

## Capítulo LXX

### **Estrategias de control de infecciones mamarias en el período de vaca seca**

**Luis F. Calvino**

---

La mastitis es la inflamación de la glándula mamaria, generalmente causada por agentes microbianos. Esta enfermedad es uno de las limitantes más importantes de la producción lechera en todo el mundo. Se estima que la capacidad productiva anual en un sistema de producción disminuye del 10 al 11% debido a una menor producción de leche, pérdidas por descarte prematuro de animales, gastos por aplicación de medicamentos, leche descartada debido a tratamientos antibióticos, costos por servicios veterinarios y el trabajo extra (Bramley *et al.*, 1996).

La mastitis es una enfermedad multicausal, habiéndose identificado más de 80 agentes etiológicos, incluyendo especies de bacterias, hongos, mycoplasmas y algas. Los organismos que producen mastitis han sido clasificados en patógenos contagiosos y ambientales de acuerdo con sus distintas características de distribución e interacción con la piel y el canal del pezón. Los patógenos contagiosos necesitan vivir y multiplicarse sobre y dentro de la glándula mamaria bovina y se transmiten de un animal a otro principalmente durante el ordeño (Fox & Gay, 1993), mientras que los patógenos ambientales son aquellos cuyo reservorio primario es el ambiente donde viven las vacas y no las glándulas mamarias infectadas (Smith & Hogan, 1997). Dentro de los patógenos contagiosos se incluyen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, especies de *Mycoplasma* y *Corynebacterium bovis*, mientras que los patógenos ambientales incluyen un heterogéneo grupo de géneros y especies bacterianas entre las que se destacan principalmente *Streptococcus uberis* y los organismos coliformes. Otros organismos, como *Streptococcus dysgalactiae*, pueden comportarse tanto como patógenos contagiosos como ambientales (Fox & Gay, 1993; Smith & Hogan, 1997).

La condición multietiológica de la mastitis bovina y la ubicuidad de algunos microorganismos en el ambiente hacen imposible la erradicación de la enfermedad, pero se cuenta con diversas medidas que, utilizadas en forma conjunta pueden asegurar su control. Los métodos actuales de control de mastitis fueron desarrollados hacia fines de la década del 60 y están basados en la prevención de las nuevas infecciones intramamarias (IIM) y el acortamiento de las IIM presentes en el rodeo (Booth, 1975).

Los programas de control consisten en medidas de higiene durante el ordeño, incluyendo la desinfección de pezones, terapia antibiótica y descarte de animales con IIM crónicas. La terapia antibiótica es uno de los pilares de los programas de control siendo utilizada para el tratamiento tanto de casos clínicos como subclínicos. En general, los casos clínicos son tratados durante la lactancia, mientras que los subclínicos lo son al inicio del período de involución mamaria. En este período, también llamado etapa de vaca seca, se produce un incremento de la susceptibilidad de la vaca a las IIM (Oliver & Sordillo, 1988), lo que ha determinado la búsqueda de estrategias que refuercen la actividad de la terapia antibiótica clásica. En este Capítulo se revisan los fundamentos de la administración de terapia antibiótica durante la etapa de vaca seca, su eficacia y sus limitantes. Asimismo, se discutirán nuevas estrategias que se han desarrollado en los últimos años para lograr una mayor disminución del número de IIM en las vacas secas, destacando el valor relativo de las mismas.

## **INVOLUCIÓN MAMARIA**

El manejo actual de los animales lecheros determina que exista una superposición significativa entre lactancia y preñez; de forma tal que los animales están generalmente en estado de preñez cuando se interrumpe el ordeño en la lactancia tardía. En consecuencia, cuando esto ocurre, el estímulo mamogénico y lactogénico de la preñez se opone a los estímulos para la involución mamaria (Capuco & Akers, 1999). La duración del período no lactante influye en la producción de leche de la lactancia subsiguiente, considerándose necesario un período seco de 40 a 60 días para una óptima producción de leche en la siguiente lactancia (Bachman & Schairer, 2003).

El período de involución activa dura de tres a cuatro semanas. A pesar de haberse interrumpido el ordeño, la glándula mamaria continúa secretando leche con el consiguiente aumento de la presión intramamaria hasta el tercer día aproximadamente. Luego de la primera semana, la producción láctea cae significativamente; al disminuir el volumen de leche, baja la presión intramamaria, hasta llegar a niveles mínimos a los 30 días de interrumpida la lactancia. Al cuarto día de involución activa, disminuye marcadamente la concentración de grasa, caseína, lactosa y citratos (Oliver & Sordillo, 1988; Sordillo & Nickerson, 1988). Durante este período comienza a aumentar significativamente algunas proteínas defensivas, como la lactoferrina (Lf) e inmunoglobulinas, así como células del sistema inmune; sin embargo, la aparición de nuevas IIM se ve aumentada en esta etapa. Esto se debe fundamentalmente al gran volumen de leche acumulado, la falta de remoción de la leche y la escasa concentración de los componentes defensivos durante los primeros días de involución. El volumen de secreción es de unos pocos mililitros y los componentes lácteos se hallan en una concentración mínima, mientras que la concentración de Lf e inmunoglobulina es alta (Oliver & Sordillo, 1988; Sordillo & Nickerson, 1988).

Durante la involución de la glándula mamaria se producen cambios en la morfología tisular que responden a la falta de actividad secretoria. El aspecto más evidente es el mantenimiento de la estructura alveolar a lo largo del período seco. El área ocupada por estroma aumenta a un máximo a los 35 días de involución y disminuye a un mínimo a los 7 días preparto. A las 24 hs de interrumpida la lactancia se observa una reducción en la fusión de las vesículas secretorias con la membrana apical de las célu-

las epiteliales mamarias y un acúmulo de vesículas secretorias y gotitas de grasa dentro de las células alveolares (Holst *et al.*, 1987; Sordillo & Nickerson, 1988). A medida que la producción disminuye, el tejido de la glándula mamaria involucre. Como consecuencia de la activación de la plasmina, la caseína es desdoblada y los macrófagos eliminan los restos de tejidos. La superficie interna disminuye en la medida que el sistema alveolar mamario involucre. A los 15 días de involucre, la mayoría de las células muestran una marcada reducción de su capacidad secretoria. Sin embargo, las células se mantienen viables y con capacidad para sintetizar algunos componentes como la Lf. A los 30 días el lumen alveolar es mínimo y las células epiteliales muestran pocas vacuolas (Oliver & Sordillo, 1988; Sordillo & Nickerson, 1988).

Entre los 20 y 15 días preparto comienza la neolactogénesis. Este es un período de transición donde predominan los procesos formativos, siendo la función prioritaria de la glándula la síntesis de caseína, grasa, lactosa y la acumulación de calostro. El número de células del sistema inmune comienza a descender, al igual que las proteínas defensivas, como la Lf; aunque la concentración de inmunoglobulinas (fuente de protección para el ternero) aumenta significativamente. A los 15 días preparto, la proporción de células activas se incrementa y a los 7 días preparto casi todas las células alveolares muestran las características típicas que indican preparación para la síntesis y secreción (Holst *et al.*, 1987; Sordillo & Nickerson, 1988). La glándula mamaria del bovino no tiene una pérdida neta importante de células durante la involucre, como ocurre en otras especies animales (Capuco *et al.*, 1997). Al aproximarse la fecha de parto, la acumulación de secreción, la falta de remoción de leche y el posible escurrido a través del canal del pezón, favorecen la aparición de nuevas IIM. Se puede concluir que, tanto durante la transición de la lactancia a la involucre, como durante el intervalo comprendido entre la involucre y la calostrogénesis, la glándula mamaria bovina es altamente susceptible a las nuevas IIM. Por el contrario, la glándula totalmente involucreada es altamente resistente a las nuevas IIM (Oliver & Sordillo, 1988).

## **OBJETIVO DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA DE VACA SECA**

El porcentaje de nuevas IIM durante el período seco puede variar desde 3,8 a 35,1% de cuartos infectados en vacas que no recibieron tratamiento con antimicrobianos al fin de la lactancia (Eberhart, 1986). Si bien las nuevas IIM pueden producirse durante todo el período de vaca seca, se ha determinado que el mayor número se produce durante las primeras tres semanas luego de interrumpida la lactancia y en la etapa inmediatamente anterior al parto (Eberhart, 1986; Oliver & Sordillo, 1988). Los organismos contagiosos pueden estar presentes en las glándulas al momento del secado, mientras que durante las primeras semanas de involucre y en el preparto se incrementa la exposición a los organismos ambientales (Smith & Hogan, 1997). Este comportamiento determina que los esfuerzos para controlar las IIM deben concentrarse en el secado temprano y en el preparto. En consecuencia, la terapia antimicrobiana se utiliza al inicio del período de secado para eliminar aquellas infecciones subclínicas presentes en ese momento y prevenir nuevas IIM que podrían presentarse durante la involucre.

## PREPARACIONES INTRAMAMARIAS

En la actualidad, la terapia antibiótica para vaca seca, implica casi exclusivamente, el uso de la vía intramamaria con productos formulados en bases de liberación lenta (Jánosi & Huszenicza, 2001; Gruet *et al.*, 2001). En trabajos precursores se demostró que luego de la administración intramamaria de un antimicrobiano al final de la lactancia, la disminución de la concentración de droga en las secreciones de vaca seca es de tipo exponencial, observándose diferencias en las tasas de absorción de distintos antimicrobianos, dependiendo de sus características físico-químicas (Ziv *et al.*, 1973). Aquellos antimicrobianos con un mayor coeficiente de partición entre fase lípido-agua, así como los que se unen con mayor facilidad a proteínas de la secreción mamaria o del tejido mamario fueron retenidos por mayor tiempo en la glándula mamaria al verse disminuida su absorción; en consecuencia minimizan la pérdida por difusión a la sangre (Ziv *et al.*, 1973).

Para los antibióticos de frecuente utilización, se considera que las concentraciones de la droga alcanzadas en las secreciones de vaca seca exceden las concentraciones mínimas inhibitorias halladas para la mayoría de los organismos causantes de mastitis, lo cual sería suficiente para lograr una concentración terapéutica efectiva durante la involución temprana de la glándula mamaria (Soback, 1988; Nickerson *et al.*, 1999). Además, el uso de bases de liberación lenta en estas formulaciones, disminuye la tasa de absorción manteniendo una mayor concentración de antibiótico por mayor tiempo en las secreciones mamarias (Ziv *et al.*, 1973; Ziv, 1980; Gruet *et al.*, 2001; Gehring & Smith, 2006). Los antibióticos más frecuentemente utilizados a nivel mundial para el tratamiento al secado son los beta lactámicos y macrólidos (Gruet *et al.*, 2001; Jánosi & Huszenicza, 2001; Gehring & Smith, 2006).

## EFICACIA DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA PARA VACA SECA

En general, la eficacia de la terapia antimicrobiana en infecciones mamarias depende de los siguientes factores (Soback, 1988; Ziv, 1992): a) la concentración óptima de antibiótico durante un tiempo adecuado en el foco de infección; b) la susceptibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos; c) la farmacodinamia de los antibióticos; d) la dosis y la forma de administración; e) el momento de realización de la terapia antibiótica (lactancia o inicio de período seco) y f) el parasitismo intracelular, como es el caso de *S. aureus*.

La terapia antimicrobiana para vaca seca puede reducir en un 70% el nivel de infección en el período que va del secado al parto, siendo más eficaz que el tratamiento durante la lactancia, permitiendo una mejor regeneración del tejido dañado (Eberhart, 1986). El tratamiento antibiótico de vaca seca elimina más del 85% de las infecciones estreptocócicas y del 25 al 75% de las estafilocócicas (Eberhart, 1986; Sol *et al.*, 1990). El tratamiento de IIM durante el período de vaca seca es más eficaz que durante la lactancia debido a que se obtiene una concentración de antibiótico en el sitio de infección más uniforme en el corto plazo por la ausencia de eyección de leche. Además, se pueden administrar mayores dosis de antimicrobianos que durante la lactancia, siendo los costos menores al no existir descarte de leche post tratamiento (Gruet *et al.*, 2001).

## TERAPIA COMPLETA VS TERAPIA SELECTIVA

La terapia antimicrobiana de todos los cuartos mamarios al final de la lactancia con preparaciones formuladas en bases de liberación lenta administradas por vía intramamaria es el método más efectivo de control de mastitis durante el período seco y, por lo tanto, el que se recomienda usualmente (Eberhart, 1986; Jánosi & Huszenica, 2001). El tratamiento selectivo de vaca seca es generalmente sugerido esgrimiendo razones económicas, ya que se podría disminuir el costo de los antimicrobianos. Además, como la administración de terapia de todos los cuartos al secado implica el uso de antimicrobianos como preventivo en cuartos libres de infección, existe el riesgo potencial de emergencia de cepas bacterianas resistentes (Eberhart, 1986; Sandholm & Pyörälä, 1995). El criterio de selección ideal para determinar qué animal debería ser tratado es la detección de los animales con IIM mediante cultivos bacteriológicos. Sin embargo, esta última práctica incrementaría los costos finales de la terapia. Por lo tanto, se deben utilizar criterios de selección basados en métodos de diagnóstico indirecto para decidir qué cuartos o animales serán sometidos al tratamiento. Estos métodos, como el test de mastitis California, recuento de células somáticas (RCS) o antecedentes de mastitis clínicas durante la lactancia, tienen distinta capacidad para detectar animales que realmente estén infectados. En estos casos, a medida que aumenta la prevalencia real de IIM se incrementa también la proporción de animales falsos negativos, es decir, la proporción de animales que teniendo una IIM dan negativos al criterio diagnóstico y por lo tanto, no serán tratados (Tarabla, 1996) (Cuadro 1). En estos casos se debe justipreciar el costo de tratar animales no infectados *versus* el costo de dejar en el rodeo animales infectados sin tratar. Este último será más alto cuanto mayor sea la prevalencia real de IIM. El tratamiento selectivo podría ser de utilidad en aquellos establecimientos con controles y registros estrictos y con un nivel muy bajo de IIM (Eberhart, 1986). Por otra parte, el tratamiento selectivo obviamente no previene las nuevas IIM que se producen en el período seco en los animales que, por haber dado negativo a la prueba diagnóstica no reciben tratamiento (Sandholm & Pyörälä, 1995; Jánosi & Huszenicza, 2001).

### Cuadro 1

**Probabilidad de dejar animales infectados sin tratar (falsos negativos) en un rodeo de 100 animales en ordeño en dos combinaciones de prevalencia real de infecciones intramamarias y criterios de selección (Resumido de Tarabla, 1996).**

Prevalencia real de Infecciones Intramamarias (IIM) (%)	Falsos negativos (% del total del rodeo)	
	CMT	AMC
5	1,25	2,50
30	7,50	15,00

CMT: California Mastitis Test. AMC: Antecedentes de mastitis clínicas.

## LIMITANTES DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA DE VACA SECA

A pesar del tratamiento con antimicrobianos al secado de todos los cuartos mamaros, algunas vacas pueden mostrar cuartos infectados en forma subclínica o clínica al momento del parto. Las fallas de la terapia de secado pueden producirse por varias razones:

- Persistencia de IIM presentes al inicio de período seco. Esto es particularmente importante en el caso de infecciones por *S. aureus*. Se considera que un 20 a 60% de las IIM causadas por este organismo no son eliminadas por la terapia antibiótica de vaca seca (Ziv *et al.*, 1981);
- La mayoría de las formulaciones antimicrobianas para vaca seca incluyen drogas con buena acción sobre organismos Gram positivos y limitado efecto sobre Gram negativos (Eberhart, 1986; Sandholm & Pyörälä, 1995).
- Las formulaciones para vacas seca se muestran más activas durante las primeras semanas del período de secado y probablemente brinden poca o ninguna protección contra las IIM que se producen durante el crítico período del periparto en el cual aumenta la exposición a los organismos ambientales (Eberhart, 1986; Soback, 1988; Smith & Hogan, 1997).

Lo expuesto ha llevado a proponer y explorar nuevas alternativas para aumentar la eficacia de curación de las IIM y prevenir nuevas IIM en las etapas en las cuales aumenta la exposición a organismos causantes de mastitis.

## TERAPIA PARENTERAL PARA VACA SECA

En general las distintas formulaciones utilizadas por vía intramamaria son efectivas en casos de mastitis por estreptococos y en algunos casos de mastitis estafilocócica. Sin embargo, las curaciones pueden ser de tipo clínico sin alcanzar la curación bacteriológica. En caso de mastitis agudas, algunas fallas en la terapia intramamaria se deberían a una distribución pobre o irregular de la droga en el parénquima intensamente inflamado y a la compresión o bloqueo de los conductos mamaros por productos de la inflamación. Esto justificaría el uso de un tratamiento parenteral como adyuvante a la terapéutica intramamaria, o como único tratamiento (Ziv, 1980; 1992). Siguiendo esta línea de razonamiento, se podría también lograr una mejor distribución de las drogas antimicrobianas utilizadas para terapia de vaca seca en tejidos inflamados. Esto es particularmente importante si consideramos que cálculos teóricos indican que la concentración de antibiótico libre que actúa contra las bacterias presentes en la glándula tras la administración intramamaria, sería demasiado baja en todo momento luego de la aplicación de la formulación (Soback, 1988). A estas consideraciones debe incluirse que al utilizar la vía parenteral disminuye el riesgo de introducir organismos patógenos con la cánula a través del orificio del pezón, se simplifica significativamente la rutina del secado y se reducen los costos de la terapia (Soback *et al.*, 1990, Tarabla & Canavesio, 2003).

En años recientes se ha aplicado terapia parenteral para vaca seca, ya sea utilizando esta única vía de administración o combinándola con terapia intramamaria,

obteniéndose resultados dispares. La administración subcutánea de tilmicosina al secado (Nickerson *et al.*, 1999) y un tratamiento basado en la administración simultánea de oxitetraciclina intramuscular y cefapirina intramamaria no incrementaron la eficacia de curación de IIM causadas por *S. aureus* (Soback *et al.*, 1990; Erskine *et al.*, 1994). Sin embargo, el tratamiento intramuscular con tilosina dos semanas previas a la fecha probable de parto redujo las IIM al postparto (Zecconi *et al.*, 1999) y una dosis única de oxitetraciclina al secado redujo la incidencia de las IIM durante el período seco (Soback *et al.*, 1990). Además, una formulación conteniendo espiramicina y estreptomycinina administrada en una dosis única por vía intramuscular al momento del secado se mostró eficaz para prevenir nuevas IIM durante el período seco (Tarabla & Canavesio, 2003). Los antibióticos utilizados en estos casos (Soback *et al.*, 1990; Erskine *et al.*, 1994; Bolourchi *et al.*, 1995; Tarabla & Canavesio, 2003) fueron seleccionados sobre la base de cálculos teóricos y características farmacocinéticas extrapoladas de trabajos realizados en vacas en lactancia. No existe información acerca de la farmacocinética de estas drogas cuando son administradas al inicio del período seco.

Los antimicrobianos que pueden ser utilizados para terapia de vaca seca por vía parenteral deben tener características farmacocinéticas adecuadas y debe conocerse la concentración inhibitoria mínima de los mismos frente a los organismos patógenos de mastitis (Soback, 1988). Lo deseable es obtener una elevada concentración de la droga en sangre y su posterior pasaje a leche. Entre los antimicrobianos de elección, se destaca el grupo de los macrólidos por su liposolubilidad, potencial para atravesar la membrana celular, baja ionización en suero y extensa unión a las proteínas. En trabajos recientes, comparando una misma dosis de tilosina administrada por vía intramuscular 24 horas antes del secado y el mismo día del secado, respectivamente; se observó que el primer régimen lograba una mayor persistencia de la droga en las secreciones de secado (Tonini *et al.*, 2005). Esto indica que para el uso de terapia parenteral al inicio del período seco, no solamente debe tenerse en cuenta el tipo de antibiótico y su dosificación, sino también el momento de su administración.

## **OTRAS ESTRATEGIAS: SELLADORES DE PEZONES EXTERNOS E INTERNOS**

El uso de selladores de pezones, tanto externos como internos, tiene como objetivo reducir el número de nuevas IIM durante el período de vaca seca. Estos productos son barreras físicas, cuyo objetivo es disminuir la colonización del pezón por patógenos ambientales, fundamentalmente por coliformes al formar una película sobre la piel del pezón. Las formulaciones incluyen, aparte de germicidas y acondicionadores de la piel, polímeros que actúan como barrera creando una capa protectora que sella la punta del pezón impidiendo la colonización de la piel del pezón. Si bien se ha demostrado que los selladores externos pueden cumplir este objetivo, los mismos tienen una durabilidad limitada y requieren por lo tanto una aplicación repetida, lo cual atenta contra la practicidad de esta medida.

Durante el período de secado se forma un tapón de queratina en el canal del pezón y en la base de la cisterna del pezón, que genera una barrera física natural para los organismos patógenos. Sin embargo, se demostró que entre 5 a 23% de los pezones no formaban un tapón luego de 50 días de la interrupción de la lactancia (Williamson *et*

al., 1995; Dingwell *et al.*, 2004), y que esos cuartos tenían un riesgo 1,8 mayor de contraer nuevas IIM (Dingwell *et al.*, 2004). Para evitar nuevas IIM durante los períodos críticos, se desarrollaron los selladores internos, que forman un tapón artificial análogo al tapón de queratina que se forma durante el período seco. Resultados preliminares demostraron la eficacia de selladores internos para prevenir el ingreso de patógenos mayores a la glándula mamaria. Consecuentemente se desarrolló una preparación a base de subnitrato de bismuto, Alugel 30DF® y parafina que fue evaluada en estudios de campo en Nueva Zelanda y el Reino Unido. En ambos estudios se determinó que, bajo las condiciones de campo de estos países, los selladores internos redujeron las nuevas IIM causadas fundamentalmente por *Streptococcus uberis* y *Escherichia coli* (Huxley *et al.*, 2002). Debe tenerse en cuenta que esta práctica no va dirigida a eliminar IIM presentes al momento del secado. Las evaluaciones demostraron que el efecto profiláctico durante el período seco era semejante al obtenido con el uso de antibióticos para vaca seca. En consecuencia, se realizaron investigaciones utilizando selladores internos en forma combinada con antibióticos para vaca seca a los efectos de mantener la capacidad de eliminar IIM del antibiótico y obtener efecto preventivo del sellador durante el parto. En este caso, el uso combinado del sellador interno con cloxacilina para vaca seca, logró una mayor protección contra nuevas IIM que el uso de la cloxacilina sola (Sanford *et al.*, 2006).

## INMUNOMODULADORES

Las limitantes mencionadas han motivado la búsqueda de nuevas alternativas no antibióticas dirigidas a reforzar los factores protectores naturales de la glándula mamaria como para controlar las nuevas IIM durante el período seco. Los inmunomoduladores son agentes estimuladores de la respuesta inmune innata que se han utilizado individualmente o para potenciar regímenes de terapia antibiótica o de inmunización específica (vacunas), y pueden convertirse en una alternativa eficaz a los métodos tradicionales de control de las enfermedades. Dentro de estos agentes, los más frecuentemente explorados han sido productos bacterianos y citocinas (Zecconi, 2000). Estudios precursores realizados en bovinos demostraron que la inoculación intramamaria de lipopolisacárido (LPS) de *E. coli* al secado causó un aumento de componentes defensivos humorales y celulares, así como una aceleración del proceso de involución mamaria y se asoció con una reducción del 50% de aislamiento de organismos patógenos de mastitis durante las 4 primeras semanas del período seco (Oliver & Smith, 1982).

Recientemente, el uso de compuestos similares al secado produjo una reducción de cuartos infectados por *S. aureus* durante la primera semana de involución; sin embargo, a los 14 y 21 días, los porcentajes de cuartos infectados fueron similares a aquellos que no habían recibido tratamiento (Dallard *et al.*, 2007). El uso de las interleucinas (IL) como inmunomoduladores al inicio del período también ha sido explorado (Erskine *et al.*, 1998). La administración de IL-2 en conjunto con una formulación de cefapirina para vaca seca no logró mayores tasas de curación que la preparación antibiótica solamente. Además, en el grupo tratado con IL-2 se produjo un número mayor de abortos que en grupo tratado solamente con antibiótico (Erskine *et al.*, 1998). No existe, por lo tanto, información y experimentación suficiente que avale la eficacia del uso de estos compuestos solos o en conjunto con terapia antibiótica al inicio del período seco.

## CONSIDERACIONES FINALES

Los factores limitantes de la terapia de secado han determinado la búsqueda de nuevas propuestas para superarlos, generándose por lo tanto un área fértil para la investigación y el desarrollo de nuevas estrategias y tecnologías. Algunas de estas pueden utilizarse como complemento de terapia tradicional para aumentar su eficacia, mientras que otras requerirán una rigurosa evaluación en las condiciones pretendidas de uso antes de su adopción.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bachman KC, Schairer ML. 2003. Bovine studies on optimal length of dry periods. *J Dairy Sci* 86:3027-3037.
- Bolourchi M, Hovareshti P, Tabatabayi AH. 1995. Comparison of the effects of local and systemic dry cow therapy for staphylococcal mastitis control. *Prev Vet Med* 25:63-67.
- Booth JM. 1975. Mastitis control in the field: some results of two large field trials. In: *Proc. Natl. Mastitis Council, Arlington, VA*: 19-31.
- Bramley AJ, Cullor JS, Erskine RJ, Fox LK, Harmon RJ, Hogan JS, Nickerson SC, Oliver SP, Smith KL, Sordillo LM. 1996. *Current concepts of bovine mastitis*. 4th Edition, The National Mastitis Council, Madison, WI. 64 p
- Capuco AV, Akers RM, Smith JJ. 1997. Mammary growth in Holstein cows during the dry period: quantification of nucleic acids and histology. *J Dairy Sci* 80: 477-487.
- Capuco AV, Akers RM. 1999. Mammary involution in dairy animals. *J Mam Gland Biol Neopl* 4: 137-144.
- Dallard BE, Ruffino V, Heffel S, Calvino LF. 2007. Effect of a biological response modifier on expression of growth factors and cellular proliferation at drying off. *J Dairy Sci* 90: 2229-2240.
- Dingwell RT, Leslie KE, Schukken YH, Sargeant JM, Timms LL, Duffield TF, Keefe GP, Kelton DF, Lissemore KD, Conklin J. 2004. Association of cow and quarter-level factors at drying off with new intramammary infections during the dry period. *Prev Vet Med* 63: 75-89.
- Eberhart RJ. 1986. Management of dry cow to reduce mastitis. *J Dairy Sci* 69: 1721-1729.
- Erskine RJ, Barlett PC, Crawshaw PC, Gombas DM. 1994. Efficacy of intramuscular oxytetracycline as a dry cow treatment for *Staphylococcus aureus* mastitis. *J Dairy Sci* 77: 3347-3353.
- Erskine RJ, Barlett PC, Tavernier SR, Fowler RH, Walker RD, Seguin JH, Shuster D. 1998. Recombinant bovine interleukin-2 and dry cow therapy: efficacy to cure and prevent intramammary infections, safety, and effect on gestation. *J Dairy Sci* 81: 107-115.
- Fox LK, Gay JM. 1993. Contagious mastitis. *Vet Clin North America: Food Anim Pract* 9: 475-487.
- Gehring R, Smith GB. 2006. An overview of factors affecting the disposition of intramammary preparations used to treat bovine mastitis. *J Vet Pharm. Therap* 29: 237.
- Gruet P, Maincent P, Berthelot X, Kaltsatos V. 2001. Bovine mastitis and intramammary drug delivery: Review and perspectives. *Adv Drug Deliv Rev* 50: 245-259.
- Holst BD, Hurley WL, Nelson DR. 1987. Involution of the bovine mammary gland: histological and ultrastructural changes. *J Dairy Sci* 70: 935-944.

- Huxley JH, Green MJ, Green LE, Bradley AJ. 2002. Evaluation of the efficacy of an internal teat sealer during the dry period. *J Dairy Sci* 85: 551-561.
- Jánosi S, Huszenicza G. 2001. The use of the dry cow therapy in the control of bovine mastitis. *Vet Med-Czech* 46: 55-60.
- Nickerson SC, Owens WE, Fox LK, Scheifinger CC, Shryock TR, Spike TE. 1999. Comparison of tilmicosin and cephalosporin as therapeutics for *Staphylococcus aureus* mastitis at dry-off. *J Dairy Sci* 82: 696-703.
- Oliver SP, Smith KL. 1982. Nonantibiotic approach in control of bovine mastitis during dry period. *J Dairy Sci* 65: 2119-2124.
- Oliver SP, Sordillo LM. 1988. Udder health in the periparturient period. *J Dairy Sci* 71: 2584-2606.
- Sandholm M, Pyörälä S. 1995. Dry cow therapy. *In: The bovine udder and mastitis*. M Sandholm, T Honkanen-Buzalski, L Kaartinen, S. Pyörälä (Eds.). University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine. Helsinki: 209-214.
- Sanford CJ, Keefe GP, Dohoo IR, Leslie KE, Dingwell RT, DesCôteaux L, Barkema H. 2006. Efficacy of using an internal teat sealer to prevent new intramammary infections in nonlactating dairy cattle. *JAVMA* 228: 1565-1573.
- Smith KL, Hogan JS. 1997. Risk factors for environmental streptococcal intramammary infections. *In: Proc. Symp. Udder Health Management for environmental streptococci*. June 2<sup>nd</sup>. Ontario Veterinary College, Canada: 42-50.
- Soback S. 1988. Therapeutic success or failure in mastitis therapy-A pharmacokinetic approach. *Isr J Vet Med* 44: 233-243.
- Soback S, Ziv G, Winkler M, Saran A. 1990. Systemic dry cow therapy. A preliminary report. *J Dairy Sci* 73: 661-666.
- Sol J, Harinken J, van Uum A. 1990. Factors affecting the result of dry cow treatment. *In: Proc Int Symp Bovine Mastitis*, Indianapolis. Natl Mastitis Council Arlington, VA. 118 p.
- Sordillo LM, Nickerson SC. 1988. Morphologic changes in the bovine mammary gland during involution and lactogenesis. *Am J Vet Res* 49: 1112-1120.
- Tarabla HD. 1996. Importancia de la sensibilidad de la prueba diagnóstica y de la prevalencia de patógenos intramamarios en el tratamiento selectivo de la vaca seca. *Mem Congr Nac Calidad Leche y Mastitis*. Rio Cuarto, Córdoba 21-23.
- Tarabla HD, Canavesio VR. 2003. Prevalence of intramammary infections by major pathogens at parturition in dairy cows after intramuscular antibiotic therapy at drying off: a preliminary report. *J Dairy Res* 70: 233-235.
- Tonini N, Litterio N, Boggio JC, Tarabla HD, Calvino L. 2005. Disposición plasmática y láctea de tilosina administrada por vía intramuscular en dos regímenes distintos a vacas al fin de la lactancia. *XI Jorn Latinoam, XV Nac Fármaco-Toxicología Vet*. Facultad de Agronomía y Veterinaria, UNRC, Córdoba, Abs. 96 p.
- Williamson JH, Woolford MW, Day AM. 1995. The prophylactic effect of a dry-cow antibiotic against *Streptococcus uberis*. *N Zeal Vet J* 43: 228-234.
- Zecconi A. 2000. Present and future of modulation of mammary gland immunity. *In: Proc. IDF Symp Immunology of Ruminant Mammary Gland*. Stressa. A Zecconi (ed). 397-402.
- Zecconi A, Costanzi F, Nai P, Piccinini R. 1999. Field study of intramuscular antibiotic treatment with tylosin on IMI prevalence after calving. *In: Natl. Mastitis Council. 38<sup>th</sup> Ann. Mtg. Proc. Nat. Mastitis Council, Inc. Arlington, VA: 237-238.*

Ziv G. 1980. Practical pharmacokinetics aspects of mastitis therapy. *Vet Med Small Anim Clin* 75(2, 3 & 4): 270-290; 469-474; 657-671.

Ziv G. 1992. Treatment of peracute and acute mastitis. *Vet clin North Amer Food Anim Prac* 8: 1-14.

Ziv G, Storper M, Saran A. 1981. Comparative efficacy of three antibiotic products for the treatment and prevention of subclinical mastitis during the dry period. *Vet Q* 3: 74-79.

Ziv G., Saran-Rosenzuaig A, Gluckmann E. 1973. Kinetic considerations of antibiotic persistence in the udders of dry cows. *Zbl Vet Med B* 20: 425-434.