



REVISTA ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA

www.elsevier.es/ram



ARTÍCULO ORIGINAL

Estimación de las dosis estandarizadas de las formulaciones intramamarias para uso en bovinos disponibles en Argentina

Agostina Peña^a, Cecilia Camussone^a, Facundo Tello^a, Camila Miotti^a,
Joaquín Cicotello^a, María Virginia Zbrun^{a,b}, Marcelo Signorini^{id a,b,*} y Ana Inés Molineri^a

^a Instituto de Investigación de la Cadena Láctea (INTA-CONICET), Estación Experimental Agropecuaria Rafaela, Rafaela, Santa Fe, Argentina

^b Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral, Esperanza, Santa Fe, Argentina

Recibido el 15 de enero de 2025; aceptado el 14 de octubre de 2025

PALABRAS CLAVE

Dosis diarias
definidas;
Dosis de curso
definidas;
Uso de antibióticos;
Bovinos de leche;
Antimicrobianos de
importancia crítica

Resumen Contar con dosis estandarizadas, como las dosis diarias definidas veterinaria (DDDvet) y dosis de curso definidas veterinaria (DCDvet), es indispensable para cuantificar el uso de los antimicrobianos (AM) en medicina veterinaria y poder definir estrategias tendientes a su uso responsable. Por ello, los objetivos de este estudio fueron relevar las formulaciones de pomos intramamarios disponibles en Argentina y estimar sus DDDvet y DCDvet. Se fijaron las DDDvet y DCDvet de 29 formulaciones contra mastitis y las DCDvet de 27 formulaciones para secado. Se identificaron formulaciones con AM de importancia crítica de máxima prioridad para la salud humana (ceftiofur o cefquinoma) en ambos grupos; además, se detectó que se comercializan pomos combinados con hasta cuatro AM, incluyendo AM de importancia crítica. Los resultados de este trabajo evidencian una gran diversidad de formulaciones y concentraciones en pomos intramamarios, una escasa disponibilidad de productos monodroga y una alta proporción de combinaciones que incluyen AM de importancia crítica para la salud humana. Estos hallazgos destacan la necesidad urgente de estandarizar las dosis en el país, priorizar el uso de AM de menor importancia médica y promover un uso más prudente y racional de estos fármacos, en línea con un enfoque de Una Salud.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Argentina de Microbiología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: signorini.marcelo@inta.gob.ar (M. Signorini).

<https://doi.org/10.1016/j.ram.2025.10.004>

0325-7541/© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Argentina de Microbiología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: A. Peña, C. Camussone, F. Tello et al., Estimación de las dosis estandarizadas de las formulaciones intramamarias para uso en bovinos disponibles en Argentina, Revista Argentina de Microbiología, <https://doi.org/10.1016/j.ram.2025.10.004>

KEYWORDS

Defined daily doses;
Defined course doses;
Antibiotic;
Dairy cattle;
Critically important
antimicrobials

Estimation of standardized doses of intramammary formulations for use in cattle available in Argentina

Abstract Standardized doses such as defined daily doses (DDDvet) and defined course doses (DCDvet) are essential to quantify the antimicrobials (AMs) used in veterinary medicine as a prior step for determining strategies for their responsible use. Therefore, the aim of this study was to create a list of the available intramammary formulations for mastitis and drying off in Argentina, and to estimate their DDDvet and DCDvet. DDDvet and DCDvet were determined for 29 mastitis cases and 27 drying formulations. Critically important AM formulations of the highest priority for human health (ceftiofur or cefquinome) were identified. In addition, there were combined formulations with up to four different AMs, including critically important AMs. The results of this study show a high diversity of formulations and concentrations, low availability of mono-drug products, and a high proportion of combinations that include AMs considered essential for human health. These findings highlight the urgent need to standardize dosages in Argentina, prioritize the use of AMs of low medical importance, and promote the prudent and rational use of these drugs, in line with a One Health approach.

© 2025 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Argentina de Microbiología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El uso indebido y excesivo de antimicrobianos (AM) en animales contribuye a la aparición de bacterias resistentes, lo cual incrementa el riesgo de transmisión de estos microorganismos a los humanos a través de la cadena alimentaria, el ambiente o por contacto directo²⁹. Esto puede reducir la eficacia de los AM para el tratamiento de enfermedades humanas y animales^{25,27,31}. Dado que la resistencia antimicrobiana (RAM) es considerada un problema multisectorial (humanos, animales, ambiente y vegetales), minimizar el riesgo de aparición y transmisión de la RAM requiere del enfoque de Una Salud^{1,25}. En 2019, se estimó que 5 millones de muertes humanas estuvieron vinculadas con la RAM, de las cuales 1,3 millones fueron causadas directamente por bacterias resistentes. Se considera que, si no se actúa rápidamente para controlar su avance, la RAM será la principal causa de muerte en 2050²⁸.

Con el fin de mantener la vigilancia sobre la aparición de bacterias con RAM, desde hace varios años, muchos países de la Unión Europea realizan reportes del uso de AM (UAM) en animales¹¹, y también la Organización Mundial de Sanidad Animal lleva adelante reportes anuales²⁷. Numerosos trabajos científicos publicados en revistas internacionales han informado resultados del UAM en diversos países, como Canadá^{18,34}, Brasil³⁷, Argentina¹³ y EE. UU.³¹. De ellos se desprende que los AM más empleados en bovinos de leche son los pomos intramamarios (IMM) para el tratamiento de la mastitis y para el período de secado^{13,19,39}. Las clases de AM más frecuentemente utilizadas en el mundo son β -lactámicos, aminoglucósidos, lincosamidas y macrólidos²⁰. A nivel nacional, un estudio realizado en 2015 en la provincia de Buenos Aires identificó a los β -lactámicos y los aminoglucósidos como los AM más utilizados por vía IMM para el tratamiento de mastitis clínica y a los β -lactámicos para la terapia de vaca seca¹³. En Argentina no existen datos actualizados sobre el UAM en rodeos lecheros.

La forma más frecuente de cuantificar el UAM es estimando las dosis diarias definidas (DDD) y las dosis de curso definidas (DCD), que cuantifican de manera estandarizada las dosis de un AM empleado en un establecimiento por día y por curso de tratamiento, respectivamente³¹. En medicina veterinaria se utiliza el sistema DDD veterinaria (DDDvet) y DCD veterinaria (DCDvet), cuyo objetivo principal es proporcionar unidades de medida estandarizadas para la presentación de datos sobre el consumo de AM por especie animal. Estas unidades tienen en cuenta diferencias en la dosificación entre especies y sustancias^{9,10}. Para abordar el problema del incremento de la RAM se necesitan datos válidos y comparables sobre el UAM en el ganado, lo que remarca la importancia de estandarizar las unidades de medida¹⁷.

En Argentina existe el Programa Nacional de Vigilancia de la RAM, cuyo objetivo es vigilar y prevenir la generación y difusión de bacterias resistentes a los AM³². Asimismo, en 2015, el Ministerio de Salud junto con el ex Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca crearon la Comisión Nacional de Control de la Resistencia Antimicrobiana (CoNaCRA)⁴, que tiene la responsabilidad de verificar el cumplimiento de la estrategia nacional para el control de la RAM. Además, en el año 2022 se sancionó la Ley de Prevención y Control de la resistencia a los AM (Ley 27680), y uno de sus objetivos es fortalecer la vigilancia de la RAM en el país. A pesar de esto, los valores de DDDvet (DDDvetArg) y DCDvet en Argentina (DCDvetArg) no están estandarizados¹³. Esto impide obtener datos sobre el UAM que permitan evaluar la situación actual y adoptar medidas para asegurar su uso adecuado.

En este contexto, y con el objetivo de promover un uso responsable de los AM, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó recientemente una lista que categoriza a los AM según su prioridad en medicina humana²⁵. Dicha lista sirve como herramienta de gestión para la toma de decisiones, minimizando el impacto del UAM en sectores no humanos sobre la RAM en los seres humanos²⁵.

A partir de estos antecedentes, los objetivos de este trabajo fueron relevar las formulaciones en pomos IMM disponibles en Argentina para el tratamiento de mastitis y para el uso durante el secado en bovinos, categorizar los AM presentes en dichos pomos según la clasificación de la OMS y estimar sus DDDvetArg y DCDvetArg.

Materiales y métodos

Relevamiento y clasificación de los productos

Se realizó un estudio observacional (mayo de 2023 a agosto de 2024) que consistió en la búsqueda en Internet de los laboratorios veterinarios que producen o distribuyen AM IMM para uso en bovinos en Argentina. La información de los laboratorios aprobados se recabó, principalmente, del vademécum de productos veterinarios registrados en la página oficial de SENASA³⁶, de páginas oficiales de laboratorios y de otros sitios web dedicados a la venta de productos veterinarios³⁸. Se creó una base de datos con los nombres comerciales de los pomos IMM utilizados tanto para el tratamiento de mastitis como para el momento del secado. Posteriormente, se agruparon según sus principios activos y concentración de las sustancias antibióticas.

Método para estimar las DDDvetArg y DCDvetArg

Se analizó la combinación de AM en un producto como si cada uno se encontrara individualmente. Para productos con terapia de dosis única (p. ej., los pomos IMM de secado), la DCDvetArg fue igual a la DDDvetArg¹⁷. Por lo tanto, para los pomos IMM utilizados en el momento del secado, solo se calculó la DCDvetArg (mg/ubre/total), ya que el tratamiento final recomendado es un pomo IMM para cada pezón, multiplicando la dosis (mg) de AM contenida en el pomo por cuatro.

Para estandarizar las unidades de medida en mg, se aplicó un factor de conversión en aquellos casos en que las unidades estaban expresadas en unidades internacionales. El factor de conversión utilizado fue 0,0006 para la penicilina, 0,0012 para la estreptomycin y 0,0013 para la kanamicina²⁶.

La DDDvetArg (mg/pezón/día) para los pomos de mastitis se definió como la cantidad total de sustancia activa por pomo multiplicada por el número de administraciones diarias³⁷. Este número se calculó según la frecuencia recomendada en el marbete (cada 12 o 24 h) de cada producto. En aquellos casos en los que se recomendaba la aplicación de un pomo cada 12 o 24 h, según el criterio del profesional, se calcularon dos DDDvetArg: una para la administración de un pomo cada 12 h y otra para la administración de un pomo cada 24 h. Para calcular la DCDvetArg, se multiplicaron las DDDvetArg calculadas por el número total de días de tratamiento (mg/pezón/total)¹⁷, que se fijó en 3 días^{7,16}.

Clasificación de las formulaciones según la OMS

Siguiendo la división de la OMS para los AM de uso en humanos y animales, según la importancia médica en humanos y considerando el riesgo potencial de desarrollo y propagación de RAM²⁵, los AM presentes en las formulaciones relevadas

se clasificaron en las cuatro categorías definidas, representadas por colores diferentes, a saber: color rojo intenso para aquellos AM de importancia crítica de máxima prioridad (AMICMP), como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, las polimixinas, las quinolonas y los derivados del ácido fosfónico; color rojo claro para los AM de importancia crítica (AMIC): aminoglucósidos, macrólidos y ansamicinas; color naranja para los AM de gran importancia (AMGI): cefalosporinas de primera y segunda generación, anfenicoles, lincosamidas, tetraciclinas, nitroimidazoles, penicilinas, estreptograminas, sulfonamidas, inhibidores y combinaciones de dihidrofolato reductasa; y color amarillo para los AM importantes (AMI), como aminociclitolos, polipéptidos cíclicos, compuestos heterocíclicos, hidroxiquinolona, pleuromutilinas y derivados de nitrofurano.

Resultados

Inventario de pomos IMM disponibles en el mercado argentino

Se registraron 30 laboratorios que expendían pomos IMM para el tratamiento de mastitis clínica, con un total de 51 marcas comerciales. Las marcas comerciales se clasificaron, a su vez, según los principios activos contenidos en su formulación, dando un total de 29 formulaciones diferentes. Las DDDvetArg y DCDvetArg calculadas para cada formulación pueden verse en la [tabla 1](#).

Algunas formulaciones contenían un solo fármaco AM (simples) y otras contenían más de un AM (combinadas). Se identificaron formulaciones con combinaciones de AM similares, pero en donde la concentración de los principios activos difería según el nombre comercial. Se encontraron 5 formulaciones simples, 23 formulaciones con dos fármacos combinados y una sola formulación que combinaba tres fármacos AM diferentes en el mismo pomo (17,24, 79,31 y 3,44%, respectivamente; [tabla 1](#)). De las 51 marcas comerciales analizadas, 6 contenían un solo fármaco antibiótico, 44 combinaban dos fármacos y una marca incluía tres antibióticos en su formulación.

La combinación de ampicilina y cloxacilina fue la más frecuente, con diversidad de concentraciones de ambos fármacos, dando un total de 6 formulaciones diferentes y representando un 20,69% de las formulaciones disponibles para tratar la mastitis clínica. La formulación más común de esta combinación contenía 75 mg/pomo de ampicilina y 200 mg/pomo de cloxacilina, disponible en 9 marcas comerciales diferentes (17,64% del total de marcas).

La combinación de amoxicilina (200 mg/pomo) con ácido clavulánico (50 mg/pomo) se encontró presente en 6 marcas comerciales, ocupando el segundo lugar de importancia en cuanto a disponibilidad de marcas comerciales en el mercado (11,7% del total de marcas; [tabla 1](#)).

De las 51 marcas comerciales de pomos para tratar la mastitis clínica, 17 (33,33%) incluían antiinflamatorios en su composición (una contenía flumetasona, dos contenían dexametasona y 14 prednisolona).

En cuanto a los pomos IMM para el momento del secado, se encontró que 31 laboratorios los producían, con 44 marcas comerciales y 27 formulaciones diferentes (simples o combinadas), variando la concentración de los principios activos

Tabla 1 Formulaciones de pomos intramamarios para tratamiento de mastitis clínica disponibles comercialmente en Argentina (año 2024)

Principio activo 1	CONC1 (mg/pomo)	Principio activo 2	CONC2 (mg/pomo)	Principio activo 3	CONC3 (mg/pomo)	Cantidad de marcas comerciales disponibles	DDDvet1 (mg/pezón/ día)		DDDvet2 (mg/pezón/ día)		DDDvet3 (mg/pezón/ día)		DCDvet1 (mg/pezón/ total)		DCDvet2 (mg/pezón/ total)		DCDvet3 (mg/pezón/ total)	
							12 h	12 h	12 h	12 h	12 h	12 h	12 h	12 h	12 h	12 h	12 h	12 h
Amoxicilina	200	AC	50			6	400		100				1.200		300			
Amoxicilina	50	Cloxacilina	450			1	100		900				300		2.700			
	200		200			1	400		400				1.200		1.200			
	75		200			1	150		400				450		1.200			
Amoxicilina	200	Eritromicina	100			1	400		200				1.200		600			
Ampicilina	75	Cloxacilina	200			9	150		400				450		1.200			
	100		200			4	200		400				1.200		1.200			
	200		200			1	400		400				1.200		1.200			
	75		210			1	150		420				450		1.260			
	80		200			1	160		400				480		1.200			
	300		150			1	600		300				1.800		900			
Cefacetil	200	Rifaximina	100			2	400	200	200	100			1.200	600	600	300		
Cefalexina	200					1	400						1.200					
Cefalexina	100	Ceftiofur	100			2	200	100	200	100			600	300	600	300		
Cefalexina	200	Kanamicina	130			2	400	200	260	130			1.200	600	780	390		
Cefalexina	100	Neomicina	150			1	200		300				600		900			
	100		100			1	200		200				600		600			
Cefapirina	300					1	600						1.800					
Cefquinoma	75					1	150						450					
Ceftiofur	125					2	125						375					
Cloxacilina	200					1	400					1200						
Cloxacilina	200	EST	100			1	400		100			1200		300				
Eritromicina	250	EST	250			1	500	250	500	250			1.500	750	1.500	750		
Espiramicina	300	Gentamicina	200			1	600	300	400	200			1.800	900	1.200	600		
Espiramicina	200	Neomicina	200			2	400	200	400	200			1.200	600	1.200	600		
EST	180	PGP	120	PGS	120	1	360	180	240	120	240	120	1.080	540	720	360	720	360
Gentamicina	100	Lincomicina	400			1	200		800				600		2.400			
Lincomicina	330	Neomicina	100			2		330		100			990		300			
	330		200			1		330		200			990		600			

Las diferentes formulaciones se encuentran agrupadas según principios activos (PA) y sus concentraciones (en mg/pomo), a las que se les asignaron los valores de DDDvet (mg/pezón/día) y DCDvet (mg/pezón/total).

AC: ácido clavulánico; CONC1, CONC2 y CONC3: concentración de principio activo correspondiente; DCDvet: dosis de curso definida veterinaria; DDDvet: dosis diaria definida veterinaria; EST: estreptomicina; PGP: penicilina G procaínica; PGS: penicilina G sódica.

Tabla 2 Formulaciones de pomos intramamarios para el momento del secado disponibles comercialmente en Argentina (año 2024)

Principio activo 1	CONC1 (mg/pomo)	Principio activo 2	CONC2 (mg/pomo)	Principio activo 3	CONC3 (mg/pomo)	Principio activo 4	CONC4 (mg/pomo)	Cantidad de marcas comerciales disponibles	DCDvet1 (mg/ubre/total)	DCDvet2 (mg/ubre/total)	DCDvet3 (mg/ubre/total)	DCDvet4 (mg/ubre/total)
Amoxicilina	50	Cloxacilina	450					1	200	1.800		
	200		200					1	800	800		
Amoxicilina	200	Eritromicina	100					1	800	400		
Ampicilina	250	Cloxacilina	500					2	1.000	2.000		
	255		500					2	1.020	2.000		
	300		600					2	1.200	2.400		
	288,7		637,9					1	1.154,8	2.551,6		
	150		500					1	600	2.000		
	225		500					1	900	2.000		
Ampicilina	300	Cloxacilina	100	Estreptomicina	100			1	1.200	400	400	
Cefalexina	150							1	600			
Cefalexina	300	Ceftiofur	200					2	1.200		800	
Cefalexina	100	Neomicina	50	PGP	300			1	400	200	1.200	
Cefalonio	250							1	1.000			
Cefapirina	300							1	1.200			
Cloxacilina	500							10	2.000			
	600							5	2.400			
Cloxacilina	500	Kanamicina	100					1	2.000	400		
DHE	500	Gentamicina	100	PGB	150	PGP	150	1	2.000	400	600	600
DHE	100	Nafcilina	100	PGP	300			1	400	400	1.200	
Estreptomicina	150	PGB	300					1	600	1.200		
Lincomicina	500							1	2.000			
Neomicina	350	PGB	300					1	1.400	1.200		
Neomicina	400	PGP	300					1	1.600	1.200		
Penetamato	100	PBM	280	Framicetina	100			1	400	1.120	400	
Rifaximina	100							1	400			
Sulfametazina	50	Tilosina	50					1	200	200		

Las diferentes formulaciones se encuentran agrupadas según los principios activos y sus concentraciones (en mg/pomo), a las que se les asignaron los valores de DCDvet (mg/ubre/totales). CONC1, CONC2 y CONC3: concentración de principio activo correspondiente; DCDvet: dosis de curso definida veterinaria; DDDvet: dosis diaria definida veterinaria; DHE: dihidroestreptomicina; PBM: benetamina penicilina; PGB: penicilina G benzatínica; PGP: penicilina G procaínica.

5

según el nombre comercial. Las DCDvetArg calculadas para estas formulaciones se exponen en la [tabla 2](#). De las 44 marcas comerciales analizadas, 20 contenían un solo fármaco antibiótico, 19 incluían dos, 4 combinaban 3 fármacos y una marca incorporaba cuatro antibióticos en su formulación.

Se encontraron 7 formulaciones simples (25,92%), 15 formulaciones con dos principios activos combinados (55,55%), cuatro formulaciones con tres principios activos combinados (14,81%) y una combinación de cuatro principios activos diferentes (3,70%; [tabla 2](#)). Las formulaciones simples se encontraron en 20 marcas comerciales (45,45% del total de marcas).

La formulación más común fue la doxacilina en el caso de los pomos de secado, disponible en dos concentraciones simples: 500 mg/pomo (presente en 10 marcas comerciales, 22,72%) y 600 mg/pomo (en 5 marcas, 11,36%).

Datos de DDDvetArg y DCDvetArg

Los datos obtenidos de DDDvetArg para los pomos IMM contra mastitis se mantienen dentro de un rango que va desde los 100 mg/pezón/día hasta los 900 mg/pezón/día, teniendo en cuenta la dosis de cada antibiótico. Las DCDvetArg oscilaron entre 300 mg/pezón/total y 2.700 mg/pezón/total ([tabla 1](#)). Los datos calculados de DCDvetArg para el período de secado estuvieron entre 200 mg/ubre/total y 2.551,6 mg/ubre/total ([tabla 2](#)).

Clasificación de las formulaciones según la OMS

Dentro de las formulaciones para el tratamiento de mastitis que contenían un antibiótico se registraron dos que contenían AMICMP (ceftiofur y cefquinoma). Además, se identificaron formulaciones con cloxacilina, cefalexina y cefapirina, todas clasificadas como AMGI. Entre las formulaciones que incluían dos antibióticos, tres contenían dos antibióticos clasificados como AMGI, siete combinaban un AMGI con otro AMIC, tres incluían dos AMIC y una combinaba un AMGI con un AMICMP, mientras que la formulación con tres antibióticos combinaba dos AMGI y un AMIC.

Los AMIC que se encontraron en las formulaciones combinadas fueron aminoglucósidos (gentamicina, estreptomina, kanamicina o neomicina), macrólidos (espiramicina o eritromicina) o ansamicinas (rifaximina), y dentro de los AMGI, fueron cefapirina, cefalexina, amoxicilina, ampicilina y cloxacilina. No se encontró ningún pomo IMM que contuviera un AMI ([fig. 1](#)).

Entre las formulaciones disponibles en el mercado para el período de secado que contenían un AM, se identificaron las siguientes sustancias activas clasificadas como AMGI: cloxacilina, lincomicina, cefalexina, cefapirina y cefalonio. Además, se encontró una formulación que contenía un AMIC, como la rifaximina. Entre las formulaciones que incluían dos antibióticos, dos contenían dos AMGI, seis combinaban un AMGI con otro AMIC y una combinaba un AMGI con un AMICMP. Asimismo, las cuatro formulaciones con tres antibióticos combinaban dos AMGI con un AMIC, mientras que la formulación con cuatro antibióticos combinaba dos AMGI con dos AMIC.

Los AMIC que se registraron en formulaciones combinadas fueron aminoglucósidos (frameticina, estreptomina, kana-

micina o neomicina) y macrólidos (tilosina o eritromicina). Los AMGI abarcaron cloxacilina, ampicilina, amoxicilina, cefalexina, nafcilina, penetamato o algún AM del grupo de las penicilinas. Ninguna formulación se clasificó como AMI ([fig. 2](#)).

Discusión

En nuestro país, existe una falta de estandarización en las dosis de antibióticos empleadas en bovinos, lo que dificulta la cuantificación del UAM. En este trabajo nos centramos en calcular las dosis para los pomos de aplicación IMM destinados al tratamiento de mastitis clínica y al período de secado. Sin embargo, es fundamental contar en el futuro con las dosis estandarizadas de AM correspondientes a todas las vías de administración, con el fin de lograr una correcta cuantificación del UAM, que permita la comparación entre establecimientos de nuestro país y entre países¹⁵. La escasez de datos a nivel local y regional sobre este tema limita la posibilidad de comparar nuestros resultados con los de otros estudios.

Al relevar las formulaciones de pomos IMM, resulta destacable la amplia oferta de productos AM disponibles, así como la variedad de combinaciones de principios activos en distintas concentraciones. Esta situación complica el seguimiento ordenado de dichos agentes y dificulta la estandarización de las dosis recomendadas. En un trabajo sobre cuantificación del UAM realizado en nuestro país, se utilizaron las indicaciones de los marbetes para definir las DDD¹³. Sin embargo, existen casos en que los prospectos de los pomos IMM presentan recomendaciones abiertas al criterio profesional en cuanto a la frecuencia diaria (cada 12 o 24 h) y días de administración del producto, por lo que en el presente trabajo definimos las DDD para ambas frecuencias de administración. En otras ocasiones, el número de días de tratamiento recomendado no permite cumplir con los 3 días mínimos para AM tiempo-dependientes, como lo establece la bibliografía⁷, encontrándose solo tres marcas comerciales del total de 51 que lo especificaban. Debido a esto, se calcularon dos DDDvetArg, una para la administración de un pomo cada 12 h y otra para los casos en que se usan cada 24 h, y dos DCDvetArg, estableciendo en 3 el número total de días de tratamiento^{16,17,35}.

Por un lado, esta estandarización de los tratamientos en 3 días pretende abarcar la mayor parte de los tratamientos IMM, pero existen casos de mastitis en los cuales se recomienda realizar una terapia extendida por 5 días con AM, como es el caso de aquellas causadas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* o *Klebsiella* spp.^{6,7,9}. Por otro lado, la mastitis clínica puede resultar dolorosa y comprometer el bienestar animal³⁰, por lo que se recomienda el tratamiento con pomos IMM que incluyan antiinflamatorios en su formulación o antiinflamatorios parenterales en todos los casos de mastitis clínica, independientemente de la realización o no de un tratamiento AM^{6,14}.

En Argentina y otros países, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* y *Staphylococcus aureus* son las principales causas de mastitis^{5,33}. En la cuenca lechera central santafesina, estudios previos en leche de tanque identificaron como patógeno predominante a *S. aureus* (42,6%), seguido de *S. uberis* (27,1%), *S.*

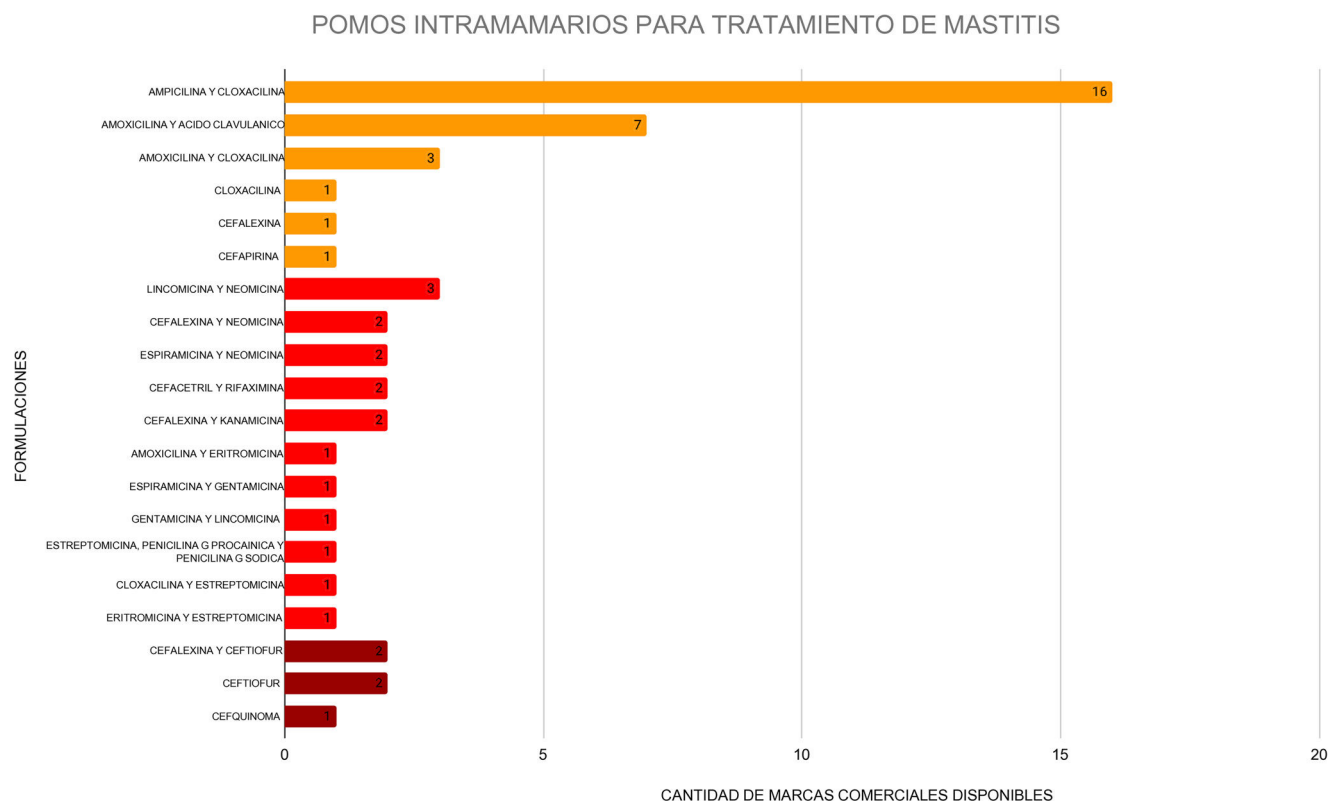


Figura 1 Inventario de formulaciones de pomos intramamarios para el tratamiento de mastitis disponibles en Argentina. Los colores de las barras indican la categoría de los AM según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud: rojo intenso, antimicrobianos de importancia crítica de máxima prioridad (AMICMP); rojo claro: antimicrobianos de importancia crítica (AMIC); naranja: antimicrobianos de gran importancia (AMGI). Se muestra, además, la cantidad de productos comerciales presentes en el mercado argentino que contienen los AM listados.

dysgalactiae (10,9%) y *S. agalactiae* (4,7%)²². Considerando que los patógenos más prevalentes en el país son bacterias grampositivas, es de esperar que la mayor parte de los productos disponibles para el tratamiento de las mastitis incluyan antibióticos dirigidos a este tipo de bacterias, lo que coincide con lo relevado en nuestro trabajo. Respecto de la RAM de los patógenos de mastitis, existe escasa información en Argentina que permita analizar las variaciones en sus patrones de sensibilidad frente a los AM más utilizados en mastitis bovina³. Solamente se dispone de datos de estudios realizados sobre *S. aureus*, que no muestran una variación significativa de la RAM a los agentes de uso frecuente²⁰. Esto no significa que no debemos trabajar fomentando un uso responsable de los AM para prevenir futuros problemas de RAM.

En otros países, la disponibilidad de pomos IMM es mucho menor que la documentada en el presente trabajo^{17,31,37}, lo que facilita la cuantificación del uso de AM y un uso más prudente de estos. En otro orden, cabe mencionar que los fármacos más comúnmente empleados para tratamientos IMM tanto en Argentina como a nivel mundial son los β -lactámicos^{8,13,18,21}, lo que explica la gran disponibilidad de AM de este grupo encontrada en este estudio. Los trabajos de cuantificación del UAM publicados emplean, por lo general, dosis obtenidas de los marbetes de los productos o dosis estándares, tomadas de vademécums veterinarios, y no se detalla la composición de los productos disponi-

bles o cuantificados^{23,34}. Esto dificulta la comparación de lo encontrado en nuestro trabajo con los hallazgos de otras investigaciones, de modo que solo podemos dar unos pocos ejemplos. En un trabajo publicado recientemente sobre generación de DDDvet y DCDvet, realizado en Canadá, las formulaciones disponibles para el tratamiento de la mastitis que coinciden con las utilizadas en Argentina son las que contienen ceftiofur y cefapirina, aunque las dosis son menores, ya que utilizan dos días como tratamiento final¹⁷. En Canadá, se establece para la cefapirina la misma DDDvet y DCDvet, mientras que en Argentina son diferentes. Probablemente esto se deba a que en ese país usan un pomodo monodosis. Respecto a los productos para secado, las DCDvet de cefapirina y cloxacilina coinciden con las encontradas en nuestro trabajo. En otro trabajo realizado en Brasil³⁷, se informan formulaciones semejantes a las aquí descritas, con equivalencia también en las DDDvet y en el intervalo entre aplicaciones. También se utiliza cefquinoma en ambos países, aunque con diferente concentración. Los intervalos entre dosis coinciden en Brasil y Argentina: dos aplicaciones diarias para las formulaciones combinadas y cada 24 h para ceftiofur. En Argentina, falta un criterio unificado para la realización de los tratamientos y, por esta razón, se decidió unificar el criterio de duración del tratamiento y establecer las DCDvet para 3 días de tratamiento.

Actualmente, se considera necesario comenzar a aplicar estrategias de reducción del UAM mediante el diagnóstico

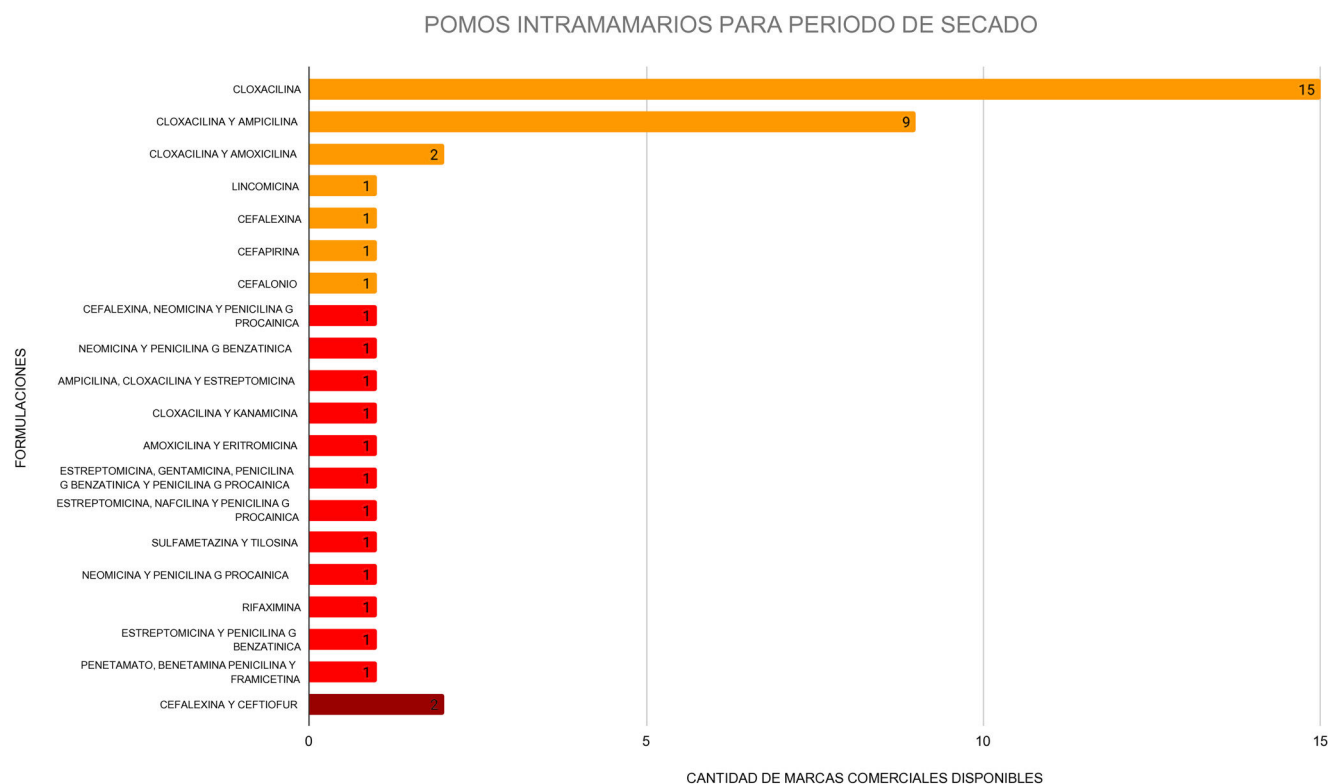


Figura 2 Inventario de formulaciones de pomos intramamarios para el periodo de secado, disponibles en Argentina. Los colores de las barras indican la categoría de los AM según la clasificación de la Organización Mundial de Salud: rojo intenso, antimicrobianos de importancia crítica de máxima prioridad (AMICMP); rojo claro: antimicrobianos de importancia crítica (AMIC); naranja: antimicrobianos de gran importancia (AMGI). Se muestra, además, la cantidad de productos comerciales presentes en el mercado argentino que contienen los AM listados.

preciso del agente causal y la selección del AM de manera adecuada, basándose en los resultados del cultivo microbiológico y la sensibilidad a los AM, así como en el riesgo de generación de RAM que posee cada AM³¹. Con el propósito de sumar en este sentido, en el presente trabajo se generó una clasificación de los pomos disponibles en Argentina siguiendo la recomendación de la OMS²⁵. Según dicha recomendación, al seleccionar un AM es conveniente priorizar los AMI, luego los AMGI, y solo recurrir a los AMIC y AMICMP como último recurso²⁵. Entre los pomos disponibles relevados en este estudio no se encontró ninguno perteneciente al grupo AMI. La gran mayoría fue clasificada como AMGI (el 58,8% de los pomos de mastitis y el 68,2% de los de secado). En las formulaciones para el período de secado con monodrogas, la rifaximina (perteneciente a la familia de las rifamicinas) es la única clasificada como AMIC, mientras que el resto se ubica dentro de la clasificación AMGI. Esto incluye a la cloxacilina (un antibiótico β -lactámico del grupo de las penicilinas), la cefalexina, la cefapirina y el cefalonio (antibióticos β -lactámicos del grupo de las cefalosporinas de primera generación), así como a la lincomicina (perteneciente al grupo de las lincosamidas).

El uso de monodrogas simplifica el tratamiento y puede ayudar a reducir el riesgo de RAM. Al usar un solo fármaco, se puede controlar mejor la evolución de la resistencia y, si es necesario, cambiar de tratamiento de manera más específica. Los productos compuestos, salvo que se hayan llevado a cabo estudios específicos, presentan perfiles farmacoci-

néticos inciertos y se desconoce su estabilidad, potencia y seguridad⁴⁰. En el presente trabajo se identificó una disponibilidad muy limitada de pomos IMM que cumplan con las características de monodroga para el tratamiento de mastitis (seis marcas comerciales, que representaron el 11,7%), de las cuales tres correspondieron a AM clasificados como AMICMP (con ceftiofur y cequinoma). Esto evidencia una oferta reducida de productos que cumplen con los requisitos establecidos. En cuanto al período de secado, se registraron 20 marcas comerciales (45,45%) de productos monodroga, ninguna clasificada como AMICMP, por lo que estas cumplen con los requisitos para ser elegidas como primera opción. Según datos de la *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption* (ESVAC)¹², en países de la Unión Europea como Alemania y los Países Bajos, así como en Canadá¹⁷, también predominan los productos IMM monodroga para estas formulaciones.

La combinación de dos principios activos, uno clasificado como AMGI y otro como AMIC, fue la formulación más frecuente tanto entre los productos para el tratamiento de mastitis como entre los indicados para el período de secado. Los aminoglucósidos se encuentran clasificados como AMIC por la OMS²⁵ y, en nuestro trabajo, se encontraron siempre en combinación con otros AM como β -lactámicos, macrólidos o lincosamidas. Dado que los aminoglucósidos son considerados AM de amplio espectro, sería importante evaluar si resulta estrictamente necesario realizar combinaciones, sobre todo en los casos donde el microorganismo actuante

fue identificado mediante algún tipo de diagnóstico microbiológico, lo que permitiría seleccionar un AM de espectro más reducido. Las combinaciones de AM pueden poseer desventajas, como un mayor costo, mayor toxicidad, posible antagonismo y aumento de la RAM². Estas formulaciones deben demostrar su efecto sinérgico mediante evidencia científica²⁹. Para el caso de los tratamientos en humanos, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS presentadas en la guía AWaRe²⁴, la primera opción siempre consiste en el uso de una monodroga. Para el caso de medicina veterinaria, en algunos países del mundo, la disponibilidad de combinaciones de fármacos AM en pomos IMM ya se encuentra reducida^{12,17}.

Es crítico preservar la eficacia de los AM de los grupos AMICMP y AMIC, ya que su pérdida debido a la aparición de resistencia tendría un impacto significativo en la salud humana, en particular para las personas con infecciones potencialmente mortales^{25,29}. En conjunto, estos grupos de AM representaron un 43 y un 31,8% de los pomos disponibles para mastitis y secado, respectivamente, relevados en este estudio. Sería importante reservar su uso para casos especiales de RAM frente al resto de los pomos disponibles. Este enfoque de selección de AM basado en la clasificación de los productos no ha sido reportado en otros trabajos científicos, pero se fundamenta en las recomendaciones de entidades internacionales, como la OMS y la OMSA^{25,27}.

Los resultados de este trabajo evidencian una gran diversidad de formulaciones y concentraciones, una escasa disponibilidad de productos monodroga en formulaciones para el tratamiento de mastitis y una alta proporción de combinaciones que incluyen AM de importancia crítica para la salud humana. Estos hallazgos destacan la necesidad urgente de estandarizar las dosis en el país, priorizar el UAM de menor importancia médica y promover un uso más prudente y racional de estos fármacos, en línea con un enfoque de Una Salud. El cálculo de las DDDvetArg y DCDvetArg de las formulaciones relevadas brindará datos valiosos para futuros estudios sobre cuantificación de UAM.

Financiación

- PIP 11220200101110CO (convocatoria 2021-2023). «Identificación de factores de riesgo asociados a la emergencia y difusión de microorganismos resistentes a los AM en producción primaria de leche».
- Proyecto INTA 2023-PD-L06-I115. «Resistencia antimicrobiana y desarrollo de alternativas que minimicen el uso de antibióticos y antiparasitarios para una producción animal más sustentable».
- Proyecto INTA 2023-PD-L01-I118. «Innovaciones en los procesos de crianza, recría y vaca en transición de rodeos lecheros».

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses, incluyendo entre estos últimos las relaciones financieras, personales o de otro tipo con otras personas u organizaciones, que pudieran influir de manera inapropiada en el trabajo.

Bibliografía

1. Adebisi YA. Balancing the risks and benefits of antibiotic use in a globalized world: The ethics of antimicrobial resistance. *Global Health*. 2023;19:27, <http://dx.doi.org/10.1186/s12992-023-00930-z>.
2. Barriere SL. Monotherapy versus combination antimicrobial therapy: A review. *Pharmacotherapy*. 1991;11:375-1075, <http://dx.doi.org/10.1002/j.1875-9114.1991.tb02621.x>.
3. Calvino L, Chaves J, Pol M, Tirant L. Evolución del control de mastitis bovina en Argentina en los últimos 20 años. *Rev Methodo*. 2024;9:S08-18, [http://dx.doi.org/10.22529/me.2024.9S\(2\)03](http://dx.doi.org/10.22529/me.2024.9S(2)03).
4. CONACRA. Comisión Nacional de Control de Resistencia Antimicrobiana [consultado 12 Nov 2024] Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/epidemiologiaysituacion/conacra-funciones>
5. Crespi E, Pereyra AM, Puigdevall T, Rumi MV, Testorelli MF, Caggiano N, Gulone L, Mollerach M, Gentilini ER, Srednik ME. Antimicrobial resistance studies in staphylococci and streptococci isolated from cows with mastitis in Argentina. *J Vet Sci*. 2022;23:e12, <http://dx.doi.org/10.4142/jvs.21062>.
6. De Jong E, McCubbin K, Speksnijder D, Dufour S, Middleton JR, Ruegg PL, Lam TJGM, Kelton DF, McDougall S, Godden SM, Lago A, Rajala-Schultz PJ, Orsel K, de Vliegher S, Krömker V, Nobrega DB, Kastelic JP, Barkema HW. Invited review: Selective treatment of clinical mastitis in dairy cattle. *J Dairy Sci*. 2023;106:3761-78, <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2022-22826>.
7. De Souza MMS, Dubenczuk FC, Melo DA, Holmström TCN, Mendes MB, Reinoso EB, Coelho IS. Antimicrobial therapy approaches in the mastitis control driven by One Health insights. *Braz J Vet Med*. 2024;46:e002624, <http://dx.doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm002624>.
8. Doehring C, Sundrum A. The informative value of an overview on antibiotic consumption, treatment efficacy and cost of clinical mastitis at farm level. *Prev Vet Med*. 2019;165:63-70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.02.004>.
9. ESVAC. Principles on assignment of defined daily dose for animals (DDDvet) and defined course dose for animals (DCDvet). EMA. EMA/710019/2014 [consultado 28 Nov 2024] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/principles-assignment-defined-daily-dose-animals-dddvet-and-defined-course-dose-animals-dcdvet_en.pdf
10. ESVAC. Defined daily doses for animals (DDDvet) and defined course doses for animals (DCDvet). EMA. EMA/224954/2016 [consultado 26 Dic 2024] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/defined-daily-doses-animals-dddvet-and-defined-course-doses-animals-dcdvet-european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac_en.pdf
11. ESVAC. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (2009-2023) [consultado 30 Dic 2024] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory-overview/antimicrobial-resistance-veterinary-medicine/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-2009-2023>
12. ESVAC. European Medicines Agency [consultado 29 Nov 2024] Disponible en: <https://medicines.health.europa.eu/veterinary/>
13. González Pereyra V, Pol M, Pastorino F, Herrero A. Quantification of antimicrobial usage in dairy cows and preweaned calves in Argentina. *Prev Vet Med*. 2015;122:273-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.10.019>.
14. Kabera F, Roy JP, Affi M, Godden S, Stryhn H, Sanchez J, Dufour S. Blanket vs. selective dry cow treatment: A syste-

- matic review and meta-analysis. *Front Vet Sci.* 2021;8:688450, <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2021.688450>.
15. Kasabova S, Hartmann M, Werner N, Käsbohrer A, Kreienbrock L. Used daily dose vs. defined daily dose to measure antibiotic consumption at farm level. *Front Vet Sci.* 2019;6:116, <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2019.00116>.
16. Lago A, Godden S. Use of rapid culture systems to guide clinical mastitis treatment. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2018;34:389–412, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2018.06.001>.
17. Lardé H, Dufour S, Archambault M, Léger D, Loest D, Roy JP, Francoz D. Assignment of Canadian DDDs and DCDs for antimicrobial usage in cattle. *Front Vet Sci.* 2020;7:10, <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2020.00010>.
18. Lardé H, Dufour S, Archambault M, Massé J, Roy JP, Francoz D. Observational cohort study on antimicrobial use on Quebec dairy farms. *J Dairy Sci.* 2021;104:1864–80, <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2020-18848>.
19. McCubbin K, De Jong E, Lam T, Kelton D, Middleton J, McDougall S, Vlieghe S, Godden S, Rajala-Schultz P, Rowe S, Speksnijder D, Kastelic J, Barkema HW. Selective use of antimicrobials at drying-off. *J Dairy Sci.* 2022;105:7161–89, <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2021-21455>.
20. Molineri AI, Camussone C, Zbrun MV, Suárez Archilla G, Cristiani M, Neder V, Calvino L, Signorini M. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* in bovine mastitis: Meta-analysis. *Prev Vet Med.* 2021;188:105261, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105261>.
21. Nägele F, Pucken VB, Bodmer M, Schouwey S. Analysis of udder health in relation to antibiotic use in Swiss dairy farms. Doctoral thesis. Bern: Vetsuisse Faculty, University of Bern. 2019, <http://dx.doi.org/10.17236/sat00229>.
22. Neder V, Signorini M, Cuatrin A, Gianre V, Calvino L. Prevalencia de bacterias patógenas en leche de tanque de frío. *FAVE Secc Cienc Vet.* 2014;13, <http://dx.doi.org/10.14409/favecv.v13i1/2.4972>.
23. Nobrega DB, De Buck J, Naqvi SA, Liu G, Naushad S, Saini V, Barkema HW. Comparison of treatment records and inventory of empty drug containers to quantify antimicrobial usage in dairy herds. *J Dairy Sci.* 2017;100:9736–45, <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2017-13116>.
24. Organización Mundial de la Salud (OMS). Guía AwaRe para el uso de antibióticos. 2022 [consultado 29 Nov 2024] Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375875/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02-spa.pdf?sequence=1>.
25. Organización Mundial de la Salud (OMS). List of Medically Important Antimicrobials. 2024 [consultado 8 Nov 2024] Disponible en: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gcp/who-mia-list-2024-lv.pdf>.
26. Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA). Anexo: conversión el contenido de los ingredientes activos de antimicrobianos de los medicamentos veterinarios en kilogramos. 2022 [consultado 14 Nov 2024] Disponible en: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/08/3-sp-amuse-anexo-guidance-2022-final.pdf>.
27. Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA). Annual report on antimicrobial agents intended for use in animals. 2024, 8th report [consultado 14 Nov 2024] Disponible en: <https://www.woah.org/app/uploads/2024/05/woah-amu-report-2024-final.pdf>.
28. Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA). Resistencia a los antimicrobianos [consultado 14 Nov 2024] Disponible en: <https://www.woah.org/es/que-hacemos/iniciativas-mundiales/resistencia-a-los-antimicrobianos/>.
29. Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA). Normas, directrices y resoluciones sobre resistencia antimicrobiana. 2020 [consultado 14 Nov 2024] Disponible en: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/book-amr-esp-fnl-lr.pdf>.
30. Petersson-Wolfe CS, Leslie KE, Swartz TH. Clinical mastitis and dairy cow welfare. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2018;34:525–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvfa.2018.07.006>.
31. Pol M, Ruegg PL. Treatment practices and quantification of antimicrobial drug usage in conventional and organic dairy farms in Wisconsin Department of Dairy Science. University of Wisconsin. *J Dairy Sci.* 2007;90:249–61, [http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(07\)72626-7](http://dx.doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(07)72626-7).
32. Resolución SENASA 591/2015 [consultado 10 Sep 2024] Disponible en: http://www.senasa.gob.ar/sites/default/files/r_senasa_591-2015.pdf.
33. Ruegg PL. A 100-Year Review: Mastitis detection, management, and prevention. *J Dairy Sci.* 2017;100:10381–97, <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2017-13023>.
34. Saini V, McClure JT, Léger D, Dufour S, Sheldon AG, Scholl DT, Barkema HW. Antimicrobial use on Canadian dairy farms. *J Dairy Sci.* 2012;95:1209–21, <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2011-4527>.
35. Sharun K, Dhama K, Tiwari R, Gugjoo MB, Yatoo MI, Patel SK, Pathak M, Karthik K, Kumar Khurana S, Singh R, Puvvala B, Amarpal, Singh R, Pal Singh K, Chaicumpa W. Advances in therapeutic and management approaches of bovine mastitis: A comprehensive review. *Vet Q.* 2021;41:107–36, <http://dx.doi.org/10.1080/01652176.2021.1882713>.
36. SENASA. Vademécum de productos veterinarios [consultado 15 Sep 2024] Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/senasa/vademecum-de-productos-veterinarios>.
37. Tomazi T, Dos Santos MV. Antimicrobial use for treatment of clinical mastitis in dairy herds from Brazil and its association with herd-level descriptor. *Prev Vet Med.* 2020;176:104937, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.104937>.
38. Vademécum veterinario Sani [consultado 29 Sep 2024] Disponible en: <https://www.sani.com.ar/>.
39. Warder LMC, Heider LC, Léger DF, Rizzo D, McClure JT, de Jong E, McCubbin KD, Uyama T, Fonseca M, Jaramillo AS, Kelton DF, Renaud D, Barkema HW, Dufour S, Roy J-P, Sánchez J. Antimicrobial use on Canadian farms using garbage can audits. *Front Vet Sci.* 2023;10:1185628, <http://dx.doi.org/10.3389/fvets.2023.1185628>.
40. Weese JS, Giguère S, Guardabassi L, Morley PS, Papich M, Ricciuto DR, Sykes JE. ACVIM Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial Resistance. *J Vet Intern Med.* 2015;29:487–741, <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.12562>.