

## **Tendencias de resistencia a los antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* aislados de infecciones intramamarias bovinas desde 1990 hasta la actualidad en Argentina**

Molineri Ana Inés<sup>1,2</sup>, Neder, Verónica<sup>1</sup>, Calvino Luis Fernando<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Estación Experimental Agropecuaria Rafaela, INTA. Argentina. <sup>2</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas. <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral. [calvino.luis@inta.gob.ar](mailto:calvino.luis@inta.gob.ar)

*Staphylococcus aureus* es uno de los patógenos mayores de mastitis más prevalentes en rodeos lecheros en todo el mundo (Zecconi *et al.*, 2006; Persson *et al.*, 2011; Dieser *et al.*, 2014). La terapia antimicrobiana es una de las bases de los programas de control de mastitis por *S. aureus*, tanto para casos subclínicos durante el secado como para casos clínicos durante la lactancia (Zecconi *et al.*, 2006). Sin embargo, las tasas de curación después del tratamiento con antibióticos son variables, ya que varios factores asociados con el hospedador, el patógeno y el régimen de tratamiento afectan la probabilidad de curación de la infección intramamaria (IIM) por *S. aureus* (Barkema *et al.*, 2006; Bradley & Green, 2009). Entre los factores del patógeno, la resistencia a los antibióticos es una razón obvia para el fracaso del tratamiento, aunque la selección de antibióticos basada en pruebas de sensibilidad *in vitro* no asegura el éxito terapéutico (Constable & Morin, 2003; Hoe & Ruegg, 2005; Apparao *et al.*, 2009). A pesar de este inconveniente, la mayoría de los autores están de acuerdo en que las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos deben preceder al tratamiento con antibióticos, principalmente en caso de mastitis subclínica (Haveri *et al.*, 2005; Barkema *et al.*, 2006). Además, las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos son importantes para controlar la propagación de cepas resistentes entre las poblaciones de bacterias. Tanto la determinación de la concentración inhibitoria mínima (MIC) como la prueba de difusión en disco (DD), que es el método más utilizado en los laboratorios veterinarios de rutina debido a su simplicidad y bajo costo (Rubin, 2013), han sido empleados en investigaciones sobre resistencia antimicrobiana en el mundo (Erskine *et al.*, 2002; Tenhagen *et al.*, 2006; Petrovski *et al.*, 2011).

El objetivo de este estudio fue revisar la información publicada en Argentina sobre la susceptibilidad antimicrobiana de *S. aureus* aislada de IIM bovinas. La búsqueda incluyó las palabras "mastitis", "bovina", "*Staphylococcus aureus*", "*Staphylococcus* coagulasa-positivos", "antimicrobiano" "susceptibilidad" y "resistencia". Dado que publicaciones previas indican que la mayoría de los estafilococos coagulasa

positivos aislados de leche bovina son *S. aureus* (Capurro *et al.*, 1999), se consideraron tanto estudios que caracterizaron los aislamientos como *S. aureus* o estafilococos coagulasa positivos. Los criterios de inclusión fueron: estudios realizados en Argentina que evaluaron la susceptibilidad antimicrobiana de *S. aureus* aislados de un cuarto mamario y muestras compuestas de vacas con mastitis clínica y subclínica, mediante la determinación de la CIM o por la prueba de DD y publicada en revistas revisadas por pares. Se realizó una búsqueda en Scopus, PubMed y Google Académico, sin restricción de idioma y publicado entre los años 1990 y 2018. Se incluyeron 9 publicaciones científicas que reportaban susceptibilidad antibiótica de *S. aureus* en Argentina (Tabla 1). Sólo aquellos antibióticos incluidos en al menos 3 estudios se muestran en la tabla.

Tabla 1. Resistencia antimicrobiana de *S. aureus* aislados de mastitis bovina en Argentina

Antibiótico	% resistencia								
Penicilina	14,81	77,5	55,89	40,3	47,6	48,4	14,3	28,12	33,85
Oxacilina	-	-	2,94	0	0	0	-	0	0
Eritromicina	-	-	5,6	11,6	2	2,1	22,2	3,12	7,69
Pirlimicina	-	-	14,71	7,7	4	-	-	-	-
n	33	79	34	206	101	95	63	96	65
Referencia	1	2	3	4	5	6	7	8	9

(1) Calvino *et al.* (1991a), (2) Calvino *et al.* (1991b), (3) Micheo *et al.* (2001), (4) Gentilini *et al.* (2000), (5) Calvino *et al.* (2002), (6) Russi *et al.* (2008), (7) Pellegrino *et al.* (2011), (8) Neder *et al.* (2016), (9) Srednik *et al.* (2016)

## DISCUSIÓN

Existe una creciente preocupación por el uso excesivo e indebido de productos antimicrobianos para tratar y prevenir enfermedades infecciosas en el ganado bovino, debido a su contribución a la aparición y propagación de organismos resistentes a estas drogas. Estos organismos representan una gran amenaza para la salud humana y animal, y para el ecosistema mundial (OIE, 2016). La mastitis bovina es la razón más frecuente para el uso de antibióticos en ganado lechero lactante y no lactante (Oliver and Murinda, 2012, González Pereyra *et al.*, 2015). No existen estudios en Argentina, mientras que en otros países hay limitadas investigaciones que han comparado los patrones de resistencia antes y después del uso de antibióticos a lo largo de los años, utilizando procedimientos consistentes para evaluar la aparición de resistencia debido al uso de antibióticos (Oliver and Murinda, 2012). Sin embargo, muchos estudios han descrito la ocurrencia de *S. aureus* resistentes a los antibióticos a lo largo del tiempo (Aarestrup and Jensen, 1998; Erskine *et al.*, 2004). Los antibióticos mayormente evaluados en Argentina fueron los betalactámicos, los macrólidos y las lincosamidas. La penicilina es considerada el antibiótico de primera elección para tratar las mastitis bovinas (Pyyrälä, 2009). La resistencia encontrada a la penicilina varía entre los estudios, mostrando los mayores porcentajes de resistencia en las primeras dos

décadas (1990-2000) y menores porcentajes en los estudios realizados en la corriente década. Sólo un estudio, publicado en el 2001, encontró *Staphylococcus* coagulasa-positivos resistentes a la oxacilina, indicando que podría ser sólo un hallazgo aislado. Sin embargo, como se han hallado *S. aureus* meticilina-resistentes en varios muchos países (Nam *et al.*, 2011; Huber *et al.*, 2010), es necesario mantenerse alertas ante la posible aparición de este tipo de resistencia, a fin de detectarla rápidamente. Los antibióticos del grupo de los macrólidos y lincosamidas son usados de manera frecuente en la Argentina en el tratamiento de mastitis bovina (González Pereyra *et al.*, 2015). La eritromicina es el macrólido más evaluado como representante de su grupo, empleando criterios de interpretación aprobados para cepas aisladas de seres humanos (CLSI, 2008). La resistencia encontrada a eritromicina fue baja en casi todos los estudios. Sólo en un estudio de la última década excedió el 20%, lo cual es más alto que lo reportado tanto en Argentina como en otros países (Erskine *et al.*, 2004). La pirlimicina se encontraba comercialmente disponible en la Argentina durante los 90 y ha sido recientemente re-introducida en el mercado veterinario. La susceptibilidad a este antibiótico fue reportada en estudios publicados al comienzo de la década del 2000, empleando criterios de interpretación veterinarios (CLSI, 2013). Los resultados mostraron resistencia variable según el estudio y porcentajes de resistencia comparables con reportes previos de otros países (Erskine *et al.*, 2004).

En conclusión, aunque la información es limitada, no existe una emergencia o progresión aparente de la resistencia de *S. aureus* a los antibióticos más utilizados para tratar la mastitis bovina en Argentina. Este hallazgo está de acuerdo con informes anteriores que han incluido estudios realizados en diferentes países (Erskine *et al.*, 2004; Oliver and Murinda, 2012). Sin embargo, existe la necesidad de ampliar estos estudios a otros patógenos de mastitis bovina, utilizando un enfoque armonizado que permita medir las tendencias de resistencia a lo largo del tiempo (OIE, 2016). Esta información, junto con un mayor conocimiento sobre el uso de antibióticos en establecimientos lecheros en Argentina (González Pereyra *et al.*, 2015), permitirá evaluar y proponer acciones para un uso más responsable y prudente de los antibióticos en nuestras granjas lecheras.

#### Referencias

- Apparao MD, Ruegg PL, Lago A, Godden S, Bey R & Leslie K 2009. Relationship between in vitro susceptibility test results and treatment outcomes for gram-positive mastitis pathogens following treatment with cephapirin sodium. *Journal of Dairy Science* 92 2589–2597
- Barkema HW, Schukken YH & Zadoks RN 2006. Invited Review: The Role of Cow, Pathogen, and Treatment Regimen in the Therapeutic Success of Bovine *Staphylococcus aureus* Mastitis. *Journal of Dairy Science* 89 1877–1895
- Bradley AJ & Green MJ 2009. Factors affecting cure when treating bovine clinical mastitis with cephalosporin-based intramammary preparations. *Journal of Dairy Science* 92 1941–1953
- Calvinho L.F., Vitulich C.A., Zurbriggen M.A., de Canavesio V., Tarabla H.D. 1991a. Prevalence of udder pathogens in dairy herds from the Santa Fe dairy area (In Spanish). *Therios* 18 (88):188-196.
- Calvinho L.F., Delgado A.R., Vitulich C.A., Occhi H.L., de Canavesio V., Zurbriggen M.A., Tarabla H.D. 1991b. In vitro susceptibility to antimicrobials of udder pathogens isolated from clínicas mastitis from dairy herds of Santa Fe dairy area. (In Spanish) *Veterinaria Argentina* VIII (80):677-680.
- Calvinho L.F., Toselli F.G., Weinmann W.R., Canavesio V.R., Neder V.E., Iguisquiza I.A. 2002. Antimicrobial susceptibility of coagulase-positive *Staphylococcus* isolated from bovine mastitis in the Central dairy area of Argentina. (In Spanish). *Revista Argentina de Microbiología* 34:171-175.
- Capurro, A., Concha C, Nilsson L, Östenson K (1999) Identification of coagulasepositive staphylococci isolated from bovine milk. *Act. Vet. Scand.* 40:315-321.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA. 2013; Vol. 28, No. 8. 4th ed. Approved standard, VET01-A4.

Constable PD & Morin DE 2003. Treatment of clinical mastitis. Using antimicrobial susceptibility profiles for treatment decisions. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 19 139-55

Dieser SA, Vissio C, Lasagno MC, Bogni CI, Larriestra AJ & Odierno LM 2014. Prevalence of pathogens causing subclinical mastitis in Argentinean dairy herds. *Pakistan Veterinary Journal* 34 124–126

Erskine, R.J, Walker RD, Bolin CA, Barlett PC & White DG 2002. Trends in antibacterial susceptibility of mastitis pathogens during a seven-year period. *Journal of Dairy Science* 85 1111-1118

Erskine, R., J. Cullor, M. Schaellibaum, B. Yancey, A. Zeconi. 2004. Bovine mastitis pathogens and trends in resistance to antibacterial drugs. National Mastitis Council Research Committee Report. In: NMC Annual Meeting Proceedings. Pg. 400-414.

Gentilini E., Denamiel G., Llorente P., Godaly S., Rebuelto M., DeGregorio O. 2000. Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus aureus* Isolated from Bovine Mastitis in Argentina. *J Dairy Sci* 83:1224–1227

González Pereyra, V., M. Pol, F. Pastorino, A. Herrero. 2015. Quantification of antimicrobial usage in dairy cows and preweaned calves in Argentina. *Prev. Vet. Med.* 122:273-279.

Haveri M, Suominen S, Rantala L, Honkanen-Buzalski T & Pyörälä S 2005. Comparison of phenotypic and genotypic detection of penicillin G resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine intramammary infections. *Veterinary Microbiology* 106 97–102

Huber, H. S Koller, N. Giezendanner, R. Stephan, C Zweifel. 2010. Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in humans in contact with farm animals, in livestock, and in food of animal origin, Switzerland, 2009. *Euro Surveill.* 2010;15(16):1-4.

Hoe FG & Ruegg PL 2005. Relationship between antimicrobial susceptibility of clinical mastitis pathogens and treatment outcome in cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227 1461–1468

Micheo C., Amand de Mendieta V., Soriano C., Tabera A., Stefano A., Casasnovas G., Purrán P., Corradeti A., Carabajal S. 2001. *Veterinaria Argentina* 18:588-597.

Nam, H-M., A.L. Lee, S-C. Jung, M-N. Kim, G-C. Jang, S-H. Wee, S-K. Lim. 2011. Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus aureus* and Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Bovine Mastitis in Korea. *Foodborne Path. Dis.* 8:231-238.

Neder V.E., Araujo L., Gianre V.R., Calvinho L.F. 2016. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in dairy farms from the central dairy area of Argentina (In Spanish). *REDVET Rev. Electrón. vet.* <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> Vol. 17 N° 9 - <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n090916.html>

Office International des Épizooties. 2016. The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials. [www.oie.int/antimicrobial-resistance](http://www.oie.int/antimicrobial-resistance).

Oliver, S.P., S.E. Murinda. 2012. Antimicrobial resistance of mastitis pathogens. *Vet. Clin. Food Anim.* 28:165-185.

Pellegrino M.S., Frola I.D., Odierno L.M., Bogni C.I. 2011. *REDVET Rev. electrón. vet.* <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet> Volumen 12 N° 7 - <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070711.html>

Persson Y, Nyman A & Grönlund-Andersson U 2011. Etiology and antimicrobial susceptibility of udder pathogens from cases of subclinical mastitis in dairy cows in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica* 53 36 – 43

Petrovski KR, Laven RA & Lopez-Villalobos N 2011. A descriptive analysis of the antimicrobial susceptibility of mastitis-causing bacteria isolated from samples submitted to commercial diagnostic laboratories in New Zealand (2003–2006). *New Zealand Veterinary Journal* 59 59–66

Pyörälä, S. Treatment of mastitis during lactation. *Ir. Vet. J.* 2009; 62 (Suppl. 4):S40-S44.

Rubin, J.E. (2013). Antimicrobial susceptibility testing methods and interpretation of results. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Fifth Edition. Edited by Steve Guiguère, John F. Prescott and Patricia M. Dowling. John Wiley and Sons, Inc. Ames, Iowa.

Russi N.B., Bantar C., Calvinho L.F. 2008. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* causing bovine mastitis in Argentine dairy herds. *Revista Argentina de Microbiología* 40:116-119.

Srednik, M.E., S. Abate, E.R. Gentilini. 2016. Antibiotic susceptibility of staphylococci isolated from milk samples obtained from bovine mastitis (In Spanish). In Vet. 18:39-44.

Tenhagen BA, Köster G, Wallmann J & Heuwieser W 2006 Prevalence of mastitis pathogens and their resistance against antimicrobial agents in dairy cows in Brandenburg, Germany. Journal of Dairy Science 89 2542–2551

Zecconi A, Calvino L & Fox L 2006. Staphylococcus aureus intramammary infections. Bulletin of the International Dairy Federation. 408/2006. Pp 39. FIL-IDF. ISSN 0250-5118