



**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA FACULTAD
DE VETERINARIA**

Programa de Posgrados

**EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN SALUD DE UBRE
EN 27 ESTABLECIMIENTOS LECHEROS DE URUGUAY**

MARIANA IRMA VIDART DAMIÁN

**TESIS DE MAESTRÍA EN SALUD ANIMAL
URUGUAY**

ESTA PÁGINA VA EN BLANCO



**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA FACULTAD
DE VETERINARIA**

Programa de Posgrados

**EVALUACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN SALUD DE UBRE
EN 27 ESTABLECIMIENTOS LECHEROS DE URUGUAY**

MARIANA IRMA VIDART DAMIÁN

Elena de Torres

Gonzalo Suárez, DMTV, PhD

Director de Tesis

Elena de Torres, MV, MSc

Co-director

**INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL DE
DEFENSA DE TESIS**

Dra.Ph.D. Lourdes Adrien (Presidente)

Dr.Ph.D. Marcos Veiga dos Santos

Dr.MSc. Edgardo Giannechini



Centro de Posgrados
Facultad de Veterinaria
Universidad de la República

ACTA DEFENSA DE TESIS DE MAESTRIA

ORIENTACIÓN: Maestría en Salud Animal

LUGAR Y FECHA DE LA DEFENSA: 02/05/2024, SALON 101- FACULTAD DE VETERINARIA

TRIBUNAL: Dr. Lourdes Adrien (Presidente), Dr. Marcos Veiga dos Santos, Dr. Edgardo Giannechini

CI	NOMBRE	CALIFICACIÓN	NOTA
4290174-9	Vidart Damián, Mariana Irma		

NOTA: La calificación mínima para aprobar la defensa es B.B.B (6)

TRIBUNAL

LOURDES ADRIEN
RUBEN EDUARDO GIANNECHINI

Marcos Veiga dos Santos

FIRMA

Lourdes Adrien
Ruben Edgardo Giannechini
Marcos Veiga dos Santos

AGRADECIMIENTOS

¡¡A mi familia por estar siempre!!

A Elena de Torres, Gonzalo Suárez y Daniela Escobar por acompañarme en el proceso.

Tati, Carmen y Bea por apoyar en las diferentes etapas de la tesis.

A los amigos que están en todas.

A los Productores, Tamberos, Veterinarios y Agrónomos por la información brindada y conocimiento adquirido en el proceso.

A la Facultad de Veterinaria, ANII (FSA_I_2017_1_138926), Latu y MGAP por permitirme realizar el posgrado.

Contenido

AGRADECIMIENTOS.....	i
INDÍCE.....	ii
RESUMEN.....	12
SUMMARY	13
INTRODUCCIÓN.....	14
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA.....	14
PRODUCCION LECHERA EN URUGUAY.....	14
SITUACION MUNDIAL	15
LEGISLACION REGLAMENTARIA.....	16
MASTITIS.....	17
USO DE ANTIMICROBIANOS EN PRODUCCION ANIMAL	17
FAMILIAS DE ANTIMICROBIANOS	18
INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE LA PARED BACTERIANA.....	18
BETALACTÁMICOS.....	18
PENICILINAS	19
ALTERACIÓN DE LA MEMBRANA CITOPLÁSMICA.....	20
POLIPEPTIDICOS.....	20
INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE PROTEINAS	21
TETRACICLINAS.....	21
MACRÓLIDOS.....	21
AMINOGLUCÓSIDOS	22
LINCOSAMIDAS	22
FENICOLES	23
INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS	23
ANSAMICINAS	23
INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL DNA.....	23
FLUORQUINOLONAS.....	23
ANTECEDENTES DEL USO DE ANTIMICROBIANOS.....	24
HIPOTESIS	26
OBJETIVO GENERAL	26
OBJETIVOS ESPECIFICOS	26
MATERIALES Y METODOS.....	27
SELECCIÓN DE ESTABLECIMIENTOS.....	27

RELEVAMIENTO DE INFORMACIÓN	27
CUANTIFICACION DEL USO ANTIMICROBIANO	27
Total de mg de sustancia activa	27
Dosis Diaria Definida Animal (DDA)	28
Incidencia de Tratamiento Antimicrobiano	30
ANALISIS ESTADISTICO	30
RESULTADOS	31
Análisis descriptivo de las características del rodeo	31
Resultados descriptivos de los antimicrobianos disponibles y su distribución respecto a familias y principios ATM	31
Uso de antimicrobianos expresado en Total de mg de sustancia para terapia de secado y lactancia	33
Uso De antimicrobianos expresado en DDA y ATI terapia de secado y mastitis en lactancia	33
DISCUSIÓN	42
Pertinencia global del estudio de indicadores y la metodología utilizada	42
Uso de antimicrobianos para mastitis en el periodo de lactancia y secado	42
Uso de Antimicrobianos y su relación con variables productivas	47
CONCLUSIONES	49
PERSPECTIVAS DEL TRABAJO DE TESIS	49
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	50

RESUMEN

En los establecimientos lecheros, la mastitis es la enfermedad que más frecuentemente requiere el empleo de ATM. El objetivo del estudio se fue evaluar el uso de antimicrobianos para tratamiento de mastitis en 27 tambos de Uruguay. Se realizó un estudio de tipo observacional retrospectivo longitudinal en el cual se seleccionaron 27 establecimientos lecheros que voluntariamente brindaron la información solicitada (muestra de conveniencia). Se calculó tres indicadores de uso de ATM (antimicrobianos), miligramos totales, DDA (Dosis Diaria Animal) y ATI (Incidencia de Tratamiento Antimicrobiano) para las vías intramamaria y parenteral en el periodo de lactancia, y para la vía intramamaria en el periodo seco, indicadores de uso de ATM se expresaron mediante estadística descriptiva, las diferencias estadísticas entre familias de ATM y vías de administración en los establecimientos participantes fueron calculados mediante el test de Chi-cuadrado. Los coeficientes de correlación de Pearson entre el rendimiento lechero (kg leche/vaca/día) y el tamaño del rebaño con las vías de administración y la ATI. En los establecimientos relevados, se utilizaron 11 compuestos comerciales de presentación intramamaria indicados para el tratamiento de mastitis en lactación, formulados con 10 clases de ATM y sus combinaciones. Dentro de los productos utilizados para el tratamiento intramamario en lactancia el (36% [4/11]) son mono drogas y (64% [7/11]) son combinación de dos o tres ATM (Chi-Square = 0,727, df = 1, p = 0.39, nobs = 27). Dentro de los productos utilizados administrados por vía parenteral en el periodo de lactancia el 71 % [12/17]) son mono drogas y el 29% [5/17] combinaciones (Chi-Square = 4,23, df = 1, p = 0.03, nobs = 11). En relación al uso de ATM en el periodo seco se usaron 5 compuestos de presentación intramamaria, formulados con 4 clases de antimicrobianos (Ansamidas, Cefalosporinas, Penicilinas, Aminoglucósidos y combinaciones). Entre los productos utilizados en el periodo de estudio, para el tratamiento de mastitis en el periodo de secado, el (60% [3/5]) son mono drogas y (40% [2/5]) son combinación de dos o más ATM.

La media de ATI para la vía intramamaria en lactancia fue 2,77 DDA/ 1000 vacas día, mientras que la vía parenteral fue 1,23 DDA/1000 vacas - día y por último en el secado fue 2,5 DDA/1000 vacas-día. Las dos categorías principales de tratamiento fueron la terapia intramamaria en lactancia y la terapia al secado, representaron el 41.5 % y el 38.5% de las DDA/1000 vacas – día, por último, una menor proporción de las DDA/1000 vacas - día se administraron vía parenteral (20%). Las ATI medias (DDA/1000 vacas-día) para cada establecimiento para ambas vías de administración (intramamario y parenteral), expresan claramente la importancia del estudio individual para cada establecimiento de su parámetro descriptivo. Los resultados de este estudio indican que las dos categorías principales de tratamiento fueron la vía intramamaria en lactación y la terapia de secado, existiendo una importante variación operacional en el uso de ATM entre establecimientos. Las penicilinas administradas vía intramamaria fueron la clase más utilizada (ATI) para mastitis en vacas lecheras. Para la vía parenteral la clase más utilizada fueron los macrólidos, mientras que en el secado lo más utilizado fue la combinación de penicilina con aminoglucósido. En este trabajo no hubo relación entre la ATI y el tamaño de rodeo y la ATI y la producción individual.

SUMMARY

In dairy farms, mastitis is the disease that most frequently requires the use of antimicrobials (ATM). The objective of the study was to evaluate the use of antimicrobials for mastitis treatment in 27 dairy farms in Uruguay. A retrospective longitudinal observational study was conducted, selecting 27 dairy farms that voluntarily provided the requested information (convenience sample). Three indicators of ATM use (total milligrams, Animal Daily Dose (ADD), and Antimicrobial Treatment Incidence (ATI)) were calculated for intramammary and parenteral routes during the lactation period, and for the intramammary route during the dry period. ATM use indicators were expressed through descriptive statistics, and statistical differences between ATM families and routes of administration in participating farms were calculated using the Chi-square test. Pearson correlation coefficients between milk yield (kg milk/cow/day) and herd size with routes of administration and ATI were calculated.

In the surveyed farms, 11 commercial compounds of intramammary presentation indicated for mastitis treatment during lactation were used, formulated with 10 classes of ATM and their combinations. Among the products used for intramammary treatment during lactation, 36% (4/11) are single drugs and 64% (7/11) are combinations of two or three ATMs (Chi-Square = 0.727, df = 1, p = 0.39, nobs = 27). Among the products administered parenterally during the lactation period, 71% (12/17) are single drugs and 29% (5/17) are combinations (Chi-Square = 4.23, df = 1, p = 0.03, nobs = 11). Regarding ATM use during the dry period, 5 compounds of intramammary presentation were used, formulated with 4 classes of antimicrobials (Ansamycins, Cephalosporins, Penicillins, Aminoglycosides, and combinations). Among the products used during the study period for mastitis treatment during the drying period, 60% (3/5) are single drugs and 40% (2/5) are combinations of two or more ATMs.

The mean ATI for the intramammary route during lactation was 2.77 ADD/1000 cows-day, while for the parenteral route it was 1.23 ADD/1000 cows-day, and finally during the drying period, it was 2.5 ADD/1000 cows-day. The two main treatment categories were intramammary therapy during lactation and drying therapy, representing 41.5% and 38.5% of ADD/1000 cows-day, respectively. A smaller proportion of ADD/1000 cows-day was administered parenterally (20%). The mean ATIs (ADD/1000 cows-day) for each farm for both administration routes (intramammary and parenteral) clearly express the importance of individual study for each farm of its descriptive parameter. The results of this study indicate that the two main treatment categories were intramammary therapy during lactation and drying therapy, with significant operational variation in ATM use among farms. Penicillins administered intramammary were the most used class (ATI) for mastitis in dairy cows. For the parenteral route, macrolides were the most used class, while for the drying period, the combination of penicillin with aminoglycoside was the most used.

In this study, there was no relationship between ATI and herd size or ATI and individual production.

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos (ATM) son herramientas terapéuticas en el control de enfermedades infecciosas tanto de humanos como de animales domésticos, por lo cual se consideran un bien público mundial (OMSA). Rutinariamente, los ATM se aplican para el tratamiento de enfermedades infecciosas en los establecimientos lecheros principalmente para el control de mastitis, metritis y enfermedades podales. La práctica habitual y racional de su utilización, debe de ser considerada necesaria (McEwen, 1991) para el bienestar animal y la inocuidad de los alimentos (Smith et al., 2019). Otros usos descriptos para los ATM se encuentran vinculados a la utilización como medida profiláctica, cuando el objetivo es prevenir la aparición de enfermedades en animales individuales o en una población en riesgo, o como otra alternativa el uso metafiláctico vinculado al tratamiento de animales sin síntomas clínicos, pero con un elevado riesgo epidemiológico. Por último, también se describe el uso como promotores del crecimiento, siendo aplicados a concentraciones sub terapéuticas (FAO, 2007), esta práctica y los tratamientos preventivos de exposición prolongada a bajas dosis, son desestimulados por los organismos internacionales, ante el descubrimiento de que favorecen la resistencia antimicrobiana (RAM) (OMS, 2018). En los establecimientos lecheros, la mastitis es la enfermedad que más frecuentemente requiere el empleo de ATM en vacas en producción (Erskine, 2003). Dentro de los ATM más utilizados en mastitis, se identifica a las familias de los β lactámicos, lincosamidas y tetraciclinas como las de mayor prevalencia (USDA, 2016). En la actualidad de hoy, es de relevancia la cuantificación de la utilización de ATM en sistemas productivos a través de la implementación de indicadores de uso (Laurel E. Redding, Bender, & Baker, 2018), siendo necesarios que los mismos cumplan con los requisitos de ser fáciles de implementar por los propietarios y veterinarios, además de ser relevantes para distinguir las características sanitarias (Mills et al., 2018). El estudio del *uso de antimicrobianos* (AMU, por sus siglas en Ingles) es una herramienta complementaria en la interpretación de los patrones y tendencias de la RAM en un sistema productivo, la cual es la base para el monitoreo de la RAM. El conocimiento de información relevante sobre el AMU constituye un instrumento para el desarrollo de políticas nacionales e Internacionales para contener la RAM. (Maran, 2008; Saini, McClure, Léger, et al., 2012a)

REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

PRODUCCION LECHERA EN URUGUAY

La producción de leche en Uruguay se caracteriza por contar con una totalidad de 3300 establecimientos lecheros en una superficie total de 756,8 mil hectáreas y con 759.000 cabezas de animales lecheros (DIEA, 2021). La producción de leche con destino comercial fue 2205 millones de litros y la remisión a plantas fue de 2080 millones de litros (DIEA, 2021). En relación al tamaño de los tambos, 50% tiene menos de 100 hectáreas, menos de 70 vacas masa y produce menos de 700 litros diarios (INALE, 2015).

Los biotipos de ganado presentes en Uruguay corresponden 83 % de raza Holando de origen americano y canadiense, 9 % cruza, 6 % Holando neozelandés, 1 % Jersey y 1 % Normando. El ganado es alimentado fundamentalmente a base de pasturas 50% aproximadamente pastoreo directo, 25 % reservas forrajeras y 25 % concentrados con accesos a encierros a cielo abierto.

El sector primario se ha ido tecnificando en materia de pasturas, alimento para el ganado, sanidad, mejoramiento genético del rodeo, maquinaria y equipos, además de contar con trazabilidad total de ganado (Uruguay XXI, 2015). En los tambos hay predominio del trabajo familiar, un establecimiento promedio tiene 150 VO, 250 ha y la producción diaria promedio

es de 18 litros por vaca por día (INALE, 2015).

La producción de leche remitida por vaca en ordeño ha crecido, lo cual demuestra un proceso de intensificación, donde aumenta la remisión por día, pero el número de productores disminuye, esto a expensas de un aumento de la producción individual, donde en el año 2012 el número de remitentes era de 3119 y paso a 2532 en el año 2019 y los litros remitidos por día aumentaron en un 37% en el mismo periodo de tiempo (de 1701 litros remitidos en 2012 a 2138 litros en 2019) (DIEA, 2019).

El sector industrial se compone de empresas trasnacionales y nacionales, liderado por una empresa cooperativa nacional que logra captar 70% de la producción. Se ha expandido continuamente la capacidad instalada lo que le ha permitido la captación de un gran porcentaje de la leche producida, diversificando su producción para el mercado interno y exportando diversos productos (Uruguay XXI, 2015).

Uruguay presenta un consumo de 230 litros de leche per cápita más del doble del consumo mundial promedio, el incremento de la producción se destina a la exportación en la actualidad representa el 70 % de lo producido anualmente, y es el 7° exportador mundial de leche. El desarrollo del sector ha posicionado a Uruguay como exportador de lácteos, accediendo a más de 60 mercados (INALE, 2015).

El principal desafío de la industria es continuar extremando las medidas de higiene e inocuidad en toda la cadena láctea, fortalecer los destinos de exportación que posee, buscar más mercados y apostar a la diferenciación de productos (INALE, 2019).

SITUACIÓN MUNDIAL

A nivel mundial, la Asamblea General de OIE en el año 2016, publicó la “*Estrategia sobre resistencia de antimicrobianos y el uso prudente de antibióticos*”, donde se recalcan los objetivos y las tácticas a seguir para apoyar a los Países Miembros en su lucha contra la RAM y fomentar la integración nacional e implementación de Normas Internacionales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza recomendaciones en cuanto al uso de antimicrobianos en producción animal, las cuales incluyen reducción del uso general de antimicrobianos de importancia medica en animales, restricción completa en el uso de todas las clases de antimicrobianos de importancia médica en animales productores de alimentos para la prevención de enfermedades infecciosas subclínicas y que los antimicrobianos clasificados como de importancia crítica para la medicina humana no se usen para el tratamiento de animales productores de alimentos (OMS, 2017). En Europa la Agencia Europea de Medicina (EMA), para Medicina Veterinaria promueve el uso prudente de antimicrobianos en animales, y la colecta de información del uso de antimicrobianos veterinarios en la Unión Europea (EU) también provee recomendaciones científicas para el uso de antimicrobianos en animales (European Medicines Agency, 2020). La EMA en 2010 a pedido de la Comisión Europea comenzó el proyecto de Vigilancia Europea de Consumo de Antimicrobianos Veterinarios (ESVAC por sus siglas en inglés) la cual recoge información sobre cómo se usan los medicamentos antimicrobianos en animales en toda la UE, este tipo de información es esencial para identificar posibles factores de riesgo que podrían conducir al desarrollo y la propagación de la resistencia a los antimicrobianos en animales (European Medicines Agency, 2020).

LEGISLACIÓN REGLAMENTARIA

En la OMS como de OMSA se elaboran listas de ATM de importancia para la medicina humana y animal respectivamente. La OMS ha clasificado ciertas clases de antimicrobianos como “Antimicrobianos de máxima prioridad críticamente importantes” (Highest Priority Critically Important Antimicrobials HP-CIAs por sus siglas en inglés) para la medicina humana. El objetivo de la lista es contribuir a gestionar la resistencia a los antimicrobianos y garantizar que todos los antimicrobianos, especialmente los de importancia crítica, se utilicen de forma prudente en la medicina humana como veterinaria. Los "Antimicrobianos de máxima prioridad críticamente importantes" son: quinolonas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, macrólidos y cetólidos, glicopéptidos y polimixinas (OMS, 2018). La comparación de las listas para la medicina humana y para la medicina veterinaria, muestra que la mayor parte de las clases de antimicrobianos se emplean tanto en la medicina humana como en la veterinaria. Algunas de las clases de ATM considerados de importancia crítica para la salud humana y animal son las cefalosporinas de 3.^a y 4.^a generación, las quinolonas, los macrólidos, las penicilinas y los aminoglucósidos (FAO, 2007)

Es la Dirección General de Servicios Ganaderos el organismo encargado del registro y control de los productos veterinarios, regulando las condiciones de comercialización y uso, desde el punto de vista normativo, Uruguay cuenta desde el año 1978 con un Plan Nacional de Residuos Biológicos en alimentos de origen animal (decreto 360/003). Su principal objetivo es el monitoreo de sustancias en los alimentos que produce el país. El programa se desarrolla a través de un muestreo de todo el país y consiste en el monitoreo de medicamentos veterinarios y contaminantes ambientales, con la realización de un muestreo de seguimiento en los casos que se superen los LMR (límites máximos permitidos).

A lo largo de los años se han establecido prohibiciones de uso para determinadas ATM como el cloranfenicol (Resolución 11/27/86) nitrofuranos y la utilización en el ganado vacuno y las ovejas de carbadox-olaquinox (Decreto N° 215/013). También se prohibió el uso de ATM como promotores del crecimiento en bovinos y ovinos (Decreto N° 98/011). En 2019 se prohíbe la importación, exportación, fabricación, venta, uso, tenencia y comercialización de productos veterinarios que contengan colistina en su composición o asociado a otros productos químicos, al estado de materia prima o producto terminado, o incorporada en alimento para animales (Decreto 22/03/2019)

Siendo Uruguay un país exportador de productos lácteos y teniendo la necesidad de darle transparencia al mercado y viabilidad a la política de promoción y mejoramiento de la calidad higiénico-sanitaria de la leche, se crea en la década del 90 por el decreto del Poder Ejecutivo el Sistema Nacional de Calidad de la Leche (decreto N° 90/1995). Se establecieron en dicho decreto pruebas de clasificación y la realización de pruebas de inhibidores, con una frecuencia mínima de 2 veces al mes, lo cual otorga garantías al consumidor final de manera de proporcionar un alimento inocuo.

En el 2002 se estableció que es responsabilidad de los establecimientos habilitados para el tratamiento y/o transformación de productos lácteos tanto para su comercialización en los mercados internos o externos, implementar un sistema que asegure que la leche cruda cumple con las normas correspondientes del Codex Alimentario sobre residuos inhibidores de crecimiento microbiano en la leche y productos lácteos, procedentes de productos veterinarios (decreto 63/002, 2002).

A partir el año 2004 los establecimientos productores de carne y leche con fines comerciales, están obligados a registrar el uso de productos veterinarios en una planilla de control sanitario utilizados en el establecimiento (decreto 177/004, 2004). Actualmente, siguiendo las recomendaciones de

organismos internacionales de referencia y considerando el uso de ATM de importancia crítica en veterinaria, los ATM únicamente admiten su comercialización por prescripción, con una receta extendida por un profesional Médico Veterinario (resolución 193A/015).

El incremento de los requisitos en materia de inocuidad y calidad a nivel internacional, el avance en los niveles promedio de calidad acorde a las exigencias de los mercados internacionales hacen necesario la revisión y ajuste periódico de los parámetros de calidad de leche, fundamental para mantener la competitividad en los mercados. Por ello que se establecieron valores máximos para recuento de células somáticas y recuento bacteriano que se ajustarán progresivamente en el tiempo, siendo a la entrada en vigencia de dicho decreto 500.000 UFC/ml y 800.000 céls/ml; al año de entrada en vigencia del decreto 300.00 UFC /ml y 600.000 céls/ml y a los tres años de entrada en vigencia, correspondiendo a partir de noviembre de 2016, 100.000 UFC /ml y 400.000 céls/ml (decreto 359/013).

En 2016 de acuerdo al decreto 382/016 se establecen los valores de los parámetros de calidad de la leche y además se instaura el control de inhibidores siendo la unidad de control de esta determinación, para el caso de la recolección a granel, la cisterna, realizando las determinaciones a la leche de productores individuales ante casos positivos

Por último, a través del enfoque de un grupo multidisciplinario se ha implementado un Plan Nacional de lucha contra la RAM, cuyo objetivo general del Plan es prevenir enfermedades y prevenir la muerte de personas y animales por infecciones producidas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos, acompañando los lineamientos de organismos internacionales y la preocupación existente por la RAM. (Bennett, 2017)

MASTITIS

Es la enfermedad que causa mayores pérdidas económicas a la industria lechera mundialmente (Steenefeld, 2011). Las pérdidas económicas son debido a la menor producción, cambios en la composición, aumento de la tasa de descarte de animales, descartede leche, costo de tratamientos y efectos adversos sobre la reproducción (Hertl, 2014). La mastitis es una reacción inflamatoria de la glándula mamaria, causada por bacterias y otros agentes infecciosos, se puede presentar de forma clínica y subclínica, la mastitis clínica (MC) es caracterizada por leche anormal, inflamación o dolor en la ubre y puede ser acompañada por signos sistémicos, como elevada temperatura, letargia o anorexia, mientras que la mastitis subclínica no puede detectarse por observación visual, siendo detectable por métodos complementarios. La complejidad de esta enfermedad se debe al gran número de patógenos y la variación de la respuesta a estos patógenos. Es importante considerar que la mastitis es una enfermedad multifactorial donde intervienen la relación vaca-ubre, ambiente y patógeno (Blowey, R, 2010; Harmon, 1994).

USO DE ANTIMICROBIANOS EN PRODUCCIÓN ANIMAL

Los antimicrobianos son sustancias naturales, semisintéticas o sintéticas, que inhiben el crecimiento o provocan la muerte de ciertos microorganismos, en vacas lecheras se utilizan para tratar una de las principales enfermedades como mastitis (Hillerton et al., 2017; McEwen et al., 1991). Se utilizan en salud humana y animal con fines preventivos o terapéuticos, con el fin de optimizar la salud humana y animal. Existe un tercer uso que es como promotor del crecimiento en animales. Esta práctica y los tratamientos preventivos de exposición prolongada a bajas dosis son cada vez

más desestimulados a nivel global, ante el descubrimiento de que favorecen la RAM (OMS, 2018).

El uso en veterinaria incluye beneficios para los sistemas de producción, como menor incidencia de enfermedades, reducción de la morbilidad y mortalidad, limitar la propagación de enfermedades, reducir la duración de la infección, el dolor y la gravedad de la enfermedad. A pesar de los beneficios, a nivel mundial existe preocupación sobre los residuos de antibióticos en los alimentos que pueden ser consumidos por humanos y sus potenciales consecuencias (Cockcroft et al., 2010).

Los fármacos antimicrobianos se administran a los animales mediante las vías parenteral (por vía intravenosa, intramuscular y/o subcutánea) u oral junto a los alimentos o el agua. Otras alternativas parenterales ampliamente utilizadas serían la administración por vía tópica o por infusiones intramamarias e intrauterinas.

En lechería el uso más común de ATM es para tratamiento y prevención de mastitis (Mcdougall, 2016), los tratamientos para mastitis en lactancia se pueden administrar vía intramamaria y/o vía parenteral, mientras que los tratamientos administrados en el periodo de secado pueden ser administrados vía infusión intramamaria (Gruet et al., 2001). En vacas lecheras la terapia de secado se administra principalmente con dos objetivos, uno es terapéutico tratando los cuartos infectados durante la lactancia, a diferencia del tratamiento profiláctico que busca la prevención de nuevas infecciones (Blowey y Edmonson, 2010). Se considera que el período seco es un buen momento para mejorar la sinergia entre la actividad antimicrobiana y el sistema inmunológico.

El principal objetivo de la terapia antibiótica es eliminar el microorganismo causante de la infección mediante la administración de una cantidad óptima de ATM en el foco de infección, que supere y mantenga por un tiempo adecuado una concentración que inhiba el agente infeccioso (Calvinho y Trabala, 2007). Otras consideraciones a la hora de administrar un ATM son las referentes a la sensibilidad de los microorganismos presente en la ubre, su efectividad en presencia de la leche, la liposolubilidad, el pH, la unión a proteínas plasmáticas, el tiempo de periodo de retiro y su costo (Blowey y Edmonson, 2010).

La adopción de sistemas rápidos de cultivo de leche, permite tomar decisiones estratégicas sobre el tratamiento de los casos de mastitis clínica, basándose en el conocimiento del patógeno implicado. El aumento de la proporción de casos clínicos con cultivo negativo y la mayor diversidad de agentes etiológicos han fomentado el desarrollo de protocolos de tratamiento selectivos (Lago et al., 2011).

Las razones de instaurar un tratamiento para mastitis son: prevenir la transmisión de la infección a otros animales, reestablecer la producción permitiendo la venta de leche, evitar que avance la infección intramamaria (IIM), disminuir la posibilidad de recurrencia de los casos, así como evitar un daño irreversible a nivel de la ubre y mejorar el bienestar de las vacas (Blowey y Edmonson, 2010)

FAMILIAS DE ANTIMICROBIANOS

Los ATM pueden clasificarse de acuerdo a una serie de mecanismos diferentes entre ellos y cuyos blancos se encuentran en diferentes regiones, es así que se dividen de acuerdo al mecanismo de acción en inhibidores de la formación de la pared bacteriana, inhibidores de la síntesis proteica, inhibidores de la duplicación del DNA, inhibidores de la membrana citoplasmática, e inhibidores de vías metabólicas (Jorge, 2004).

INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE LA PARED BACTERIANA BETALACTÁMICOS

Los betalactámicos son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético, que se caracterizan por poseer en su estructura un anillo betalactámico, comparten un anillo de cuatro átomos de carbono denominado *anillo β -lactámico*, en función de la estructura molecular en torno al anillo se diferencian los diferentes subgrupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes y monobactámicos.

Constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos, su utilización en medicina veterinaria y humana está muy extendida, siendo un tratamiento de primera elección en un gran número de procesos infecciosos. El mecanismo de acción es alterando el desarrollo de las paredes celulares bacterianas al interferir con las enzimas transpeptidasas responsables de la formación de enlaces cruzados entre las cadenas de peptidoglicano. Estas enzimas están asociadas con un grupo de proteínas en bacterias grampositivas y gramnegativas llamadas proteínas de unión a penicilina (PBP). Al menos nueve PBP diferentes comprenden la pared celular; diferentes antibióticos β -lactámicos pueden dirigirse a diferentes PBP, lo que explica las diferencias en el espectro y la resistencia. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad, poseen un amplio margen terapéutico y disponibilidad de una amplia gama de formas farmacéuticas. Su espectro se ha ido aumentando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos. El uso durante décadas de β -lactámicos ha dado lugar a la emergencia de un gran número de β -lactamasas, que pueden hidrolizar un gran número de β -lactámicos y originan un grave problema sanitario (Bado et al., 2015)

Al igual que con otros fármacos bactericidas, los β -lactámicos son más eficaces durante la fase logarítmica del crecimiento. En cualquier población bacteriana, algunos organismos siempre estarán inactivos, debido a que los β -lactámicos son activos solo contra las bacterias en crecimiento, los organismos estáticos no se ven afectados y pueden persistir. Estos "persistentes" pueden desarrollarse normalmente después de que se elimine el antibiótico. También tienden a ser algo más activos en un ambiente ligeramente ácido (pH 5,5 a 6,5), quizás debido a una mayor penetración de la membrana.

El espectro de los β -lactámicos abarca las bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son activos frente a micoplasmas por carecer de pared celular, ni frente a bacterias intracelulares como *Chlamydia* spp. y *Rickettsia* spp (Calvo & Martínez-Martínez, 2009)

PENICILINAS

Son el primer grupo de agentes antibacterianos para uso clínico, son derivados de un hongo *Penicillium notatum*. Actúan interrumpiendo la síntesis de peptidoglicano en la pared bacteriana produciendo la lisis osmótica de la bacteria durante el proceso de multiplicación. El primer antibiótico natural fue la Penicilina, a partir de esta se pueden semi sintetizar otros agentes, de este modo se pueden clasificar las Penicilinas en naturales y semisintéticas.

Las naturales incluyen la penicilina G procaínica, benzatínica (la característica destacada es que se depositan en el sitio de administración y su lenta liberación da lugar a un perfil de acción prolongado) y penicilina V (se puede administrar oralmente sin ser inactivadas por el ácido gástrico de los animales monogástricos y del hombre), presentan actividad para bacterias grampositivas y anaerobios estrictos, su actividad para bacterias gramnegativas es escasa (Jorge, 2004).

Las penicilinas semisintéticas incluyen resistentes a penicilinasas: Meticilina, Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Nafcilina; Amino penicilinas: Ampicilina y Amoxicilina. Carboxipenicilinas: Carbenicilina y Tiarcilina (Activas contra Pseudomona y Enterobacterias) y

Ureidopenicilinas: Azocilina, Mezlocilina y Piperacilina. Las penicilinas semisintéticas amplían su eficacia hacia gramnegativos. Su asociación con ácido Clavulánico, al inhibir las β -lactamasas hace a la Ampicilina eficaz contra *Klebsiella* y *Proteus* (Vademecum de Especialidades Veterinarias, 2018).

Aproximadamente el 70% de las cepas de *S. aureus* son penicilina resistente, por lo tanto, están adaptadas a producir la enzima betalactamasa, esta enzima rompe el anillo betalactámico de penicilina. Cloxacilina y nafcilina son efectivas en presencia de betalactamasa y son eficaces en terapia de vaca seca, no siendo efectivas contra coliformes, que son gram negativos. El Penetamato por su parte tiene buena llegada a la ubre, y es comercializado como un tratamiento específico para *St. uberis*. El ácido clavulánico es un inhibidor irreversible de la betalactamasa, y al combinar el ácido clavulánico con la amoxicilina, se obtiene un producto que debería ser eficaz contra la gran mayoría de las bacterias causantes de mastitis (Blowey y Edmonson, 2010).

CEFALOSPORINAS

Son productos de origen natural derivados de productos de la fermentación del hongo *Cephalosporium acremonium* a partir de este hongo se obtuvo material activo frente a *S. aureus*, se obtuvieron las cefalosporinas C, N y P, siendo la C la base de las nuevas cefalosporinas. Contienen un núcleo constituido por ácido 7-aminocefalosporánico formado por un anillo betalactámico, unido a un anillo de dihidrotiazina. Las cefalosporinas son más estables a la acción de las β -lactamasas que las penicilinas naturales.

Modificaciones en la posición 7 del ácido 7-aminocefalosporánico están asociadas con la alteración en su actividad antibacteriana, y cambios en la posición 3 están asociadas a alteraciones en la farmacocinética y en los parámetros metabólicos del agente. Clásicamente se agrupan en generaciones, la evolución de las generaciones se ha asociado a un incremento en su espectro, su actividad intrínseca y su farmacocinética. La evolución de las generaciones se ha asociado a un incremento del espectro y de su actividad contra gramnegativas a costas de una reducción de su actividad hacia grampositivos (Calvo & Martinez, 2009).

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los cocos grampositivos, su mecanismo de acción es el mismo que el de las penicilinas y su eficacia esta correlacionada con un aumento de la concentración de antibiótico libre de 4-5 veces superior a la CMI y la persistencia por encima de ésta durante el 60-70% de intervalo entre dosis consecutivas (actividad tiempo-dependiente) (Gómez et al., 2015)

ALTERACIÓN DE LA MEMBRANA CITOPLÁSMICA

POLIPEPTIDICOS

Este grupo de antibióticos polipeptídicos incluye polimixina B y polimixina E (colistina). El mecanismo de acción es alterando la permeabilidad de la pared de las bacterias gramnegativas Las polimixinas son bactericidas, la interacción entre los ácidos grasos y otras regiones hidrofóbicas de la colistina con los dominios hidrofóbicos de la capa de LPS provoca modificaciones en la estructura de la pared celular, que promueven la pérdida de su contenido y el acceso del fármaco (Bado et al., 2015). Son más activas contra bacterias gramnegativas que contra bacterias grampositivas. El espectro de acción abarca: *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Bordetella*, *Shigella*, *Pseudomonas* spp y *Escherichia coli*. La mayoría de *Proteus* o *Neisseria* spp. no son susceptibles.

Las polimixinas actúan de forma sinérgica cuando se combinan con sulfonamidas potenciadas, tetraciclinas y algunos otros antibacterianos; también reducen la actividad de las endotoxinas en los fluidos corporales y pueden ser beneficiosas en la endotoxemia.

Son notablemente nefrotóxicos y neurotóxicos y, por tanto, debe evitarse la terapia sistémica a dosis antimicrobianas. El bloqueo neuromuscular se puede observar a concentraciones más altas. También se pueden esperar dolor intenso en los lugares de inyección y reacciones de hipersensibilidad. La polimixina B es un potente liberador de histamina. La principal indicación para el uso parenteral de polimixinas es una infección potencialmente mortal debida a bacilos gramnegativos o *Pseudomonas* spp. que son resistentes a otros fármacos. (Bado et al., 2015; López, 2015)

INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE PROTEINAS

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son ATM de amplio espectro ampliamente utilizados en veterinaria, son activos frente a bacterias grampositivas y gramnegativas (*Chlamydia*, *Mycoplasmas* y *Rickettsias* incluso algunos Protozoos). Hay tres tetraciclinas naturales (oxitetraciclina, clortetraciclina y demetilclortetraciclina) y varias que se derivan semi sintéticamente (tetraciclina, rolitetraciclina, metaciclina, minociclina, doxiciclina, limeciclina, etc.). Han sido utilizados en Veterinaria con fines terapéuticos, profilácticos y promotores del crecimiento (López, n.d.).

Las tetraciclinas son derivados de *Streptomyces* spp. (clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina) mientras que doxiciclina y minociclina son derivados semisintéticos. Su estructura química está formada por cuatro anillos hexagonales de disposición lineal conjugada con una carboxiamida, son sustancias solubles a pH=7, forman quelatos poco solubles con cationes bivalentes y trivalentes, particularmente calcio, magnesio, aluminio y hierro. El mecanismo de acción de las tetraciclinas refleja la unión reversible a la subunidad ribosómica bacteriana 30S, y en el sitio aceptor de aminoacil-tRNA ("A") en el complejo ribosómico de mRNA, evitando así la traducción ribosómica (Bado et al., 2015).

En rumiantes no se recomienda la administración por vía oral, ya que su absorción es limitada y pueden deprimir la actividad de la microflora ruminal. Se pueden administrar soluciones de tetraciclina especialmente tamponadas por vía intramuscular e intravenosa. A través de la manipulación química la absorción de oxitetraciclina de los sitios IM puede retrasarse, lo que produce un efecto de acción prolongada. Las tetraciclinas se pueden absorber en el útero y la ubre, aunque las concentraciones plasmáticas siguen siendo bajas (Bado et al., 2015).

MACRÓLIDOS

Amplio grupo de ATB procedente de *Streptomyces* spp. La estructura química está constituida por una lactona macrocíclica y dos o tres restos de desoxiazúcares que suelen ser hexosas. La clasificación de los integrantes del grupo se realiza de acuerdo al número de átomos de carbono que contiene el anillo lactónico: eritromicina, espiramicina, tilosina, tilmicosina, azitromicina, tularitromicina, gamitromicina (Lopez, 2016).

Con relación a su farmacodinamia, podemos afirmar que inhiben la síntesis proteica de los microorganismos al unirse reversiblemente a la subunidad del ribosoma bacteriano. No se unen a ribosomas de células de mamíferos. La inhibición reversible hace que el efecto sea bacteriostático,

sin embargo, pueden ser bactericidas dependiendo del microorganismo, concentraciones del ATM y del tiempo de exposición, además son ATM tiempo-dependientes, con excepción de la azitromicina que es concentración dependiente. El pH en el lugar de acción es importante, a pH 7,8-8 el efecto será significativamente mayor (Bado et al., 2015).

Una vez administradas, se distribuyen alcanzando concentraciones a nivel de los macrófagos y polimorfonucleares, por lo que es recomendable su utilización en tratamiento de infecciones causadas por microorganismos intracelulares. Tienen buena liposolubilidad por lo cual se distribuyen bien en todos los tejidos, menos en el sistema nervioso central, tienden a concentrarse en ambientes ácidos, como las secreciones respiratorias y leche. Son fármacos considerados seguros, siendo descripto como principal problema el dolor en el sitio de inyección luego de la administración intramuscular. Los Macrólidos están indicados para el tratamiento en bovinos de neumonía, mastitis, pododermatitis infecciosa por anaerobios y fiebre del transporte. La alta concentración intracelular en función de su liposolubilidad que favorece su concentración dentro de la célula, le confiere una marcada acción sobre bacterias intracelulares *Mycoplasma* (son parásitos extracelulares y tienen una pared celular rica en ácidos grasos) y bacterias grampositivas. El desarrollo de resistencias se produce por la aparición de mutaciones cromosómicas o a través de plásmidos y dan como resultado la imposibilidad de unión del macrólido al ribosoma (Lopez, 2016).

AMINOGLUCÓSIDOS

Los Aminoglucósidos son antibióticos producidos a partir de hongos de los géneros *Streptomyces* spp. La estructura química está formada por un núcleo de hexosa, al que se le unen mediante enlaces glicosídicos dos o más grupos de mono azúcares, esta estructura le confiere un carácter básico actuando como base débil. Las sustancias pertenecientes a este grupo son: Estreptomina, DH-estreptomina, neomicina, gentamicina, entre otras.

Son antibióticos bactericidas de espectro reducido, actúan a nivel del ribosoma bacteriano, se unen de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma, interfiriendo con la lectura correcta del código genético con el bloqueo de la síntesis proteica de la bacteria (Bado et al., 2015).

Los aminoglucósidos generalmente son activos frente a los estafilococos, si bien *S. aureus* y los SCN resistentes a la meticilina también lo suelen ser a los aminoglucósidos.

Su actividad antibacteriana se ve disminuida en pH ácido (como ocurre en anaerobiosis), otra de las restricciones es su naturaleza polar que limita su paso a través de las membranas, inhibición por secreciones purulentas y tejidos necrosados. Tienen actividad frente a bacterias gramnegativas aeróbicas y actúan de manera sinérgica con otros antibióticos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana como betalactámicos y glicopéptidos en contra de microorganismos grampositivos (Lopez, 2016)

LINCOSAMIDAS

Se obtienen por la fermentación de especies de *Streptomyces lincolnensis* son monobásicos y más estables en forma de sal (clorhidratos y fosfatos). Son antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas a nivel de la subunidad 50S de los ribosomas, inhibiendo la enzima peptidiltransferasa, las lincosamidas, los macrólidos y el cloranfenicol, aunque no están relacionados parecen actuar en el mismo sitio (Bado, 2015).

Su actividad es bacteriostática, pero dependiendo de la concentración se pueden comportar como bactericida, la eficacia se considera tiempo dependiente. La actividad aumenta pH alcalino. Tienen

buena liposolubilidad lo que hace que se absorban bien en forma de sales.

La resistencia a lincomicina y clindamicina se produce por mutaciones cromosómicas que pueden aparecer rápidamente. La resistencia a las lincosamidas aparece lentamente, quizás como resultado de una mutación cromosómica. Se ha encontrado resistencia mediada por plásmidos.

Están indicadas en infecciones por bacterias grampositivas aerobias y anaerobias, *Toxoplasma* spp., *Neospora caninum* y *Mycoplasma* spp. La lincomicina tiene un espectro limitado contra los patógenos aeróbicos pero un espectro bastante amplio contra los anaerobios. La clindamicina es un análogo más activo con patrones farmacocinéticos algo diferentes. Muchos cocos grampositivos, excepto los enterococos y *Mycoplasma*, son inhibidos por lincosamidas, pero la mayoría de los microorganismos gramnegativos son resistentes. La pirlimicina se utiliza en jeringas intramamarias para mastitis. Los compuestos más destacados son la clindamicina, lincomicina y pirlimicina (Lopez, 2016).

FENICOLES

Antibiótico bacteriostático, inhibe la síntesis cuando se une a la unidad 50S del ribosoma, bloquea la acción de la peptidiltransferasa. Este mecanismo de acción le confiere actividad bacteriostática, ya que la unión es reversible, y un amplio espectro de acción antibacteriana. La desventaja en el uso del florfenicol radica en que inhibe la síntesis de proteínica no solo en células procariotas, tiene la capacidad de bloquear la síntesis en células eucariotas, especialmente en médula ósea. El florfenicol pertenece al mismo grupo químico con la diferencia en su estructura química que anula los efectos negativos de Cloranfenicol, además de la ventaja de tener mayor actividad bacteriostática. En bovinos se utiliza para el tratamiento de infecciones causadas por *Mannheimia haemolytica*, *Pausterella multocida* y *Histophilus somni*.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

ANSAMICINAS

La rifaximina es un antibiótico de la familia de las ansamisinias. Rifaximina posee un amplio espectro de acción contra bacterias grampositivas y gramnegativas (*Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Corynebacterium* spp., *Proteus* spp). Su mecanismo de acción es a través del bloqueo de la síntesis proteica bacteriana, por inhibición de la ADN- polimerasa. Las recomendaciones de aplicación de este producto son para mastitis en el periodo seco, lactancia y para el tratamiento de metritis post parto. Tras la administración intramamaria en el periodo de secado no se han detectado trazas de rifaximina en plasma. Su estructura química le confiere características como la no absorción, su estructura le confiere la capacidad de estar ionizada a todos los valores de PH, por lo que la molécula tiene alta actividad a cualquier variación del medio (Wang et al., 2021).

INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL DNA

FLUORQUINOLONAS

Grupo de antimicrobianos que derivan de una molécula formada por una doble estructura de anillo que contiene un residuo N en la posición 1. Las fluoroquinolonas tienen actividad bactericida dependiente de la concentración, mediante la inhibición de la actividad de la DNA girasa y la topoisomerasa, enzimas que catalizan el superenrollamiento del DNA cromosómico y que aseguran

una adecuada división celular.

Tienen buena distribución en la glándula mamaria, aunque solo las fluoroquinolonas tienen un amplio espectro de actividad contra muchos patógenos gramnegativos. Las fluoroquinolonas, sin embargo, están siendo sometidas a un intenso escrutinio para uso en animales de producción debido a problemas de resistencia bacteriana en humanos. El uso sistémico de ha tenido un éxito moderado para mejorar las tasas de curación en comparación con tratamientos intramamarias para

Staphylococcus aureus crónico en vacas secas y vacas lactantes (Erskine et al., 2003)

ANTECEDENTES DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

Los ATM son componentes de los sistemas intensivos de producción animal, se ha descrito que 73% de todos los ATM vendidos mundialmente se utilizan en animales de producción (Tiseo, Huber, Gilbert, Robinson, & Van Boeckel, 2020).

A nivel internacional, en Reino Unido en el año 2000, donde las ventas de las principales sustancias antimicrobianas comercializadas por veterinarias mayoristas eran: β -lactámicos 39,3% (37251 Kg), seguido por tetraciclinas 17,2% (16268 kg, sulfonamidas 21% (20561 Kg), aminoglucósidos 7,9% (7523 Kg), fluoroquinolonas 7% (6598 Kg), macrólidos 5,4% (5144 Kg), y lincosamidas 1,5% (1409 Kg) (Ungemach, 2000). En Holanda, a nivel nacional se monitorea la resistencia y el consumo de antimicrobianos en animales. La tendencia es la disminución en las ventas de antimicrobianos (63% en el periodo de 2009-2017), también se describe las ventas por grupo de ATM, donde ha bajado el consumo de fluoroquinolonas, polimixinas, cefalosporinas de 3° y 4° generación, y sulfa-trimetropin, y disminuyeron la comercialización de cefalosporinas de 1° y 2° generación (Veldman & Mevius, 2018).

En octubre 2020, la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) publicó en un informe ESVAC que recaba datos de la venta de antimicrobianos de uso veterinario en 31 países de Europa correspondiente al año 2018. En ese informe, se sitúa a Chipre con el mayor consumo de ATM (466,3 mg/PCU). Así mismo, se reporta que en el periodo 2011-2018 disminuyeron en un 34% las ventas de antibióticos de uso animal en Europa (European Medicines Agency, 2020). Destacándose en el período estudiado una disminución en la comercialización de cefalosporinas de 3° y 4° generación (24,4%), polimixinas (69,8%), fluoroquinolonas (4,2%) y otras quinolonas (74,4%).

En la actualidad, existen diversos trabajos a nivel mundial donde se analiza el consumo de ATM en establecimientos lecheros, utilizando diferentes metodologías y presentando una diversidad de indicadores para describir el uso de ATM (Pol & Ruegg, 2007; Sawant, Sordillo, & Jayarao, 2005; Zwald et al., 2004). Si bien estos estudios, permiten realizar evaluaciones comparativas a nivel de granja, región o país, encontramos dificultades en sus comparaciones debido a la carencia de métricas estandarizadas (Laurel E. Redding et al., 2018). Collineau et al., (2017) plantea en una revisión que la métrica que utilizemos depende del objetivo de la medición y que los objetivos de medir el uso de ATM son cuatro, (a) monitorear el consumo en el tiempo, (b) comparar el consumo entre diferentes poblaciones o países, (c) comparar poblaciones específicas como granjas o clínicas veterinarias y (d) proporcionar datos que permitan establecer relaciones entre el uso y la resistencia. Otras condiciones relevantes a destacar, es que los indicadores deben ser fáciles de comparar, deben tener en cuenta las edades y categorías de animales y deben ser comprendidos por veterinarios y productores (Mills et al., 2018).

Estudios realizados en EE. UU, muestran que los antibióticos se utilizan regularmente en granjas convencionales para tratar las principales enfermedades y se reporta que los β -lactámicos son el grupo más utilizado en granjas convencionales para tratamiento de mastitis (Sawant et al., 2005^a; Zwald et al., 2004). En Europa, se reporta el uso de ATM expresado en gramos a nivel de granjas lecheras, donde se describe que para vacas las familias en que se utilizaron mayor número de gramos

de sustancia activa fueron penicilinas (12808 g), seguido de aminoglucósidos (3493 g) y tetraciclinas (1751 g). (Menéndez González, Steiner, Gassner, & Regula, 2010). Mientras que, en Argentina, reportan el uso de ATM para mastitis clínica administrados vía intramamaria encontrando que los grupos de ATM utilizados fueron β -lactámicos, aminoglucósidos, macrólidos mientras que para la vía parenteral se utilizaron penicilinas, macrólidos y aminoglucósidos, estos autores estudiaron que los fármacos más utilizados para la terapia de secado fueron frameticina, penetamato, penicilina y cloxacilina (González Pereyra, Pol, Pastorino, & Herrero, 2015). Por su parte en Brasil se estudió en 19 establecimientos lecheros el uso de ATM para MC en lactancia, relevando los registros de MC por mes en cada predio, los compuestos que presentaron mayores incidencia de tratamiento fueron para la vía intramamaria fueron los aminoglucósidos, seguidos de la combinación de tetraciclina, aminoglucósidos y polipéptidos, continuados por las cefalosporinas de 3° generación, a su vez para la vía parenteral los más utilizadas fueron las fluoroquinolonas, seguidos de penicilinas y sulfas – pirimidinas (Tomazi & dos Santos, 2020a). En Perú (L. E. Redding et al., 2014), un estudio realizado en granjas lecheras determino que la enfermedad que ocurría con mayor frecuencia fue mastitis y la droga más utilizada fue la cloxacilina intramamaria para tratamiento de esta enfermedad (L. E. Redding et al., 2014).

En vista, a lo anteriormente expuesto consideramos que es necesario caracterizar nuestros sistemas productivos y desarrollar recomendaciones efectivas basada en el estudio de indicadores que permitan cuantificar el real impacto de los antimicrobianos en nuestros sistemas productivos.

HIPOTESIS

La producción individual y el tamaño de rodeo afectan el uso de antimicrobianos para mastitis en vacas lecheras.

OBJETIVO GENERAL

Relevar el uso anual de los antimicrobianos vinculados a la salud de la ubre en vacas lecheras en 27 establecimientos lecheros de Uruguay.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir de forma cualitativa y cuantitativa el uso anual de los antimicrobianos en establecimientos lecheros en el periodo 2018-2019.
- Calcular los indicadores de uso de antimicrobianos: miligramos totales, Dosis Diaria Definida Animal (DDA) y la Incidencia de Tratamiento Antimicrobiana (ATI) mediante evaluación retrospectiva anual en establecimientos lecheros.
- Determinar la asociación entre los indicadores de uso de antimicrobianos y características productivas (producción individual y el tamaño de rodeo)

MATERIALES Y METODOS

SELECCIÓN DE ESTABLECIMIENTOS:

Mediante un estudio de tipo observacional retrospectivo longitudinal se seleccionaron 27 establecimientos lecheros que voluntariamente brindaron la información solicitada (muestra de conveniencia).

RELEVAMIENTO DE INFORMACIÓN

A partir de la información proporcionada por los productores o técnicos asesores del establecimiento; se transcribieron los registros de los tratamientos administrados en el período de un año, así como los datos cualitativos y cuantitativos del sistema productivo. Dentro de los criterios de inclusión se consideró que se contará con los registros completos por un período no menor a un año y que se brindara la posología utilizada de los ATM administrados (dosis (mg/kg o ml/kg), vía de administración, días de tratamiento (días), número de cuartos tratados (n), animales tratados (n), fecha de inicio del tratamiento, número de vacas en ordeño (VO) (n), número de vacas secadas (VS) (n), litros de leche remitidos (L). Todos los registros fueron migrados a una base de datos única informatizada, a partir de la información obtenida de programas desarrollados para lechería, Excel®, papel o de ambas maneras (papel y formato electrónico).

A partir de los datos individuales por productor, se reclasificará los predios de acuerdo a como se agrupan en función de los datos nacionales de producción (18 lts/año) y el tamaño medio de los rodeos (menos 200 VO, entre 200 y 400 VO y más de 400 VO).

CUANTIFICACION DEL USO ANTIMICROBIANO.

A partir de los registros de los tratamientos administrados de ATM, junto a los datos cualitativos y cuantitativos del sistema productivo se construyeron tres indicadores cuantitativos del uso de los ATM: 1) Total de mg de sustancia activa, 2) Dosis Diaria Definida e 3) Incidencia de Tratamiento Antimicrobiana. Para la indicación terapéutica, la definición de caso paramastitis fue la específica del establecimiento y representaron la percepción de la enfermedad por cada productor (Pol & Ruegg, 2007).

Total de mg de sustancia activa

El total de mg de sustancia activa se calculó para cada principio activo (PA) y clase de ATM utilizado para cada vía administrada (parenteral o intramamario). En todos los casos, se tomaron en cuenta los tratamientos registrados donde existía el nombre comercial del medicamento veterinario utilizada y su composición cuali-cuantitativa. Las fórmulas utilizadas para su cálculo fueron las siguientes:

- Para la vía parenteral (PAR):

Sustancia activa (mg totales) PAR = número de animales tratados (n) × concentración del PA (mg/ml) × unidades por tratamiento (ml) × tratamientos por día (n) × días de tratamiento (días)

- Para la vía intramamaria (pomos administrados vía intramamaria (IMM) en lactancia) el cálculo fue el siguiente:

Sustancia activa (mg totales) IMM = número de cuartos tratados (n) × concentración total del PA por unidad (mg) × tratamientos por día (n) × días de tratamiento (días)

- Para la vía intramamaria en terapia de secado, el cálculo de los mg de PA se tomó en cuenta el número de animales expuestos a terapia de secado (TS). Se asumió que en la terapia de secado que se administró un pomo por cuarto por animal. Cuando el pomo estaba compuesto por más de un PA, el cálculo se realizó para cada PA en forma independiente.

Sustancia activa (mg totales) en TS = número animales tratados (n) x mg PA (mg) x 4

Cuando el pomo de lactancia o de secado estaba compuesto por más de un PA, el cálculo se realizó para cada PA en forma independiente, considerando en el total de tratamientos a un único animal que recibe tratamiento combinado.

Para los antimicrobianos donde la dosis viene expresada en Unidades Internacionales el valor se convirtió en mg donde 1 mg corresponde a: 60 UI de bacitracina, 19000 de colistina sulfato, 6500 UI de polimixina sulfato, 4100 UI de espiramicina, 1667 de penetamato yodhidrato, penicilina G sódica y penicilina G potásica 1000 UI, 1000 UI de bencilpenicilina procaínica y 1200 de bencilpenicilina benzatínica. Para el caso de neomicina se tomó 1 mg corresponde a 755 UI (Menéndez González et al., 2010))

Dosis Diaria Definida Animal (DDA)

El uso de ATM utilizados para tratamientos de mastitis clínica y tratamiento de vacas al secado, fue cuantificado en unidades de dosis diarias definidas animal (DDA) para cada PA en cada establecimiento estudiado. La DDAvet (mg/d) por animal fue la dosis diaria máxima para un animal y se calculó considerando la dosis máxima de la etiqueta (DDD vet, en mg/kg) (Laurel E. Redding et al., 2018) multiplicada por el peso de un animal estándar de 600 kg (Jensen, Jacobsen, & Bager, 2004) (Tabla 1), y multiplicada por las administraciones realizadas por día. Para el caso de ATM administrados vía parenteral, si una sola dosis era la indicada en la etiqueta esa fue la DDD vet. Si un rango de dosis se encuentra indicado, se consideró únicamente la dosis máxima sugerida. Todas las posologías fueron establecidas de acuerdo a los registros del Vademécum de especialidades Veterinarias del Uruguay 2018-2019.

Para realizar el cálculo en productos combinados se consideró cada uno de los PA que integran la combinación de forma separada, de manera de poder determinar la DDDvet para cada uno de los PA combinados.

Para el cálculo de DDA vet (mg/d) para productos intramamarios el total de PA de cada ATM fue multiplicada por el número de administraciones por cuarto. Para el cálculo de la DDD vet para productos intramamarios se estableció que 4 pomos intramamarios representan 1 DDD vet para terapia de secado y un pomo representa 1 DDD vet para terapia de lactancia

$$DDA = \frac{\text{mg total de sustancia activa}}{DDA \text{ vet}}$$

En todos los cálculos de estimación de peso vivo, se estableció un peso definido en base a la encuesta INALE donde se describe que un 80% del rodeo es cruza con Holando americano, teniendo en

cuenta este dato y estudios realizados previamente se estableció un peso de 600 kg (Jensen et al., 2004).

Para el caso especial de los productos de larga acción (LA), la dosis por día para la sustancia y la especie se calculó dividiendo la dosis (única) por el número de días de duración que reporta la etiqueta para el efecto terapéutico del PA (European Medicines Agency (EMA)., 2016).

Tabla 1. Posología y Dosis Diaria Definida Animal vet (DDAvet) de los antimicrobianos indicados en la terapéutica de la mastitis en 27 rodeos lecheros de Uruguay¹.

FAMILIA	Sustancia activa	Dosis ² (mg)	Frecuencia	DDAvet ³
<i>Intramamario</i>				
CEF1G	Cefalexina	200	1	200
AMINO	Kanamicina	125	1	125
CEF1G	Cefacetril sodico	187.8	1	187.8
ANSA	Rifaximina	100	1	100
CEF 3 G	Ceftiofur	125	1	125
CEF 4 G	Cefquinoma	75	1	75
LINCO	Pirlimicina clorhidrato	50	1	50
LINCO	Lincomicina	750	1	750
LINCO	Lincomicina	330	1	430
AMINO	Neomicina	100	1	100
MACRO	Espiramicina	2000	1	2000
AMINO	Neomicina	2000	1	2000
PEN	Amoxicilina/ácido Clavulanico	255	2	510
PEN	Ampicilina sódica	200	2	800
PEN	Dicloxacilina	200	2	400
TETRA	Tetraciclina	200	2	400
POLIP	Bacitracina	33	2	66
AMINO	Neomicina	250	2	500
<i>Parenteral</i>				
		Dosis ² (mg/Kg)	Frecuencia	DDAvet ³
CEF4G	Cefquinoma	1	1	600
FENICOLES	Tiamfenicol	38	1	22800
FLUORQ	Marbofloxacina	2	1	1200
LINCO	Lincomicina	10	1	6000
LINCO	Lincomicina	15	1	9000
AMINO	Espectinomomicina	5.67	1	3402
MACRO	Tylosina	10	1	6000
	Espiramicina	7.45	1	4470
PEN	Amoxicilina	15	1	9000
	Penetamato	8.3	1	4980
	Penicilina G procaínica	6.6	1	3960
PEN_AMINO	Benzilpenicilina	10	1	6000
	Dihidroestreptomicina	12.5	1	7500
	Benzilpenicilina	10	1	6000
	Dihidroestreptomicina	10	1	6000
	Amoxicilina	15	1	9000
	Gentamicina	4	1	2400

FLUORQUINOLONAS	Enrofloxacin	5	1	3000
	Marbofloxacin	2	1	1200
TETRA	Oxitetraciclina	20	1	12000
<i>Secado</i>		<i>Dosis</i> ² (mg)	<i>Frecuencia</i>	<i>DDA</i> ³
PEN	Cloxacilina	600	4	2400
CEF1G	Cefalonio	250	4	1000
ANSA	Rifaximina	100	4	400
PEN_AMINO	Penetamato yodhidrato	100	4	400
	Bencilpenicilina benetamina	280	4	1120
	Framicetina sulfato	100	4	400
	Bencilpenicilina procaína	300	4	1200
	Dihidroestreptomicina	100	4	400
	Nafcilina	100	4	400

CEF 1 G: Cefalosporinas primera generación. CEF 3 G: Cefalosporinas tercera generación. CEF 4 G: Cefalosporinas cuarta generación AMINO: Aminoglucósidos. ANS: Ansamincinas. LINCO: Lincosamidas. MAC: Macrólidos. TETRA: Tetraciclinas. POLI: Polipeptidos. AMINO: Aminoglucósidos. LINCO: Lincosamidas. MACRO: Macrólidos. FLUORQ: Fluoroquinolonas. PEN: PENICILINAS. TETRA: Tetraciclinas. PEN: PENICILINAS. PEN_AMINO: Pencilinas – Aminoglucósidos.

¹ Datos obtenidos del Vademécum de Especialidades Veterinarias del Uruguay 2018-2019.

² La dosis de la etiqueta fue convertida a mg/kg

³ El peso adulto que se asumió fue de 600 Kg peso vivo.

Incidenia de Tratamiento Antimicrobiano

Para la determinación de la Incidenia del tratamiento Antimicrobiano (ATI por sus siglas en Ingles) de los PA y clases de ATM utilizados anualmente (Redding, 2018), se realizó el calculado en tres niveles: para cada PA, para cada clase de ATM , para cada establecimiento. La ATI fue calculada expresado como las DDA para cada PA dividido por el resultado de la multiplicación de las vacas en lactación por los días de duración del periodo de estudio (365); la fórmula utilizada fue la siguiente:

$$ATI (DDA_{1000} \text{ vaca-día}) = \frac{DDA}{VO (n) \times \text{duración periodo de estudio (días)}} \times 1000.$$

En el período de estudio se consideró el promedio anual de animales en ordeño, dado que la variación fue mínima en los meses del periodo de estudio. La ATI anual se expresó como el número de DDA utilizados para el tratamiento de Mastitis por 1000 vaca-días en lactación en riesgo (Laurel E. Redding et al., 2018; Saini, McClure, Léger, et al., 2012b; Tomazi & dos Santos, 2020a).

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos de las variables cualitativas y cuantitativas, así como los indicadores de uso de ATM se expresaron mediante estadística descriptiva (media, desvío estandar, mediana y mínimo/máximo). Las diferencias estadísticas entre familias de ATM y vías de administración en los establecimientos participantes fueron calculados mediante el test de Chi-cuadrado. Los coeficientes de correlación de Pearson entre el rendimiento lechero (kg leche/vaca/día) y el tamaño del rebaño (número de VO) con las vías de administración y la ATI. Todos los análisis fueron realizados en R (Versión 4.1.2).

RESULTADOS

Análisis descriptivo de las características del rodeo

En el marco de este trabajo se realizó el relevamiento en 27 establecimientos procedentes de 10 departamentos de Uruguay (Canelones, Flores, Florida, Colonia, Lavalleja, Maldonado, Paysandú, Rocha, San José, Cerro Largo, Flores). El periodo de recolección de datos fue de un año calendario en el periodo agosto 2018 – julio 2019 para todos los establecimientos.

En cuanto a las características productivas generales de los rodeos se apreció un promedio de 391 VO (41-1214), con un promedio de producción individual de 19,2 lts/VO (rango de 12 a 19,5 lts/VO), una media de los litros remitidos mensualmente fue 235494 (rango 14336 a 601946 lts/mes) y una remisión anual en litros de 2825927 (rango 172035 a 7223348 lts/año).

En relación al sistema de producción, el 96% (26/27) de los establecimientos estudiados el sistema de producción tiene una base pastoril con suplementación de concentrados y forrajes preservados, en 4% (1/27) establecimientos los animales permanecen en galpones con dietas TMR (Chi-Square = 42,6, df = 1, p < 0.01, nobs = 27).

Dentro de las razas presentes en los establecimientos estudiados se encontró que el 51.8 % (14/27) Holando de origen Americano y Canadiense, 40.7 % (11/27)) Cruzas (Holando x Jersey), Jersey 3.7% (1/27)) y Holando de origen Neozelandés 3.7% (1/27)) (Chi-Square = 15,6, df = 2, p < 0.01, nobs = 27).

En cuanto a la estacionalidad de los servicios, el 59.3% (16/27) los servicios reportaron ser estacionales, mientras que en 40,7(11/27) fueron continuos. (Chi-Square = 1,18, df = 1, p = 0.27, nobs = 27).

Resultados descriptivos de los antimicrobianos disponibles y su distribución respecto a familias y principios ATM

ATM disponibles para uso intramamario

De todos los establecimientos relevados, se encontró que se utilizaron 11 compuestos comerciales de presentación intramamaria indicados para el tratamiento de mastitis en lactación, formulados con 10 clases de ATM y sus combinaciones, siendo las siguientes.

Entre los ATM de uso intramamarios se utilizaron las siguientes clases de ATM: cefalosporinas 1°, 3° y 4° generación, aminoglucósidos, ansamicinas, lincosamidas, macrólidos, penicilina, tetraciclinas, polipeptídicos y combinaciones. Dentro de las clases de ATM de uso intramamario previamente descritas, se destacan los siguientes principios activos: kanamicina monosulfato, cefalexina, cefacetil sódico, rifaximina, neomicina, ampicilina, dicloxacilina, sulfato de cefquinome, bacitracina, amoxicilina, clavulanato de potasio, ceftiofur, espiramicina, lincomicina, pirlimicina, tetraciclina y sus combinaciones.

Dentro de los productos utilizados para el tratamiento intramamario en lactancia el (36% [4/11]) son mono drogas y (64% [7/11]) son combinación de dos o tres ATM (Chi-Square = 0,727, df = 1,

$p = 0.39$, nobs = 27). Únicamente dos formulaciones combinadas contienen un glucocorticoide (flumetasona y prednisolona) (18% [2/11]).

Se analizó por vía de administración y la cantidad de establecimientos que utilizaron determinada familia de ATM, observamos que dentro de las drogas de administración intramamaria en lactancia las cefalosporinas de 1° generación en combinación con aminoglucósidos ($n=12$; 44%) o ansamicinas ($n=12$; 44%) y los macrólidos en combinación con aminoglucósidos ($n=11$, 41 %) y lincosamidas-aminoglucósidos ($n=10$, 37 %) en cuanto a la utilización cefalosporinas de 3° generación representó las menores proporciones ($n=1$, 4 %). Las penicilinas ($n=7$, 26 %), tetraciclinas junto a polieptidicos y aminoglucósidos ($n=3$, 11 %) y lincosamidas representaron un uso intermedio ($n=7$, 26%).

ATM disponibles para uso parenteral

Respecto a los ATM administrados por vía sistémica para mastitis se utilizaron 17 productos comerciales formulados con 8 clases de ATM y combinaciones de estos, dentro de las cuales se encuentran Cefalosporinas de 4° generación, Fenicoles, Lincosamidas, Macrólidos, Penicilina, Aminoglucósidos, Quinolonas y Tetraciclinas. Los principios activos que se ha constatado el uso por vía sistémica en los establecimientos estudiados fueron: Tilosina base, Ceftiofur, Lincomicina, Penetamato yodhidrato, Espiramicina, Amoxicilina, Oxitetraciclina, Penicilina G sódica, Enrofloxacin, sulfato de kanamicina, Tetraciclina y Uframycin.

Dentro de los productos utilizados administrados por vía parenteral en el periodo de lactancia el 71 % [12/17]) son mono drogas y el 29% [5/17] combinaciones (Chi-Square = 4,23, $df = 1$, $p = 0.03$, nobs = 11).

En específicos utilizados por la vía parenteral los que presentaron mayor utilización por determinada familia de ATM fueron las penicilinas combinadas con aminoglucósidos ($n=12$; 44%) o únicas ($n=17$, 63%), seguida de macrólidos ($n=22$, 81%) y lincosamidas ($n=17$, 63 %). Con las menores proporciones se utilizaron las cefalosporinas de 4° generación ($n=2$, 7%), lincosamidas con aminoglucósidos ($n=1$, 4%), tetraciclinas ($n=2$, 7%), fenicoles ($n=1$, 4%), y fluoroquinolonas ($n=1$, 4%).

Entre las clases de ATM usadas en lactancia para mastitis administradas por la vía parenteral e intramamaria encontramos: cefalosporinas (cefacetil sódico – rifaximina; cefalexina monohidrato – kanamicina (monosulfato); ceftiofur; ceftiofur clorhidrato, penicilinas (amoxicilina; amoxicilina trihidrato- clavulanato de potasio; amoxicilina – gentamicina; ampicilina – dicloxacilina; bencilpenicilina procaínica – dihidroestreptomycin sulfato; penicilina G procaínica; penetamato yodhidrato), fenicoles (tiamfenicol), fluoroquinolonas (enrofloxacin), lincosamidas (lincomycin clorhidrato - espectinomicin clorhidrato; lincomycin clorhidrato; lincomycin-neomicin - flumetasona, pirlimycin clorhidrato), macrólidos (tylosina; espiramicin-neomicin-flumetasona) y tetraciclinas (oxitetraciclina; tetraciclina-neomicin-bacitracin-prednisolona).

ATM disponibles para uso en el secado

En relación al uso de ATM en el periodo seco se usaron 5 compuestos de presentación intramamaria, formulados con 4 clases de antimicrobianos (Ansamycin, Cefalosporinas, Penicilinas, Aminoglucósidos y combinaciones). Entre los productos utilizados en el periodo de estudio, para el

tratamiento de mastitis en el periodo de secado, el (60% [3/5]) son mono drogas y (40% [2/5]) son combinación de dos o más ATM. Los antibióticos y combinaciones de los pomos utilizados: Cloxacilina benzatínica, rifaximina, Penicilina G procaínica, dihidroestreptomicina, nafcilina, penetamato yodhidrato, y framicitina Sulfato y Penicilinas.

En relación a los resultados obtenidos para el periodo de secado, observamos en los establecimientos incluidos en el estudio, que la mayoría realizaban terapia de secado a la totalidad de los animales (n=26), ansamicinas fue el más frecuentemente utilizado (n= 13; 48%) seguido de penicilinas – aminoglucósido (n=8, 30%), penicilinas (n=5; 19 %), y, por último, se utilizaron cefalosporinas de 1° generación (n=1; 4%).

Los establecimientos encuestados no realizaban terapia de secado con específicos administrados vía parenteral.

Uso de antimicrobianos expresado en Total de mg de sustancia para terapia de secado y lactancia

El total de miligramos consumidos de ATM (sin distinción de familias de ATM) para uso intramamario o parenteral es de 152.736.994 mg de sustancia consumida. El porcentaje de uso parenteral representó 80,4% (122.819.126 mg) mientras que la vía intramamaria en lactancia fue del 10,4% (16.012.108 mg) y vía intramamaria en secado del 9,2 % (13.905.760 mg).

Uso de antimicrobianos expresado en DDA y ATI terapia de secado y mastitis en lactancia

Si tenemos en cuenta las DDA para las dos vías de administración utilizadas, intramamaria (300.6 DDA) y parenteral (207.1 DDA) en el periodo de lactancia, la media global parenteral fue de 254 DDA. La DDA para la terapia intramamaria en el secado presento un valor medio global de 440 DDA. En la figura 1 se muestra las DDA medias para cada establecimiento para ambas vías de administración (intramamario en lactancia y secado, así como la aplicación parenteral), lo deja ver claramente la importancia del estudio individual para cada establecimiento de su parámetro descriptivo.

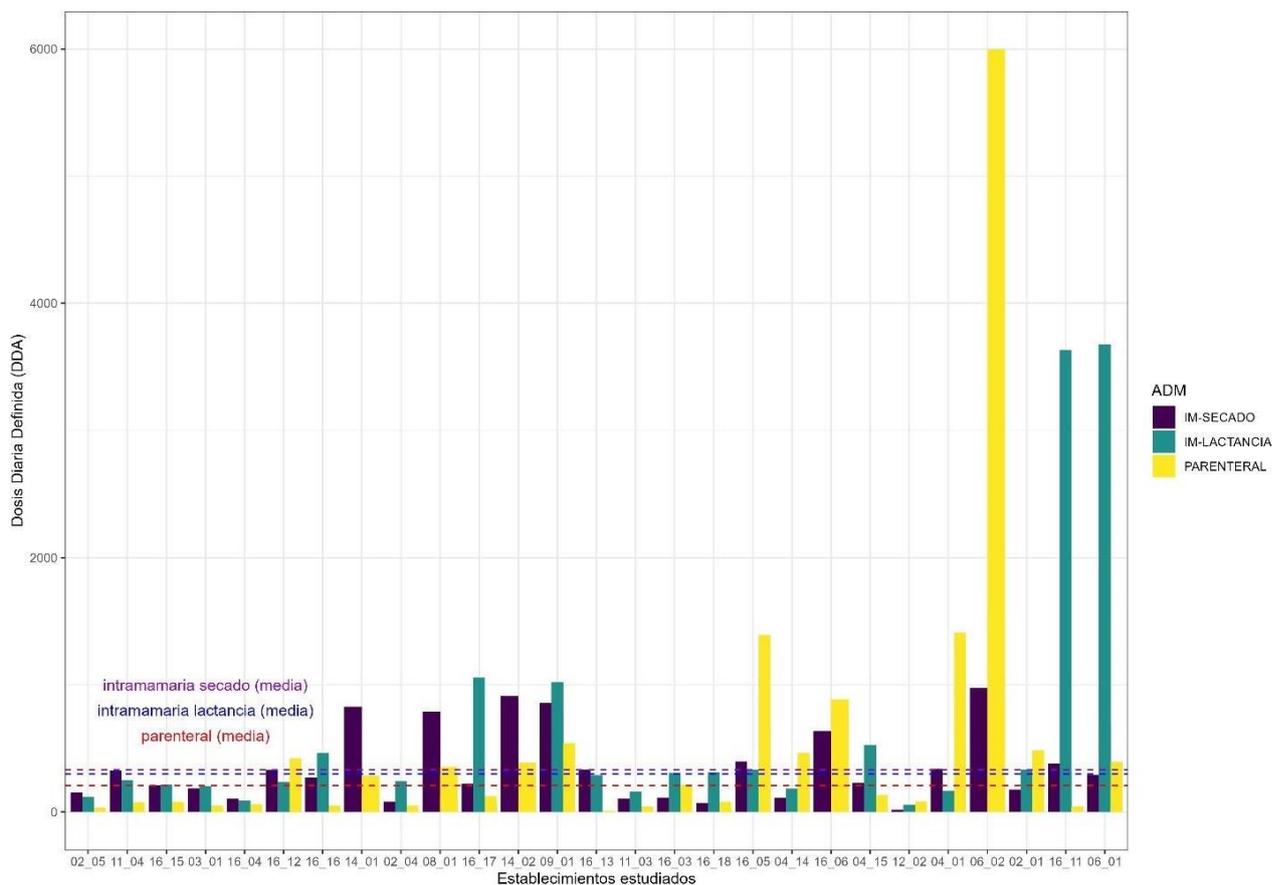


Figura 1 Dosis Diaria Definida (DDA) media de la administración en lactancia y secado por la vía intramamaria y parenteral en cada uno de los 27 rodeos lecheros de Uruguay. En línea punteada se indica el valor medio para los 27 establecimientos.

Para la vía parenteral la DDA puede ser descrita en un valor decreciente para cada familia individualmente. El primer nivel de DDA estaría representado por las penicilinas (396 DDA), macrólidos (250) y lincosamidas (218 DDA), en un nivel intermedio se ubicarían penicilinas combinadas con aminoglucósidos (84.1 DDA), fluoroquinolonas (40 DDA) y cefalosporinas de 4° generación (15,6 DDA) y por último se ubicarían las tetraciclinas (3,33 DDA), fenicoles (1,5 DDA) y las lincomicina combinadas con aminoglucósidos (1,33 DDA).

Por otro lado, en la vía intramamaria el primero nivel de DDA estaría representado por las penicilinas (868 DDA) y cefalosporinas de 3° generación (778 DDA), en un siguiente nivel estarían las lincosamidas combinadas con aminoglucósidos (443 DDA), en un siguiente nivel intermedio se ubicarían macrólidos combinados con aminoglucósidos (242 DDA), cefalosporinas de 1° generación combinadas con aminoglucósidos (185 DDA) o ansasolinas (154 DDA) y tetraciclinas – polipeptídicos – aminoglucósidos (152 DDA) y por último se ubicarían las lincomicina (71,1 DDA) y cefalosporinas de 4° generación (44 DDA) (Figura 1).

En específicos administrados en el periodo de secado DDA, la mayor media de DDA registradas fueron para penicilinas - aminoglucósidos (593.6 DDA), seguidas de penicilinas (271 DDA), ansamicinas (250.7DDA) y cefalosporinas de 1° generación (72,0 DDA) (Figura 1).

En la figura 2 se muestra las ATI medias (DDA/1000 vacas) para cada establecimiento para ambas

vías de administración (intramamario y parenteral), dejando reflejada la importancia del estudio individual para cada establecimiento de su parámetro descriptivo. La media de la tasa de Incidencia de tratamientos anual en los rodeos fue 2.61 DDA/1000 vacas – día para las dos vías de administración en el periodo de lactancia (1,2 y 2,76 DDA/1000 vacas para parenteral e intramamario, respectivamente) y de 2,46 para la vía intramamaria en el periodo seco. Las dos categorías principales de tratamiento fueron la terapia intramamaria en lactancia y secado, representaron el 41.5 % y el 38.5% de las DDA/1000 vacas - día, por último, una menor proporción de las DDA/1000 vacas-día se administraron vía parenteral (20%).

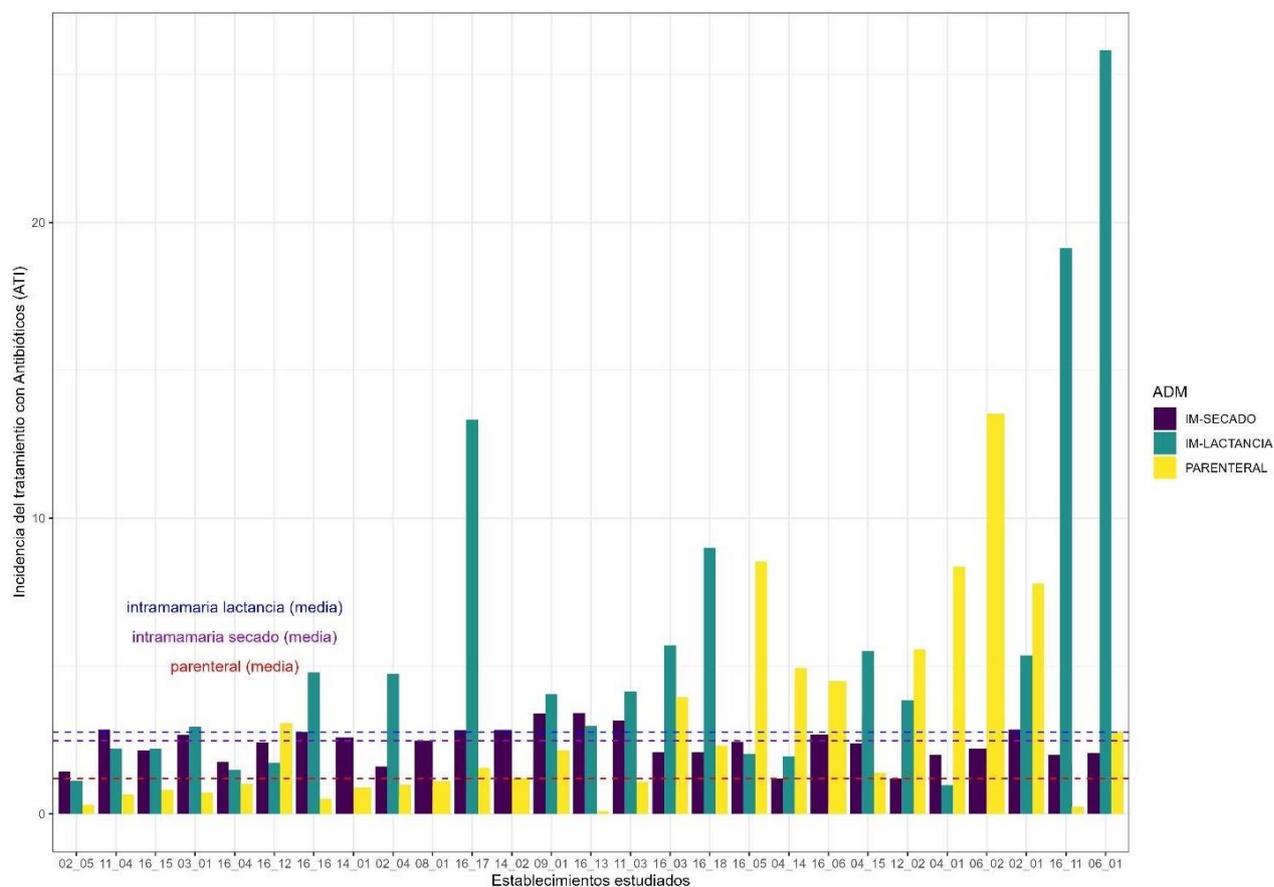


Figura 2. Incidencia de Tratamiento Antimicrobiano a nivel de rodeo, expresado como la media de la Incidencia de Tratamiento Antimicrobiano (DDA/1000 vaca-día) administrado en la lactancia vía intramamaria en lactancia y secado, así como para la vía parenteral en cada uno de los 27 rodeos lecheros de Uruguay. En línea punteada se indica el valor medio para los 27 establecimientos.

La media para la vía intramamaria fue 2.77 (SD= 4.4) DDA/1000 vacas-día, con un mínimo de 0.04 DDA/1000 vaca-día en el rodeo 02_05 y un máximo de 25.82 DDA/1000 vaca día en el rodeo 06_01. Si consideramos la vía parenteral la media total fue 1,23 (SD=2.1) DDA/ 1000 vacas-día, el mínimo fue 0.01 DDA/1000 vaca-día (rodeo 11_04) y un máximo 13,53 DDA/1000 vaca – día en el rodeo 02_01 (Figura 2). La media total de ATI para terapia de secado fue 2.5 (SD=0.5) DDA/1000 vacas-día (Tabla 2), el mínimo fue de 1.2 DDA/1000 vaca-día (rodeo 04_14 y 12_02) y un máximo de 3.4 DDA/1000 vaca -día (rodeo 09_01 y 16_13).

En relación a los ATM administrados vía parenterales, macrólidos presentaron mayor media de uso (1.7 DDA/1000 vacas-días) seguido de lincosamidas (1.6 DDA/ 1000 animales-días), penicilinas

(1.2 DDA/1000 vacas-días) y penicilinas combinadas con aminoglucósidos (0,94 DDA/ 1000 animales-días), los valores mínimos los presentaron las cefalosporinas de 4 generación (0.24 DDA/1000 vacas-día), fluoroquinolonas (0.16 DDA/1000 vacas-día), tetraciclinas (0.04 DDA/1000 vacas-días), lincomicinas combinados con aminoglucósidos (0.01 DDA/1000 vacas-día) y fenicoles (0.01 DDA/1000 vacas-día) (Tabla 3).

Entre los establecimientos en estudio que administraron por vía intramamaria, la mayor media de tasa de uso (ATI) fue para la Penicilinas (7.3 DDA/1000 vacas-días), seguido por un grupo intermedio compuesto por lincosamidas- aminoglucósido (3.4 DDA/1000 vacas – día), polipéptidos, tetraciclinas y aminoglucósidos (3.2 DDA/1000 vacas – día), cefalosporinas de 3 generación (3,09 DDA/1000 vacas – día) y cefalosporinas de 1 generación combinadas con aminoglucósidos (2,28 DDA/1000 vacas – día). Posteriormente, continúan los macrólidos combinados con aminoglucósidos (1,95 DDA/1000 vacas – día), cefalosporinas combinadas con ansamicinas (1,56 DDA/1000 vacas – día). Los valores mínimos fueron para lincosamidas – aminoglucósidos (0.68 DDA/1000 vaca-día) y cefalosporinas de 4 generación (0,51 DDA/1000 vacas – día) (Tabla 4).

En la tabla 2 y 3 se presentan la información resumida de los mg de sustancia, DDA y ATI por familia de ATM y por vía de administración (intramamaria y parenteral, respectivamente).

Tabla 2. Resumen (Media \pm SD; mediana [mínimo – máximo]) de las clases de antibióticos administrados por vía intramamaria durante la lactancia, con inclusión de los miligramos (mg) totales, la dosis diaria por animal (DDA) y la incidencia de tratamiento antimicrobiano (ATI; DDA/1000 vacas día).

Clase	n	Mg total	DDA	ATI
CEF 1° gen-AMINO	12	30175.1 \pm 27648.8 26824.5 (1508 - 105600)	185.3 \pm 160.1 178.0 (12 - 528)	2.3 \pm 2.1 1.4 (0.08-5.7)
CEF 1° generación-ANS	12	22149.5 \pm 16545.0 18506.0 (1600 - 62350)	153.9 \pm 99.9 160.0 (16 - 332)	1.6 \pm 1.0 1.3 (0.2 - 3.16)
CEF 3° generación	1	97250.0	778.0	3.1
CEF 4° generación	2	3300.0 \pm 424.3 3300.0 (3000 – 3600)	44.0 \pm 5.7 44.0 (40 - 48)	0.5 \pm 0.1 0.5 (0.41-0.61)
LINCO	7	32256.2 \pm 81557.2 3300.0 (750 - 234000)	71.1 \pm 101.8 33.0 (4 - 312)	0.7 (\pm 1.1) 0.3 (0.06 - 3.25)
LINCO - AMINO	10	95266.5 \pm 275150.2 14380.0 (400 - 1212750)	443.1 \pm 1107.9 60.0 (4 - 3675)	3.4 \pm 7.7 0.6 (0.04 - 25.82)
MACRO - AMINO	11	483636.4 \pm 624003.6 264000.0 (32000 - 2040000)	241.8 \pm 312.0 132.0 (16 - 1020)	1.9 \pm 1.7 1.4 (0.16 - 4.86)
PEN	7	116345.7 \pm 187702.5 50640.0 (8800 - 726400)	868.0 \pm 1213.1 464.0 (56 - 3632)	7.3 \pm 6.11 4.1 (2.2 - 19.14)
TETRA - POLI - AMINO	3	24472.0 \pm 28534.4 10296.0 (396 - 78000)	152.0 \pm 130.8 132.0 (12 - 312)	3.2 \pm 4.3 0.5 (0.15 - 9)

CEF: Cefalosporinas. AMINO: Aminoglucósidos. ANS: Ansaminicinas. LINCO: Lincosamidas. MAC: Macrólidos. TETRA: Tetraciclinas. POLI: Polipeptidos.

Tabla 3. Resumen (Media \pm SD; mediana [mínimo – máximo]) de las clases de antibióticos administrados por vía parenteral durante la lactancia, con inclusión de los miligramos (mg) totales, la dosis diaria por animal (DDA) y la incidencia de tratamiento antimicrobiano (ATI; DDA/1000 vacas día).

Clase	n	Mg total	DDA	ATI
CEF 4 ^o generación	2	9375.0 \pm 7955.0 9375.0 (3750 - 15000)	15.6 \pm 13.3 15.6 (6.25-25)	0.2 \pm 0.3 0.2 (0.02-0.46)
Fenicoles	1	45000.0	1.5	0.01
FLUORQ	1	120000.0	40.0	0.2
LINCO	17	1306235.3 \pm 2109673.9 33000.0 (30000 – 8352000)	217.7 \pm 351.6 55.0 (5 - 1392)	1.6 \pm 2.2 0.7 (0.05-8.53)
LINCO_AMINO	1	8268.0	1.3	0.01
MACRO	22	1486845.2 \pm 2432159.6 360000.0 (2000 - 9396000)	249.9 \pm 404.4 60.0 (3.33-1566)	1.7 \pm 2.3 0.7 (0.03 – 8.36)
PEN	17	1685623.0 \pm 4921062.7 192000.0 (24000 - 23748000)	359.9 \pm 1241.6 35.6 (4.44-5996.97)	1.2 \pm 2.8 0.4 (0.03 – 13.53)
PEN_AMINO	12	542500.0 \pm 969181.1 50000.0 (6000 - 3250000)	84.1 \pm 153.5 6.7 (2.5-541.67)	0.9 \pm 1.5 0.2 (0.02 – 5.57)
TET RA	2	40000.0 \pm 42426.4 40000.0 (10000 - 70000)	3.3 \pm 3.5 3.3 (0.93 – 5.83)	0.04 \pm 0.07 0.01 (0.01 -0.07)

CEF: Cefalosporinas. AMINO: Aminoglucósidos. LINCO: Lincosamidas. MACRO: Macrólidos. TETRA: Tetraciclinas. FLUORQ: Fluoroquinolonas. PEN: PENICILINAS. TETRA: Tetraciclinas.

Tabla 4. Resumen (Media \pm SD; mediana [mínimo – máximo]) de las clases de antibióticos administrados por vía intramamaria al secado, con inclusión de los miligramos (mg) totales, la dosis diaria por animal (DDA) y la incidencia de tratamiento antimicrobiano (ATI; DDA/1000 vacas día).

Clase	n	Mg total	DDA	ATI
ANSA	13	1002769.0 \pm 96717.40 74000.0 (7200 - 389600)	250.7 \pm 241.8 185 (18-974)	2.2 \pm 0.7 2.1 (1.2-3.41)
CEF 1° generación	1	72000.0	72	2.1
PEN_AMINO	8	386590 \pm 305583.1 322800.0 (45200-1028400)	593.6 \pm 295 710.5 (113-910)	2.7 \pm 0.4 2.09 (2.09-3.4)
PENICILINA	5	650400.0 \pm 208268.3 645600.0 (369600 - 909600)	271.0 \pm 86.8 269 (154-379)	2.3 \pm 0.6 2.4 (1.43 -2.85)

CEF: Cefalosporinas. AMINO: Aminoglucósidos. PEN: PENICILINAS. ANSA: Ansamicinas.

Asociación de indicadores con tamaño de rodeo y producción individual

En las figuras 3 y 4 se presenta la ATI en la población en estudio (n=27), para cada una de las familias de ATM y establecimientos estudiados. Se destaca en línea punteada la media de la Incidencia de Tratamiento Antimicrobiano (ATI) (DDA/1000 vaca-día) establecido en la administración de ATM en lactancia por vía intramamaria (figura 3) y parenteral (figura 4).

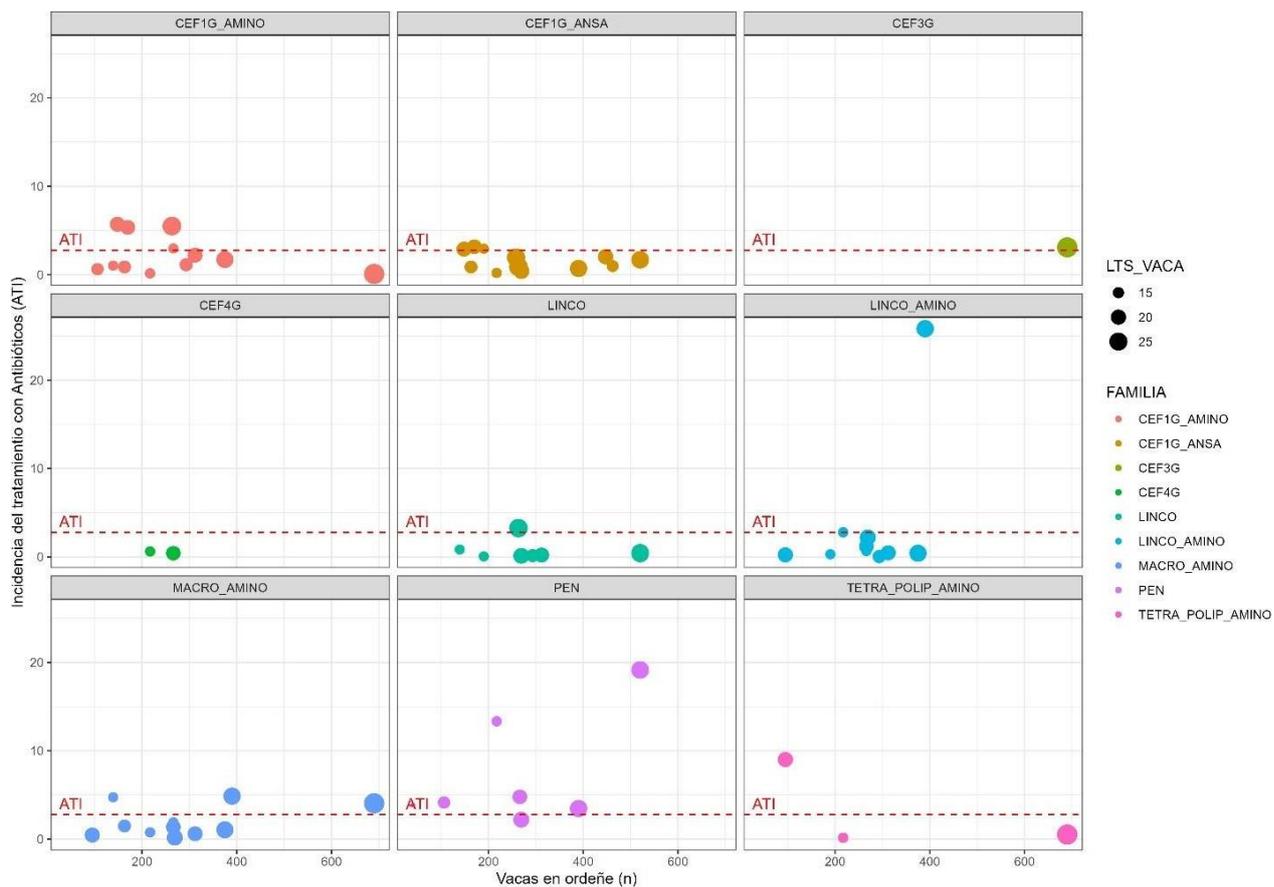


Figura 3. Incidencia de Tratamiento Antimicrobiano (ATI) para cada familia de antimicrobiano administrado en la lactancia por vía intramamaria en 27 rodeos lecheros de Uruguay.

Para el caso de los tratamientos intramamarios, podemos visualizar que únicamente las familias de penicilinas y lincomicinas combinadas con aminoglucósidos se presentan con valores extremos (> 20 DDA/1000 vaca-día), coincidiendo este hecho con establecimientos con un número elevado de vacas en ordeño (> 400 VO). Para los restantes valores de ATI considerados por familia de ATM los valores se presentan de forma independiente al número de vacas en ordeño (rango de coeficientes de correlación por familia de ATM menores a 0.63) o litros de producción media por vaca (rango de coeficientes de correlación por familia de ATM menores a 0.50).

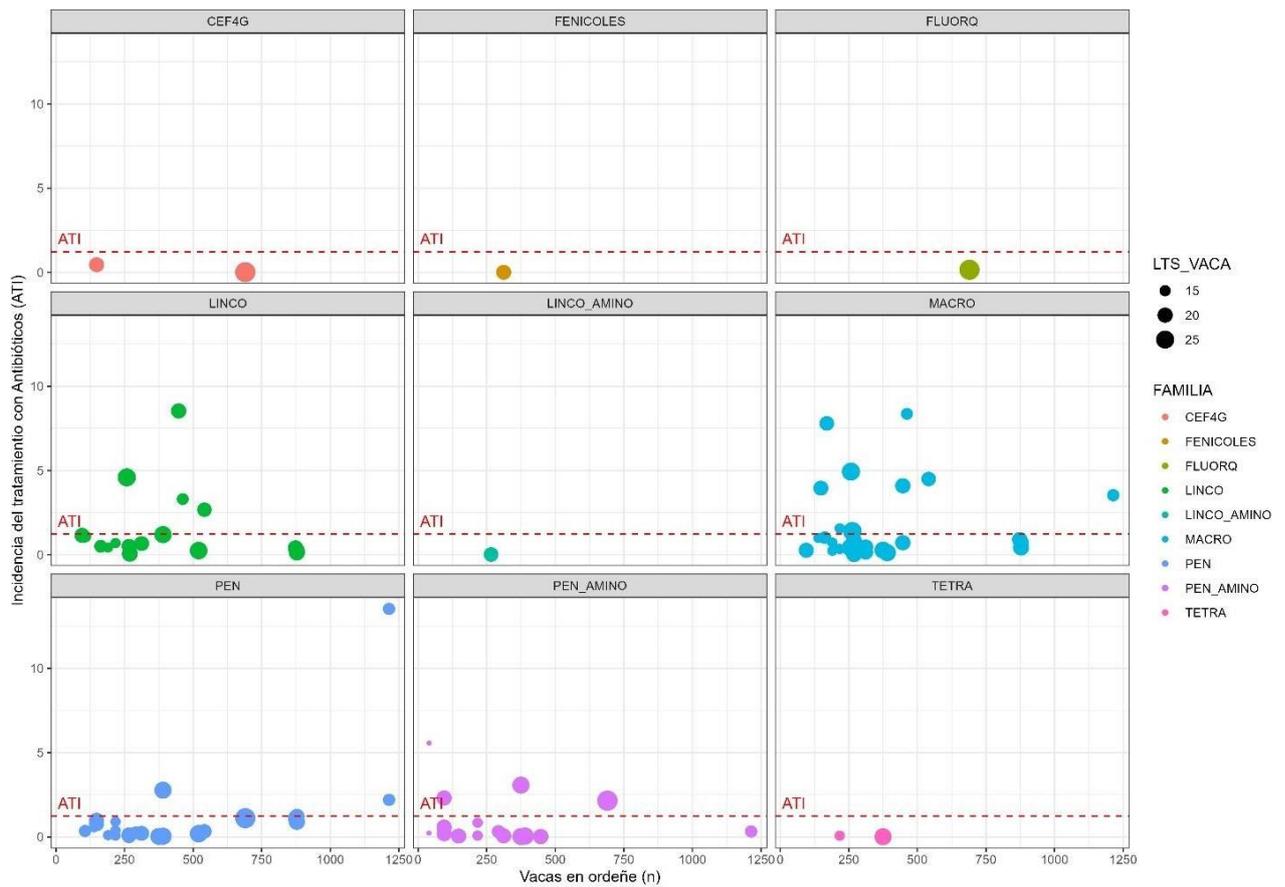


Figura 4. Incidencia de Tratamiento Antimicrobiano para cada familia de antimicrobiano enadministrado en la lactancia por vía parenteral en 27 rodeos lecheros de Uruguay.

Por otro lado, para los tratamientos parenterales, podemos visualizar que únicamente las familias de macrólidos y penicilinas se presentan con valores extremos (> 5 DDA/1000 vaca-día), sin coincidir con el número de vacas en ordeño. En suma, los valores de ATI considerados por familia de ATM para la administración parenteral se presentan de forma independiente al número de vacas en ordeño (rango de coeficientes de correlación por familia de ATM menores a 0.58) o litros de producción media por vaca (rango de coeficientes de correlación por familia de ATM menores a 0.1).

DISCUSIÓN

Pertinencia global del estudio de indicadores y la metodología utilizada

Los establecimientos involucrados en este estudio tuvieron una producción individual por animal similar a la producción nacional (INALE, 2015) sin embargo se trató de rodeos más grandes 300 VO que la media nacional (150 VO) (INALE, 2015). Se trabajó con registros aportados por los productores por lo que pudo existir una subestimación del uso total (Timmerman et al., 2006). Se buscó que los establecimientos incluidos en el estudio tuvieran registro de vacas tratadas para mastitis, ya que es la enfermedad donde mayor es el uso de ATM y la más frecuente en rodeos lecheros, este estudio no es representativo de la realidad país en cuanto al consumo de ATM, dado que los productores, veterinarios y agrónomos asesores accedían a participar por su propia voluntad. Es la primera vez que un trabajo de estos rasgos es realizado en Uruguay identificando las características a nivel de rodeo asociadas con el consumo de ATM para mastitis en predios lecheros. Se relevó que existe una gran variedad de marcas comerciales utilizadas para tratamiento de mastitis.

En cuanto a las metodologías para la recolección de información sobre el uso de ATM existe variación entre los diferentes estudios realizados a nivel internacional, en algunos que median los frascos de drogas vacíos (Saini, McClure, Léger, et al., 2012b), registros oficiales (Menéndez González et al., 2010), encuestas (Laurel E. Redding et al., 2018), en nuestro estudio se utilizaron los registros proporcionados por productores, la mayoría (92%, 25/27,) mantenían registros electrónicas en programas como Excel® o Dairy Comp 305 (Valley Agricultural Software, Tulare, CA), el tener registros de enfermedades sirve para controlar la incidencia de MC y de cualquier enfermedad, evaluar el uso de ATM, desviar la leche de vacas tratadas, identificar animales con infecciones crónicas, controlar residuos de ATB, realizar un seguimiento de indicadores y ver los momentos críticos en que se enferman los animales (Blowey y Edmonson, 2010).

Uso de antimicrobianos para mastitis en el periodo de lactancia y secado

El incremento de las necesidades de proteína animal a nivel mundial han dirigido a la intensificación de los sistemas de producción, por lo que se estima el incremento en el consumo de ATM mundialmente (Cuong et al., 2018), el uso de antimicrobianos en animales de producción es uno de los factores que contribuye y modifica factores para la resistencia antimicrobiana, siendo esta el mayor desafío para la medicina humana y veterinaria a nivel mundial (Tang et al., 2017) por esto las autoridades en varios países recomiendan la implementación de programas de administración de ATM para desarrollar políticas que permitan contener la RAM. En Uruguay los veterinarios son las personas autorizadas para recetar antimicrobianos (resolución 193A/015), existe un plan de contingencia de la RAM, y dentro de sus objetivos principales se encuentra el desarrollar vigilancia en RAM y en el uso de antimicrobianos.

En nuestro trabajo se tomaron los registros de tratamientos de un año, las fuentes de recopilación de datos varían entre los diferentes estudios, entre las que encontramos las ventas (Grave et al., 1999; Kuipers et al., 2016), contenedores de drogas vacíos (Saini et al., 2012b; Saini et al., 2012) registros de tratamientos (Timmerman et al., 2006; Tomazi & dos Santos, 2020a) y encuestas (González Pereyra et al., 2015; L.E. et al., 2014; Pol & Ruegg, 2007; Redding et al., 2018; Sawant et al., 2005)

Este es el único estudio realizado con el objetivo de medir el uso de ATM en salud de ubre en vacas lecheras en Uruguay, previamente se han realizado trabajos en otros países de América (González Pereyra et al., 2015b; L.E. et al., 2014; Tomazi & dos Santos, 2020a), EE. UU (Pol & Ruegg, 2007b; Laurel E. Redding et al., 2018; Leites., 2021), Canadá (Saini et al., 2012b) y

Europa (Menéndez González et al., 2010). Se observó algunas de las consideraciones tenidas en cuenta para cuantificar el uso, estas fueron la dosis, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento. Además, se consideró las diferentes vías de administración de antibióticos para mastitis (vía parenteral e intramamaria fueron las observadas). la concentración del compuesto (mg) y las unidades (ml, mg o jeringas intramamarias) (Pol & Ruegg, 2007). Es importante para lograr cuantificar y analizar datos del uso de ATM contar con registros completos de donde podamos extraer la información anteriormente mencionada (González Pereyra et al., 2015).

No existe un método Gold standard en medicina veterinaria para medir datos de consumo de ATM (Stevens et al., 2016) por lo que contar con varias métricas nos aproxima al uso de ATM (Laurel E. Redding et al., 2019), para cuantificar, los indicadores deben ser fáciles de comparar, deben tener en cuenta las edades y categorías de animales y deben ser comprendidos por veterinarios y productores (Mills et al., 2018), asimismo el uso de varias métricas suministra diferentes proporciones de los ATM administrados (Campos et al., 2020; Hyde et al., 2017) Los principales objetivos de medir el uso de ATM son monitorear el consumo en el tiempo, comparar el consumo entre diferentes poblaciones y permitir establecer relaciones entre el uso y la resistencia (Collineau et al., 2017).

Algunas de las diferencias encontradas con otros trabajos radican en el periodo de estudio, si se realizó mensualmente (Tomazi & dos Santos, 2020), anualmente (Gonzalez Pereyra et al., 2015) o para un periodo determinado de años (Kuipers et al., 2016).

Metodología empleada para el cálculo, expresado en Dosis Diaria Definida por vaca por año (Pol & Ruegg, 2007) o Dosis Diaria Definida cada 1000 vaca - día (Redding et al., 2018). Población de animales, se encontró diferencias en cuanto al número de establecimientos estudiados y tamaño de los mismos, desde bajos números de animales (Saini et al., 2012a) en ordeño hasta muy grandes (Leites et al., 2020) y por último, legislación vigente en el país de estudio, por las restricciones en cuanto al uso de determinadas familias de ATM (Leites et al., 2020).

Se calculó los mg totales de sustancia activa los cuales como es de esperar fueron mayores en los establecimientos con mayor número de animales, hay que destacar que este indicador no toma en cuenta la dosis. Si bien, los mg totales son un indicador fácil de entender y calcular, cuenta con el inconveniente de que no permitiría comparar establecimientos con diferentes niveles de producción, además para el caso de los pomas intramamarios es lógico que los mg administrados sean menores, pero la influencia radica en el número de dosis diarias administradas y en la incidencia de tratamiento antimicrobiano (Mills, 2018).

Se visualizó un mayor uso de sustancia activa, la media del tamaño de rodeo fue mayor que en otros estudios (VO= 391), el menor uso en otros trabajos se podría adjudicar a que los tamaños de rodeos y la cantidad de tratamientos analizadas fueron menores, por ejemplo, en el estudio realizado en Suiza la media fue de 20 vacas en ordeño y un número de 3.597 regímenes de tratamiento (Menéndez González et al., 2010), mientras que en Brasil el número de eventos fue de 4.306 y la media del tamaño de rodeo fue de 227 vacas en ordeño (Tomazi & dos Santos, 2020),

Por su parte la DDA es una unidad de medida estándar es posible comparar la exposición a diferentes compuestos, utilizados para diferentes propósitos, y administrados por diferentes vías (Pol & Ruegg, 2007b), asimismo permite comparaciones entre compuestos que son expresado en diferentes unidades (es decir, mg e UI) y entre diferentes rutas de administración, además sirve para realizar comparaciones a nivel de granja, regiones o países (Saini, McClure, Léger, et al., 2012b). Las diferencias en la DDA en las especificaciones y en las dosis resulta en una difícil comparación por variaciones en la farmacopea y el peso animal (González Pereyra et al., 2015; Pol & Ruegg, 2007; Saini, McClure, Léger, et al., 2012).

La Dosis Diaria Definida es ampliamente utilizada en medicina humana (WHO, 2005; Pol & Ruegg 2007) y animal, calculándose en base a principio activo y toma en cuenta los mg totales y la dosis,

sirviendo para comprar establecimientos o países (Saini, McClure, Léger, et al., 2012). En nuestro trabajo se consideró que la DDAvet (mg/d) por animal fue la dosis máxima diaria para un animal y se calculó como la dosis máxima de la etiqueta (DDAvet mg/kg) multiplicada por el peso de un animal estándar de 600 kg (Jensen et al., 2004b; Laurel E. Redding et al., 2019). En el trabajo realizado en Wisconsin (Pol & Ruegg, 2007) utilizaron la dosis máxima de la etiqueta, y se refiere a un animal estándar con 680 kg de peso vivo, estas diferencias depende de los trabajos donde se asumen dosis promedios, máximas y medianas (Collineau et al., 2017), además las dosis diarias para DDAvet se definen por sustancia activa y la vía de administración (Mills et al., 2018).

Se ha descrito diferencias en el peso estándar definido, a modo de ejemplo en Europa se establece 425 kg (EMA, 2013), Pol & Ruegg., 2007 toman 680 Kg y Jensen et al., 2004, 600 Kg (EMA, 2013; Jensen et al., 2004a), de esta manera la elección de estas variables tendrá impacto en la Dosis Diaria Definida final (Mills et al., 2018). El peso estándar definido representa el peso medio estimado en el momento del tratamiento; es una medida arbitraria que permite expresar el consumo de antimicrobiano por kg de animal tratado (Jensen et al., 2004b; Menéndez González et al., 2010), en nuestro trabajo se eligió 600 Kg como peso estándar dado que la mayor proporción de los animales eran de origen Americano, Canadiense y cruza Holando x Jersey.

La dosis diaria animal definida es una mejor medida que el total de mg de sustancia activa, es importante conocer los cambios en la dosis diaria para la correcta interpretación del consumo de fármacos. Para permitir la comparación del uso, el número de animales de la población estudiada debe ser tomada en cuenta (Jensen et al., 2004).

El otro indicador estudiado fue la Incidencia de Tratamiento Antimicrobiana (ATI) es utilizada en trabajos para evaluar el grado de exposición general a los antimicrobianos a nivel de explotación (Stevens et al., 2016). El cuál se ve beneficiado porque toma en cuenta las vacas en ordeño y el periodo de estudio siendo expresado cada 1000 animales. El indicador ATI nos permite interpretar la fracción de tiempo que los animales estuvieron bajo tratamiento. Se observó el uso de pomos intramamarios para mastitis clínica, comparado con lo utilizado para terapia de vaca seca, los autores reportan que fue mayor el uso de pomos intramamarios para mastitis clínica, similar a lo que se visualizó (Figura 2) en nuestro trabajo (Pol & Ruegg, 2007a; Saini, McClure, Léger, et al., 2012a). Resultados similares son reportados por Tomazi & dos Santos (2020) en donde indican una mayor incidencia de tratamiento para los administrados vía intramamaria en comparación con la vía sistémica también coincidente con nuestros resultados.

Los resultados que se obtuvieron fueron similares a los reportados por Saini (2012a), donde 2/3 de los antimicrobianos que se utilizaron fueron para el tratamiento de mastitis clínica, y 1/3 en la terapia de secado. A su vez este trabajo informó que el uso para mastitis fue 5.07 DDA/1000 vacas-día (1.85 DDA por vaca y año), y que 3,52 DDA/1000 vacas-día fueron utilizadas para tratamiento de mastitis en lactancia, mientras que 1.55 DDA/1000 vacas-día fueron utilizados en terapia de vaca seca (Saini 2012 a). Cuando comparamos con otros estudios realizados a nivel mundial a través de los años observamos grandes variaciones en el consumo en los diferentes países, Grave et al. (1999) estimaron 10,41 DDDA/1000 vaca-día (3,8 DDDA por vaca- año) en Noruega y Suecia para mastitis, Pol y Ruegg (2007) informaron de 14,87 DDDA/1000 vaca -día (5,43 DDA por vaca y año) en granjas lechera de Wisconsin, , mientras que otro trabajo en Canadá reporta 10,13 DDA/1000 vacas-día (3,7 DDA por vaca por año) (Saini et al., 2012b), Pereyra (2015) en un trabajo de Argentina reporta 4,27 DDA/1000 vacas-día (5,21 DDA/LC/año), en Austria 3,56 DDA/1.000 vaca-día (1,3 ADD/vaca por año) (Obritzhauser et al., 2016), 20,78 DDA/1.000 vacas-día en Bélgica (Stevens et al., 2016), 8,87 DDA/1.000 vaca-día (3,24 DDA/vaca al año) en el Reino Unido (Hyde et al., 2017), en Pennsylvania se describe un uso de 1.5 DDA/animal-año, o 4.2 DDA/1000 vaca-día (Redding, 2018) y por último en Brasil se reporta un

uso de 21.9 DDA/1000 vaca – día (Tomazi, 2020).

En cuanto a los específicos más utilizados a nivel internacional sé hayo que para mastitis clínica las combinaciones de penicilinas, lincosamidas (pirlimicina) y cefalosporinas de 1° generación fueron los más utilizados (Pol & Ruegg, 2007a; Saini et al., 2012a). Situación similar se describe recientemente en el trabajo realizado en Pennsylvania donde los antimicrobianos más utilizados fueron las cefalosporinas de primera generación, penicilinas y cefalosporinas de tercera generación (Redding et al., 2019a) en EE.UU está aprobado para vacas en lactancia dos clases de antimicrobianos, β -lactámicos y lincosamidas que se administran por vía intramamaria, resulta lógico que en los estudios mencionados las cefalosporinas de primera y tercerageneración se utilicen con mayor frecuencia y figuren con mayor proporción de DDA para el tratamiento intramamario en el periodo de lactancia (Campos, 2020),

En Uruguay se encuentran aprobados para la venta 56 específicos diferentes de administración intramamaria tanto para vacas lactación como al secado, mientras que en la guía Vademécum de Especialidades Veterinarias 2018 – 2019 figuran 21 compuestos de administración IMM en lactancia y 17 compuestos de administración IMM al secado, las diferencias se deben a que algunos ya no se venden en el mercado dado que las empresas importadoras no los comercializan, las familias utilizadas en estos compuestos son penicilinas, aminoglucósidos, ansamicinas, lincosamidas, cefalosporina de 1°, 3° y 4° generación, polipéptidos, tetraciclinas y combinaciones,. En cambio en EE.UU se autorizan solamente β -lactámicos y lincosamidas para el uso en vacas en lactación y al secado (Campos, 2020). Por último en nuestro estudio todos los compuestos utilizados estaban autorizados para su uso en vacas, y se halló que para la vía intramamaria la familia más utilizada fue penicilinas (7.3 DDA/1000 vaca - día).

Al analizar un trabajo realizado en Brasil, la situación es diferente en cuanto a los productos autorizados para la venta y por lo tanto difiere con lo que se utilizan en granjas comerciales, en este país no hay restricciones en cuanto a la venta, es decir cualquier persona está autorizada a comprar antimicrobianos sin necesidad de receta. Observamos que para productos administrados vía intramamaria, los aminoglucósidos (11.7 DDA/1000 vacas-día), seguido de tetraciclinas-aminoglucósidos - polipeptídicos (10.3 DDA/1000 vacas-día) y cefalosporinas de 3 generación (3.6 DDA/1000 vacas-día) fueron los más utilizados, mientras que para la vía sistémica los que presentaron mayor media de incidencia de tratamiento fueron las fluoroquinolonas (6.1 DDA/1000 vacas-día), seguido por penicilinas (3.9 DDA/1000 vacas-día) y sulfonamida – pirimidinas (3.6 DDA/1000 vacas-día) (Tomazi & dos Santos, 2020). En nuestro trabajo se encontró que los pomos intramamarios que presentaron mayor media de ATI, fueron los que contenían penicilinas, seguidas por un grupo intermedio representado por las lincosamidas-aminoglucósidos, los polipéptidos – tetraciclinas – aminoglucósidos y las cefalosoprinas de 1 y 3 generación. Lo cual refleja una menor incidencia en comparación con los hallazgos realizados en Brasil. Algunas de las causas para justificar las variaciones en el consumo de antimicrobianos entre los trabajos incluyen diferencias en la prevalencia de mastitis, los patógenos presentes, protocolos utilizados, decisiones de tratamiento, manejo, sistema productivo, y formulaciones autorizadas para la venta (L.E. et al., 2014; Stevens et al., 2016; Tomazi & dos Santos, 2020).

Globalmente, la comparación de indicadores de uso de ATM entre diferentes trabajos puede resultar dificultosa debido a diferentes factores como la prevalencia de patógenos causantes de mastitis, factores del rodeo, uso de protocolos diferentes, diseño del estudio, método de cálculo, periodo de recolección de datos, educación del personal, medidas de manejo, sistemas de producción, decisiones de tratamiento y formulaciones autorizadas para la venta entre otras causas (Stevens et al., 2016; Tomazi & dos Santos, 2020a).

Observamos que en nuestro estudio en el periodo de secado se utilizó en gran número de los tambos

estudiados rifaximina (n=13) y penicilinas – aminoglucósido (n=8), la ATI fue mayor para penicilinas y aminoglucósido que para rifaximina (2.7 DDA/1000 vacas – día y 2.2 DDA/1000 vacas – día respectivamente), no reportándose el uso de compuestos vía parenteral en el secado en contraste con trabajos realizados en EE. UU (Pol and Ruegg, 2007).

Se encontró que el 96%; n=26 de las granjas utilizaban terapia de secado a todos los animales mientras que 4%; n=1 utilizaba terapia de secado selectiva.

A nivel mundial existen diferencias en cuanto al uso de terapia de secado, por ejemplo en EE.UU, 94% de los establecimientos utilizaban terapia de secado (USDA, 2008), en 2014 un 90% de las vacas eran tratadas con antibiótico al secado y 90% de las granjas utilizaron productos antimicrobianos al secado (USDA – APHIS, 2016; Vasquez, 2018). Años después en Pennsylvania – EE.UU, mediante una encuesta se hayo que el 85% de las granjas utilizaban terapia de secado (Redding, 2018).

En países de la Unión Europea es más frecuente el uso de secado selectivo debido a restricciones en el uso por la aplicación de nuevas políticas (Scherpenzeel et al., 2018), en Países Bajos realizaban terapia de secado en aproximadamente 90% de los establecimientos en el periodo comprendido entre los años 2005-2010 (Lam, Van Engelen, Scherpenzeel, & Hage, 2012), años después Kuipers et. al (2016) reporta que la mayor parte de los antibióticos fueron usados vía intramamaria, este uso represento el 70% del total, de los cuales 1/3 se utilizó para tratamiento de mastitis y 2/3 para terapia de secado.

En Reino Unido 94% de las granjas utilizaron antibiótico al secado (Hyde, 2017) mientras que en Alemania 87% de los rodeos utilizaban terapia de secado convencional, 11% selectiva y 2% no utilizaban antibióticos (Sampimon et. al, 2008).

Estos datos sugieren que está ampliamente difundida la realización de la práctica de terapia de secado, desde sus inicios donde se incluía en el plan de los 5 puntos de control (Neave et. al, 1969) en todos los cuartos de los animales antes del último ordeño (Vasquez, 2018), sin embargo los cambios en políticas han llevado a una disminución en el porcentaje de vacas que utilizan secado con ATM y al uso de ATM considerados críticos ante casos con diagnóstico y pruebas de susceptibilidad (Scherpenzeel et al., 2018)

La implementación de la aplicación de antibiótico al día del secado aproximadamente 60 días antes del próximo parto ha sido utilizada para prevenir nuevas infecciones y tratar las ya existentes sin embargo no ha sido identificado como un problema entre el uso de antibióticos al secado y la resistencia antimicrobiana en mastitis (Krömker & Leimbach, 2017).

Si distinguimos los antibióticos más utilizados en EE. UU para terapia de secado intramamaria estos fueron penicilina G (procaínica)/DS y cefapirina (Pol & Rueggg, 2007), resultados similares fueron descritas por Saini et. al, (2012) donde Cefalosporinas de primera generación (cefapirina) y penicilinas (cloxacilina y combinación de penicilina G procaína- novobiocina) fueron más comúnmente utilizadas para la terapia de la vaca seca, sin embargo, en nuestro estudio las penicilinas y aminoglucósidos fueron las más utilizadas 2.66 DDA/1000 vacas - día.

En relación a los mg totales empleados en nuestro estudio únicamente 9 % del total de mg utilizados fueron destinados a terapia de secado similar a lo estudiado por Hyde et. al (2017) donde utilizaban 6% del total para terapia de secado.

En EE. UU en rodeos con más de 250 animales en ordeño la dosis definida animal fue mayor en la terapia de secado 7.7 ADD/1000 vaca-día (Leite de Campo et. al., 2021). Además, el trabajo realizado por Scharag., 2020 el uso en terapia de secado fue mayor cuando se evaluaron los regímenes por vaca administrados en 29 establecimientos de EE. UU, en nuestro estudio la ATI en el secado fue aproximadamente 1/3 del total del uso (2.5 DDA/1000 vacas-día), por eso cuando se plantea reducir el uso de ATM ya sea por políticas públicas o por llevar un uso racional de los

antimicrobianos en rodeos lecheros, elegir reducir el uso al secado es una alternativa. En Uruguay está ampliamente difundido el uso de terapia de secado en todos los animales, utilizando de manera preventiva antibióticos en cuartos no infectados, según (Scherpenzeel et al., 2014) se ve comprometido el uso prudente de los mismos, en un futuro, dado el perfil exportador de nuestro país, las exigencias de los mercados y los consumidores, se debería considerar el uso de terapia selectiva en rodeos lecheros, cuando se cuente con la información necesaria para utilizarla en aquellos animales que se vean beneficiados de utilizar la terapia de secado selectivo.

En la Unión Europea está recomendado evitar la terapia de secado en todos los animales (Unión Europea, 2015), como es el caso de Países Bajos donde no está permitido y se introdujo la terapia de secado selectivo obligatoria en 2013 (Scherpenzeel et al., 2014).

La Organización Mundial de la Salud recomienda la reducción del uso de ATM, en vacas lecheras, la estrategia apunta a reducir el uso de ATM para mastitis en lactancia y en el periodo de secado (Kröemer et al., 2017), Se debe trabajar en un programa de control de mastitis que debe estar diseñado de modo que permita evaluar todos los factores que puedan contribuir a la exposición de patógenos causantes de mastitis, los factores que dependen de la vaca, los factores ambientales y los factores que dependen de la máquina de ordeño. El sistema de vigilancia de la mastitis incluye procedimientos, protocolos y sistemas de registro que posibiliten una evaluación rápida de los factores de riesgo y cuenten con mecanismos de retroalimentación que permitan al personal y veterinario gestionar la calidad de la leche. A su vez debemos actuar en prevenir infecciones intramamarias en los periodos de mayor susceptibilidad, el riesgo de contraer nuevas infecciones es diez veces mayor durante el periodo seco que durante la lactancia, especialmente en las primeras dos semanas y las dos últimas del periodo de secado (Green et al., 2007), trabajar en estos momentos cruciales con un enfoque preventivo maximizando el sistema inmune y bajando el desafío bacteriano resultara en animales sanos y un menor número de casos en lactancia, en los cuales no será necesario la terapia antimicrobiana.

Si pensamos en disminuir el uso de antimicrobianos existen diferentes test rápidos que pueden ser utilizados en programas de control de mastitis, como es el cultivo en tambo, el cual nos orienta a la hora de tomar decisiones en los tratamientos de mastitis clínica, el resultado de estos test rápidos permite una presunta identificación del grupo de patógenos: gram positivos, gram negativos o no crecimiento. En los casos en los que se conoce el patógeno, se pueden seleccionar diferentes opciones de tratamiento en función del germen aislado, que pueden incluir la ausencia de tratamiento, el secado del cuarto o de la vaca, o el sacrificio de la vaca. El uso de un sistema de este tipo en EE. UU dio lugar a una reducción de más del 50% en el uso de antimicrobianos, sin efectos en la recurrencia de la mastitis clínica, el RCS o el descarte por mastitis (Lago et al., 2011).

Si tenemos en cuenta los antecedentes en cuanto a la prevalencia de los patógenos que causan mastitis *S. aureus* es el patógeno más frecuente en rodeos lecheros de Uruguay (Giannechini, 2014, Larumbe y Vidart, 2016), es conocido que en las infecciones crónicas por este patógeno la eficacia de tratamiento es muy baja, lo que conlleva a tasas de curación bajas tras el tratamiento, existen situaciones de dependencia de los tratamientos antimicrobianos en condiciones de baja tasa de curación, por eso resulta importante conocer al momento de realizar tratamientos analizar los factores que influyen en la tasa de cura bacteriológica ya sea por el tipo de macroorganismo o por los antecedentes del animal: número de lactancia, antecedentes de RCS, antecedentes de MC y cuarto afectado (Barkema et al., 2017)

Uso de Antimicrobianos y su relación con variables productivas

Diferentes autores han estudiado la asociación entre diferentes variables productivas y el uso de antimicrobianos en predios lecheros. En nuestro trabajo se estudió el tamaño de rodeo y la producción individual. Es conocido que el aumento de la producción de leche por vaca tiene repercusión en la salud de ubre, encontrándose que estos rebaños tienen mayor incidencia de mastitis (Schukken et al., 1990; Hansen et al., 2002; Carlen et al., 2004; Windig et al., 2006; Parker et al., 2007).

Los resultados obtenidos no permiten afirmar una asociación entre el nivel de producción o el tamaño del rodeo con el consumo de antimicrobianos. Siendo claramente visualizado, la importancia y relevancia que representa las características particulares del sistema productivo en cada predio, tal como se ve reflejado en la figura 3 y 4 para ambas vías de administración.

Similares resultados fueron descriptos para distintos países y sistemas productivos. En Bélgica (Stevens, et al., 2016b) se indica que se pueden obtener altos resultados de producción sin alto consumo de ATM. En Canadá (Saini et al., 2012) se reporta una asociación entre la producción de leche y el uso de antimicrobianos, excepto para algunos ATM de uso sistémico e intramamario en lactancia y secado, a su vez se estudió la relación entre el tamaño del rodeo y el uso de antimicrobianos no encontrándose una asociación de la misma manera (Zwald et al., 2004) reporta que no haya asociación entre el tamaño de rodeo y el consumo de ATM. En Brasil (Tomazi & dos Santos, 2020) no se encontró asociación entre el tamaño de rodeo, la producción y el uso de ATM sin embargo encontraron asociación entre el sistema de producción, la estación del año y la ATI.

CONCLUSIONES

En nuestro trabajo se demostró que la ATI para tratamientos administrados vía intramamaria en lactancia fue mayor en relación con los tratamientos administrados por vía parenteral y en el secado. En lo que respecta a las familias de antimicrobianos, las penicilinas administradas vía intramamaria fueron la clase más utilizada (ATI) para mastitis en vacas lecheras, a diferencia que para la vía parenteral en que fueron los macrólidos los más utilizados. Para el período de secado la combinación de penicilinas con aminoglucósidos son los más utilizados en los 27 establecimientos. Finalmente, en referencia con los factores productivos en nuestro estudio no se visualiza una asociación entre el indicador ATI y el tamaño de rodeo o la producción individual.

PERSPECTIVAS DEL TRABAJO DE TESIS

Los planes para reducir el uso en lechería deben estar abocados a la prevención y diagnóstico de enfermedades, a medidas de manejo de higiene y en pro del bienestar animal, de esta manera se contribuirá al uso racional de antimicrobianos en el sector.

Consideramos que la presente tesis, permite visualizar la importancia que los veterinarios, con el apoyo de las instituciones, deban impulsar el uso buenas prácticas de manejo de antimicrobianos en establecimientos lecheros, estableciendo un adecuado control de mastitis que incluye trabajar en prevención, incentivar el registro de enfermedades y de uso de antibióticos, de esta manera se podrá contar con información objetiva del uso de ATM, que permitirá comparar entre los diferentes establecimientos el grado de exposición a los mismos, para que en el futuro se puedan monitorear los cambios que se desarrollan en su uso, contar con datos objetivos a nivel nacional del consumo de ATM en animales de producción es cada vez más importantes para el desarrollo de políticas nacionales e internacionales.

La información generada en la presente tesis, debería llegar a los consumidores finales dado que mucho se especula del uso de ATM en la industria animal, pero se tiene poca información de cuál es el uso y el impacto de RAM a nivel de salud humana. Se necesitan a nivel nacional estudios del uso de ATM ya sea para poder relacionarlos con la RAM, como para conocer en qué sectores hay un mayor consumo de ATM y cuáles son las prácticas de manejo asociadas a ese mayor consumo, de esta manera se podrán elaborar políticas nacionales para lograr un uso racional. Se debe hacer hincapié en generar conciencia en las personas involucradas, acompañando y brindando información objetiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bado, I., Cordeiro, N., García, V., Robino, L., & Seija, V. (2015). Principales Grupos Antibióticos. *Instituto De Higiene*, 1. Retrieved from <http://higiene1.higiene.edu.uy/DByV/Principales grupos de antibi%F3ticos.pdf>
2. Barkema, H. W., Schukken, Y. H., & Zadoks, R. N. (2006). Invited review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *Journal of Dairy Science*, 89(6), 1877–1895. Elsevier. Retrieved from [http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72256-1](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72256-1)
3. Bennett, N., Bentancur, A., Fernandez, F., & Kurioka, M. (2017). Plan Nacional de contención de la Resistencia Antimicrobiana de Uruguay.
4. Blowey, R; Edmonson, P. (2010). Mastitis Control in Dairy Herds An illustrated and practical guide. Ipswich, Ed Farming Press Book, pp. 31-67.
5. Calvo, J., & Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(1), 44–52.
6. Campos, J. L. De, Steinberger, A., Sethi, A., Kates, A., Suen, G., Shutske, J., Safdar, N., et al. (2020). Distribution of Antimicrobial Usage for Mastitis Using Two Metrics, 223–224.
7. Carlen, E., Strandberg, E., & Roth, A. (2004). Genetic Parameters for Clinical Mastitis, Somatic Cell Score, and Production in the First Three Lactations of Swedish Holstein Cows. *Journal Of Dairy Science*, 87(9), 3062-3070. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(04)73439-6
8. Cockcroft, P. D. (2015). Bovine Medicine. Chapter 23 Antimicrobial Selection in Cattle Practice, pp. 225–237.
9. Cuong, N. V., Padungtod, P., Thwaites, G., & Carrique-Mas, J. J. (2018). Antimicrobial usage in animal production: A review of the literature with a focus on low-and middle-income countries. *Antibiotics*, 7(3).
10. DIEA. (2021). Anuario estadístico agropecuario, Ministerio Ganadería Agricultura y Pesca, Uruguay.
11. Erskine, R. J., Wagner, S., & DeGraves, F. J. (2003). Mastitis therapy and pharmacology. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 19(1), 109–138.
12. European Medicines Agency (EMA). (2016). Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. *Seventh ESVAC report*, 1–182. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/documents/report/seventh-esvac-report-sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2015_en.pdf
13. European Medicines Agency. (2020). Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018 (EMA/24309/2020). *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*, 1–104. Retrieved from <https://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials->
14. European Medicines Agency (EMA). (2016). Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. *Seventh ESVAC report*, 1–182. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/documents/report/seventh-esvac-report-sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2015_en.pdf
15. FAO/OMS/OIE. (2007). *Reunión conjunta FAO / OMS / OIE de expertos sobre los antimicrobianos de importancia crítica Informe de la reunión de expertos.*
16. Giannecchini E., Concha, C., Rivero, R., Delucci, I., Gil, J., Salvarrey L. & Rivero R. (2014) Mastitis bovina, reconocimiento de los patógenos y su resistencia antimicrobiana en la Cuenca Lechera del Sur de Uruguay. *Veterinaria*. 50(196), 4-32.
17. Gómez, J., García-Vázquez, E., & Hernández-Torres, E. (2015). Los betalactámicos en la práctica clínica. *Revista Española de Quimioterapia*, 28(1), 1–9.
18. González Pereyra, V., Pol, M., Pastorino, F., & Herrero, A. (2015). Quantification of antimicrobial usage in dairy cows and preweaned calves in Argentina. *Preventive Veterinary Medicine*, 122(3), 273–279. Elsevier B.V.

19. Grave, K., Greko, C., Nilsson, L., Odensvik, K., Mørk, T., & Rønning, M. (1999). The usage of veterinary antibacterial drugs for mastitis in cattle in Norway and Sweden during 1990-1997. *Preventive Veterinary Medicine*, 42(1), 45–55.
20. Green, M. J., Bradley, A. J., Medley, G. F., & Browne, W. J. (2007). Cow, farm, and management factors during the dry period that determine the rate of clinical mastitis after calving. *Journal of dairy science*, 90(8), 3764–3776. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0107>
21. Gruet, P., Maincent, P., Berthelot, X., Kaltsatos, V., Nancy, I., & Lebrun, A. (2001). Bovine mastitis and intramammary drug delivery : review and perspectives, 50, 245–259.
22. Hertl, J. A., Schukken, Y. H., Welcome, F. L., Tauer, L. W., & Gröhn, Y. T. (2014). Effects of pathogen-specific clinical mastitis on probability of conception in Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 97(11), 6942–6954. Elsevier. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2014-8203>
23. Hillerton, J. E., Irvine, C. R., Bryan, M. A., Scott, D., & Merchant, S. C. (2017). Use of antimicrobials for animals in New Zealand, and in comparison with other countries. *New Zealand Veterinary Journal*, 65(2), 71–77.
24. Hyde, R. M., Remnant, J. G., Bradley, A. J., Breen, J. E., Hudson, C. D., Davies, P. L., Clarke, T., et al. (2017). Quantitative analysis of antimicrobial use on British dairy farms. *Veterinary Record*, 181(25).
25. INALE (2015). Encuesta lechera INALE 2014, Resultados preliminares. <http://www.inale.org/innovaportal/file/4086/1/encuesta-lechera-2014--presentacion-resultados-preliminares-foro.pdf>
26. INALE (2019). Datos del Uruguay Lechero. <http://www.inale.org/innovaportal/file/6394/1/triptico-inale-web.pdf>
27. Jensen, V. F., Jacobsen, E., & Bager, F. (2004). Veterinary antimicrobial-usage statistics based on standardized measures of dosage. *Preventive Veterinary Medicine*, 64(2–4), 201–215.
28. Jorge, E. O. (2004). *Uso De Antimicrobianos En Animales De Consumo. 2004*. Retrieved from <http://www.fao.org/docrep/007/y5468s/y5468s00.htm#Contents>
29. Krömker, V., & Leimbach, S. (2017). Mastitis treatment—Reduction in antibiotic usage in dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals*.
30. Kuipers, A., Koops, W. J., & Wemmenhove, H. (2016). Antibiotic use in dairy herds in the Netherlands from 2005 to 2012. *Journal of Dairy Science*, 99(2), 1632–1648. Elsevier. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2014-8428>
31. Lago, A., Godden, S. M., Bey, R., Ruegg, P. L., & Leslie, K. (2011). The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: II. Effects on lactation performance, including clinical mastitis recurrence, somatic cell count, milk production, and cow survival. *Journal of dairy science*, 94(9), 4457–4467. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-4047>
32. Lam, T. J. G. M., Van Engelen, E., Scherpenzeel, C. G. M., & Hage, J. J. (2012). Strategies to reduce antibiotic usage in dairy cattle in the Netherlands. *Cattle Practice*.
33. Larumbe R. & Vidart M. (2016). Agentes patógenos causantes de mastitis clínica en vacas lecheras en Uruguay años 2014 y 2015. Tesis de grado. Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Uruguay
34. López, L. M. B. (2016). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. McGraw-Hill/Interamericana, pp. 444-513
35. Maran. (2008). MARAN-2008—Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2008. Disponible en: http://www.cvi.wur.nl/NR/rdonlyres/DDA15856-1179-4CAB-BAC6-C4728ACA03/110563/MARAN_2008_definitief_corrected.pdf.
36. Mcdougall, S. (2016). Judicious use of Antimicrobials: A New Zealand perspective, NMC Annual Meeting Proceedings 2016, 65–71.
37. McEwen, S. A., Meek, A. H., & Black, W. D. (1991). A dairy farm survey of antibiotic treatment practices, residue control methods and associations with inhibitors in milk. *Journal of Food Protection*, 54(6), 454–459.

38. Menéndez González, S., Steiner, A., Gassner, B., & Regula, G. (2010). Antimicrobial use in Swiss dairy farms: Quantification and evaluation of data quality. *Preventive Veterinary Medicine*, 95(1–2), 50–63.
39. Mills, H. L., Turner, A., Morgans, L., Massey, J., Schubert, H., Rees, G., Barrett, D., et al. (2018). Evaluation of metrics for benchmarking antimicrobial use in the UK dairy industry. *Veterinary Record*, 182(13), 379.
40. More, S. J., Clegg, T. A., & McCoy, F. (2017). The use of national-level data to describe trends in intramammary antimicrobial usage on Irish dairy farms from 2003 to 2015. *Journal of Dairy Science*, 100(8), 6400–6413. American Dairy Science Association. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2016-12068>
41. Obritzhauser, W., Trauffler, M., Raith, J., Kopacka, I., Fuchs, K., & Köfer, J. (2016). Antimicrobial drug use on Austrian dairy farms with special consideration of the use of “highest priority critically important antimicrobials.” *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*, 129(5–6), 185–195.
42. Oliver, S. P., Murinda, S. E., & Jayarao, B. M. (2010). Impact of Antibiotic Use in Adult Dairy Cows on Antimicrobial Resistance of Veterinary and Human Pathogens: A Comprehensive Review. *Foodborne Pathogens and Disease*.
43. OMS. (2018). Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana (Lista OMS de AIC). *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 5th Revision*, 5, 41. Retrieved from <https://www.who.int/foodsafety/publications/cia2017es.pdf?ua=1>
44. Parker, K., Compton, C., Annis, F., Weir, A., & McDougall, S. (2007). Management of dairy heifers and its relationships with the incidence of clinical mastitis. *New Zealand Veterinary Journal*, 55(5), 208–216. doi: 10.1080/00480169.2007.36770
45. Pol, M., & Ruegg, P. L. (2007). Treatment practices and quantification of antimicrobial drug usage in conventional and organic dairy farms in Wisconsin. *Journal of Dairy Science*, 90(1), 249–261. Elsevier. Retrieved from [http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(07\)72626-7](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(07)72626-7)
46. Redding, L. E., Cubas-Delgado, F., Sammel, M. D., Smith, G., Galligan, D. T., Levy, M. Z., & Hennessy, S. (2014). Comparison of two methods for collecting antibiotic use data on small dairy farms. *Preventive Veterinary Medicine*.
47. Redding, Laurel E., Bender, J., & Baker, L. (2018). Quantification of antibiotic use on dairy farms in Pennsylvania. *Journal of Dairy Science*, 102(2), 1494–1507. American Dairy Science Association.
48. Saini, V., McClure, J. T., Léger, D., Dufour, S., Sheldon, A. G., Scholl, D. T., & Barkema, H. W. (2012a). Antimicrobial use on Canadian dairy farms. *Journal of Dairy Science*, 95(3), 1209–1221.
49. Saini, V., McClure, J. T., Scholl, D. T., DeVries, T. J., & Barkema, H. W. (2012b). Herd-level association between antimicrobial use and antimicrobial resistance in bovine mastitis *Staphylococcus aureus* isolates on Canadian dairy farms. *Journal of Dairy Science*, 95(4), 1921–1929.
50. Sampimon, O. C., Riekerink, R. O., & Lam, T. J. G. M. (2008). Prevalence of subclinical mastitis pathogens and adoption of udder health management practices on Dutch dairy farms: preliminary results. *Proceedings of Mastitis Control: From Science to Practice*, 39–46.
51. Sawant, A. A., Sordillo, L. M., & Jayarao, B. M. (2005). A survey on antibiotic usage in dairy herds in Pennsylvania. *Journal of Dairy Science*, 88(8), 2991–2999. Elsevier. Retrieved from [http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72979-9](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72979-9)
52. Scherpenzeel, C. G. M., den Uijl, I. E. M., van Schaik, G., Olde Riekerink, R. G. M., Keurentjes, J. M., & Lam, T. J. G. M. (2014). Evaluation of the use of dry cow antibiotics in low somatic cell count cows. *Journal of Dairy Science*.
53. Scherpenzeel, C. G. M., Santman-Berends, I. M. G. A., & Lam, T. J. G. M. (2018). Veterinarians’ attitudes toward antimicrobial use and selective dry cow treatment in the Netherlands. *Journal of Dairy Science*.
54. Schukken, Y. H., Grommers, F. J., Van de Geer, D., Erb, H. N., & Brand, A. (1990). Risk factors for clinical mastitis in herds with a low bulk milk somatic cell count. 1. Data and risk factors for all

- cases. *Journal of dairy science*, 73(12), 3463–3471. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(90\)79045-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(90)79045-5)
55. Sector Agronegocios. Uruguay XXI (2015) Disponible en: <http://uruguayxxi.gub.uy/informacion/wpcontent/upload/sites/9/2015/06/informe-agropecuario-junio-2015.pdf> Fecha de consulta 21/01/2023
 56. Smith, D. R., Gaunt, P. S., Plummer, P. J., Cervantes, H. M., Davies, P., Paul, S., Fajt, V. R., et al. (2019). for Prevention , Control , and Treatment of Disease, 254(7).
 57. Steeneveld, W., van Werven, T., Barkema, H. W., & Hogeveen, H. (2011). Cow-specific treatment of clinical mastitis: An economic approach. *Journal of Dairy Science*, 94(1), 174–188. Elsevier. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2010-3367>
 58. Stevens, M., Piepers, S., Supré, K., Dewulf, J., & de Vliegher, S. (2016a). Quantification of antimicrobial consumption in adult cattle on dairy herds in Flanders, Belgium, and associations with udder health, milk quality, and production performance. *Journal of Dairy Science*, 99(3), 2118–2130. Elsevier.
 59. Timmerman, T., Dewulf, J., Catry, B., Feyen, B., Opsomer, G., Kruif, A. de, & Maes, D. (2006). Quantification and evaluation of antimicrobial drug use in group treatments for fattening pigs in Belgium. *Preventive Veterinary Medicine*, 74(4), 251–263.
 60. Tiseo, K., Huber, L., Gilbert, M., Robinson, T. P., & Van Boeckel, T. P. (2020). Global trends in antimicrobial use in food animals from 2017 to 2030. *Antibiotics*, 9(12), 1–14.
 61. Tomazi, T., & dos Santos, M. V. (2020). Antimicrobial use for treatment of clinical mastitis in dairy herds from Brazil and its association with herd-level descriptors. *Preventive Veterinary Medicine*, 176(February). Elsevier.
 62. USDA (2008). Antibiotic Use on U.S. Dairy Operations, 2002 and 2007. Disponibl en: https://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/dairy/downloads/dairy07/Dairy07_is_Antibiotic_Use_1.pdf
 63. USDA. (2016). Dairy 2014, Milk Quality, Milking Procedures, and Mastitis in the United States, 2014.
 64. Guía Vet. Vademecum de Especialidades Veterinarias del Uruguay.(2018). Sinergia Comunicaciones Integradas.
 65. Vasquez, A. K., Nydam, D. V., Foditsch, C., Wieland, M., Lynch, R., Eicker, S., & Virkler, P. D. (2018). Use of a culture-independent on-farm algorithm to guide the use of selective dry-cow antibiotic therapy. *Journal of dairy science*, 101(6), 5345–5361. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13807>
 66. Veldman, K. T., & Mevius, D. J. (2018). Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2017. *Maran*. Retrieved from www.wur.nl/en/show/Maran-rapport-2018.htm
 67. Wang, H., Chen, C., Chen, X., Zhang, J., Liu, Y., & Li, X. (2021). PK/PD Modeling to Assess Rifaximin Clinical Dosage in a Mouse Model of Staphylococcus aureus-Induced Mastitis. *Frontiers in Veterinary Science*, 8(June), 1–11.
 68. Windig, J., Calus, M., Beerda, B., & Veerkamp, R. (2006). Genetic Correlations Between Milk Production and Health and Fertility Depending on Herd Environment. *Journal Of Dairy Science*, 89(5), 1765-1775. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(06)72245-7
 69. Zwald, A. G., Ruegg, P. L., Kaneene, J. B., Warnick, L. D., Wells, S. J., Fossler, C., & Halbert, L. W. (2004). Management practices and reported antimicrobial usage on conventional and organic dairy farms. *Journal of Dairy Science*, 87(1), 191–201.