

INFORME TECNICO

José Luis Delgado Sánchez¹

¹ Supervisor de Investigación – Animales Mayores y de producción
Referencia: Aplicación de Chisguetes intramamarios y oculares
Motivo de informe: Memorandum 003-22

ISA 010-22

1. Objetivos

Los objetivos del presente memorándum son: Evaluar el manejo del producto, el envase y los accesorios. Evaluar la efectividad, tolerancia e inocuidad del producto. Así como también, evaluar la eficacia *in vitro* de los productos.

2. Lugar de Estudio

La prueba se realizó en los establos de bovinos de producción de leche de propiedad de Manuel Medina Ccasa y Mario Zegarra Vilchez, ubicados en el centro poblado de La Villa Agraria en el distrito de Vegueta provincia de Huaura departamento de Lima. En el establo Sayuri S.A. de producción de leche ubicado en la ciudad de Huaral, en la provincia de Huaral, departamento de Lima. Así también, en el establo de engorde de propiedad de Jorge García Vigo en la ciudad de Huacho, distrito de Santa María, departamento de Lima.

3. Materiales y Métodos

3.1. Selección e identificación de animales

Se utilizó vacas Holstein y Brown suis productoras de leche dentro de periodo de lactación para probar los chisguetes antimastíticos. Así también, vacas Holstein al final del periodo de lactación para los chisguetes de secado. Se utilizó toros de engorde con problemas oculares.

3.2. Criterios de Inclusión, Exclusión y Post-Exclusión

Para los productos Cefquinox® LC, Clox-A-Lac®, Kanacef® LC, Pen Tetra Strep® LC (chisguetes antimastíticos) los criterios de inclusión fueron: vacas con mastitis clínicas que no hayan recibido tratamiento antibiótico previo por dos semanas antes de iniciada la prueba.

Para los productos Cefquinox® DC, Clox-A-Dry® (chisguetes de secado) los criterios de inclusión fueron: vacas al final de su periodo de lactación. Que no hayan recibido tratamiento antibiótico previo por dos semanas y que al análisis de la prueba de CMT resulte negativo a mastitis subclínica.

Opticlox: Bovino que tenga una infección clínica ocular.

3.3. Manejo de animales Experimentales

Los animales seleccionados siguieron su etapa productiva normal dentro de los corrales habituales y con la alimentación correspondiente.

3.4. Producto Farmacéutico en Investigación (PFVI), producto control

Los productos farmacéuticos para evaluación fueron:

Nombre	Composición
Cefquinox® DC	Sulfato de Cefquinoma 150 mg
Cefquinox® LC	Sulfato de Cefquinoma 75 mg
Clox-A-Dry®	Cloxacilina Benzathina 500mg Ampicilina 250mg
Clox-A-Lac®	Ampicilina 75mg Cloxacilina benzatínica 200mg
Kanacef® LC	Cefalexina 200mg, Kanamicina 100 000 U.I.
Opticlox®	Cloxacilina Benzatrina pomada oftálmica 16.7%
Pen Tetra Strep® LC	Bencilpenicilina procaína 100 000 UI Sulfato de estreptomicina 100 mg Sulfato de neomicina 100 mg Prednisolona 10 mg

3.5. Tratamientos

La dosis, frecuencia, ruta de aplicación y duración de la administración se detalla a continuación:

Cefquinox® DC: Se aplicó un chisguete intramamario por cada cuarto de la glándula mamaria. Esta aplicación fue única y se dio posterior al último ordeño de la campaña

productiva, limpiando previamente el pezón con una toallita (producto de referencia Cefimam Secado – Norbrook Laboratories).

El producto fue utilizado en dos animales cuyas características fueron:

Producto	Establo	Raza	ID
Cefquinox® DC	Sayuri SA	Holstein	2067
	Sayuri SA	Holstein	1900

Cefquinox® LC: Se utilizó un chisguete intramamario por cada cuarto de la glándula mamaria afectada con mastitis. La aplicación se realizó cada 12 horas después de cada ordeño por 3 ordeños consecutivos. Previamente se realizó la limpieza meticulosa con las toallas húmedas. Se indicó al ganadero sobre el tiempo se retiró de la leche, el cual fue de 84 horas o siete ordeños después de la última aplicación (producto de referencia COBACTAN LC - MSD).

El producto fue utilizado en un animal cuyas características fueron:

Producto	Establo	Raza	ID
Cefquinox® LC	Zegarra	Holstein	92

La vaca presentaba mastitis en dos cuartos, anterior izquierdo y posterior izquierdo.

Clox-A-Dry®: Se aplico un chisguete intramamario por cada cuarto de la glándula mamaria. Esta aplicación fue única y se dio posterior al último ordeño de la campaña productiva, limpiando previamente el pezón con una toallita (producto de referencia KLOXERATE PLUS VS – Zoetis España).

El producto fue utilizado en dos animales cuyas características fueron:

Producto	Establo	Raza	ID
Clox-A-Dry®	Sayuri SA	Holstein	2269
	Sayuri SA	Holstein	1079

Clox-A-Lac®: Se utilizó un chisguete intramamario por cada cuarto de la glándula mamaria afectada con mastitis. La aplicación se realizó cada 12 horas después de cada ordeño por 3 ordeños consecutivos. Previamente se realizó la limpieza meticulosa con las toallas húmedas. Se indicó al ganadero sobre el tiempo se retiró de la leche, el cual fue de 72 horas después de la última aplicación (productos de referencia BOVIGAM LAC – Bayer España; KLOXERATE LAC – Zoetis España).

El producto fue utilizado en dos animales cuyas características fueron:

Producto	Establo	Raza	ID
Clox-A-Lac®	Zegarra	Holstein	84
	Zegarra	Holstein	79

Kanacef® LC: Se utilizó un chisguete intramamario por cada cuarto de la glándula mamaria afectada con mastitis. La aplicación se realizó cada 24 horas después del ordeño por 2 días consecutivos. Previamente se realizó la limpieza meticulosa con las toallas húmedas. Se indicó al ganadero sobre el tiempo se retiró de la leche, el cual fue de 5 días después de la última aplicación (producto de referencia Ubrolexin - Boehringer).

El producto fue utilizado en dos animales cuyas características fueron:

Producto	Establo	Raza	ID
Clox-A-Lac®	Zegarra	Holstein	86*
	Zegarra	Holstein	71

*Mastitis en dos cuartos, Anterior Izquierdo y posterior Izquierdo

Pen Tetra Strep® LC: Se utilizó un chisguete intramamario por cada cuarto de la glándula mamaria afectada con mastitis. La aplicación se realizó cada 24 horas después del ordeño por 3 días consecutivos. Previamente se realizó la limpieza meticulosa con las toallas húmedas. Se indicó al ganadero sobre el tiempo se retiró de la leche, el cual fue de 10 ordeños o 5 días después de la última aplicación (producto de referencia MastStop - Pharmavet).

El producto fue utilizado en dos animales cuyas características fueron:

Producto	Establo	Raza	ID
Clox-A-Lac®	Sayuri SA	Holstein	1079
	Zegarra	Holstein	93

Opticlox®: Se utilizó en infecciones oculares de bovinos, se aplicó 10 cm en el ojo afectado. En uno de los casos clínicos se repitió el tratamiento después de 72 horas (producto de referencia Ungüento ocular Opticlox 16,7 – Norbrook).

El producto fue utilizado en dos animales cuyas características fueron:

Producto	Establo	Raza	ID
Clox-A-Lac®	Medina	Holstein	Sol
	Vigo	Criollo	S/N

Para el análisis *in vitro* de los productos se sembró por separado cada principio activo del producto comercial y se enfrentó a cepas de campo de casos clínicos de mastitis, los cuales fueron: *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* y *Staphylococcus aureus*. La lectura de los halos inhibitorios se dio en base a la Instituto de Estándares Clínicos y de laboratorio (CLSI) determinando si la cepa de campo es sensible, intermedio o resistente al principio activo del producto.

3.6. Disposición final de animales y del PFVI

Los animales continuaron con su ciclo productivo dentro de los corrales y con la alimentación correspondiente a su etapa productiva. Los saldos de los PFVI fueron almacenados en las oficinas de la empresa.

4. Resultados

En la prueba de campo de Cefquinox® DC, se encontró que el chisguete de secado es de fácil manejo y uso práctico. Así mismo, el envase es adecuado. Se observó los animales por 2 horas post aplicación sin encontrar ningún signo de reacción adversa. En la evaluación a la semana post aplicación no se observó signos de inflamación en la ubre.

La evaluación *in vitro* de agentes bacterianos probados de mastitis se encontró que las cepas de *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* y *Staphylococcus aureus* son sensibles al principio activo del de Cefquinox® DC (Cefquinoma).

En el ensayo clínico del producto Cefquinox® LC, se encontró que el chisguete antimastítico es de fácil manejo, uso práctico y el envase es adecuado. Se observó los animales por 2 horas post aplicación sin encontrar ningún signo de reacción adversa. El animal tratado se recuperó. En la evaluación a la semana post aplicación no se observó signos de inflamación en la ubre y la leche se estaba de apariencia normal con una prueba de CMT negativo.

La evaluación *in vitro* de agentes bacterianos probados de mastitis se encontró que las cepas de *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* y *Staphylococcus aureus* son sensibles al principio activo del de Cefquinox® LC (Cefquinoma) y a los discos del producto terminado.

Se observó que el chisguete de secado Clox-A-Dry®, es de fácil manejo, uso práctico y el envase es adecuado. Se observó los animales por 2 horas post aplicación sin encontrar ningún signo de reacción adversa. En la evaluación a la semana post aplicación no se observó signos de inflamación en la ubre.

La evaluación *in vitro* de agentes bacterianos probados de mastitis se encontró que la cepa de *Streptococcus agalactiae* es sensible a ambos principios activos del Clox-A-Dry® (Cloxacilina y Ampicilina). Sin embargo, las cepas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* son resistentes a los principios activos.

En la evaluación del chisguete antimastítico Clox-A-Lac®, se encontró que es de fácil manejo, uso práctico y el envase es adecuado. Se observó los animales por 2 horas post aplicación sin encontrar ningún signo de reacción adversa. Los animales tratados se recuperaron. En la evaluación a la semana post aplicación no se observó signos de inflamación en la ubre y la leche se estaba de apariencia normal con una prueba de CMT negativo.

La evaluación *in vitro* de agentes bacterianos probados de mastitis se encontró que la cepa de *Streptococcus agalactiae* es sensible a ambos principios activos del Clox-A-Lac® (Cloxacilina y Ampicilina). Sin embargo, las cepas de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* son resistentes a los principios activos.

En la prueba de campo de Kanacef® LC, se encontró que el chisguete antimastítico es de fácil manejo, uso práctico y el envase es adecuado. Se observó los animales por 2 horas post aplicación sin encontrar ningún signo de reacción adversa. Los animales tratados se recuperaron. En la evaluación a la semana post aplicación no se observó signos de inflamación en la ubre y la leche se estaba de apariencia normal, a la prueba de CMT se encontraron negativos.

La evaluación *in vitro* de agentes bacterianos probados de mastitis se encontró que la cepa de *Streptococcus agalactiae* es sensible a ambos principios activos del Kanacef® LC (Cefalexina y Kanamicina). Sin embargo, la cepa de *Staphylococcus aureus* solo es sensible a la cefalexina. Por otro lado, la cepa de *Escherichia coli* es resistente a los principios activos.

En el ensayo clínico del producto Pen Tetra Strep® LC, se encontró que el chisguete antimastítico es de fácil manejo, uso práctico y el envase es adecuado. Se observó los animales por 2 horas post aplicación sin encontrar ningún signo de reacción adversa. Los animales tratados se recuperaron. En la evaluación a la semana post aplicación no se observó signos de inflamación en la ubre y con prueba de CMT negativo.

La evaluación *in vitro* de agentes bacterianos probados de mastitis se encontró que la cepa de *Streptococcus agalactiae* es sensible a los tres principios activos del Pen Tetra Strep® LC (Penicilina, estreptomina y neomicina). Sin embargo, la cepa de *Staphylococcus aureus* es sensible a la estreptomina, intermedio a la neomicina y resistente a la penicilina. A si también, la cepa de *Escherichia coli* es resistente a los tres principios activos.

Se observó que la jeringa oftálmica Opticlox®, es de fácil manejo, uso práctico y el envase es adecuado. Se observó los animales por 2 horas post aplicación sin encontrar ningún signo de reacción adversa. En la evaluación a la semana post aplicación no se observó signos adversos.

5. Conclusiones

El producto Cefquinox® DC y Cefquinox® LC son de fácil manejo, uso práctico y no presentaron reacciones adversas post aplicación. En la evaluación *in vitro*, las cepas de *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* y *Staphylococcus aureus* fueron sensibles al principio activo de ambos productos (Cefquinoma).

El producto Clox-A-Dry® y Clox-A-Lac® son de fácil manejo, uso práctico y no se presentaron reacciones adversas post aplicación. En la evaluación *in vitro* la cepa de *Streptococcus agalactiae* es sensible a sus principios activos (Cloxacilina y Ampicilina) pero las cepas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* son resistentes.

El producto Kanacef® LC es de fácil manejo, uso práctico y no se presentó reacciones adversas post aplicación. En la evaluación *in vitro* la cepa de *Streptococcus agalactiae* es sensible a sus principios activos (Cefalexina y Kanamicina). Mientras que las cepas de *Staphylococcus aureus* es sensible a uno de sus activos y la cepa de *Escherichia coli* es resistente.

El producto Pen Tetra Strep® LC es de fácil manejo, uso práctico y no se presentó reacciones adversas post aplicación. En la evaluación *in vitro* la cepa de *Streptococcus agalactiae* es sensible a sus principios activos. Mientras que las cepas de *Staphylococcus aureus* es sensible a uno de sus activos, intermedio a otro y resistente al tercer activo. Las cepas de *Escherichia coli* son resistentes a los tres activos.

El producto Opticlox® es de fácil manejo, uso práctico y no se presentó reacciones adversas post aplicación.

6. Observaciones

Las conclusiones de la sensibilidad *in vitro* se da en base a los principios activos ya que la CLSI da a conocer parámetros de cada antibiótico individualmente.

Todos los casos clínicos de mastitis se recuperaron (7 vacas). Sin embargo, fueron casos de mastitis leves y/o moderadas.

Se sabe que las mastitis por *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* causan cuadros severos, en donde es necesario la terapia sistémica.

Hay diferencias en los resultados de sensibilidad de discos de Cefquinox® DC y Cefquinox® LC pese a ser el mismo principio activo. Este puede deberse a los excipientes de cada producto.

7. Bibliografía y páginas consultadas

Jiménez R, Gudiño L, Aguilar A, Loeza P. (2017) Caracterización molecular de *Escherichia coli* resistente a antibióticos aislada de mastitis bovina en Michoacán, México

Pellegrino M, Frola I, Odierno L, Bogni C (2011) Mastitis Bovina: Resistencia a antibióticos de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de leche. Argentina

<https://www.noahcompendium.co.uk/?id=-471203>

https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/p/914+ESP/P_914+ESP.pdf

https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ft/610+ESP/FT_610+ESP.pdf

<https://www.msd-salud-animal.cl/productos/cobactan-lc-antibiotico-vacas/>

<https://www.karizoo.com/en/producto/cefquinor-secado-150-mg/>

<https://www.sudamerica.boehringer-ingenelheim.com/salud-animal/productos/argentina/rumiantes/ubrolexin>

<http://pharmavetperu.com/mastop/>

Anexos

Mastitis Clínica cuarto AI



Mastitis Clínica leve



Producto Clox-A-Lac®



Aplicación de Pen Tetra Strep® LC



Aplicación de Opticlox®



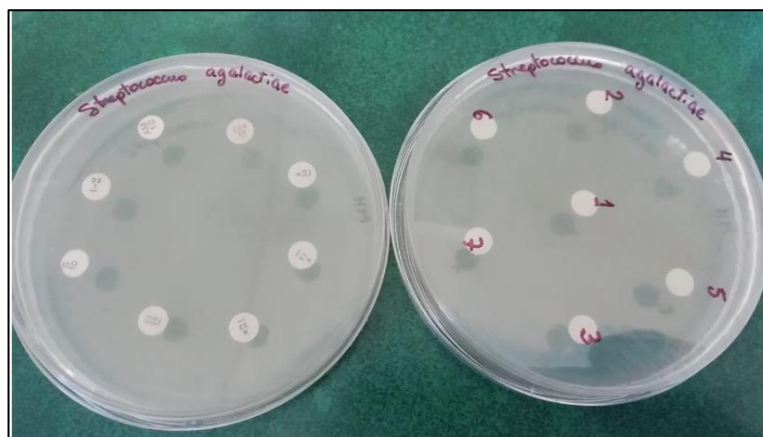
Aplicación de Cefquinox® LC



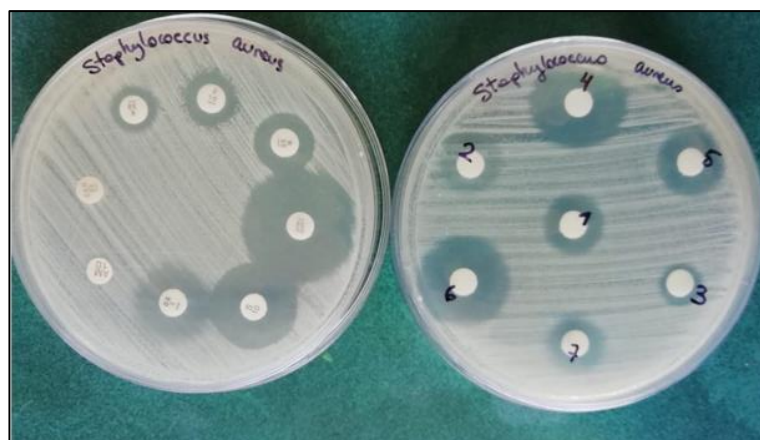
Vacas a las que se les aplicó Cefquinox® DC



Cepas de *Streptococcus agalactiae* frente a distintos discos de antibióticos



Cepas de *Staphylococcus aureus* frente a distintos discos de antibióticos



Resultados del análisis *in vitro*

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú, Decana de América

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA

LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA VETERINARIA

SECCIÓN DE BACTERIOLOGÍA Y MICOLOGÍA

Nº CASO	217-22
REMITENTE	Agrovet Market
Nº MUESTRAS	03
ANÁLISIS SOLICITADO	Prueba de potencia (cepa probada)
FECHA DE RECEPCIÓN	07/03/22

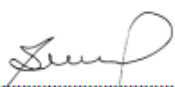
RESULTADOS

ANTIBIOGRAMA <i>Staphylococcus aureus</i>		
ANTIBIÓTICO	HALO DE INHIBICIÓN (mm)	INTERPRETACIÓN
Ampicilina	06	RESISTENTE
Cefquinoma	26	SENSIBLE
Kanamicina	08	RESISTENTE
Cefalexina	25	SENSIBLE
Penicilina	12	RESISTENTE
Estreptomina	18	SENSIBLE
Neomicina	13	INTERMEDIO
Cloxacilina	16	RESISTENTE

ANTIBIOGRAMA <i>Streptococcus agalactiae</i>		
ANTIBIÓTICO	HALO DE INHIBICIÓN (mm)	INTERPRETACIÓN
Ampicilina	33	SENSIBLE
Cefquinoma	38	SENSIBLE
Kanamicina	22	SENSIBLE
Cefalexina	36	SENSIBLE
Penicilina	36	SENSIBLE
Estreptomina	42	SENSIBLE
Neomicina	24	SENSIBLE
Cloxacilina	32	SENSIBLE

ANTIBIOGRAMA <i>Escherichia coli</i>		
ANTIBIÓTICO	HALO DE INHIBICIÓN (mm)	INTERPRETACIÓN
Ampicilina	06	RESISTENTE
Cefquinoma	26	SENSIBLE
Kanamicina	06	RESISTENTE
Cefalexina	18	RESISTENTE
Penicilina	06	RESISTENTE
Estreptomina	08	RESISTENTE
Neomicina	08	RESISTENTE
Cloxacilina	06	RESISTENTE

San Borja, 16 de marzo de 2022.


Dra. Sonia Calle Espinoza
Responsable de la Sección



"Hagamos uso adecuado de los antibióticos, evitemos la resistencia antimicrobiana"
OMS-OPS

Av. Circunvalación 2800 – San Borja. Telef.: 4353349, Anexo 221 / 619-7000. Fax: 6197000 Anexo: 5030
E-mail: bacterio.fmv@unmsm.edu.pe / http://www.veterinaria.unmsm.edu.pe