es un parámetro clínico, este es evaluado en la valoración de las dos enfermedades (clínica y subclínica). Un alto conteo de células somáticas puede estar presente por un largo tiempo aún después de la eliminación del agente causal de la infección, haya causado enfermedad clínica o subclínica. Una recuperación total de la ubre no puede ser asumida con la presencia de un alto CSS, a pesar de la eliminación de los síntomas clínicos.

En inflamaciones agudas de la ubre, las uniones celulares del tejido son destruidas permitiendo escapar a los iones cloro y acumularse en la leche. Esto aumenta la conductividad de la leche y puede ser usado como un simple (y generalmente, automático) indicador de inflamación y de recuperación.

## Mamyzin® en el tratamiento de mastitis

### Mastitis clínica

En un estudio de campo abierto, controlado positivo, multicéntrico, aleatorio llevado a cabo en el este de Francia, los efectos de la administración intramuscular de penetamato (3 días consecutivos) fueron comparados con tratamiento intramamario, usando una combinación de cloxacilina/ampicilina, en mastitis clínicas en vacas en lactación. Los criterios de inclusión permitieron la selección de los casos de mastitis clínica aguda caracterizada por leche anormal, edema o hinchazón del cuarto afectado e hipertermia.

El grupo de vacas tratadas con penetamato reciben una inyección de 10 gr de penetamato yodhidrato en el día 1 seguido por 5 gr en los 2 días subsiguientes sin infusión intramamaria. En el grupo control, los cuartos afectados eran tratados diariamente por 3 días con la infusión intramamaria que contiene 200 mg de cloxacilina y 75 mg de ampicilina sin tratamiento parenteral asociado.

La recuperación clínica fue definida como el retorno de los parámetros clínicos normales identificados en el día 1 como anormales que fueron evaluados los días 2, 3, 8, 17 y 22. La recuperación bacteriológica fue definida como la ausencia del patógeno aislado el día 1 (antes de todos los tratamientos) en las muestras de leche tomadas los días 17 y 22.

En animales infectados con *Streptococcus uberis*, la velocidad de cura bacteriológica es equivalente en ambos grupos: 74% en tratados con penetamato y 71% en el grupo control. Las velocidades de recuperación respecto a otras especies bacterianas aisladas (*Stafilococcus aureus*, *E. coli* y *CNS*) también son equivalentes. Conclusión: la velocidad de cura se ha mostrado estáticamente equivalente en los dos tratamientos ( $p>0,05$ ) aunque numéricamente es levemente mayor en el grupo penetamato (67% vs 57%). En casos causados por *streptococcus*, la velocidad de cura bacteriológica de las reacciones es 73% en el grupo tratado con Mamyzin®.

**Tabla 2:** Las tasas de cura bacteriológica para patógenos clave aislados luego del tratamiento con Mamyzin®

Bacteria	No. de animales	Curados
Total <i>streptococci spp</i>	30	22 (73%)
<i>Streptococcus dysagalaciae</i>	5	4 (80%)
<i>Streptococcus uberis</i>	23	17 (74%)
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	18	11 (61%)

El CCS en los cuartos afectados decrece en ambos grupos luego del tratamiento aunque había un alto porcentaje de vacas tratadas con **Mamyzin**<sup>®</sup> con QSCC  $\leq$  250.000 en el día 17 comparado con el grupo control ( $p \leq 0,05$ ).

Más aún: hay una reducción más marcada en el CCS en todos los cuartos -si fueron afectados o no por mastitis clínica- después del tratamiento en el grupo penetamato comparado con animales tratados por la ruta intramamaria. Una alta proporción de cuartos que tienen un CCS  $>250.000$  células/ml antes del tratamiento reduce la cantidad a  $<250.000$  células/ml en el día 17 y 22 ( $p < 0,01$ )

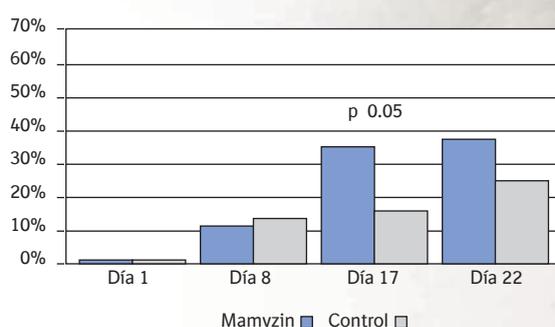


Figura 5:  
La proporción de cuartos con RCS  $<250.000$  células/ml sobre el total de cuartos con RCS  $>250.000$  al día 1 de comenzado el estudio.

Estos resultados muestran que el penetamato no sólo es útil en el tratamiento de mastitis clínica, sino que da un valor adicional para el tratamiento de infecciones subclínicas que ocurren recurrentemente en los cuartos adyacentes.

Un estudio reciente en Nueva Zelanda compara la velocidad de cura bacteriológica y clínica así como el efecto sobre el CCS de dos protocolos diferentes para tratar mastitis clínicas y subclínicas. Algunos animales fueron tratados con jeringas intramamarias que contenían una preparación de 1g de penicilina bencil procaínica y 0,5 g de dihidroestreptomocina tres veces con intervalos de 24 hs o con 2 inyecciones intramusculares de penetamato (10 g y después 5 g) con intervalos de 24 hs. 798 casos de mastitis clínicas fueron evaluados y *Streptococcus uberis* fue el patógeno aislado más frecuentemente. Muestras de leche fueron tomadas los días 14 y 21 después del tratamiento para bacteriología y CCS.

La velocidad de recuperación clínica, CCS y la velocidad de cura bacteriológica fueron comparadas entre los grupos de tratamiento. Se llegó a la conclusión de que en presencia de una menor incidencia de organismos resistentes a la penicilina, las terapias de las mastitis basadas en penicilina son aconsejables en los tratamientos de rutina para mastitis clínica.

## Mamyzin® en el tratamiento de mastitis clínica: Conclusión

En presencia de mastitis clínicas causadas por *Streptococcus uberis* u otros estreptococos, así como estafilococos sensibles a la penicilina, la penicilina es aún considerada como la opción de tratamiento.

Los datos de farmacocinética muestran que el penetamato provee un medio favorable para la entrega de penicilina en el tratamiento de infecciones intramamarias. **Mamyzin®** ofrece ventajas sobre la terapia intramamaria sola, ya que controla efectivamente enfermedades subclínicas, las cuales ocurren frecuentemente en cuartos adyacentes.



### Mastitis subclínica

1. Un ensayo controlado a campo, aleatorio, fue hecho en 70 vacas lecheras en Holanda para determinar la eficacia del tratamiento con penetamato yodhidrato (Mamyzin®) contra mastitis subclínicas crónicas causadas por estreptococo durante la lactación. Se recolectaron muestras de leche de cuartos de casos subclínicos de mastitis de *Streptococo uberis* o *Streptococo dysgalactiae* para determinar el efecto de los tratamientos en la cura bacteriológica y en la disminución del conteo de células somáticas en cuartos individuales. Datos longitudinales se analizaron para determinar los efectos de la terapia antibiótica en el CCS en vacas lecheras y en la producción de leche. Los cuartos que fueron elegidos presentaron 2 CCS consecutivos superiores a 500,000 células/ml y 2 análisis bacteriológicos positivos llevados a cabo con 4 días de intervalo antes del tratamiento.

El resultado en vacas que recibieron penetamato fue comparado con un grupo control no tratado. La cura bacteriológica (análisis bacteriológico negativo 10 y 20 días después del tratamiento) ocurre en 59% de los cuartos afectados en el grupo tratado comparado con 0% en los no tratados (grupo control). El grupo tratamiento resultó en una significativa disminución en el CCS en la vaca y en el nivel de cada cuarto en comparación con el grupo control, no tratado. La cura, considerando el CCS (2 cuartos afectados CCS<250.000 células/ml 10 y 20 días después del tratamiento), ocurre en 20% de las vacas en los grupos tratados y 0% en el grupo control.

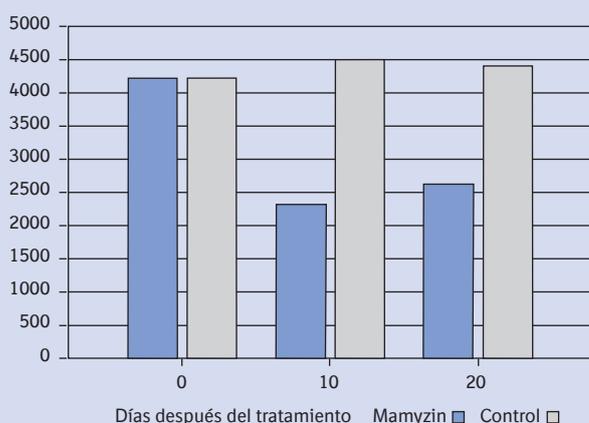


Figura 6:  
Promedio de células somáticas en cuartos con infectados subclínicamente con *Strep. uberis* o *Strp. dysgalactiae*

Al menos el 17% de los cuartos no tratados evoluciona a mastitis clínica mientras que en el grupo de los tratados con penetamato no ( $p < 0.05$ ). Más aún, ninguno de los cuartos no tratados se recupera espontáneamente.

El autor comentó que el tratamiento antibacterial para infecciones subclínicas durante la lactación contribuye para prevenir la diseminación de mastitis en el rodeo lechero, y para reducir el conteo de células somáticas en la leche.

2. En Nueva Zelanda, en el estudio citado anteriormente, 595 vacas que presentaron mastitis clínica en varios cuartos fueron sujeto de investigación de los cuartos adyacentes afectados en forma subclínica. Las vacas que tenían cuartos afectados clínicamente fueron tratadas con penetamato o con jeringas intramamarias que contienen 1g de bencil procainapenicilina y 0.5g de dihidroestreptomicina, 3 aplicaciones con intervalos de 24 horas. Los cuartos adyacentes afectados con mastitis subclínica en el grupo penetamato (111 cuartos) fueron definidos como que recibieron tratamientos en contraposición con el grupo control que no recibió tratamiento (123 cuartos)

En este estudio, *Streptococo uberis* fue el patógeno predominante y la velocidad de cura bacteriológica fue significativamente mayor en el grupo tratado con penetamato comparado con el grupo control ( $p < 0.05$ ).

Esto enfatiza el valor del tratamiento sistemático de mastitis clínica, que permite el tratamiento de ambas afecciones (clínica y subclínica) y el tratamiento de cuartos no reconocidos.

3. Hay que recordar que en el estudio hecho en Francia descrito arriba, el cual examinó el efecto de Mamyzin® en mastitis clínica, los cuartos adyacentes no afectados que muestran un  $CCS \geq 250.000$  antes del tratamiento también muestran una reducción significativa en el CCS luego del tratamiento. El tratamiento de cuartos afectados con mastitis clínica provocó también un beneficio a los cuartos adyacentes que presentan mastitis subclínica, frecuentemente.

4. En el caso reportado en Nueva Zelanda, donde se usó Mamyzin® en 550 vacas, había un alto número de casos clínicos, un elevado recuento de células en leche y *Streptococco agalactiae* fue el agente causal. Varios defectos de la leche fueron identificados y remediados después de que todas las vacas fueron tratadas con intramamarios para terapia de secado (Orbenin  $n=400$ ) o con Mamyzin® Secado en vacas en lactancia ( $n=150$ ). El conteo de células en leche cayó desde su máximo con 800.000 células/ml a 250.000 células/ml después de un período de 8 semanas.

5. La relación entre la concentración de antibióticos en leche y la eficacia antibacteriana en vacas con mastitis subclínicas causadas por **Stafilococos aureus** fue el objetivo de un estudio hecho en 1985. Una comparación entre penicilina G (sal procaínica) y diferentes ésteres de penicilina G (incluido penetamato) se realizó, siguiendo la administración intramuscular de cada presentación.

El protocolo para la administración de penetamato fue 2 ó 4 inyecciones dadas cada 24 horas. Cada inyección corresponde a  $5 \times 10^6$  IU de penicilina G/vaca/día. 62,7% de los cuartos afectados con mastitis subclínica causada por *Stafilococo aureus* se recuperó después de 2 días de tratamiento comparado con 68,8% de los afectados que se recuperaron luego de 4 días de tratamiento.

Vacas de primera lactación o vacas con historia de CCS debajo de 250.000 células/ml fueron seleccionadas de 5 rodeos lecheros sobre la base de un alto CCS ( $> 250.000$  células/ml) en su primer control lechero. Las vacas fueron divididas en grupo control y grupo tratamiento según el número de caravana. Las vacas del grupo control no recibieron tratamiento mientras que las que estaban en el grupo de tratamiento recibieron Mamyzin® durante tres días. El CCS fue evaluado por el resto de la lactación.

En el grupo tratado con Mamyzin®, el número de animales cuyo CCS se mantuvo por debajo de 250.000 células/ml para el resto de la lactación, aumentó en forma significativa (58% vs 25%  $p < 0.05$ ). Los animales de primera y segunda lactación que recibieron un tratamiento regular con Mamyzin® P tuvieron un incremento en el número de animales cuyo CCS se mantuvo por debajo de 250.000 células/ml para el resto de la lactación desde 11% en los controles a 72% en el grupo tratado.

6. En un ensayo aleatorio a campo llevado a cabo en Francia con 161 vacas, los casos de mastitis subclínica fueron tratados durante la lactancia durante 3 días con administración parenteral de penetamato (n=81) o sin tratamiento (n=80). El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia del tratamiento con penetamato yodhidrato en la cura bacteriológica y la evolución del CSS en los cuartos mamarios. Los cuartos mamarios con leche con  $CCS > 250.000$  células/ml y con la misma bacteria aislada en dos muestras pre-tratamientos con 2 a 4 días de diferencia fueron incluidas y muestras de leche fueron recolectadas de cuartos infectados al día 14, 28 y 60 post-tratamiento. La cura bacteriológica fue alcanzada si la especie bacteriana presente antes del tratamiento no fue aislada en la muestra de cuarto de leche tomada los días 14 y 28 post-tratamiento. La cura bacteriológica fue del 60% en los cuartos tratados con penetamato y sólo del 17% en los cuartos control no tratados (n=151,  $p < 0.001$ ). La velocidad de la cura bacteriológica en los cuartos infectados con *Stafilococcus aureus*, *CNS* o *streptococo spp.* respectivamente fue significativamente más alta después del tratamiento con penetamato comparado con el grupo no tratado ( $p < 0.05$ ). El tratamiento resultó en una significativa disminución del CCS en los cuartos comparados con los controles no tratados después de 2 meses de observación. Esta importante disminución se atribuye a la cura bacteriológica del cuarto infectado. El estudio demostró que el penetamato tiene un efecto positivo en la cura bacteriológica y el CCS en mastitis subclínica durante la lactación.

7. En 5 tambos del oeste de Victoria, 69 vacas fueron enroladas en una prueba piloto diseñada para investigar el efecto de penetamato yodhidrato en casos de mastitis subclínica adquiridos recientemente. Vacas que tenían un CCS individual mayor a 250.000 células/ml en el primero o segundo control lechero fueron incluidas en la prueba si estaban en la primera o segunda lactación, o si estaban en las subsiguientes lactaciones y tenían historia de  $CCS < 250.000$  células/ml en todos los controles lecheros de sus lactaciones previas. Las vacas fueron divididas en un grupo control y uno de tratamiento basado en el número de caravana. El grupo tratado recibió penetamato yodhidrato poco después del primero o segundo control lechero, y los conteos de células somáticas de vacas individuales en los siguientes controles lecheros fueron registrados en el resto de la lactación. En el 58% de los grupos tratados y en el 25% del grupo control, todos los siguientes CCS fueron menores 250.000 células/ml ( $p < 0.05$ ). El sub grupo de tratamiento dentro de un rebaño a través del tiempo puede reducir significativamente la prevalencia general de alta CCS en vacas.

## Mamyzin® en el tratamiento de mastitis subclínica: Conclusión

En numerosos estudios, **Mamyzin®** ha mostrado una alta eficacia en el tratamiento de mastitis subclínica. Esto ha sido demostrado en muchos casos por los efectos positivos del tratamiento en el conteo de células somáticas y la mejora en la calidad de la leche.

### Vaca seca y Vaquillonas

El control efectivo de mastitis en vaquillonas es esencial para que la probabilidad de infecciones clínicas y subclínicas durante la lactancia se reduzca.

1. En la primavera del 2002, se llevó a cabo un estudio sobre el uso parenteral de Mamyzin® en vaquillonas antes del parto dentro de un tambo comercial en Central Southland, Nueva Zelanda.

Ante un incremento en la incidencia de mastitis en vaquillonas al parto, se inició un tratamiento con un protocolo que consiste en el uso de Mamyzin®. Como resultado 35 vaquillonas no fueron tratadas (control) y 54 fueron tratadas con 10g de Mamyzin® 7 días antes de la fecha esperada de parto. Si las vaquillonas no parían luego de esos 7 días, se repetía un segundo tratamiento (n=3).

Hubo una gran diferencia entre grupo tratamiento y grupo control en la incidencia de mastitis al parto. Vaquillonas no tratadas tienen el doble de riesgo de contraer mastitis en comparación con las vaquillonas tratadas (RR=0.49, p=0.0197). No hubo diferencia significativa entre los grupos en la incidencia de mastitis 7 días después del parto.

Hubo una diferencia significativa entre grupos en los niveles de descarte, debido a la tasa de mastitis presente en el grupo tratado. El tratamiento dio lugar a un importante retorno de la inversión.

2. Un estudio fue llevado a cabo con 350 vacas en tambos en Italia con problemas de infección con *Stafilococos aureus* durante la primera lactación. Se empleó un protocolo de dos inyecciones de Mamyzin® dadas a todas las vaquillonas cada 24 horas, 2 meses antes del parto seguido por una estricta segregación de vaquillonas no infectadas del resto del rodeo, identificadas por la presencia de muestra de leche contaminada 10 y 20 días post-parto.

El 10% de las vaquillonas muestran contaminación bacteriana de las cuales el 81% fueron por *CNS* y el 9% por *Stafilococo aureus*.

La implementación de esta estrategia dio lugar a una disminución en la incidencia de infección por *Stafilococcus aureus* al parto (20.9% a 64.7%). Resultados preliminares muestran un impacto positivo en CCS (reducción significativa 45%) y en la producción total de leche (+8.2%).

## Interacción

Tradicionalmente, la penicilina es a menudo usada con muchos otros tipos de antibióticos que ofrecen un amplio espectro de actividad antibacterial. Se ha visto que la penicilina es un antibiótico que depende de la multiplicación bacteriana para hacer efecto, puede ser neutralizada por antibióticos bacteriostáticos tales como macrólidos y tetraciclinas.

## Conclusión

**Mamyzin® P** provee un nuevo, conveniente y efectivo tratamiento para las mastitis causadas por organismos sensibles a la penicilina. Este provee persistencia y altos niveles de penicilina bactericida para los cuatro cuartos después de la inyección intramuscular.

**Mamyzin®** no sólo es efectivo contra el tratamiento de mastitis clínica sino también para el tratamiento de mastitis subclínicas causadas por los mismos organismos que la producen en un solo cuarto o en cuartos adyacentes al afectado clínicamente. También es efectivo en el tratamiento de vacas secas y vaquillonas dando beneficios en las siguientes lactancias.



