

ASPECTOS FARMACOCINETICOS DE LA TERAPIA ANTIMASTITICA

Traducción del artículo en Berl. Munich. Tierärztl. Wschr. 111, N° 9 (1998), p. 337-343

Instituto de Farmacología, Toxicología y Farmacia, Universidad Veterinaria de Hannover

Autores: A. M. Ehinger y M. Kietzmann

Resumen

La terapia de la mastitis bovina recae en los antibióticos, administrados tanto por vía sistémica como por vía intramamaria, en conjunto con medidas de apoyo para contrarrestar el proceso inflamatorio.

Un factor clave en el éxito del tratamiento sistémico es la biodisponibilidad del agente terapéutico. Además del tamaño de la molécula y la capacidad de ligarse a las proteínas, la liposolubilidad del principio activo y su grado de ionización juegan un papel muy importante. Esto último es determinado por el punto isoelectrónico (pKa) de la droga y el pH del medio que lo rodea.

Por ejemplo, los ácidos débiles están presentes en forma ionizada en la sangre y su habilidad de pasar hacia el tejido mamario y a la leche es mínima. Para las bases débiles ocurre lo opuesto.

En el caso de drogas de administración tópica lo que más se debe tener en cuenta es que la sustancia no sea irritante para la glándula y así asegurar una difusión profunda en el tejido glandular. Por eso es que este tipo de drogas usualmente se formulan en base oleosa, lo cual además las hace apropiadas para profilaxis de larga acción en el secado. La relevancia farmacológica y farmacocinética de estos factores físico-químicos y la influencia del tamaño de la partícula de la droga fueron demostradas en un modelo in-vitro de una ubre bovina aislada y perfundida, usando Benzilpenicilina potásica como ejemplo.

1.- Introducción

La inflamación de la glándula mamaria bovina es uno de los mayores problemas de la producción lechera. A pesar de los cuidados preventivos a través de la selección, técnica de ordeño y medidas de higiene, es a menudo imposible prevenir las infecciones, muchas de las cuales se deben a bacterias patógenas y que afectan no solo a casos individuales.

Una clave determinante de la eficacia de las drogas antibacterianas usadas es la susceptibilidad de los patógenos a dichas drogas. Es además esencial que la sustancia activa llegue hasta los patógenos, lo que presupone una adecuada distribución en los tejidos. Nuestro conocimiento de la farmacocinética en relación a la glándula mamaria es todavía insatisfactorio.

El análisis de muestras in vivo están restringidas a leche y sangre, pero la concentración de antibióticos en leche solamente permite muy limitadas

deducciones para concluir sobre las concentraciones a nivel del tejido de la glándula mamaria.

2.- Anatomía y fisiología de la glándula mamaria

El tamaño y la forma de la glándula mamaria varían considerablemente y es influenciada por un rango de factores, como la crianza, la edad, la nutrición y la etapa de la lactancia. La ubre bovina pesa entre 5 y 10 kg. dependiendo de la producción láctea y en promedio es capaz de almacenar 10 lts. de secreción. Si bien los cuartos están unidos o comunicados por anastomosis vasculares, la evolución del sistema cavitario demuestra que se comportan como unidades independientes, por lo que las enfermedades se restringen a solamente un cuarto (Habermehl, 1996).

El sistema defensivo natural de la ubre bovina esta dado por la estructura morfológica del canal del pezón, el arrastre mecánico de los patógenos durante el ordeño, la presencia de lactosebum bactericida en el canal del pezón y antagonistas bacterianos en la punta del pezón, células defensivas por vía sistémica y factores de resistencia enzimática en la leche.

La respuesta inflamatoria en las capas marginales entre el sistema cavitario y el sistema vascular con hiperemia, circulación deteriorada, procesos de coagulación intra y extravascular, exudación y proliferación también contribuyen en el combate a la infección (Wendt et al., 1994).

El epitelio del sistema cavitario y el tejido conectivo intralobular junto con el endotelio de la red capilar localizada dentro, constituye la barrera hematomamaria (Linzell y Peaker, 1971). La irritación intensa de las células del epitelio alveolar lleva a un aumento de la migración de las células sanguíneas, lo que explica el aumento del conteo celular en la secreción láctea durante el estado inicial de la inflamación mamaria (Wendt et al., 1994).

La ultraestructura y el patrón enzimático de las células localizadas en la lumen, la rica vascularización de la membrana propia del conducto distal mamario y la cisterna mamaria, son indicativos de procesos fagocíticos y de absorción.

La permeabilidad de la barrera hemato-linfo-mamaria se ve ampliamente aumentada durante el período de crecimiento mamario pre-parto y en la subsiguiente fase calostrual. Los parámetros de daños en la integridad de la ubre en mastitis agudas, incluyen aumentos de la conductividad junto con cambios en la composición electrolítica de la leche, reducción de la concentración de lactosa, alteración de la composición proteica, aumento del conteo celular y reducción de la producción láctea. Además, el pH de la leche aumenta debido a la transferencia NaCl y Bicarbonato (Kästli, 1967; Tolle, 1971).

La leche es de gran importancia para la distribución de la infusión intramamaria de antibióticos. Es un sistema de poli-dispersión que consiste, en promedio, de 86% de agua. Dependiendo del componente, se refiere como a una emulsión

suspensión (por los glóbulos lipídicos), una suspensión (proteína), una dispersión molecular (lactosa) o un sistema de iono-dispersión (minerales) (Kolb, 1989). Estos se almacenan en la sección cisternal y alveolar de la glándula mamaria (Zerobin, 1987).

Al comienzo del período seco, un proceso de involución intensivo ocurre en la glándula mamaria, seguido al final de regeneración (Mielke et al., 1991). Este proceso, que involucra a toda la ubre, debe distinguirse de un proceso curativo local con riesgo de formación de cicatriz, en el período subsiguiente a un ataque de mastitis proliferativa (Michel and Schulz, 1996).

En la lactancia tardía se puede observar una onda intralobular de linfocitos y macrófagos, aunque su número en el tejido conectivo sub-epitelial de la cisterna es muy bajo como para observar una sensible reducción de los riesgos de infección al comienzo del período seco (Wendt et al., 1994).

3.- Inflamación de la glándula mamaria

Topográficamente, la inflamación de la ubre puede involucrar tanto los lóbulos glandulares (mastitis alveolar o intersticial) como secciones del sistema de conductos y hasta la inclusión del canal del pezón (galactoforitis). Si la mastitis sólo se puede diagnosticar por test de laboratorio es de carácter sub-clínica (Sobiraj et al., 1997). Dependiendo del estado clínico, las inflamaciones se clasifican en hiper-agudas, agudas, sub-agudas y crónicas (Kästli, 1967; Tolle, 1971).

La International Dairy Federation (IDF) cuenta con la detección de microorganismos patógenos y con el conteo de células somáticas para evaluar la salud de la ubre. Un conteo celular normal, con evidencias de patógenos de la mastitis, se describe como una infección latente, mientras que un conteo celular por encima de las 100.000 células/ml. de leche, aunque microbiológicamente negativo, se clasifica como secreción anormal (Kästli, 1967; Tolle, 1971; DVG, 1994). Este último es causado en parte por una técnica de ordeño defectuosa o por tratamientos intramamarios con drogas como ATB de larga acción, especialmente al secado, que pueden ser precursores de inflamación de la ubre (Wendt et al.; 1994).

La mastitis es primariamente causada por bacterias; los patógenos difieren mayormente en lo que respecta al tipo y sitio de infección y características de resistencia (Moore and Heider, 1984). Sumado a la patogenicidad de varios grupos de agentes microbianos, los vectores y las rutas de infección en la ubre son importantes en las medidas de control de la mastitis (Wendt et al., 1994).

Casi todos los patógenos de las mastitis pueden infectar la totalidad del sistema cavitario a través de la ruta ascendente transmamaria; esta es la única ruta de infección para la mayoría de los cocos. Causan el daño tisular primario en la membrana mucosa del conducto eferente de la leche y del alvéolo proximal a la cisterna. Por otro lado, en el tipo de infección hematógeno descendente, con

Escherichia coli entre otros, el proceso inflamatorio inicial es causado por las toxinas en la vecindad de los vasos sanguíneos interlobulares e interalveolares. La deficiencia local de oxígeno causada por la pobre micro circulación en los vasos sanguíneos, es seguida por degeneración y edematización del tejido glandular. El aumento en la resistencia del tejido reduce aún más la perfusión de la glándula, con la obvia implicancia en la distribución y excreción de la droga. La situación se agrava más con la formación de abscesos, donde estos pueden actuar como reservorios de patógenos (Moore and Heider, 1984). Sumado a la ruta de infección transmamaria, algunos patógenos, notoriamente el *Actinomyces pyogenes*, una vez que el organismo ha entrado a la glándula a través de lesiones en la piel, se disemina vía sistema linfático (ruta traumato-linfogénica) (Wendt et al., 1994).

4.- Terapia de las mastitis con drogas

Los antibióticos son las drogas de elección para el tratamiento de la inflamación de la glándula mamaria. Pueden ser administrados tanto por vía sistémica o por vía intramamaria. A causa de las características anatómicas y fisiológicas de la glándula mamaria - por ejemplo, varios cientos de metros cuadrados de área de superficie lactogénica y una continua producción de leche (Hamann and Gedek, 1992) – el tratamiento tópico de mastitis, a pesar de su uso generalizado, ha demostrado un menor éxito en casos individuales de lo que originalmente se esperaba, según Pearson (1964) y Philpot (1969), dado que fueron encontrados niveles insuficientes a nivel de los tejidos. Una parte esencial de la terapia es un minucioso vaciado de la secreción láctea del cuarto inflamado, por ejemplo a intervalos de 12 hrs. usando oxitocina (Jackson y Bramley, 1983), lo que además asegura que mucha de leche residual es eliminada rápidamente. Esto aumenta enormemente la efectividad de cualquier terapia intramamaria subsiguiente (Wilson, 1980).

Dependiendo de los patógenos involucrados (distribución tisular y perfil de resistencia) varias clases de drogas se pueden usar para la terapia antimastítica, tanto por vía intramuscular, subcutánea o por administración intramamaria, siempre que tengan esta indicación para uso en ganado; estos incluyen: b - lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, macrólidos, lincosamidas, polipéptidos, trimetoprim-sulfonamidas, combinaciones e incluso fluoquinolonas. Desde el punto de vista farmacodinámico es importante establecer que la droga disponible tenga actividad bactericida o bacteriostática. Cuando se usan estas últimas, como requerimiento esencial para el éxito del tratamiento, es que los mecanismos endógenos inmunes del organismo estén intactos. Algunas drogas son incompatibles, es decir su actividad se reduce cuando se combinan por mutua interferencia. La combinación de drogas bactericidas y bacteriostáticas está contraindicada (Kroger, 1997). Estudios realizados por Philpot (1969) mostraron que el uso indiscriminado o abuso de drogas antibacterianas llevan a un aumento de la resistencia bacteriana. En vista de los problemas de resistencia, aún secando bajo cobertura de antibióticos, se requiere una clara indicación de un Médico Veterinario. **Drogas bactericidas son preferibles para**

el secado de las vacas según Ziv (1975) dado que su uso reduce el riesgo de resistencia desarrollada cuando la concentración de droga está baja en la 2^o mitad del período seco.

Además de las leyes fundamentales farmacocinéticas, que pueden ser discutidas más adelante en este artículo, la tolerancia local y sistémica de las drogas y su habilidad de pasar a través del conducto mamario a la región alveolar es crucial para la respuesta terapéutica. Si esto está asegurado y no hay complicaciones sistémicas evidentes, los tratamientos tópicos son considerados los de elección en los casos crónicos, subclínicos e inflamaciones leves o moderadas de la glándula mamaria (Funke, 1961) o en *Streptococcus* no invasivos o mastitis tempranas a *Staphylococcus* (MacDiarmid 1980). En las formas de mastitis (hiper) agudas o severas, que normalmente solo ocurren durante la lactancia (Wright 1983), los criterios referidos frecuentemente no se alcanzan por edemas y obstrucciones del sistema ductal por los productos de la inflamación (Ulberg et al. 1958; Platonow y Blobel 1963; McDiarmid 1980). En estos casos el tratamiento sistémico es más apropiado porque se aprovecha la perfusión más intensa de la sección enferma de la glándula mamaria y la permeabilidad aumentada de las barreras (Funke, 1961; Platonow and Blobel, 1963); es más, la barrera hematomamaria dañada significa que las propiedades quimicofísicas de la droga se transforman en menos importantes (Ziv, 1980). En los casos en que los patógenos se ubiquen, probablemente no solo en la superficie de la mucosa, sino también en la profundidad del tejido, la terapia parenteral debe ser considerada como una ayuda a la terapia tópica (Wright, 1983; Sobiraj et al., 1997).

En las mastitis crónicas y en la inflamación del tejido conectivo del sistema ductal, se produce la proliferación del tejido que puede actuar como barrera incluso en el tratamiento parenteral. Además, algunos patógenos, principalmente el *Staphylococcus aureus* pueden aislarse ellos mismos del sistema vascular por medio de un tejido cicatrizal robusto (Platonow y Blobel, 1963; MacDiarmid, 1980) o están capacitados para sobrevivir dentro de los leucocitos (Moore y Heider, 1984). La inhabilidad de muchos antibióticos, tanto para difundir dentro de los fagocitos de la glándula e inhibir el lento crecimiento del *St. Aureus*, como para ejercer por lo menos una acción intracelular (Prescott y Baggot, 1993) frecuentemente evita un cura bacteriológica, aunque hay alguna evidencia de una mejora clínica (Sandholm et al., 1990). **En el test *in vitro*, la rifampicina por ejemplo muestra una actividad bactericida, incluso a nivel intracelular, sin embargo luego del uso intramamario es menos efectiva que las preparaciones conteniendo penicilina (Craven y Anderson, 1981).** La terapia contra mastitis por *Streptococcus* y especialmente por *Staphylococcus* en vacas en lactancia requiere la administración intramamaria por un período prolongado de preparaciones que son activas en el ducto mamario (Pearson, 1964). El tratamiento de inflamaciones crónicas o subclínicas de la ubre al final del período de lactancia es considerado una alternativa simple y altamente costosa pero efectiva (Schalm y Ormsbee, 1949).

5.- Farmacocinética en la terapia antimastítica

La terapia antimicrobiana en las mastitis se basa con frecuencia en simples observaciones empíricas (Prescott y Baggot, 1993) y falla en tomar demasiado en cuenta el rasgo importante de la barrera hematomamaria de la ubre, el ciclo de lactación y la unión intramamaria de la proteína, en la selección de los principios activos y excipientes. Los estudios farmacocinéticos durante el curso de las concentraciones activas en el compartimiento corporal sanguíneo, tejido glandular y en la leche son delineados para optimizar la respuesta terapéutica (Wagner, 1971).

5.1.- Factores que afectan la disponibilidad de la droga

Distribución corporal: La resistencia de los microorganismos patógenos a las drogas en las inflamaciones mamarias crónicas, no siempre es causado por fallas terapéuticas (Platonow y Blobel, 1963). Bajo condiciones *in vivo* los factores farmacocinéticos deben ser considerados como una razón potencial en la ausencia de actividad antibacteriana. Los *Staphylococcus*, que han sido aislados de la leche después de tratamientos insatisfactorios han probado en test *in vitro* de ser susceptibles a la droga en cuestión (Wright, 1983) sin embargo no hay respuesta clínica. La única explicación a esta discrepancia es la falla para alcanzar a los patógenos en regiones con fibrosis extensa (Ulberg et al, 1958; Platonow y Blobel, 1963).

Barrera hemato-mamaria: Las membranas entre los diferentes compartimientos del organismo forman barreras fisiológicas que previenen la difusión de las drogas sin dificultad (Dowben, 1969). Muchos antibióticos difunden pasivamente a través de la barrera lipóide leche-sangre (Moore y Heider, 1984). La tasa de difusión es inversamente proporcional al grado de ionización, el coeficiente de distribución agua/lípido, el tamaño de la molécula, la capacidad de unión a las proteínas y otras macromoléculas y es dependiente del gradiente de concentración de la sustancia sobre la membrana, como la fuerza direccional de distribución y eliminación, como lo demostraron Ziv y Sulman (1975) en extensos estudios *in vivo* en la absorción de antibióticos intramamarios.

Grado de ionización y lipofilia: La proporción de una droga que está presente en cualquier compartimiento dado (por ej. plasma o leche) en forma no-ionizada, depende de su disociación constante (pK) y del pH que rodea el medio (Rasmussen, 1966). De acuerdo con Henderson-Hasselbalch el equilibrio de concentración entre sangre y leche puede ser calculada según la siguiente fórmula (Ziv, 1975):

-Para un antibiótico ácido:

$$\text{Relación leche-plasma} = \frac{1 + 10^{(\text{pH leche} - \text{pK})}}{1 + 10^{(\text{pH plasma} - \text{pK})}}$$

-Para un antibiótico alcalino:

$$\text{Relación leche-plasma} = \frac{1 + 10^{(\text{pK} - \text{pH leche})}}{1 + 10^{(\text{pK} - \text{pH plasma})}}$$

En términos sencillos, las relaciones muestran en la figura 1 las aplicaciones, donde un ácido débil con una diferencia (pH – pK) de 2 es 99% ionizado. Lo inverso se aplica para bases débiles.

Ácido débil	pH-pK	-2	-1	0	1	2
Base débil	pK-pH	-2	-1	0	1	2
Fracción ionizada (%)		1	10	50	90	99
Fracción no ionizada (%)		99	90	50	10	1

Fig.1: Grado de ionización de las sustancias en relación a la diferencia entre su valor de pK y de pH en el compartimiento

Muchos antibióticos usados en la terapia antimastítica son ácidos o bases débiles (pK 3-10). Ellos se dan en sangre o leche, ambos en forma ionizada o no ionizada. Los ácidos son predominantemente ionizados así como las bases son usualmente no ionizadas. La Benzilpenicilina (un ácido débil, pK 2.8) se da en el plasma sanguíneo (pH 7,4) y en la leche (pH 6,8) en más del 99,99% en forma ionizada. La relación de la concentración leche-plasma matemáticamente calculada es aproximadamente 1:4. Benzilpenicilina es virtualmente incapaz de cruzar la barrera hematomamaria porque solo las fracciones no ionizadas pueden difundir a través de esta u otras barreras en la glándula sana o enferma (Rasmussen, 1971). La solubilidad lipídica de la fracción no disociada es, por lo tanto, considerada el factor clave en la distribución y absorción de una droga que es predominantemente ionizada en leche (Wright, 1983), como la Benzilpenicilina y la Oxacilina. A diferencia de los ácidos débiles, las bases débiles, como la tilosina, se da predominantemente en la forma no ionizada en sangre. A un pH de 7,4 la tilosina (pK 7,1) ocurre en una relación de 1:0,5 (no ionizada-ionizada); a pH 6,8 por otro lado, la relación es 1:2. Se concluye que los macrólidos acumulados en leche se relacionan al plasma sanguíneo en una relación de aproximadamente 2:1. La Penicilina alcalina penetamato hidriodide, un éster de la Benzilpenicilina con dietilaminoetanol, es de este modo, capaz de cruzar la barrera hematomamaria (Ziv, 1975). Se debe observar también que las sustancias anfotéricas, como las fluoquinolonas (enrofloxacina) pueden generalmente pasar a través de la barrera hematomamaria en forma sencilla. Algunos valores de pK de los antibióticos convencionales se enumeran en la tabla 1.

Además de las propiedades físico-químicas, otra consideración importante es si una droga es administrada como un ácido o base libre, como una sal o un éster. Esto afecta la duración durante el cual los niveles de dicha droga exceden la concentración inhibitoria mínima (MIC) en un compartimiento (Moore y Heider, 1984). La concentración de droga que se administra en forma de una sal soluble pronta para uso aumenta y se agota más rápidamente que aquellas que están unidas a moléculas grandes (Rasmussen, 1971) donde la disociación, absorción y distribución son demoradas debido a una pobre solubilidad en el sitio de administración, como lo muestra la comparación de la Benzilpenicilina con la Benzilpenicilina benzatínica (Moore y Heider, 1984).

Cuando las sustancias se unen a proteínas del plasma, leche o tejidos, la capacidad de atravesar membranas biológicas se reduce (Mol, 1975). Los

antibióticos pueden ejercer su efecto solo si no están ligados a proteínas (Baggot, 1977). Un equilibrio se alcanza entre los ligados y los no ligados que es dependiente a su vez de la propensión a unirse a las proteínas, la concentración de la droga y la disponibilidad de sitios de unión (Goldstein, 1949).

Tabla 1

Valores de pK de los antibióticos usados en la terapia antimastítica

<i>Acidos débiles</i>	Benzilpenicilina	2,7
	Cloxacilina	
	Cefaloridina	3,4
	Sulfonamida	6,1 - 7,4
	Rifampicina	7,9
<i>Bases débiles</i>	Tilosina	7,1
	Lincomicina	7,6
	Gentamicina	7,8
	Eritromicina	8,8
	Espectinomicina	
	Polimixina B	10

5.2 Requerimientos de la terapia sistémica

Después del tratamiento parenteral con antibióticos, la duración durante la cual una concentración antibacteriana efectiva se mantiene en el tejido glandular de la ubre o en la leche, también depende de la interacción entre la dosis, aporte sanguíneo en el sitio de inyección, biodisponibilidad, volumen de distribución ($V_{d\beta}$), permeabilidad de la barrera hematomamaria, clearance corporal total (Cl_{tot}), el status sanitario animal y la sensibilidad y localización de los patógenos de la ubre (Miller, 1975).

La droga ideal para uso sistémico en los procesos inflamatorios de la glándula mamaria debe, por lo tanto, tener las siguientes propiedades según Ziv (1980b):

- 1.- Alta biodisponibilidad en el punto de aplicación
- 2.- Valores de MIC bajos para la mayoría de los patógenos de las mastitis
- 3.- Mínima unión a las proteínas séricas
- 4.- Bases débiles o anfotéricas
- 5.- Lipofilia suficiente
- 6.- Larga persistencia en el organismo
- 7.- Clearance de los tejidos corporales similar al clearance de la droga en sangre, no acumulación en órganos específicos.

Ningún antibiótico reúne todos estos requerimientos de manera ideal (Ziv, 1980b). Muchos antibióticos que son altamente efectivos *in vitro* no son tan buenos en términos de sus características farmacocinéticas (Ziv 1980d). Drogas como los macrólidos, por otro lado, a pesar de las limitaciones impuestas en su uso por su status con respecto a la resistencia (Burrows, 1980), son ideales para uso parenteral y local en cuanto a su biodisponibilidad. Siendo bases orgánicas débiles deben alcanzar altos niveles en leche, pero su actividad es confinada a bacterias Gram+ (Ziv, 1980d). Esteres hidrolizables con propiedades

alcalinas se comportan de manera similar, como el penetamato hidriodide (Rasmussen, 1966).

5.3 Disposición de la droga después de la aplicación intramamaria

La excreción de la infusión intramamaria de antibiótico junto con la secreción glandular está gobernada por la viscosidad de la fórmula, las propiedades fisicoquímicas del vehículo y el ingrediente activo, el volumen de la ubre, volumen de producción, el status sanitario de la glándula mamaria y la tasa de absorción sistémica (Millar, 1975; Mercer et al, 1976). Estos parámetros parciales interdependientes fueron también usados por Uvarov (1969) para evaluar la eficacia de la droga en la ubre. Los requerimientos para concentraciones inhibitorias mayores y más prolongadas están sin embargo basados solo en la medición de las concentraciones activas en la secreción (Mercer et al, 1976), que no necesariamente reflejan la cantidad y duración de los niveles de antibióticos en los tejidos mamaros. Algunos antibióticos se pueden detectar en leche por más de 96 hrs. luego de la aplicación intramamaria (Mercer et al, 1970). Su destino en ubre está sujeto a la fase farmacéutica y farmacocinética.

Fase farmacéutica: La primera fase siguiente a la administración de una droga está caracterizada por la liberación del principio activo de su formulación a la leche (propiedades hidrofílicas y lipofílicas). Este estado trae cierta inactivación del ingrediente activo previo a la distribución en toda la ubre o pérdidas a través de la primer ordeñe después del tratamiento de las vacas en lactancia (Ziv, 1975). De la cantidad de droga recuperada de la leche durante los dos primeros ordeñes después del tratamiento, es posible estimar la proporción de la dosis que está disponible para distribuirse en la ubre. En pruebas que involucran terapia con varias formas farmacéuticas de diferentes drogas, por ejemplo, Benzilpenicilina, 90-95% de la dosis administrada se recuperó de la leche en la primera secreción (Mercer et al., 1976).

La fase farmacéutica determina la concentración inicial versus la curva en el tiempo del antibiótico en la secreción post-tratamiento, más fuertemente al secado que en lactancia. Cuando se administran sales de antibióticos pobremente solubles (ej. Benzilpenicilina benzatínica) con un absorbente químico, como el aluminio monoestearato, como una gran molécula inerte en base oleosa, la actividad antimicrobiana en la secreción de la ubre seca puede, en algunos casos, ser mantenida por varias semanas (Wright, 1983). Muchos inyectores para ubres en lactancia, también contienen bases oleosas, aceites vegetales o minerales como sustancias carrier (Ziv, 1980b). A ciertos niveles de dosificación y con carriers seleccionados es posible alcanzar penetraciones considerables de la droga en el tejido mamario. El tiempo de excreción de una droga de los tejidos aumenta en relación a la irritación del tejido por parte de los excipientes (Mercer et al, 1976).

Si el sistema cavitario es permeable, productos con grandes volúmenes no ofrecen ventajas en términos de distribución en ubres en lactancia porque la leche es el vehículo clave para el transporte de la droga al sitio de infección en el tejido mamario (Ulberg et al., 1958; Platonow and Blobel, 1963; Uvarov, 1969). En mastitis hiperagudas los antibióticos son comúnmente administrados suspendidos en grandes cantidades de agua estéril (wright, 1983); el propósito de esto es establecer el contacto inmediato del antibiótico con el patógeno, habiendo ordeñado antes para eliminar la secreción alterada, sin tener que esperar que la droga se distribuya en el tejido a través de la subsiguiente producción de leche (Schalm y Casselberry, 1946). Este método acarrea el riesgo que los coágulos del exudado sean empujados hacia arriba bloqueando algunos de los pequeños conductos de la leche (Diernhofer, 1956). **Por otra parte, pequeños volúmenes de droga son menos irritantes para la mucosa de la glándula mamaria en contraposición a una mayor concentración activa.**

Fase farmacocinética: Esta fase comprende los procesos que influyen en la concentración de la droga en leche o la secreción de la ubre seca y por lo tanto, en el tejido (parénquima mamario o intersticio). Un aspecto clave en la distribución de la droga es la difusión a través de los compartimientos hidrofílicos (principalmente la parte acuosa de la leche) y lipofílicos (especialmente la rica membrana lipídica que divide los compartimientos hidrofílicos, regiones intra o interalveolar o los pequeños conductos colectores de la leche). Este proceso está influenciado por las propiedades fisicoquímicas de la droga (ver 5.1) y el grado de cómo se une a los componentes de la secreción y los tejidos de la ubre. Principios similares gobiernan el movimiento pasivo de las sustancias activas a través de la barrera hematomamaria, el tejido mamario y las barreras entre el patógeno y la droga (Prescott y Baggot, 1993), aunque hay diferencias histológicas y en particular histoquímicas.

Los antibióticos usados en la terapia antimastítica se unen a proteínas de la secreción mamaria o del tejido en grado variable (Rasmussen, 1971), por ejemplo, la Benzilpenicilina se une en más de un 25%, ampicilina menos del 50%, Oxacilina más del 50% (Wright, 1983). Pero salvo pocas excepciones esto usualmente no tiene efecto en la tasa de absorción (Ziv y Sulman, 1975). Así como la fracción que no se une se reduce por difusión y procesos metabólicos, la concentración de la parte que se liga también declina. La proteína ligada puede, de este modo, servir como reservorio a muchos antibióticos, prolongando su persistencia en ubre. A medida que la fracción ligada va creciendo, junto con los componentes absorbentes y con la reducción de la concentración de la droga hasta que el límite de saturación de los sitios de unión disponibles se alcance (Goldstein, 1949), la tasa de absorción de los antibióticos, que están extensamente ligados al tejido glandular y a la secreción de la ubre seca, declina en línea con el crecimiento gradual del tejido en el período seco. De acuerdo con Rasmussen (1972) la transferencia del antibiótico del cuarto tratado al no tratado ocurre vía circulación mientras que la difusión entre cuartos del mismo lado es mínima.

Las propiedades fisicoquímicas de la droga son más importantes que la dosis para el mantenimiento de una concentración de droga efectiva en la secreción y en el tejido mamario durante la fase farmacocinética (Ziv, 1975). La tasa a la cual una droga es excretada después del tratamiento intramamario puede ser descrito por uno o dos modelos compartimento (Ziv y Sulman, 1975). Para el secado son ideales preparaciones de antibióticos con cero orden cinético de actividad liberadora porque esto permite una relativa concentración estable para ser mantenida en la secreción (Ziv, 1980c). De acuerdo con Prescott y Baggot (1993) **la persistencia de de la droga en la glándula mamaria seca más allá de las primeras 3 o 4 semanas después del tratamiento no es esencial.** Requerimientos en terapia tópica: Las consideraciones indicadas abajo nos conducen al siguiente criterio que una preparación antimicrobiana para aplicación intramamaria debe tener (Ziv, 1975):

Tratamiento durante la lactancia:

1. Mínima irritación de la ubre
2. Bajos valores de MIC
3. Baja ligazón a las proteínas de la leche y tejidos mamaros
4. bases débiles o anfotéricas
5. Suficiente lipofilia
6. Tasa de liberación rápida de la formulación
7. Período de retiro corto
- 8.

Tratamiento durante el secado:

1. No irritación de la ubre
2. Bajos valores de MIC preferiblemente con modo de acción bactericida
3. Extensa ligazón a la proteína de la secreción de la ubre seca y del tejido mamario
4. Ácido o base fuertes
5. Marcada hidrofilia
6. Liberación lenta y uniforme de la formulación preferentemente mediante cero orden cinético
7. Alto peso molecular
8. Actividad antimicrobiana en la ubre mantenida por lo menos por 3 semanas

Una leve irritación del tejido por los antibióticos es aceptada durante la lactancia y sería hasta deseable para estimular los mecanismos de defensa inespecíficos, pero es inaceptable en la terapia durante el secado en donde puede llevar a un daño extenso en la ubre (Ziv, 1975).

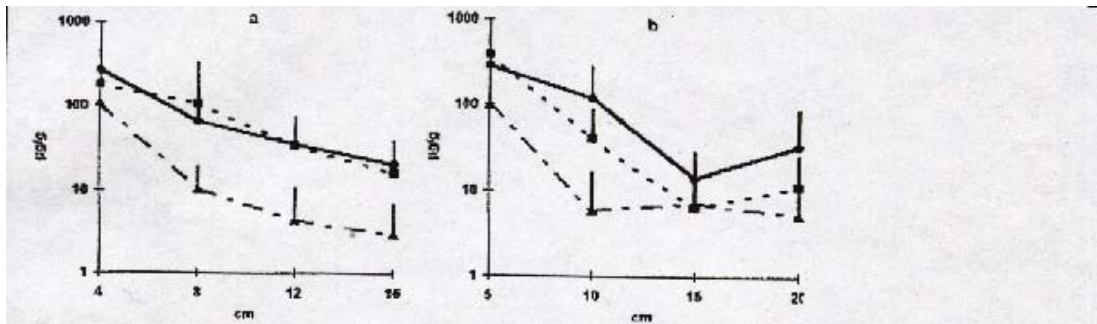


Fig. 2 Concentration of benzylpenicillin in udder tissue (a. anterior quarters, b. posterior quarters) in relation to the vertical distance from the base of the teat three hours after intramammary application of 3 million IU benzylpenicillin/15 ml oily suspension with micronised particles of $< 10 \mu\text{m}$ (—), oily suspension with an average particle size of $40 \mu\text{m}$ (-----) and aqueous solution (.....); studies in the isolated perfused bovine udder; mean + standard deviation, $n = 6$

Fig. 2 Concentración de Benzilpenicilina en el tejido mamario (a. cuartos anteriores, b. cuartos posteriores) en relación a la distancia vertical desde la base del pezón tres horas después de la aplicación intramamaria de 3.000.000 IU de Benzilpenicilina/15 ml de suspensión oleosa con partículas micronizadas $< 10 \mu\text{m}$ (—), suspensión oleosa con un promedio de tamaño de partículas de $40 \mu\text{m}$ (-----) y solución acuosa (.....); estudios en ubre bovina aislada perfundida; media + desviación estándar, $n = 6$

Distribución del antibiótico en el tejido

(Estudios en ubres aisladas y perfundidas)

La distribución en los tejidos de los antibióticos infundidos en la ubre pueden ser estudiados en las ubres aisladas perfundidas (Ehinger, 1998). Las ubres de vacas sanas sacrificadas son perfundidas con una solución calentada y oxigenada de Tyrode (Kietzmann et al., 1993). Usando Benzilpenicilina como ejemplo, se demostró la importancia de la formulación de la droga para el tratamiento intramamario.

La Benzilpenicilina fue administrada en diferentes formulaciones dentro de la cisterna (suspensión oleosa con partículas micronizadas $< 10 \mu\text{m}$, suspensión oleosa con un promedio de tamaño de partículas de $40 \mu\text{m}$ y solución acuosa). La dosis aplicada por cuarto fue de 3 millones UI de penicilina como sal potásica (volumen administrado 15 ml). Las muestras perfundidas fueron recogidas a intervalos de 30 minutos y después de 3 horas las muestras del tejido mamario fueron removidas a diferentes distancias verticales de la base a la teta. El ensayo de la droga fue hecho por cromatografía líquida a alta presión y detección por UV.

Como se muestra en la figura 2, la concentración de Benzilpenicilina en los tejidos decrece exponencialmente con el aumento de la distancia de la base a la teta. Mayores concentraciones fueron encontradas con la suspensión oleosa que contenía la droga en forma micronizada y la forma acuosa que usando una suspensión oleosa con partículas de $40 \mu\text{m}$ de promedio.

El test de formulación en el tejido mamario alcanza la concentración inhibitoria mínima para organismos sensibles *in vitro*. La concentración de la droga observada en el líquido perfundido y en el tejido son ampliamente comparables con los pocos resultados *in vivo* disponibles, aunque hay que hacer una concesión por la marcada dispersión de la concentración, la cual es biológicamente determinada. La distribución de los antibióticos en la glándula mamaria y su pasaje a través de la barrera hematomamaria fue influenciada en el modelo por los excipientes, el tamaño de las partículas y sus propiedades físico-químicas.

Estos resultados proveen en un primer momento datos comparativos de la concentración de antibióticos en el tejido glandular, que sugieren que las pruebas en la ubre bovina aislada y perfundida son, como siempre, adjunta a los estudios farmacocinéticos de la droga, administradas por vía intramamaria. La conclusión que se puede sacar con estos datos, para la terapia tópica de las mastitis de las vacas al secado, es que la suspensión oleosa con tamaño de partículas muy pequeñas y excipientes no irritantes proveen la más rápida y completa onda antibiótica en la ubre bovina en lactancia.