

# LA MASTITIS SUBCLÍNICA EN CABRAS LECHERAS, USO DE ANTIBIÓTICOS E IMPLICANCIAS EN LA SALUD PÚBLICA Y PRODUCCIÓN. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**Gustavo Giboin<sup>1</sup> Nestor Stanchi<sup>1,2</sup>, Nora Mestorino<sup>1,2</sup>**

Facultad de Ciencias Veterinarias

<sup>1</sup>Universidad Católica de Cuyo-San Luis. <sup>2</sup>Universidad Nacional de La Plata.

**Resumen:** *Este trabajo tiene como objetivo recopilar información acerca del estado del arte de la problemática vinculada a la prevalencia, tipo de bacterias involucradas, resistencia a los antibióticos y repercusión en la salud pública y producción, de la mastitis sub-clínica (MSC) en el ganado lechero caprino. La mastitis subclínica (MSC) del ganado caprino lechero es una enfermedad relevante y relativamente poco estudiada a nivel mundial, especialmente en los países subdesarrollados si se tiene en cuenta el incremento permanente del consumo y producción de leche y sus derivados. A nivel mundial se consume un 80 % de leche vacuna contra un 2 % de leche caprina. El esfuerzo mayoritario en investigación y desarrollo (I+D) se ha puesto en la producción láctea del ganado vacuno. La MSC es una de las patologías más frecuentes, se estima entre un 20 % y 50 % en los rodeos con un rango muy variable de prevalencia dado por el entorno y contexto de producción local (país, provincia, cuenca). Las bacterias patógenas más frecuentes encontradas en cultivos de muestras de leche provenientes de cabras positivas a California Mastitis Test (CMT), pertenecen al género Staphylococcus spp, mayoritariamente estafilococos coagulasa negativo (ECN). Dentro de los estafilococos coagulasa positivos (ECP), S. aureus es uno de los de mayor importancia por sus implicancias en Salud Pública. Las pérdidas económicas en términos generales por MSC en los rodeos lecheros, se enfocan en aquellas ocasionadas en forma directa al productor por: disminución de sus excedentes, bienestar animal y calidad de la leche, tanto para la industria como para el consumo. Esta última deriva en problemas de Salud Pública por contaminación con bacterias patógenas y/o efectos de las toxinas termoestables resistentes a la pasteurización. Se calcula entre un 5 % a un 15 % (40g/día) de pérdidas por animal en lactación con MSC, sumado a lo acontecido a nivel industrial por disminución de la calidad de los quesos, debido al efecto directo de los antibióticos residuales presentes en la leche. Estos inhiben las bacterias iniciadoras, alteran el pH, los tiempos de coagulación, maduración y las propiedades organolépticas. En este sentido, los escasos estudios, basados en modelización farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD), para la determinación de dosis eficaces en la especie de destino (cabras) y establecimiento de los tiempos adecuados de retiro, son parte del problema. Situación que contribuye con el incremento de la resistencia a los antibióticos a nivel mundial. La falta de control lechero y de buenas prácticas de ordeño para evitar la MSC en los rodeos es clave, dado que es el inicio de la cadena agroalimentaria.*

**Palabras clave:** Mastitis, caprinos, antibióticos, farmacocinética, farmacodinamia, resistencia

## SUBCLINICAL MASTITIS IN DAIRY GOATS, ANTIBIOTICS USE AND IMPLICATION IN PUBLIC HEALTH AND PRODUCTION. A REVIEW

**Abstract:** *This work aims to gather information about the state of the art of the problem linked to the prevalence, type of bacteria involved, antibiotic resistance and impact on public health and production, of sub-clinical mastitis (MSC) in cattle Goat milkman. Subclinical mastitis (MSC) of dairy goats is a relevant and relatively poorly studied disease worldwide, especially in underdeveloped countries if the permanent increase in consumption and production of milk and its derivatives is taken into account. Worldwide, 80% of vaccine milk is consumed against 2% of goat milk. The majority effort in research and development (R&D) has been*

put into the dairy production of cattle. The MSC is one of the most frequent pathologies, it is estimated between 20% and 50% in the herds with a very variable range of prevalence given by the environment and local production context (country, province, basin). The most common pathogenic bacteria found in cultures of milk samples from positive goats in California Mastitis Test (CMT), belong to the genus *Staphylococcus* spp, mostly coagulase negative staphylococci (NEC). Among the coagulase positive staphylococci (ECP), *S. aureus* is one of the most important due to its implications in Public Health. The economic losses in general terms by MSC in dairy herds, focus on those caused directly to the producer by: reduction of surpluses, animal welfare and milk quality, both for industry and for consumption. The latter derives in Public Health problems due to contamination with pathogenic bacteria and / or effects of thermostable toxins resistant to pasteurization. It is calculated between 5% to 15% (40g / day) of losses per animal in lactation with MSC, added to what happened at the industrial level due to a decrease in the quality of cheeses, due to the direct effect of residual antibiotics present in the milk. These inhibit the initiating bacteria, alter the pH, coagulation times, maturation and organoleptic properties. In this sense, the few studies, based on pharmacokinetic / pharmacodynamic modeling (FC / FD), for the determination of effective doses in the target species (goats) and establishment of adequate withdrawal times, are part of the problem. Situation that contributes to the increase in antibiotic resistance worldwide. The lack of milk control and good milking practices to avoid MSC in the herds is key, given that it is the beginning of the agri-food chain.

**Keywords:** Mastitis, goats, antibiotics, pharmacokinetics, pharmacodynamics, resistance

## Introducción

La mastitis subclínica (MSC) en el ganado caprino lechero es una patología relevante y relativamente poco estudiada a nivel mundial, sobre todo en los países subdesarrollados, en contraste con el incremento permanente del consumo y producción de leche y derivados. El mayor esfuerzo en I+D se ha puesto en la producción láctea del ganado vacuno, quizás por la relevancia en términos económicos de dicha actividad reflejada en el mayor consumo de leche vacuna a nivel mundial (80 %) con respecto a la caprina (2 %). Últimamente unida a la problemática estrictamente sanitaria del rodeo lechero referida a la MSC, ha surgido la preocupación al uso indiscriminado de antibióticos, la que ha colaborado con el aumento de la resistencia bacteriana con repercusiones en salud pública e industria. Si bien el control de la MSC necesita del uso racional de antibióticos unido a buenas prácticas de ordeño y manejo del rodeo, todavía no se ha podido implementar en muchos países, especialmente en los subdesarrollados, con las consecuentes pérdidas económicas por disminución de la producción de leche y de la calidad de los productos industrializados debido a la presencia de residuos de antibióticos por arriba de los niveles permitidos. Esto ocasiona problemas de salud en la población a causa de la transmisión de resistencia bacteriana a los antibióticos mediante la cadena alimentaria. En este sentido son evidentes los fracasos de tratamientos en hospitales frente a enfermedades infecciosas tradicionales, re-emergentes y emergentes. Por otro lado la presencia de residuos de antibióticos en la leche son producto del desconocimiento y escasez de estudios en el ganado caprino lechero, dirigidos a determinar dosis y tiempos de retiro óptimos para cada antibiótico. Esta situación condiciona al veterinario para aplicar dosis de antibióticos utilizando aquellas recomendadas por el fabricante para ganado vacuno y ovino. Frente a la complejidad de la problemática que rodea a la MSC y en particular a la del ganado caprino, se trata de abordar las mencionadas de manera integral con el objetivo de no perder de vista sus vínculos y magnitud de sus efectos dentro de la cadena productiva.

## Objetivo del trabajo

Recopilar información acerca del estado del arte de la problemática vinculada a la prevalencia, tipo de bacterias involucradas, resis-

tencia a antibióticos y repercusión en la salud pública y producción.

## Desarrollo y discusión del tema

### Características de la especie

La cabra es un animal que vive en manadas, pastorea, ramonea, adaptado a diversas condiciones climáticas de zonas áridas y semiáridas. Vive en ambientes secos y de montaña, con suelos bajos en nutrientes orgánicos, salinos, alta radiación solar y escasas lluvias, pero también más húmedos y llanos (FAO, 1987). Produce carne, leche, pelo y cuero, los cuales son el sustento económico de poblaciones en muchos países subdesarrollados<sup>17</sup>. La producción láctea de ganado caprino representa el 2 % de la producción mundial y sigue en aumento por lo que la mastitis, tanto la clínica (MC) como la subclínica son las enfermedades de mayor importancia desde el punto de vista productivo y de la salud pública. Destacar sus particularidades desde el punto de vista anátomo-fisiológicas se justifica por la necesidad de ajustar a éstas, regímenes terapéuticos de antibióticos para el control de la mastitis, los cuales se abordarán sucintamente más adelante.

### Relevancia de la producción de leche de cabra en el contexto mundial

Según datos estadísticos de la FAO (FAOSTAT, 2019), el stock del ganado caprino (cabezas) y producción de leche (Tn) anual, sigue en aumento a una tasa sostenida. Para el primer caso, el gráfico N°1 muestra el stock de existencias a nivel mundial desde el año 1961 hasta el 2017.

Para el caso puntual de Argentina, según gráfico N°2, se observa un patrón de comportamiento del stock muy variable, con una tendencia en alza a partir de 1984, hasta el año

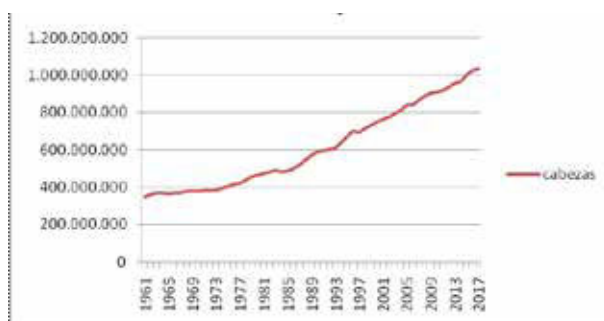


Gráfico N° 1. Evolución del stock caprino mundial.

2017 (último dato de la fuente consultada). Se puede observar además un pico máximo dado en el año 1973 y un pico mínimo en el año 1984. A partir de éste la tendencia es creciente con irregularidades, sin poder predecir si superará el pico histórico de 1973.

No se puede determinar a priori si superará éste valor y continuará con el patrón de comportamiento a nivel mundial.

Con respecto a la producción de leche a nivel mundial, en el Gráfico N°3 se observa una tasa de crecimiento sostenida durante todo el período comprendido entre los años 1961 y 2017.

No se cuenta con datos para Argentina en las fuentes consultadas (FAOSTAT,2019). Como resumen se puede decir que la producción caprina, especialmente la láctea, sigue su crecimiento y posicionamiento dentro del contexto ganadero mundial. Puntualmente, para el año 2017, la producción de leche entera fresca fue de 800 millones de toneladas/año, distribuyéndose por especie de la siguiente manera según el gráfico N° 4.

La leche de cabra, representa un porcentaje menor de tan solo un 2 %, dada la magnitud de consumo para la leche de vaca. En valores absolutos, expresados en Tn/año, la producción por especie (Tabla N°1) y continente (Tabla N°2) es la siguiente:

Se observa en el Gráfico N° 5, que Asia es el mayor productor con el 57%, seguida de África con el 24 %, Europa con el 15 % y América con el 4%.

En Europa se ha expandido la producción láctea de esta especie al sur del continente, en las zonas áridas y semiáridas, siendo Francia, España y Grecia los mayores productores con aproximadamente 500 mil toneladas cada uno<sup>31</sup>. En América los principales productores son México y Brasil. De Argentina no se poseen datos estadísticos certeros, pero según Villambrosa (2018), en los años 2005-2006, la producción fue de alrededor de 120.000 litros de leche. Según Dubeuf et al (2004), el ganado caprino tiene un rol importante a nivel mundial en el aporte de proteínas a poblaciones rurales y marginales, el cual se apoya en el hecho de poseer una capacidad adaptativa y de supervivencia muy importante, en zonas donde el pastizal es de menor calidad para la alimentación de rumiantes mayores<sup>28</sup>. La producción láctea en sí cumple con este objetivo como fuente de alimentación pero no en toda su dimensión,

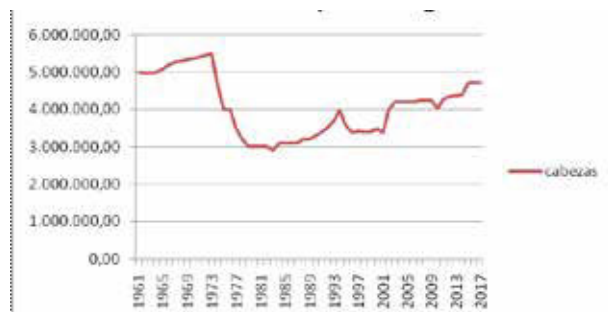


Gráfico N° 2. Evolución del stock caprino en Argentina

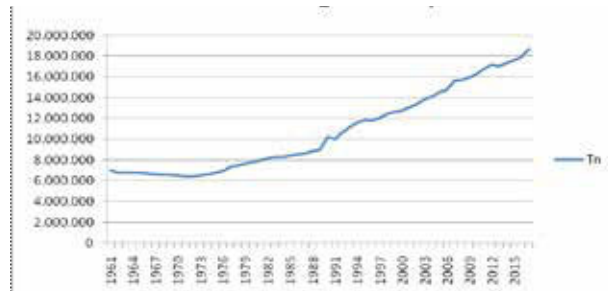


Gráfico N° 3. Evolución de la producción mundial de leche de ganado caprino.

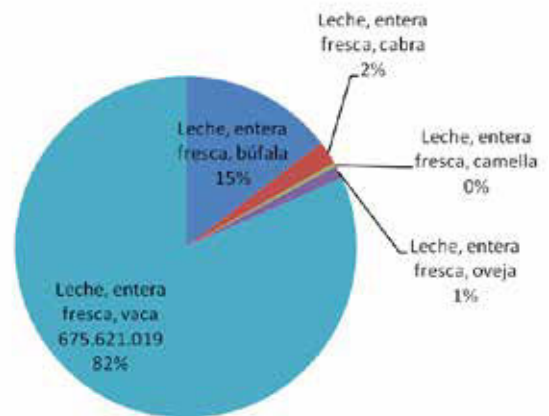


Gráfico N° 4. Producción mundial de leche fresca por especie.

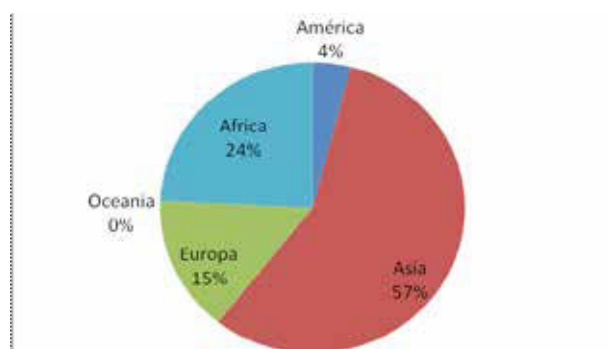


Gráfico N° 5. Distribución mundial de la producción de leche caprina.

Tabla N° 1

Vaca	675.621.019
Búfala	120.353.705
Cabra	<b>18.656.727</b>
Oveja	10.400.639
Camella	2.852.213
<b>TOTAL</b>	<b>827.884.303</b>

Tabla N° 2

Asia	10.555.833
África	4.519.161
Europa	2.824.715
América	756.974
Oceanía	44

dado que la mastitis sigue siendo un problema a nivel mundial interfiriendo la productividad, producción y calidad de la leche y derivados.

### **Impacto de la Mastitis en el ganado caprino**

La mastitis (inflamación de la glándula mamaria) es una de las patologías más frecuentes y de mayor importancia en los rodeos lecheros por las pérdidas de producción, bienestar animal y calidad de la leche. Ambas (MC) y (MSC), representan una de las enfermedades que merece más atención en los rodeos lecheros por lo ya mencionado, sumado a mayores gastos de reposición y de honorarios veterinarios para el productor (Koop et al., 2010)<sup>9</sup>.

La pérdida de calidad de la leche implica modificaciones en la composición bioquímica (grasas, proteínas y extracto seco) y microbiológica con implicancia directa en la industria y salud pública. Desde el punto de vista productivo debido al menor volumen de leche, se altera la ganancia de peso de los cabritos lactantes y disminuye la disponibilidad para el consumo interno del productor y su familia, para la elaboración de quesos artesanales y excedentes para la industria (Corrales et al, 1997; Bergonier et al, 2003; Contreras et al, 2007)<sup>17</sup>.

Los agentes microbianos de la mastitis se pueden clasificar en términos generales, en dos grupos:

a) Aquellos que se encuentran en la glándula, más específicamente en el canal del pezón y piel circundante, denominados patógenos mamarios. Estos producen mastitis por contagio entre cabras pasando de una glándula infectada a otra sana.

b) Los que se encuentran en el ambiente (cama de paja, agua, suelo, estiércol, etc.) y aprovechan situaciones de mala higiene general para el contagio entre medio ambiente, hombre y animal<sup>17</sup>.

Las mastitis pueden ser clínicas (MC) y subclínicas (MSC). Las primeras con signos evidentes para el observador y las segundas, con signos ocultos. Las pérdidas diarias de producción en cabras con mastitis subclínica (MSC) pueden oscilar entre el 5 % y 15 %, de acuerdo al tipo de organismo presente. Por ejemplo Gelasakis (2016) encontró, en las regiones de Tesalónica y Serres (Grecia), en cabras con MSC una pérdida promedio de producción de leche de 47 g/día, con respecto a cabras sin MSC. Las infectadas por ECP produjeron 80 g/día menos de leche (9,7 %) y por bacterias gramnegativas un (15 %). Esta situación, extrapolada a nivel mundial, país o región local, pone en evidencia la necesidad de mayor control sanitario a nivel privado, pero también de parte de los organismos de Sanidad Animal y Salud Pública. En Argentina recién en el año 2014, el Código Alimentario Argentino (CAA) incluyó aspectos normativos para la leche de cabra cruda, referidos a parámetros físico-químicos, higiénicos, sanitarios y microbiológicos en rodeos lecheros<sup>31</sup>. En un estudio realizado en tres provincias argentinas (San Juan, Buenos Aires y Santiago del Estero) se encontró que los parámetros físico-químicos y microbiológicos, en promedio para todos los establecimientos, se encontraban dentro de los establecidos por el CAA, no obstante haberse encontrado valores por encima de los aceptados, al considerar establecimientos individuales. Con respecto a los indicadores microbiológicos, hubo variaciones considerables entre provincias y dentro de ellas<sup>31</sup>.

### **Tipos bacterianos prevalentes y susceptibilidad a los antibióticos**

Los estudios de prevalencia de MSC en ganado caprino, de diferentes regiones del mundo ponen en evidencia aspectos comunes, dentro del rango de variabilidad de determinados indicadores puntuales de la enfermedad en la población. El carácter multicausal de las mastitis infecciosas, donde la microbiana se identifica como necesaria pero no suficiente, no implica que la promoción de la prevención como estrategia primaria de control, disminuya

el rol del tratamiento antimicrobiano. A nivel mundial existe una preocupación permanente, más allá de la prevalencia de MSC, a cerca de los efectos negativos asociados a la resistencia y multiresistencia a los antibióticos por parte de las bacterias, especialmente (por citar alguna) la generada por *Staphylococcus* spp. La resistencia a múltiples fármacos (MDR) por parte de patógenos de origen humano y animal, está generando muchos problemas en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, debido al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro. En este contexto, el descubrimiento de nuevas moléculas como por ejemplo, el caso de las nanopartículas de plata (AgNPs), es un importante aporte en la lucha contra la resistencia, según un estudio realizado en que se evidenció la existencia de efecto antibacteriano en *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* aislados de leche de cabra con mastitis<sup>32</sup>.

Dentro del espectro bacteriano de las MSC en cabras, merece especial atención *Staphylococcus aureus* por ser un microorganismo que causa complicaciones tanto en animales como en seres humanos, debido a la resistencia a meticilina que este microorganismo de importancia en la salud Pública ha adquirido. A causa de ésta se han agravado los cuadros de las enfermedades intrahospitalarias, sin dejar de mencionar las intoxicaciones provocadas por las toxinas termoestables que produce, las cuales perduran en leche y derivados industriales, situación que genera además grandes pérdidas económicas. En un trabajo llevado a cabo por Xing et al. (2016) de 910 muestras de leche obtenidas de siete sitios diferentes en plantas de procesamiento de leche en polvo, se encontraron positivas a *S. aureus*, 95 (10,4 %) de los cuales el 63,2 % de los aislamientos poseía uno o más genes codificadores de virulencia (pvl, 29,5 %; sec, 23,2 %; ser, 16,8; tst, 14,7 % y seb, 12,6 %), siendo el 90,5 % de las cepas encontradas resistentes al menos a una clase de antibiótico.

La mayor resistencia se encontró a trimetoprim/sulfametoxazol (89,5 %), eritromicina (30,5 %), tetraciclina (22,1 %); ampicilina (16,8 %), cloranfenicol (15,8 %) y rifampicina (9,5 %)<sup>32</sup>. Estos hallazgos son preocupantes para la producción e industria láctea mundial, si se tiene en cuenta que pueden estar presentes en la leche y derivados, siendo Argentina un país clave en la producción de alimentos. Los estudios orientados a determinar la prevalencia de

MSC, tipos bacterianos presentes y resistencia a antimicrobianos, se han realizado históricamente en mayor proporción en bovinos, aunque progresivamente se van enfocando en el ganado lechero caprino, pero aún son escasos y los resultados diversos en función del contexto y lugar en que se lleven a cabo.

Últimamente algunos estudios se han direccionado en la determinación de genes marcadores de resistencia, especialmente en *Staphylococcus* spp. como el realizado por Franca et al. (2012) en Brasil. En este se encontraron ciertos patrones genéticos de resistencia a los agentes antimicrobianos en función de marcadores moleculares de resistencia en *Staphylococcus* spp. aislados de leche de pequeños rumiantes con mastitis. Los aislamientos evidenciaron mayor resistencia a amoxicilina (50,0 %), estreptomocina (42,8 %), tetraciclina (40,4 %), lincomicina (39,0 %) y eritromicina (33,4 %). El 45,7 % tuvo el gen blaZ indicativo de que la resistencia de *Staphylococcus* spp. a los  $\beta$ -lactámicos es debida a la producción de la enzima  $\beta$ -lactamasa<sup>8</sup>.

Otros estudios se enfocan en la determinación de la sensibilidad, como por ejemplo el realizado por Salaberry et al. (2016) en Brasil, que aisló estafilococos coagulasa positivos (SCP) y negativos (SCN) y determinó el perfil de sensibilidad antimicrobiana por medio de antibiograma. En éste, de un total de 226 muestras de leche con MSC obtenidas a partir de siete rebaños de cabras lecheras, 122 (54 %) presentaron crecimiento bacteriano, donde las especies de estafilococos más frecuentes fueron *S. epidermidis* (SCN, 24,55 %), *S. lugdunensis* (ECN, 15,40 %) y *S. intermedius* (SCP, 13,64 %) siendo más resistentes a penicilina (81,8 %), oxacilina (60,0 %) y ampicilina (55,5 %). La mayor sensibilidad fue para enrofloxacin (99,1 %), eritromicina (98,2 %), gentamicina (98,2 %) y vancomicina (98,2%). *In vitro* la resistencia antimicrobiana fue similar entre SCP y SCN para la mayoría de los antimicrobianos.<sup>25</sup>

Estas evidencias hacen suponer que el uso indiscriminado de los antibióticos en medicina veterinaria tiene que ser tomado en cuenta con mayor determinación, para iniciar una etapa de investigaciones enfocadas a determinar dosis eficaces, basadas en pautas farmacocinéticas/farmacodinámicas, sobre todo para aquellos antimicrobianos que todavía muestran actividad sobre estos microorganismos. El *Staphylococcus aureus* (SCP) es más virulento que los SCN, pero estos últimos son los más persistentes en las

matitis subclínicas. La prevalencia se invierte al considerar la mastitis clínica, siendo los SCP los más prevalentes, siempre considerando estos valores en términos de los más probables (Contreras et al, 2003)<sup>25</sup>. Esto significa que en ciertas realidades locales, puedan encontrarse valores diferentes.

En términos de producción de leche con MSC, a los SCN se los asocia con el incremento de células somáticas (CS) y disminución de la producción de leche (Peixoto et al, 2010b)<sup>25</sup>. Según Virdis et al., (2010), es fundamental la utilización de pruebas de sensibilidad para cepas de *Staphylococcus* spp, provenientes de cabras con MSC para tomar la decisión más adecuada en referencia al tipo de antimicrobiano a usar. A esto se le debe sumar el conocimiento de las dosis probadas<sup>25</sup>.

Es necesario entonces, incrementar y profundizar las investigaciones referidas a la determinación de prevalencias y tipo de cepas de *Staphylococcus* spp. en cabras lecheras con MSC, como así también a la realización de pruebas de sensibilidad para cada aislamiento, de acuerdo a los antimicrobianos de uso más corriente<sup>25</sup>, especialmente a nivel de finca, microrregión o cuenca láctea. Como mencionamos, en el estudio realizado por Salaberry et al (2016) en el estado de Sao Pablo y Minas Gerais (Brasil), se encontró que de un total de 226 muestras de leche recogidas de siete rodeos con MSC positivas al California Mastitis Test (CMT), solo 122 (54 %) mostraron crecimiento bacteriano. Del total de muestras positivas, 110 (90,2 %) fueron *Staphylococcus* spp. lo que representa una mayoría considerable con respecto a otros géneros bacterianos presentes. De este número, 90 (73,8 %) se identificaron como (SCN) y 20 (16,4 %) SCP. Del resto, 9 (7,4 %) se identificaron como *Corynebacterium* spp., y 3 (2,5 %) como *Streptococcus* spp. La distribución de cepas encontradas de *Staphylococcus* spp. para SCN fue: *S. epidermidis* (24,55 %), *S. lugdunensis* (15,40 %), *S. capitis* (8,18 %), *S. chromogenes* (7,27 %), *S. hominis* (7,27 %), *S. auricular* (6,36 %), *S. saprophyticus* (3,64 %), *S. xylosus* (3,64 %), *S. cohnii* (2,73 %), *S. schleiferi* (0,91 %), y *S. warneri* (0,91 %). Para SCP fue: *S. intermedius* (13,64 %), *S. aureus* (4,55 %)<sup>25</sup>.

El déficit de información epidemiológica de la MSC en caprinos, dado su amplio rango de variabilidad en cuanto a indicadores, si se consideran zonas o regiones de un país o microrregión, limita la ejecución de planes de control,

con las consecuentes pérdidas y problemas socioeconómicos.

En otro estudio realizado por Lima et al., (2018), también en Minas Gerais (Brasil), se encontró un 28 % de MSC y 2,8 % de MC. De las muestras recolectadas se pudo obtener multiplicación bacteriana en el 62 %<sup>15</sup>. Esto significa que no existe una correlación entre muestras positivas obtenidas por el test de cribado (CMT) en el rodeo y crecimientos bacterianos derivados de dichas muestras. La frecuencia obtenida en los cultivos para éste estudio fue de un 60,4 % para *Staphylococcus aureus*, 9,1 % para *Staphylococcus epidermidis*, 6,9 % para *Escherichia coli*, 5,9 % para *Staphylococcus saprophyticus* y 4,3 % para *Staphylococcus caprae* (4,3 %). Los *Staphylococcus* spp. presentaron resistencia a  $\beta$ -lactámicos como la penicilina, ampicilina y meticilina. El 12 % de los aislamientos fueron multirresistentes a los antibióticos (MDR) en cinco microrregiones diferentes. Las bacterias con mayor prevalencia de MDR fueron *E. coli* (38,5 %) y *S. aureus* (10,6 %). Las bacterias productoras de MSC, no tan solo se pueden encontrar en cabras adultas en lactación, sino además en cabras primíparas antes del parto y en las primeras semanas de lactación lo que hace suponer que el control se deba extender iniciándose ya en las cabras de reposición antes de la primera lactancia. Las bacterias predominantes en un estudio realizado por Silva (2016) fueron del género *Staphylococcus* spp.. En otra investigación efectuada sobre 200 muestras de leche obtenidas de cabras en Tandoján (Pakistán) se encontró que 76 (38 %) cabras fueron positivas al CMT. De estas el 100 % mostró crecimiento bacteriano<sup>24</sup>. En este sentido no es coincidente con otros estudios, en los cuales el crecimiento bacteriano de las muestras positivas a CMT fue inferior. Esto probablemente se deba a la naturaleza multicausal de las mastitis, a la sensibilidad y especificidad del test para algunos casos de infección dando resultados falsos positivos o falsos negativos, a la falta de estandarización de los métodos utilizados y a que no todas las mastitis son de origen bacteriano. Siguiendo con los resultados del estudio, se encontró que 43 (56,58 %) correspondían a la mama derecha y 33 (43,42 %) a la mama izquierda. Este aspecto puede estar vinculado con el orden de ordeño de las mamas por parte del operario, como lo indican otros estudios<sup>24</sup>. De las muestras positivas, en 60 (78,94 %) se aisló una sola especie bacteriana y 16 (21,05 %)

fueron mixtos. En total se aislaron 9 especies bacterianas: *Staphylococcus aureus* (36,84 %), *Bacillus subtilis* (18,42 %), *Bacillus cereus* (10,52 %), *Proteus vulgaris* (9,21 %), especies de *Citrobacter* spp. (6,57 %), *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus epidermidis* (5,26% cada uno) y *Streptococcus agalactiae* (2,63 %) (Pirzada, et al, 2016).

En otro estudio realizado en la India, de 181 muestras de leche de las razas Barbari y Jamunapari, se obtuvo una prevalencia general del 19,89 % de MSC, siendo el 24,21 % para la raza Barbari y 15,2 % para la Jamunapari. De 30 colonias aisladas, se encontraron 11 aislamientos de *Staphylococcus* spp. de los cuales 9 fueron *Staphylococcus* spp. coagulasa negativos (SCN) y 2 *Staphylococcus aureus*, no encontrándose resistencia a los antibióticos ensayados<sup>22</sup>. En total se aislaron: *Staphylococcus* spp (n=11), *Streptococcus* spp. (n=7), *Bacillus* (n=8), *Escherichia coli* (n=2), *Mannheimia hemolítica* (n=1) y *Arcanobacterium puogenes* (n=1). No se encontró resistencia a los siguientes antibióticos: amikacina, meticilina, amoxicilina, amoxicilina más cloxacilina, cefoperazona, amoxicilina + ácido clavulánico y gentamicina. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de MSC entre grupos de edad, lactancia y raza. Con respecto a esta última si bien no hubo diferencia estadística, la real observada, se atribuyó a factores de resistencia genéticos, sumados los vinculados con la higiene, prácticas de ordeño, gestión y conocimientos técnicos<sup>22</sup>.

Un estudio realizado en Bulgaria por Hristov (2016) que incluyó 120 cabras en lactación, de 240 muestras (mitades de ubres) analizadas, 106 (44,2 %) fueron positivas. Los resultados mostraron también una mayor ocurrencia de MSC en cabras con mayor edad y número de lactancias. Se encontró que el 20 % de las cabras de entre 2-3 años de edad eran positivas a MSC y en cabras de mayor edad, un 56 %, siendo los SCN las bacterias más aisladas. Otros autores encontraron valores de prevalencia de MSC similares entre 39 - 44,6 % (Bozhkova et al., 2000; Mbilu, 2007; Hall y Rycroft, 2007; Islam et al., 2012), mientras que otros investigadores encontraron valores de prevalencia menor, entre 19 % al 31 %, (McDougall et al., 2002; Min et al., 2007; Kostelić et al., 2009)<sup>11</sup>. Según Hristov (2016), en su estudio en Bulgaria, la prevalencia de *Staphylococcus* spp. fue predominante, con un 63,5 %; siguiéndole *Streptococcus* spp. (9%), *E. coli* (7 %), *Corynebacterium* spp. (5,7 %), *En-*

*terococcus* spp. (4,3 %), *Pasteurella* spp. (3,5 %), *Pseudomonas* spp. y *Serratia* spp. (2,5 %). La mayor prevalencia de MSC observada en animales mayores o de mayor cantidad de lactancias, podría deberse a la mayor exposición de los animales a bacterias patógenas, a los nacimientos múltiples y al estrés recibido durante todo el periodo, en comparación con los animales de menor edad, evidencias confirmadas por otros autores como Sánchez et al. (1999); Ndegwa et al. (2000); Beheshti et al. (2010)<sup>11</sup>. En animales con edad de hasta 6 años las ubres sanas en forma colectiva, son mayoría en proporción con respecto a las enfermas. Superando dicha edad, se invierte la relación. Otro estudio realizado en Jhelum (Pakistán) determinó un 14,2 % de MSC en 500 animales analizados, de los cuales 12,2 % eran positivos en una sola ubre y 2 % en las dos, siendo *Staphylococcus aureus* el patógeno más prevalente (51,43 %), seguido de *Streptococcus* spp. (24,29 %), *E. coli* (11,42 %) y *Klebsiella* spp. (4,29 %). Con respecto a la sensibilidad a los antibióticos, gentamicina fue la más sensible (93,2 %), luego en orden decreciente, enrofloxacina (89,27%), tetraciclina (78,85 %), ciprofloxacina (74,73 %) y lincomicina con el (96,15 %) (Hussain, 2017). Otros autores han encontrado resultados similares, tales como Ali et al (2010), con sensibilidad a gentamicina (96,15 %), enrofloxacina (92,31 %), trimetoprim-sulfametoxazol (88,46 %), amoxicilina (84,62 %), tetraciclina (80,72 %), tilosina (80,77 %), lincomicina (76,92 %), ampicilina (46,15%) y penicilina G (42,31%).

Por otro lado Najeeb et al., (2013) reporta como efectiva para el tratamiento de MSC, la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico<sup>12</sup>. Los usos puros o combinados de antibióticos pueden evidenciar diferencias en cuanto a sensibilidad<sup>12</sup>. En referencia a los factores de riesgo más estudiados, se ha encontrado asociación con la edad, número de lactancia, periodo de lactancia, tipos o sistemas de alojamiento o producción, tipo de ordeño, higiene y razas, sin descartar la posibilidad de que existan muchos más (East et al. 1989)<sup>11</sup>. Los factores de riesgo de la MSC en cabras son estudiados en diversos contextos de producción. Un estudio transversal realizado en Kenia (África) en 41 fincas de 110 cabras lecheras en lactación, arrojó un valor de prevalencia en cabras de un 50,9 %, utilizando CMT, de los cuales se obtuvieron cultivos de bacterias patógenas en un 86,5 % de las cabras positivas al CMT. En cuanto a los factores



de riesgo asociados a la MSC, se encontraron: programa o rutina de limpieza con un OD (odds ratio)= 1,047,  $p=0,048$  y número de lactancias con un OD=1,37 y  $p=0,048$ . De estos factores, el número de lactación es el más importante, interpretándose que por cada año de lactancia existe 1,37 veces más posibilidades de que el animal tenga MSC con respecto al de un año menor de lactancia. Con respecto al factor limpieza o higiene, el OD obtenido indica que existe mayor riesgo para aquellas fincas donde la limpieza es de al menos una vez cada 15 días<sup>19</sup>.

Los resultados en los diversos trabajos, si bien demuestran la alta prevalencia de la MSC en el mundo, también reflejan un rango amplio de variabilidad debido a la multiplicidad de factores implicados. Por otro lado, dado el dinamismo comprobado de los agentes microbianos en función del tiempo, se considera de importancia estratégica para el control, el monitoreo continuo de los agentes prevalentes en la zona o cuenca. Para este proceso, la prueba de oro es el cultivo microbiológico acompañado de pruebas de sensibilidad antimicrobiana<sup>1</sup>. Es evidente como los estudios lo demuestran la extrema variabilidad de la prevalencia y especies bacterianas involucradas en forma única o combinada, también los resultados de sensibilidad a los antibióticos según la zona o región.

El control y tratamiento de la MSC, pone en discusión y análisis crítico, la práctica veterinaria actual con respecto a la aplicación de antibióticos en el ganado en general y lechero en particular de todo el mundo. Al respecto, la escasa información que el veterinario dispone de dosis efectiva, disponibilidad limitada de laboratorios para cultivos y utilización de antibiogramas para determinar la sensibilidad bacteriana en muchos países subdesarrollados, imponen serias limitaciones a la lucha contra la resistencia bacteriana y el control eficaz de la MSC, dejando sin atender las vías por las cuales se extiende el riesgo para la salud pública y ocasionan pérdidas económicas. Al respecto, Colombia, México, Argentina, Ecuador y Perú, cumplen en términos generales con lo establecido en las normas sanitarias en cuanto a calidad físico-química de la leche, pero no en los aspectos microbiológicos<sup>2</sup> reafirmando lo expresado en el párrafo anterior.

### ***Residuos de antibióticos en leche***

Los estudios sobre los efectos negativos que ocasionan los residuos de antibióticos en la

leche fluida y sus derivados son diversos pero siguen siendo escasos observándose variaciones en la textura, color y tiempos de maduración de los quesos, como también inhibición de la microbiota iniciadora<sup>6</sup>.

Dichos efectos se pueden observar en tres ámbitos diferentes: a nivel de productor, los cuales ocasionan pérdidas por sanciones o por disminución de la calidad de la leche y quesos de elaboración propia. En Salud Pública, vinculados a toxicidad en los alimentos, alteraciones de la microbiota intestinal y alergias diversas incluyendo las anafilácticas (Sanders et al., 2011)<sup>6</sup>. Las resistencias a los antibióticos propagada a través de toda la cadena alimentaria (Trobos et al., 2009), conforman un complejo problemático en la actualidad, siendo el grupo etario más débil, el de los niños y ancianos. La complejidad del problema adquiere ciertas características como el que presentan ciertos residuos en leche de ser termo resistentes, lo que implica una alta probabilidad de llegar hasta el consumidor, aun habiendo sido tratada por pasteurización<sup>5</sup>. En la industria afecta los procesos tecnológicos de elaboración de quesos y yogurt, como por ejemplo la inhibición de bacterias de arranque, lo que ocasiona alteración en el proceso de cuajado y maduración del queso (Berruga et al., 2007 a,b)<sup>5</sup>.

Las bacterias ácido-lácticas (LAB) son esenciales en el proceso de elaboración de muchas variedades de quesos, siendo muy sensibles a los efectos residuales de antibióticos que afectan, si son eliminadas, la posterior maduración y componentes aromáticos (Mourot y Loussouarm, 1981)<sup>5</sup>. Los efectos adversos son dependientes del tipo y concentración del antibiótico residual y del producto que se elabora. Balerdi (2014), citado por Esteve Ambrosio (2017), analizó el efecto de la enrofloxacin y ciprofloxacina (quinolonas) presentes en leche de cabra a concentraciones iguales al límite máximo de residuos -LMR- permitido (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) y encontró que ambos antibióticos, se retenían en gran proporción en la cuajada (40 % y 45 %) respectivamente, lo que derivó en mayor presencia de éstos en el queso. Calabuig (2015), citado también por Esteves Ambrosio (2017), en otro estudio similar con los mismos antibióticos, encontró diferencias en la textura y color del queso. Todavía no se han evaluado los efectos sobre la microbiota responsable de atributos organolépticos<sup>5</sup>. Trigueros (2016) evaluó el efecto de enrofloxacin como residuo en

la leche y quesos de cabra en tiempos diferentes de maduración, encontrando efectos sobre las bacterias proteolíticas y lipolíticas que normalmente se encuentran en la leche<sup>29</sup>.

Los macrólidos usados en el tratamiento de MSC, cuando se encuentran en niveles residuales en la leche caprina, afectan la elaboración de quesos, repercutiendo en la calidad. En un estudio realizado por Martínez (2016) encontraron residuos de tilosina en leche (198,7; ± 56,8 µg/kg) en concentraciones que superaban los límites de la legislación (50 µg/kg) habiendo sido administrados en dosis de uso frecuentemente utilizada por los veterinarios locales y sin respetar el período de carencia de 7 días post tratamiento recomendado.

También se encontraron residuos del antibiótico por encima de lo estipulado en la normativa en quesos elaborados con la misma leche, durante todo el proceso de maduración, modificando la textura y grado de proteólisis que se realiza en la fase de curado. Respetando el período de carencia, la concentración del antibiótico tanto en leche como en los quesos quedó a < 10 µg/Kg por debajo de lo estipulado por la normativa. Esto pone en evidencia la importancia de las buenas prácticas en el uso de antibióticos<sup>21</sup>. Según Berruga et al., (2008), citado por Martínez (2016) el 76 % de los veterinarios usan en mayor proporción antibióticos β-lactámicos (56,8 %) y macrólidos (18,3 %), siendo también los más utilizados en el período de secado (73 %)<sup>21</sup>.

Si bien la legislación europea (Directiva 2001/82/EC y Directiva 2004/28/EC) contempla el uso de estos antibióticos, son escasos los estudios realizados sobre farmacocinética, farmacodinamia y usos que garanticen la eficacia terapéutica y período de carencia específico para cada antibiótico en la especie caprina. El uso de medicamentos en la producción agropecuaria, especialmente antibióticos para el tratamiento de mastitis y otras enfermedades merece la aplicación de buenas prácticas agrícolas y métodos de control para evitar que los residuos de medicamentos ingresen en la cadena alimentaria<sup>4</sup>.

El reglamento de la UE (Reglamento CE 852/2004) contiene medidas para controlar la higiene de los alimentos de origen animal (Reglamento CE 853/2004), donde se contempla a la leche de cabra y oveja, además de otros alimentos. El reglamento establece ciertos parámetros que garantizan la higiene y calidad de la leche cruda, incluyendo el control de residuos de an-

tibióticos de uso veterinario. En él se establecen los límites máximos de residuos (LMR) (Reglamento (UE) n°37/2010 de la comisión<sup>4</sup>. Las alergias son las patologías más frecuentes en salud pública a causa de antibióticos residuales. Dentro de estas, las atribuidas a antibióticos como la penicilina y amoxicilina, representan el 40 % de los casos (Gamboa, 2009) dado que son los más usados en el tratamiento de mastitis en cabras y ovejas (Berruga et al, 2008a)<sup>4</sup>.

En la industria láctea, la presencia de residuos antibióticos por encima de los LMR, afecta a las bacterias que intervienen en la fermentación, coagulación y maduración de los productos derivados de la leche, reflejada en la alteración de las propiedades organolépticas de los mismos. En leche de oveja los residuos de β-lactámicos estarían asociados a retrasos de la coagulación en más de 40 min y el descenso del pH en quesos entre 5 y 300 min (Berruga et.al., 2007)<sup>4</sup>. Los residuos de antibióticos pueden ser retenidos en la cuajada o pasar, en mayor o menor proporción al suero, dependiendo de las propiedades físico químicas de los antibióticos y de la capacidad de pasar barreras mas o menos solubles. De esta manera según tipo de antibiótico utilizado, las concentraciones estarán dadas en la cuajada o el suero y los residuos presentes en la cadena alimentaria en función del destino final de estos. Tanto el queso como el suero, se utilizan para el consumo directo, o como subproducto de la industria alimentaria de seres humanos y animales (Gómez et al., 2017).

En la cabra, los antibióticos β-lactámicos se transfieren más de la leche al suero, mientras que los aminoglucósidos, quinolonas y tetraciclinas, lo hacen mayormente a la cuajada y por lo tanto al queso. Para las sulfonamidas y macrólidos la transferencia es variable (Gómez et al., 2017). Los estudios de transferencia de antibióticos residuales de uso veterinario, desde la etapa primaria de producción, a la de industrialización son escasos, por lo que se recomienda la determinación cuantitativa de dichos valores por medio de técnicas cromatográficas (HPLC) a nivel experimental (Gómez et al., 2017).

Toda problemática descrita, no estaría completa sin destacar el daño que provocan los antibióticos residuales en la microflora y microfauna del ambiente natural (ríos, aguas subterráneas y suelo) a través de la eliminación por orina, heces y leche<sup>4</sup>. La importancia

de la detección de residuos en leche antes del procesamiento tiene como fin general, evitar que lleguen al consumidor, provocar resistencia y pérdidas económicas en la industria. Por cuestiones de relevancia económica, hasta el momento la mayoría de los métodos rápidos de detección de residuos en leche, se han enfocado al ganado vacuno, siendo utilizados estos últimos en cabra y oveja con resultados variables. Los inconvenientes observados de validez y precisión, son sobre todo los basados en la técnica de inhibición microbiológica.

Según experiencia de Beltran et al., (2015), citado por Berruga (2016), son adecuados para detectar  $\beta$ -lactámicos, neomicina, tilosina, sulfadiazina y sulfadimetoxina pero no muestran sensibilidad óptima para tetraciclinas o quinolonas<sup>4</sup>. Las pruebas de detección de residuos en leche de cabra son necesarias dado el escaso control que se realiza en este sector por parte del estado y sector privado y, posiblemente, al desconocimiento de los riesgos y pérdidas que ocasionan al productor. Por ejemplo las pruebas de detección cualitativas o de cribado como Charm ROSA y SNAP para tetraciclinas, comparadas con el análisis cromatográfico (Cromatografía Líquida de Alta Presión -HPLC-) demuestran que no son aplicables a nivel de producción primaria en función de que detectan niveles de residuos en leche de cabra hasta 110 h posteriores a la aplicación de oxitetraciclina. Mientras que la cromatografía detecta niveles por debajo de los de tolerancia (300 ng/ml) a las 82 h posteriores al tratamiento. La desventaja de esta última es la necesidad de contar con personal técnico altamente capacitado sumado a que es más onerosa, no pudiéndose aplicar para uso diario a nivel de tambo. Las pruebas cualitativas o de cribado hasta ahora muestran resultados para oxitetraciclina que determinan períodos de retiro mayores implicando pérdidas para el productor<sup>3</sup>.

## **Resistencia bacteriana**

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un fenómeno genético que ha ido evolucionando hacia la multiresistencia en algunas especies bacterianas, (resistencia a varios tipos de antibióticos). Las causas son tanto por mutaciones como por transmisión entre bacterias de dicha condición y en otras. De este modo, todas las estrategias de lucha contra este fenómeno lograrán solamente frenarlo o disminuirlo pero nunca eliminarlo (Gómez y Rubio, 2009;

OMS, 2018)<sup>6</sup>. Como ejemplo se puede citar al *Staphylococcus aureus* que primeramente fue resistente a penicilina y posteriormente a metilicina. Nuevos antibióticos tanto sintéticos y naturales iban a resolver esta situación, pero solo se logró nuevamente potenciar el fenómeno pasando de resistencia a la multiresistencia.

Autores como Pérez y Contreras, (2013) citados por Esteves Ambrosio (2018) expresan que los mecanismos implicados son naturales y adquiridos horizontalmente y actúan provocando la inactivación, alteración del sitio blanco y de barreras de permeabilidad del antibiótico, pudiendo aparecer tanto en forma aislada como combinada<sup>6</sup>. Los genes de resistencia, según Cortecero y Benitez, (2011); Gómez y rubio (2009), citados por Esteves Ambrosio (2018), se transmiten horizontalmente entre organismos mediante mecanismos conocidos como: transformación, conjugación o transducción, en los que entran en juego estructuras bacterianas como los plásmidos, transposones, integrones o casetes génicos. Todos mecanismos y estructuras implicadas en la variabilidad génica y evolución de la resistencia bacteriana a los antibióticos<sup>6</sup>.

A los alimentos también se les atribuye, según López (2016), citado por Esteves Ambrosio (2017), una de las formas de transmisión de la resistencia bacteriana entre animales y seres humanos, mediante la contaminación con bacterias resistentes o la adición intencional de probióticos o cultivos iniciadores<sup>5</sup>. Por ejemplo, la resistencia a macrólidos por parte de bacterias gran positivas como *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. y *Staphylococcus* spp. está mediada por transposones cromosómicos como el Tn 15452 (Gómez y Rubio, 2009)<sup>6</sup>. El enfoque para la lucha debe considerar distintos aspectos estratégicos, entre los cuales se destacan aquellos destinados a conocer en profundidad los mecanismos de resistencia, especialmente la resistencia intrínseca y adaptativa que poseen las bacterias, el apoyo para el diseño de nuevos antibióticos y determinación de dosis eficaz y tiempos de retiro. Debe sumarse la vigilancia epidemiológica por parte de las instituciones de salud pública y sanidad animal, con la finalidad de brindar información de cepas prevalentes y de mapas de resistencia bacteriana<sup>26</sup>. En referencia a la MSC en cabras, la determinación de mapas de prevalencia y resistencia regionales, junto al resto de medidas mencionadas, merecen la atención y apoyo de organismos de

salud pública, sanidad animal y centros de investigación públicos y privados. La situación de resistencia a los antibióticos que se presenta en estos momentos a nivel mundial, reflejada en el fracaso de los tratamientos e incremento de las hospitalizaciones, se puede considerar relativamente reciente, lo que refleja el dinamismo de la problemática. La era de los antibióticos tuvo su inicio con el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming a finales de 1920. A partir de entonces fueron incrementándose las alternativas para el tratamiento de las enfermedades infecciosas con gran éxito, pero en la actualidad, tal situación ha cambiado con el advenimiento del fenómeno de la antibióticoresistencia, lo que ocasiona un problema acuciante en salud pública. Son ejemplos, la resistencia a la meticilina por parte de *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, resistencia a carbapenem de *Neisseria gonorrhoeae* y enterobacterias, y a  $\beta$ -lactámicos, las que producen  $\beta$  lactamasas como *Escherichia coli*. Se suma a este escenario complejo, el hecho de la escasa inversión en investigaciones para el descubrimiento de nuevos antibióticos por razones de rentabilidad, derivando dichos fondos a estudios de nuevas moléculas efectivas para tratamientos crónicos<sup>20</sup>. Frente a tal situación la alternativa tal vez sea enfocarse no tanto en el descubrimiento de nuevas moléculas antimicrobianas, sino en la utilización racional de las existentes y disminuir de ésta manera el avance de la resistencia en aquellos que todavía mantienen sus efectos.

En siglos pasados, las enfermedades infecciosas fueron la principal causa de muerte en el mundo, según Yoneyama & Katsumata, 2006, citados por Martens 2017<sup>20</sup>, pero desde el surgimiento de las “drogas maravillosas” descubiertas durante el siglo XX y su acción selectiva sobre bacterias y hongos patógenos, comenzaron a disminuir, marcando el inicio de la era de los antibióticos. Estos se caracterizan por ser producidos naturalmente por otros microorganismos, derivarse de la naturaleza, ser de bajo peso molecular y poseer un potencial activo bactericida o bacteriostático en bajas concentraciones<sup>20</sup>. Desde su descubrimiento, se incrementó progresivamente su producción y comercialización, siendo el periodo de esplendor el comprendido entre 1940 y 1960. Los años sucesivos no fueron tan intensos. Los antibióticos más importantes que hoy se conocen se pueden agrupar en penicilinas, cefalosporinas,

tetraciclinas, aminoglucósidos, cloranfenicol, macrólidos y glicopéptidos, los cuales han tenido un rol fundamental en el aumento de las expectativas de vida. Por ejemplo, según Lederberg (2000), citado por Martens (2017), en los Estados Unidos se pasó de 47 años en 1900 a 74 años en hombres y hasta 80 en mujeres en el año 2000<sup>20</sup>. Hoy se conocen más de 10.000 antimicrobianos<sup>20</sup> pero contrariamente a lo que se pensaba cuando irrumpieron en el mercado (en cuanto a que se resolverían los problemas de las enfermedades infecciosas) estas se han mantenido o incrementado, representando en el ser humano la segunda causa de muerte a nivel mundial. En los países desarrollados ocupan el tercer lugar y cuarto lugar en los EE.UU. En el mundo mueren 17 millones de personas por año debido a causas bacterianas y en los EE.UU. 2 millones, siendo un problema adicional que muchas están infectadas por bacterias resistentes a los antibióticos, implicando que 23.000 morirán posteriormente. En Europa mueren por bacterias resistentes, 25.000 personas por año<sup>20</sup>.

Como ejemplo, *Staphylococcus aureus* meticilo resistente (SAMR) produce en EE.UU., la muerte anual de un promedio de 19.000 personas y 360.000 hospitalizaciones (Walsh, 2009)<sup>20</sup> con un costo de 3 a 4 millones de dólares en atención médica, aunque según un informe de la Asociación Americana de Medicina Interna, las infecciones por SAMR están disminuyendo (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2017)<sup>20</sup>. Es por ello que actualmente, las enfermedades producidas por infecciones bacterianas resistentes a antibióticos, son la mayor preocupación en salud pública<sup>20</sup>. En este sentido, Martens (2017) cita a Singh (2006) y Davies (2007) los cuales expresan que la resistencia microbiana, tiene su origen causal primario en determinados factores genéticos, los cuales activan enzimas inhibitorias del antibiótico como la  $\beta$ -lactamasa, incrementan el flujo de salida del antibiótico fuera de la célula, disminuyen la captación del antibiótico, producen cambios en los receptores que dificultan la unión del antibiótico, producen el secuestro del antibiótico y protección por la formación de biopelículas<sup>20</sup>. Este determinante biológico es potenciado y canalizado por el accionar humano tomando decisiones equivocadas en cuanto al fin y forma de uso de los antibióticos. Se puede citar como ejemplo, la destinada a promover el crecimiento de animales productores de carne para el consumo humano y la prevención de en-

fermedades en animales de granja e intensivas en establecimientos de producción animal. Se usan actualmente, 30 antibióticos diferentes en alimentos y agua de bebida para animales en producción y más del 50 % de los antibióticos producidos en el mercado como promotores del crecimiento. El mal uso y uso indiscriminado de éstos sobre todo en países en desarrollo carentes de reglamentaciones y aplicaciones sin prescripción médica son parte del problema<sup>20</sup>.

Las enfermedades infecciosas causan actualmente 1/5 de las muertes por año a nivel mundial, impactando fuertemente en las estadísticas de muerte en niños menores a los 5 años, por lo tanto recomiendan un mayor intercambio de información sobre el descubrimiento de antibióticos a nivel mundial entre empresas y estudiantes, compartir bibliotecas, promover incentivos financieros para el desarrollo de antibióticos por parte de los gobiernos y organismos internacionales, difusión del riesgo financiero entre entidades financieras y de investigación y financiamiento a universidades y empresas en países en desarrollo o de bajos ingresos que se dediquen a ésta problemática<sup>20</sup>. La resistencia antimicrobiana se ha incrementado y continúa en forma alarmante correlacionándose con el uso irracional y alto consumo de antibióticos en forma indiscriminada<sup>34</sup>. Para reducir la multiresistencia es indispensable además la educación de los pacientes, productores y público en general.

El mismo Fleming puso en alerta a la comunidad sobre las consecuencias del mal uso (bajas concentraciones o períodos cortos o menores a los indicados por el tratamiento) de la penicilina, en referencia a la posibilidad de surgimiento de resistencia. La resistencia se desarrolló a pesar de todo en relativamente poco tiempo, si se considera el período transcurrido desde que se descubrió la penicilina, sin embargo actualmente a nivel mundial se toman pocas medidas efectivas para evitar el consumo indiscriminado e irracional de los mismos. Los antibióticos se pueden adquirir sin receta o sin prescripción médica en muchos países del mundo en desarrollo, siendo por ahora lo más importante en materia de lucha, la educación de pacientes y público en general junto a regulaciones que limiten su uso<sup>34</sup>. La resistencia bacteriana se puede definir como la pérdida de la capacidad del antibiótico de inhibir el crecimiento bacteriano a niveles normalmente terapéuticos. Si la bacteria puede replicarse en

presencia del antibiótico, se está frente a una bacteria resistente y es seguro que frente a ello, se requerirá una concentración mayor que la normal para tener el mismo efecto<sup>34</sup>. La resistencia a los antibióticos también es considerada como un proceso de orden natural que poseen las bacterias pero de bajo nivel. Actualmente se ha reportado resistencia a las sulfonamidas y a los aminoglucósidos por parte de cepas de *Staphylococcus aureus*. La meticilina fue la primera penicilina semisintética destinada a combatir los efectos de *Staphylococcus aureus* productores de penicilinas, pero sin embargo más tarde surgió la resistencia a ésta. También se encuentran cepas resistentes a las fluoroquinolonas, surgidas tras mutaciones cromosómicas en forma gradual. Recientemente se han aislado cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina (SARV) luego de 44 años de haber entrado al mercado. Esta situación se agrava, si se tiene en cuenta que la agricultura también usa antibióticos similares o iguales a los utilizados en los humanos y animales, afectando la cadena alimentaria, la cual juega un rol de vehículo entre animales y humanos por la transmisión de bacterias resistentes. Como conclusión, se puede afirmar que se está frente a un problema grave de salud pública a nivel mundial y que a pesar de ello el uso de antibióticos en agricultura, producción animal y humanos sigue en aumento<sup>34</sup>.

### **Farmacocinética/farmacodinamia**

Las políticas de I+D que persiguen el descubrimiento de nuevos antibióticos, son importantes, pero más si van acompañadas de estudios que pongan foco en la forma de uso. En este sentido la determinación experimental de la dosis eficaz de cada antimicrobiano, requiere la integración de parámetros farmacocinéticos (FC)/farmacodinámicos (FD), especialmente para aquellos destinados al tratamiento de la mastitis ganado caprino. Los estudios para establecer la dosis eficaz de antibióticos basados en la integración de parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos para MSC, en ganado caprino lechero, son escasos. Es necesario replantear esta situación, poniendo foco en las especies bacterianas locales o regionales. Por ejemplo el estudio realizado por Lorenzutti (2016) en la provincia de Córdoba (Argentina) demostró que la marbofloxacina a razón de 10 mg/kg/24h/5 días administrada por la vía intramuscular (im) es eficaz para el tratamiento de MSC producidas

por ECN y *S. aureus*. Este estudio demostró el incremento de la producción de leche en los animales tratados y la disminución de diferencias entre sanos y enfermos entre el 3° y 5° día de tratamiento. Otros indicadores fueron el descenso del pH y la ausencia de microorganismos patógenos en los cultivos realizados post-tratamiento.

Según Ferrini et al. (2010 y Molina et al. (2003), citados por Berruga (2016), en Europa, los estudios FC/FD y de depleción para establecer el tiempo de retiro adecuado para macrólidos y quinolonas en cabras y ovejas son escasos, por lo que el período de siete días de supresión de la lactancia, recomendado para el uso de estos antibióticos no es seguro en estas especies<sup>4</sup>. Para el uso de antimicrobianos en cabras, utilizados en el ganado vacuno y ovino, hay que tener en cuenta que las cabras presentan diferencias anatómo-fisiológicas con otros animales no rumiantes y aun dentro del grupo, las cuales pueden determinar que los efectos terapéuticos esperados del antibiótico utilizado no se den. Estos últimos son variados y se pueden expresar en toxicidad, falla terapéutica y resistencia al antibiótico, entre los más visibles. Es por ello que se justifica este tipo de estudios, especialmente en la especie caprina para el tratamiento clínico de las enfermedades infecciosas<sup>16</sup>.

Algunas particularidades anatómo-fisiológicas son dignas de destacar dado que son de interés farmacológico y se presentan a continuación. La piel, presenta dos tipos de folículos pilosos, unos primarios y otros secundarios. Los primeros producen pelos gruesos y los secundarios una capa profunda denominada "down" que tienen la función de adaptación a climas y temperaturas diversos. En climas fríos predominan las dos capas, mientras que en los tropicales es menor la capa interna (down). Esto le permite a la especie poseer el atributo de la "termolabilidad", referido a la capacidad de poder adaptarse a climas rigurosos, siendo un animal homeotermo. Otra característica diferencial con otras especies (monogástricos y rumiantes), es la vinculada al gasto cardíaco, el cual determina en última instancia el aclaramiento plasmático total, de vital importancia en el comportamiento farmacocinético y régimen posológico de cualquier medicamento. Con respecto al sistema digestivo, esta especie posee una mayor tasa de ingestión y menor tiempo de tránsito ruminal que las ovejas y

diferencias en la absorción oral de diversos fármacos con respecto a ovejas y vacas. El sistema urinario presenta la característica de concentrar la orina frente a la escasez de agua, es por ello que la eliminación de fármacos por vía renal, puede reducirse en gran proporción frente a situaciones de estrés hídrico. También son evidentes, las diferencias farmacocinéticas referidas a la excreción de un tipo de antibiótico entre especies por la glándula mamaria. Estas se atribuyen a las diferencias de conformación anatómica de la misma y de la composición de la leche. Las vacas tienen cuatro mamas, cuatro glándulas o cuartos mamarios cada uno con su pezón mientras que las ovejas y cabras tienen dos glándulas con un conducto galactóforo y un pezón por cada una<sup>16</sup>. Si se toma en cuenta estas consideraciones es lógico suponer que la extrapolación de dosis de antibióticos de la especie bovina y ovina para tratamientos de las MSC, debe descartarse definitivamente. Todas las particularidades enunciadas, influyen en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos, lo que limita la extrapolación de regímenes posológicos utilizados en bovinos u ovinos<sup>16</sup>. Las diferencias entre especies e incluso raciales dentro de los animales, son determinantes en la farmacocinética de cada medicamento. Este punto es crucial para los animales destinados a producción y consumo, dado que los tiempos de carencias son también diferentes<sup>13</sup>. Sin desconocer la imposibilidad efectiva de realizar determinaciones para todos los antibióticos y especies, es válido su intento en la medida de lo posible. Por lo tanto para la especie caprina y sus razas en virtud de los escasos estudios que existen, si estos se incrementaran, mejorarían los resultados de los tratamientos con antibióticos para la mastitis y otras patologías. La resistencia a los antibióticos disminuiría por el hecho de evitar, el uso indiscriminado, la subdosificación y/o retiro de tratamientos antes del tiempo indicado.

## Conclusión

La producción láctea a nivel mundial sigue en aumento, lo que demanda programas de control de MSC basada en buenas prácticas ganaderas, e I+D en el uso racional de antibióticos. La MSC en cabras lecheras se presenta con pérdidas de la producción láctea diaria entre el 5 % y 15 % y alta prevalencia con un rango de variación entre el 20 y 50 % según los estudios consultados. También la diversidad de grupos

bacterianos y sus cepas, haciendo notar que el patrón común en la mayoría de los estudios, es de una superioridad para *Staphylococcus* spp, sobre el resto de las bacterias patógenas, con predominio de SCN sobre los SCP. La sensibilidad y resistencia es variable y dinámica dentro de las cepas, dependiendo de las regiones o cuencas naturales. Esto lleva a suponer que existen diversos factores involucrados tanto biológicos como humanos en la expresión de los indicadores. Los estudios de sensibilidad, determinación de dosis terapéuticas seguras y períodos de retiro para cada antibiótico son escasos, por lo que no se puede garantizar el control bacteriano y menos aún evitar los residuos en leche. Esta situación desinforma a veterinarios y provoca el continuo uso terapéutico de antibióticos probados en vacunos y ovinos, con las fallas lógicas derivadas de las diferencias anatómo-fisiológicas importantes dentro del grupo de rumiantes.

## Bibliografía

1. Ariffin SMZ, Hasmadi N, Syawari NM, Sukiman MZ, Faiq TAM, Chai MH, Ghazali MF. (2019). Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli* in dairy goats with clinical and subclinical mastitis. *J Anim Health Prod.* 7(1), 32-37.
2. Arboleda Rodríguez D, Echeverri Garcés E. (2017). Evaluación de las normas sobre calidad sanitaria de la leche cruda en América Latina y la revisión de la norma para Colombia. Trabajo de grado. Especialización en Gerencia Agropecuaria. <http://hdl.handle.net/10567/2034>
3. Attaie R, Bsharat M, Mora-Gutierrez A. (2016). Applicability of screening tests for oxytetracycline in the milk of three breeds of goats. *Journal of food protection*, 79(6), 1013-1020.
4. Berruga MI, Molina A, Althaus RL, Molina MP. (2016). Control and prevention of antibiotic residues and contaminants in sheep and goat's milk. *Small ruminant research*, 142, 38-43.
5. Esteve Ambrosio LV. (2017). Interferencia de la presencia de eritromicina en la leche de cabra sobre la microbiota del queso de tronchón durante la maduración (Doctoral dissertation). [https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/85608/memoria\\_73663965.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/85608/memoria_73663965.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
6. Esteve Ambrosio LV. (2018). Detección de genes de resistencia a la eritromicina en muestras de leche y queso de cabra durante su maduración. <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/110614/Esteve%20-%20DETECCI%c3%93N%20DE%20GENES%20DE%20RESISTENCIA%20A%20LA%20>

ERITROMICINA%20EN%20MUESTRAS%20DE%20LECHE%20Y%20QUESO%20DE%20CABR....pdf?sequence=1&isAllowed=y

7. FAOSTAT (2019) <http://www.fao.org/faostat/es/#home>
8. França CA, Peixoto RM, Cavalcante MB, Melo NF, Oliveira CJB, Veschi JLA, Costa MM. (2012). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. from small ruminant mastitis in Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 32(8), 747-753.
9. Gelasakis AI, Angelidis AS, Giannakou R, Filioussis G, Kalamaki MS, Arsenos G. (2016). Bacterial subclinical mastitis and its effect on milk yield in low-input dairy goat herds. *Journal of dairy science*, 99(5), 3698-3708.
10. Giraldo-Gómez J, Althaus RL, Beltrán Martínez MC, Molina Pons MP. (2017). Antimicrobial activity in cheese whey as an indicator of antibiotic drug transfer from goat milk. *International Dairy Journal*. 69:40-44. doi:10.1016/j.idairyj.2017.02.003
11. Hristov K, Kashamov B, Pepovich R, Nikolov B. (2016). Risk factors influencing the prevalence of subclinical mastitis in goats. *Scientific Works, Series C, Veterinary Medicine*, 1, 53-57.
12. Hussain M, Yaqoob M, Riaz A, Umar S, Kashif J, Memon J, Shaheen S. (2017). Prevalence, Bacteriology and Antibiotic Sensitivity Profile of Sub-Clinical Mastitis in Goats in District Jhelum. *Pakistan. Journal of Science*, 69(3).
13. Larrea DSA, Larrea MDSA. (2016). Todos los animales son iguales..., pero algunos son más iguales que otros. *Panorama actual del medicamento*, 40(394), 607-615.
14. Lee HC, Chen CM, Wei JT, Chiu HY. (2018). Analysis of veterinary drug residue monitoring results for commercial livestock products in Taiwan between 2011 and 2015. *Journal of food and drug analysis*, 26(2), 565.
15. Lima MC, Souza MC, Espeschit IF, Maciel PA, Sousa JE, Moraes GF, Moreira MA. (2018). Mastitis in dairy goats from the state of Minas Gerais, Brazil: profiles of farms, risk factors and characterization of bacteria. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(9), 1742-1751.
16. Lorenzutti AM. (2016). Evaluación farmacocinética/farmacodinámica de un régimen terapéutico de marbofloxacin como predictor de su eficacia en mastitis caprina. <https://www.oviespana.com/informacion-de-ovino/servicio-diario-de-noticias/noticias/evaluacion-de-un-regimen-terapeutico-de-marbofloxacin-para-la-mastitis-caprina>
17. Lorenzutti AM, Aguilar MS. (2017). Consideraciones anatómo-fisiológicas para el uso racional y prudente de fármacos en cabras. *Panorama actual*

del medicamento, 41(408), 1002-1010.

18. Mahlangu P. (2018). Prevalence, Risk Actors, Antibiogram and in vitro Activity of Nanoencapsulated Bromelain Against Bacteria Isolated From Milk of Dairy Goats With Sub-Clinical Mastitis in Thika East Sub-County, Kenya (Doctoral Dissertation, Jkuat-Pausti).

19. Mahlangu P, Maina N, Kagira J. (2018). Prevalence, Risk Factors, and Antibiogram of Bacteria Isolated from Milk of Goats with Subclinical Mastitis in Thika East Subcounty, Kenya. *Journal of veterinary medicine*, 2018.

20. Martens E, Demain AL. (2017). The antibiotic resistance crisis, with a focus on the United States. *The Journal of antibiotics*, 70(5), 520.

21. Martínez B, Carmen M. (2016). Uso "extra-label" de antibióticos macrólidos en ganado caprino lechero. Detección de residuos en la leche y el queso de cabra. <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/75966/Beltr%C3%A1n%20-%20Uso%20%20extra-label%20%20de%20antibi%C3%B3ticos%20macr%C3%B3lidos%20en%20ganado%20caprino%20lechero.%20Detecci%C3%B3n%20de%20re...pdf?sequence=4>

22. Mishra AK, Sharma N, Singh DD, Gururaj K. (2018). Prevalence and bacterial etiology of subclinical mastitis in goats reared in organized farms. *Veterinary world*, 11(1), 20.

23. Olatoye IO, Daniel OF, Ishola SA. (2016). Screening of antibiotics and chemical analysis of penicillin residue in fresh milk and traditional dairy products in Oyo state, Nigeria. *Veterinary world*, 9(9), 948.

24. Pirzada M, Malhi KK, Kamboh AA, Rind R, Abro SH, Lakho SA, Huda N. (2016). Prevalence of subclinical mastitis in dairy goats caused by bacterial species. *J. Anim. Health Prod*, 4(2), 55-59.

25. Salaberry SRS, Saldenbergs ABS, Zuniga E, Gonsales FF, Melville PA, Benites NR. (2016). Análise microbiológica e perfil de sensibilidade do *Staphylococcus* spp. em mastite subclínica de caprinos leiteiros. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 68(2), 336-344.

26. Serra Valdés MÁ (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16(3), 402-419.

27. Silva CPD. (2016). Identificação de *Staphylococcus* spp. Em cabras primíparas associadas a mastite subclínica.

28. Skapetas B, Bampidis V. (2016). Goat production in the World: present situation and trends. *Livest Res Rural Dev*, 28(11), 200.

29. Trigueros C. (2016). Estudio sobre el crecimiento

de bacterias proteolíticas y lipolíticas en leche y quesos obtenidos a partir de cabras tratadas con Enrofloxacina.

30. Van Asselt ED, van der Fels, Klerx HJ, Marvin HJP, Van Bokhorst, van de Veen H, Groot MN. (2017). Overview of food safety hazards in the European dairy supply chain. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 16(1), 59-75.

31. Villambrosa ML. (2018). Relevamiento de la calidad de leche caprina en distintas provincias Argentinas.

32. Xing X, Zhang Y, Wu Q, Wang X, Ge W, Wu C. (2016). Prevalence and characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from goat milk powder processing plants. *Food Control*, 59, 644-650.

33. Yuan YG, Peng QL, Gurunathan S. (2017). Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from mastitis-infected goats: an alternative approach for antimicrobial therapy. *International journal of molecular sciences*, 18(3), 569.

24. Zaman SB, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. (2017). A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*, 9(6), e1403. doi:10.7759/cureus.1403.