

49
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria
y Zootecnia



ESTUDIO RECAPITULATIVO DE LA TERAPIA DE MASTITIS CAPRINA

T E S I S

Que para obtener el título de:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P r e s e n t a :

María Magdalena Escamilla Guerrero

Asesores: M.V.Z. Hedberto Ruiz Skewes
M.V.Z. María de la Luz Charles Noriega

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1989



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION	3
DESARROLLO	9
LITERATURA CITADA	22

RESUMEN

ESCAMILLA GUERRERO MARIA MAGDALENA. Estudio recapitulativo de la terapia de mastitis caprina (Bajo la dirección de: Hedberto Ruiz Skewes y María de la Luz Charles Noriega).

La finalidad del presente trabajo fue la de presentar en forma sintetizada la información existente sobre la terapia de la mastitis caprina. Se recopiló la información existente sobre el tema en: libros y revistas periódicas entre los años comprendidos entre 1950 a 1985. Se encontró que la mayoría de las investigaciones sobre el tratamiento de la mastitis se han realizado en ganado bovino y pocas en caprinos. Las drogas más efectivas en el tratamiento de mastitis por coliformes son la gentamicina, polimixina B y cloranfenicol, siendo las sulfonamidas y trimetropin drogas de segunda elección. Los antibióticos macrólidos muestran ventajas sobre otras drogas para el tratamiento de mastitis aguda causada por bacterias Gram positivas. La polimixina B y los macrólidos son de espectro reducido y solamente deben usarse cuando exista un diagnóstico exacto. Entre las drogas que pueden combinarse se encuentran el penetamato y un aminoglucósido o un macrólido y tetraciclina, para esta última combinación se puede esperar un cierto antagonismo. El uso de combinaciones de drogas, independientemente de lo lógico que parezca desde el punto de

vista farmacocinético no debe considerarse como alternativa a un diagnóstico exacto o pruebas de sensibilidad.

I. Introducción

En México la población caprina en 1986 fue de 10 millones de animales con una producción láctea de aproximadamente 315 mil toneladas métricas (23). Esa producción podría ser mayor si se controlaran algunas de las enfermedades que afectan a esos animales, tales como la mastitis. Esta enfermedad es producida principalmente por las bacterias estafilococos y estreptococos y en menor proporción por otros microorganismos, tales como Pasteurella sp., Corynebacterium sp. o coliformes (10,13,31,34,38,45,53,61,67,73,86).

La enfermedad ocasiona considerables pérdidas económicas a la industria lechera debido principalmente a que produce: una menor producción láctea, desecho prematuro de los animales aunado a un mayor número de reemplazos, costos de servicios médicos veterinarios, tratamientos, mano de obra y alteración de la leche para usos industriales (24,26,39).

Las cabras que paren por primera vez se encuentran casi siempre libres de infecciones, pero a partir de ese momento la ubre se expone a patógenos que se encuentran en el ambiente o son transmitidos por las manos o equipo de ordeño mecánico (15,16).

Los estafilococos y estreptococos usualmente se transmiten de cabra a cabra a través del equipo de ordeño o manos de los ordeñadores. La mayoría de otros patógenos provienen de fuentes ambientales, las pseudomonas probablemente provienen de agua

contaminada o de equipo de ordeño sucio y los coliformes de las camas (8,10,39,76).

El curso de la infección varía mucho, algunas de ellas nunca son detectadas y desaparecen espontáneamente, otras persisten toda la vida del animal. La mayoría de infecciones causan mastitis clínicas, horas, días o meses después de la infección inicial, con inflamación obvia de la mitad de la glándula afectada y cambios en la apariencia de la leche. Sin embargo, solo una pequeña proporción de los animales muestran signos clínicos de mastitis (8).

Las cabras con mastitis clínica son la que generalmente preocupan al dueño del hato, debido a que requieren tratamiento y afectan la rutina de ordeño. En tales casos la pérdida de leche es obvia y en ocasiones el animal muere. Sin embargo, las mastitis subclínicas son más comunes y causan mayores pérdidas de producción láctea que las mastitis clínicas. Por tanto, un control efectivo de la mastitis requiere una reducción de la infección subclínica.

Para prevenir las infecciones se ha intentado cruzar animales resistentes, erradicar algunos patógenos comunes, inmunizar a los animales con bacterinas, reducir su exposición a patógenos o evitar prácticas que aumenten la susceptibilidad de los animales (Ejemplo, traumatismos) a las infecciones o la penetración de patógenos a través del conducto del pezón.

Se ha comprobado que una cama limpia y seca, pezones libres de lesiones y un ordeño adecuado son útiles para reducir la enfermedad (55). Las máquinas de ordeño mecánico requieren revisiones diarias de los niveles de vacío, pulsaciones efectivas y escape de aire y un mantenimiento regular. Sin embargo, las nuevas infecciones suceden a pesar de tener a los animales con buenas condiciones de manejo.

La razón por la cual la higiene controla las infecciones de la ubre es porque la mayoría de ellas son causadas por patógenos diseminados de animal a animal por las manos, toallas o equipo durante el ordeño. Una higiene adecuada puede reducir la diseminación de patógenos de cabra a cabra. La desinfección de los pezones inmediatamente después del ordeño impide la diseminación de patógenos. Los desinfectantes reducen la contaminación de la piel e impiden las infecciones en el orificio del pezón reduciendo la exposición a patógenos entre ordeños y durante el ordeño (16,19,24,68,76).

Aún cuando las técnicas adecuadas de higiene pueden disminuir las nuevas infecciones en muchos de estos animales persisten las mismas. Un buen sistema de control de la enfermedad debe mantener niveles bajos de infección, ser fácil de usar por los ordeñadores en una gran variedad de circunstancias y los beneficios deben exceder a los costos. Muchas de las infecciones se eliminan tratando con antibióticos a los animales con mastitis clínica;

sin embargo, solo un tercio de las infecciones presentes causan mastitis clínica, los dos tercios restantes permanecen subclínicas (12,16,63).

La terapia de las infecciones subclínicas es por ahora la única forma de aumentar la eliminación de la infección, esto se realiza administrando el antibiótico en el momento del secado. Las tasas de curación de las cabras infectadas tratadas durante el secado son más altas que durante el ordeño, además el tratamiento en ese momento impide la presentación de nuevas infecciones durante ese periodo.

Ni la higiene ni el uso de antibióticos son totalmente efectivos para eliminar la infección, pero aplicados juntos son complementarios. La combinación de esos métodos provee una rutina simple para reducir las infecciones mamarias (4,12,15,16,19,29,30,40,41,42,46,49,57,62,66,77,85,88,89).

La introducción de penicilina benzatinica para el tratamiento de infecciones con gram positivos fue seguida por el desarrollo de otros productos quimioterapéuticos que en algunos casos son utilizados en combinación con otras drogas. A pesar del uso de esas drogas, el tratamiento antibacteriano de la mastitis ha sido menos efectivo de lo deseable, esto probablemente es debido a que la glándula mamaria es un órgano único desde un punto de vista fisiológico, bioquímico y anatómico. La glándula está constituida de lóbulos irregulares con conductos excretores que terminan en

la cisterna de la glándula. Los alveolos están provistos de una membrana basal y una capa de células mioepiteliales. Esta membrana biológica separa el líquido extracelular de la secreción. El agua y los compuestos disueltos en el líquido extracelular deben pasar a través de la membrana en la cual se lleva a cabo la síntesis láctea. La leche es una suspensión de gotas de grasa en fase acuosa en la cual se encuentran lactosa, sales inorgánicas y proteínas, principalmente caseína. Las drogas se pueden distribuir en las fases acuosas y líquidas o conjugarse a las proteínas de la leche o de la glándula (59,69,82,85).

El principal objetivo de la quimioterapia antimicrobiana es ayudar en la erradicación de microorganismos invasores, liberando las cantidades óptimas de droga activa en el sitio de invasión. La eficacia clínica de un antibiótico en muchos casos es difícil de determinar ya que existen grandes variaciones en la respuesta dependiendo del microorganismo causal. Debido a esto es necesario conocer la farmacocinética de las drogas usadas en el tratamiento de las mastitis o sea su absorción, distribución, metabolismo y excreción de las mismas (24,43,68).

El uso de drogas antimicrobianas en la mastitis está indicada :

- (1) Para el tratamiento individual de mastitis sobreaguda y aguda y mastitis subaguda recurrente.
- (2) Para tratar a animales cuando la producción láctea se ha deteriorado a tal punto que es inaceptable para su procesamiento

industrial.

(3) Como parte integral de un programa de control de mastitis .

El uso efectivo de drogas antimicrobianas en el tratamiento de la mastitis infecciosa tiene los mismos principios básicos que se aplican a otras infecciones bacterianas:

(1) Selección de un agente antimicrobiano efectivo

(2) Obtención y mantenimiento de concentraciones terapéuticas en el sitio de infección.

(3) Minimización de efectos locales o sistémicos.

(4) Administración de una terapia de sostén o antimicrobiana (66).

La finalidad del presente trabajo fue la de recopilar información relacionada con el uso y la cinética de los antibióticos en el tratamiento de la mastitis caprina de revistas periódicas entre los años comprendidos de 1950 a 1985. No se encontraron información con el tema de 1982 a 1985.

II. Desarrollo.

A. Etiología de la mastitis caprina.

La mastitis caprina es causada principalmente por agentes infecciosos, entre los cuales se encuentran: estreptococos, estafilococos hemolíticos y no hemolíticos, Corynebacterium sp. y Mycoplasma sp. (39,84). Las infecciones usualmente son a través del conducto del pezón y por lo tanto relacionados a un ordeño o higiene inadecuados.

1. Estafilococos.

El Staphylococcus aureus es el patógeno más importante en la mayoría de los hatos. Los estafilococos no hemolíticos causan una irritación severa de la ubre manifestada por un incremento de las células somáticas y una reducción de la producción láctea pero usualmente no causan una mastitis clínica (10,73,81,86).

2. Estreptococos

Se han aislado muchas especies diferentes de estreptococos de las glándulas mamarias de las cabras, estas incluyen: Streptococcus agalactiae, Streptococcus uberis, Streptococcus dysgalactiae y Streptococcus zooepidemicus. El último de estos causa mastitis crónica con atrofia, induración y formación de abscesos (13,72,81).

3. Pseudomonas.

Las Pseudomonas sp. se han encontrado como causales de una mastitis purulenta aguda que en ocasiones puede progresar a

gangrena y producir la muerte del animal e infecciones subclínicas (81).

4. Pasteurellas

La Pasteurella hemolytica (P.mastitis) causa una mastitis clínica con una notable hinchazón de la glándula y de los ganglios linfáticos retromamarios (5,24,81). Las secreciones son acuosas, de color amarillo grisáceo y con cuentas celulares mayores de 2 millones/ml. El microorganismo es un residente normal en las vías respiratorias superiores y puede ser adquirido por los cabritos durante su amamantamiento (81).

5. Corynebacterium

El Corynebacterium pyogenes produce una reacción inflamatoria progresiva severa con hinchazón de la glándula y una secreción con coágulos y pus. La hinchazón y producción de exudado alcanza su máximo a los 6 días y se reduce considerablemente a las dos semanas; sin embargo, esto es seguido por proliferación de tejido fibroso, formación de abscesos y necrosis. En las glándulas lactantes la reacción es moderada y caracterizada por una hinchazón ligera y una secreción acuosa amarillenta con coágulos. La reacción disminuye después del quinto día pero causa algo de induración (38).

En los hatos en que las cabras sufren de abscesos producidos por Corynebacterium pseudotuberculosis (C.ovis) el microorganismo invade la glándula mamaria y causa una secreción caseosa verdosa

en el tejido glandular o en los ganglios linfáticos supramamarios (81).

6. Enterobacterias

Las bacterias Proteus sp., Escherichia coli y Klebsiella sp. se han aislado de cabras con mastitis; sin embargo, estos microorganismo no causan problemas frecuentes (10,81).

7. Mycobacterium.

La tuberculosis de la glándula mamaria en ocasiones sucede durante las infecciones generalizadas. La enfermedad inicialmente se manifiesta como edema de la ubre seguido de crecimientos firmes y regulares e indoloros en el tejido glandular. Inicialmente la leche es normal y contener muchos microorganismos, posteriormente la secreción se vuelve acuosa, con grumos y finalmente espesa y purulenta (81).

8. Brucella

La Brucella melitensis (o menos frecuentemente Brucella abortus) es factible que sea eliminada por la leche sin causar mastitis.

9. Coxiella.

El microorganismo causante de fiebre Q (Coxiella burnetii) tiene importancia en la salud pública debido a que es excretado en la leche de cabras clínicamente sanas (81).

10. Mycoplasmas

La mastitis por Mycoplasmas sp. es una condición seria en algunas partes del mundo (65,81). El Mycoplasma capriculum es la

principal causa de mastitis agaláctica (65,81). La mastitis causada por este microorganismo se disemina rápidamente en el hato y ocasionalmente se acompaña con artritis, conjuntivitis y aborto. El primer caso usualmente sucede en una hembra adulta poco después del parto. Algunas veces se presenta al introducir nuevos animales al hato. La hembra continua comiendo y no presenta fiebre; sin embargo, la producción láctea es casi nula. Otra especie que causa mastitis es el Mycoplasma agalactiae y otras especies no clasificadas (81).

B. Terapia de la mastitis.

El tratamiento de la mastitis caprina, como cualquiera enfermedad de origen infeccioso dependerá del aislamiento del agente causal y de la determinación de la sensibilidad a los antibióticos (7). Sin embargo, en la práctica, el tratamiento de infecciones que ponen en peligro la vida del animal deben iniciarse tan pronto como sea detectada la condición clínica, aún antes de que se identifique el agente causal o se determine su sensibilidad a los antibióticos. Este tipo de mastitis severas es causada más frecuentemente por bacterias tales como: E. coli, Enterobacter aerogenes, Staphylococcus aureus y Klebsiella sp. La selección del antimicrobiano debe hacerse basándose en la experiencia clínica con el hato en particular o en el área (87).

1. Terapia local o sistémica.

El tratamiento intramamario es el método más común para tratar la mastitis caprina (35,37).

El tratamiento intramamario de la mastitis estafilocócica produce ocasionalmente una cura clínica, pero la desaparición del microorganismo en cultivos bacterianos es lenta (54,56). Esta falla en la terapia podría ser debida a una distribución desigual de la droga en el parénquima de la glándula y a la compresión o bloqueo de los conductos lácteos por productos inflamatorios (52). Los estafilococos invaden los tejidos y las drogas presentes en la cisterna de la glándula no siempre llegan a estar

en contacto con esos organismos. Por tanto, las fallas en la eliminación de las bacterias sucede aún cuando los organismos sean sensibles al antibiótico utilizado (1). Para resolver éstos problemas se ha recomendado la terapia sistémica y ocasionalmente es la única ruta posible de administración (28,59).

En éste tipo de terapia la droga debe pasar de la sangre al foco de infección, esto puede determinarse midiendo la concentración de la droga en la leche (2,3,44,59,64,83). El paso de la droga de la sangre a la leche se debe a las propiedades de la molécula (Solubilidad, grado de ionización y sus propiedades de conjugación protéica en el plasma y leche) (71,89).

a. Terapia intramamaria.

La mastitis aguda raras veces es tratada unicamente por vía intramamaria (18). En tales casos la inyección intramamaria unicamente se usa como una medida adicional de seguridad (17).

En la práctica el tratamiento intramamario de la mastitis se hace con una combinación de productos (74,75).

La neomicina se ha usado como ingrediente en la combinación de drogas debido a su amplio espectro antibacteriano. La eritromicina, polimixina B y penicilina G se han usado combinadas debido a la actividad de la eritromicina contra Staphylococcus aureus, al efecto sinérgico y antifungal de la polimixina B y porque la polimixina B, penicilina G y bacitracina aumentan la actividad de la neomicina (47,79).

En la práctica la combinación de antibióticos anteriormente citada no se ha encontrado mejor que la penicilina G sola, tales combinaciones múltiples tienen un valor dudoso en el control de la mastitis (20,21,22,25,58,78). Además de ser un tratamiento más costoso y que repercute en la economía del productor.

Hasta hace poco solamente se podía lograr actividad contra estafilococos productores de beta lactamasa usando una combinación de antibióticos. Sin embargo, en la actualidad las cefalosporinas muestran actividad contra patógenos Gram negativos y estafilococos productores de beta lactamasa (9).

En la mastitis clínica recurrente o subaguda el tratamiento debe hacerse basándose en estudios bacteriológicos de sensibilidad a los antibióticos y a las propiedades farmacocinéticas de las drogas.

Cualquiera que sea la droga seleccionada, el tratamiento debe hacerse por lo menos 4 veces a intervalos de 12 horas con drogas absorbibles y al menos 3 veces con un intervalo de 24 horas con drogas que son poco absorbidas (9).

Algunas drogas es mejor administradas por vía parenteral e intramamaria ya que esto ocasiona una mayor tasa de curación.

La clave para un tratamiento exitoso de una mastitis aguda es la detección temprana de la enfermedad y la combinación sistémica e intramamaria de drogas que posean la menor concentración mínima inhibitoria y la mejor penetración y distribución en la ubre.

Cuando no se conoce con exactitud el agente causal se deben usar antibióticos de amplio espectro; sin embargo, el número de éstos es reducido. Para mastitis aguda por coliformes se prefiere el uso de cloranfenicol intravenoso, la combinación de sulfonamida y trimetropin o la polimixina B y gentamicina (60,70,79).

Para el tratamiento de mastitis agudas debidas a microorganismos Gram positivos se recomienda el uso de una combinación parenteral e intramamaria de antibióticos macrólidos o cefalosporinas.

C. Cinética de los antibióticos.

En ella se estudia la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los antibióticos.

La absorción es el paso del fármaco a través de una membrana celular mediante: transporte activo, difusión facilitada, filtración o difusión por gradiente de concentración. El paso de las drogas a través de la barrera sangre-leche se lleva a cabo por difusión. Esta barrera solo es penetrada con facilidad por drogas no ionizadas, no protéicas y solubles en lípidos.

El grado de transferencia de la droga de sangre a leche es directamente proporcional al gradiente de concentración de la droga, absorción protéica, ionización y solubilidad en lípidos.

El gradiente de ionización depende de la constante de disociación de la droga y del pH del medio circundante. Un pequeño cambio en el pH afecta el cambio de disociación de muchas drogas (14,32).

En la mastitis, las drogas que son bases orgánicas débiles y lipofílicas después de su administración parenteral tienden a acumularse en la leche en forma ionizada, alcanzando frecuentemente concentraciones más altas que en la sangre. Sin embargo, los ácidos orgánicos llegan a la leche con dificultad y se encuentran en menor cantidad que en la sangre (27,32).

Un antibiótico óptimo para la terapia de la mastitis debe tener :

- (1) Una concentración inhibitoria mínima (CIM) con la mayoría de los patógenos de la ubre.

(2) Biodisponibilidad intramuscular alta.

(3) Bajo grado de conjugación protéica.

(4) Ser una base débil o no ionizada en la sangre.

(5) Alta solubilidad en lípidos que le permita difundirse a través de la barrera sangre-leche.

(6) Vida media prolongada en la sangre (11).

No existe ninguna droga antibacteriana que llene todos esos requerimientos; sin embargo, el conocimiento de sus actividades antibacterianas, de su espectro de actividad, y propiedades farmacocinéticas de las drogas existentes permitirá la selección de aquellas más útiles en el tratamiento de una mastitis.

La duración de la concentración de antibióticos efectivos en la ubre depende de las propiedades fisicoquímicas de la droga, la dosis, la biodisponibilidad de la formulación inyectada y la sensibilidad del patógeno (51). A continuación se mencionan las características farmacocinéticas de algunas drogas usadas en el tratamiento de la mastitis caprina.

1. Ampicilina Sódica.

La droga inyectada intramuscularmente produce concentraciones efectivas contra coliformes sensibles por tres horas pero solo por una hora para aquellos moderadamente sensibles (9).

2. Ampicilina trihidratada.

La ampicilina trihidratada extiende las concentraciones efectivas a seis horas, pero debido a que las concentraciones plasmáticas

son menores, estas no alcanzan la concentración mínima inhibitoria para los aislados moderadamente sensibles (9).

3. Dihidroestreptomicina.

El duplicar la dosis de dihidroestreptomicina de 10 a 20 mg/kg extiende las concentraciones de 8 a 12 horas, pero solo es efectiva contra aislados moderadamente sensibles durante un periodo corto.

4. Oxitetraciclina.

La oxitetraciclina tiene una baja biodisponibilidad intramuscular lo que ocasiona concentraciones efectivas de la droga solamente contra aislados sensibles; sin embargo, si la misma formulación es inyectada por vía intravenosa, las concentraciones son efectivas contra los aislados moderadamente sensibles.

5. Cloranfenicol.

El cloranfenicol carece de buena biodisponibilidad intramuscular. La concentración mínima inhibitoria es alta debido a que éste se une a proteínas plasmáticas y para que sea efectivo se deben inyectar dosis altas.

Las inyección intravenosa de cloranfenicol hace mas biodisponible a la droga contra aislados sensibles.

6. Polimixina B y gentamicina.

La polimixina B y la gentamicina se absorben bien por vía intramuscular produciendo concentraciones efectivas contra coliformes por 6 a 12 horas.

7. Penicilina, ampicilina, cloxacilina y cefalosporinas.

La penicilina G, ampicilina, cloxacilina y cefalosporinas tienen un paso limitado a la leche y se requieren dosis altas para que lleguen a ese lugar (4,6,33,80). La base debil ester de la penicilina G produce concentraciones altas en la leche normal, más ácida, pero menores en la leche mastítica alcalina.

8. Aminoglucócidos.

Los aminoglucócidos (bases químicamente ionizadas y poco solubles en lípidos) penetran la barrera sangre-leche y mantienen concentraciones efectivas contra Staphylococcus aureus.

9. Kanamicina y gentamicina.

La kanamicina y gentamicina mantienen concentraciones efectivas durante 8-12 horas contra Staphylococcus aureus.

10. Sulfonamidas y trimetropin.

Las sulfonamidas y trimetropin deben inyectarse por vía intravenosa para que alcancen concentraciones efectivas en la leche. Sin embargo, debido a la pérdida parcial de su actividad antibacteriana en la leche las concentraciones obtenidas solo inhiben a los aislados mas sensibles.

Los antibióticos macrólidos alcanzan concentraciones muy bajas en la leche mastítica; sin embargo, éstas son efectivas contra Staphylococcus aureus por al menos 12 horas.

D. Papel de los corticosteroides y otros aditivos en productos contra mastitis.

Los corticosteroides no han sido muy efectivos en la reducción de la inflamación y de la acumulación de tejido fibroso en la glándula mamaria afectada con mastitis (36,48,50).

E. Efectos adversos de los antibióticos.

Entre los efectos adversos de los antibióticos se encuentran los siguientes: permiten la selección de microorganismos resistentes, causan reacciones de hipersensibilidad, alteran la población microbiana normal en el intestino, modifican la permeabilidad de las células bacterianas al fármaco.

LITERATURA CITADA.

1. Albert, A.: Ionization, pH and biological activity. Pharmacol. Review 4: 136 (1952).
2. Albrigh, J.L., Tuckey, S.L., and Woods, G.T.: Antibiotics in milk. A. Review. J. Dairy Sci. 44 : 779-807 (1961).
3. Adams, H.R.: Acute adverse effects of antibiotics. J. Am. Vet. Assoc. 166: 983-987 (1975).
4. Bagadi, H.O., and Razig, S.E.: Response of mastitis organisms to cloxacillin. Vet. Rec. 98 : 245 (1976).
5. Bagadi, H.O., and Razig, S.E.: Caprine mastitis caused by *Pasteurella mastidis* (*P. haemolytica*). Vet. Rec. 99: 13 (1976).
6. Bell, W.B., Flora, C.C., Peaves, P.M., and Holdaway, C.W.: Aureomycin concentration in milk following intramammary infusion and its effect on starter activity. J. Dairy Sci. 34: 675-679 (1951).
7. Blackburn, P.S.: Antibiotic treatment of mastitis and its effect on the cell content of the milk. J. Dairy Res. 23: 225 (1956).
8. Blackburn, P.S.: The incidence of infection of the udder in a herd of cows over a period of years. Br. Vet. J. 125 : 504-510 (1969).

9. Blobel, H.: Concentrations of penicillin in milk secretions and blood serums of cows following intramammary infusion of one or more quarters. J. Am. Vet. Assoc. 137: 110 (1960).

10. Bramley, J.A.: The effect of subclinical staphylococcus epidermidis infection of the lactating bovine udder on its susceptibility to infection with streptococcus agalactiae or escherichia coli. Brit. Vet. J. 134: 146-151 (1978).

11. Brander, G.C., Jones, A., Neave, F.K., Dodd, F.H., Kingwill, R.G., and Westgarth, D.R.: Antibiotics in slow and quick release bases. Vet. Rec. 76: 329-330 (1964).

12. Brander, G.C.: The use of antibiotics in the control of mastitis. J. South Afr. Vet. Med. Assoc. 40: 153-158 (1969).

13. Bryan, C.S.: The bacterial content of goat milk. Am. J. Vet. Res. 3: 92-95 (1942).

14. Carvolo, E. V.: Milk yield, composition, and somatic cells a function of time of day in goats under a continuous lighting regimen. Br. Vet. J. 130: 380-387 (1974).

15. Cuiston, W.R.: Prevent mastitis with aridity. Dairy Goat J. 38: 1-3 (1960).

16. Dodd, F.H., Neave, F.K., and Kingwill, R.G.: Control of udder infection by management. J. Dairy Sci. 47: 1109 (1964).

17. Eberhart, R. J., Watrous, G. H., Hokanson, J. F., and Burch, G.E.: Persistence of antibacterial agents in milk after intramammary treatment of clinical mastitis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 143: 390-394 (1963).

18. Edwards, S. J., and Haskins, M. D.: The determination of antibiotic levels in blood and in milk following parenteral and intramammary injection. J. Comp. Pathol. 63: 53 (1953).

19. Edwards, S.J.: The control and treatment of certain formes of mastitis. Vet. Rec. 66: 37 (1954).

20. English, P.B.: Newer Penicillins in veterinary practice. Aust. Vet. J. 44: 174-178 (1968).

21. English, P.B.: The therapeutic use of penicillin: the relationship between dose rate and plasma concentration after parenteral administration of benzpenicillin (Penicillin G). Vet. Rec. 77: 810-815 (1968).

22. Evans, D.A., and Stern, D.N.: Observations on the incidence of penicillin transfer from treated to untreated quarters of cow's udder following infusion of penicillin for treatment of mastitis. J. Dairy Sci. 43: 1886 (1960).

23. FAO: Boletín mensual de estadística. 10: 20,26 (1967).

24. Farnsworth, R.J.: Mastitis: prevention and control. Dairy Goat. J. 57: 12-14 (1979).

25. Feagan, J.T., and Griffin, A.T.: Observations on the treatment of cows with penicillin preparations at drying-off.

Aust. J. Dairy Technol. 21: 58 (1966).

26. Fincher, M.G., Kosikowski, F.W., Guthrie, R.S., Hodges, H.G., and Johnson, S.D.: Relative importance of persistence, transfer, and milking technique to antibiotic residue contamination of milk. J. Am. Vet. Med. Assoc. 141: 223 (1962).

27. Foley, E.J., Stults, A.W., Lec, S.W., and Byrne, J.V.: Studies on vehicles for sustaining penicillin levels in the bovine mammary gland. Am. J. Vet. Res. 10: 66-70 (1949).

28. Funke, H.: The distribution of S. Labeled benzylpenicillin in normal and mastitic mammary glands of cows and goats after local and systemic administration. Acta Vet. Scand. 2: 1-88 (1961).

29. Giesecke, W.H.: The diagnosis of subclinical mastitis in lactating cows. J. S. Afr. Vet. Assoc. 45: 195-202 (1974).

30. Greenfield, J., and Bankier, J.C.: Sensitivity of freshly isolated pathogens to certain antibiotics and nitrofurazone. Can. J. Comp. Med. 33: 39-43 (1969).

31. Guss, S.B.: Dairy goat. Herd Health problems. J. Am. Vet. Med. Assoc. 167: 1076-1079 (1975).

32. Hawkins, G.E., Cannon, R.Y., and Paar, G.E.: Concentration of penicillin in milk from noninfused quarters following infusion of one quarter. J. Dairy Sci. 45: 1020-1022 (1962).

33. Hayes, G.L.: Cephalosporin in mastitis therapy. Am. Assoc. Bovine Pract. 116-118 (1974).

34. Holmberg, O.: Staphylococcus epidermidis isolated from bovine milk. Acta Vet Scand Suppl. 45:1-144 (1973).

35. Hueber, W.G., Lofgrin, C.E., Reynolds, W., and Luther, H.G.: Vehicles for intramammary mastitis preparation. Vet. Med. 55: 35-38 (1960).

36. Huges, D.L., and Farmer, R.K.: Studies of streptomycin in the relation to its possible uses in veterinary practice. II. The absorption, duration and excretion of streptomycin in the bovine. Vet. Rec. 62: 265-270 (1950).

37. Jackson, W.F., and Bryan, C.S.: Penicillin milk levels in cows following intramammary administration. Vet. Med. 45: 395 (1950).

38. Jain, N.C., and Sharma, G.L.: Studies on Corynebacterium pyogenes mastitis in goats. 1. The effect of live organisms on the udder. Indian Vet. J. 41: 380-385 (1964).

39. Jasper, D.E.: Mastitis in dairy goats. Dairy Goat J. 57: 68-72 (1979).

40. Jhala, V.M.: In vitro trials on antibiotic sensitivity of bacteria in milk samples received at Gujarat Veterinary Anand. Ind. Vet. J. 53 :247-251 (1976).

41. Jordan, W.J.: The use of proteolytic enzymes in mastitis in dairy cattle. Vet. Rec. 69: 1445-1453 (1957).

42. Kanegis, L.A., Tonelli, G., and Falk, H.: Aureomycin, milk and serum concentrations in dairy cows. J. Dairy Sci. **36**: 152-155 (1953).
43. Kholi, I.S.: Clinical trials with I.D.F.L. mastitis formula on goats and cattle. Ind. Vet. J. **4**: 354-355 (1978).
44. Kirshbaum, A., Arret, B., Kramer, J., Wilmer, J., and Groeve, D. C.: Tentative methods for the determination of antibiotics in milk and other dairy products. Mimeo. Publ., Food and drug administration, Washington, D.C. Rev., February (1960).
45. Lepper, A.W.D., and Matthews, P.R.J.: Experimental mastitis produced by *Pseudomonas aeruginosaa* in goats. Res. Vet. Sci. **7**: 151-160 (1966).
46. Loosmore, R.M., Howell, D., Adams, A.D., Barnett, D.N., and Barnes, T.F.F.: Drying off therapy for bovine mastitis: a comparative field study. Vet. Rec. **83**: 358-360 (1968).
47. López L.G.: La Penicilline et la mammité gangreneuse. Bull. Acad. Vet. **25**: 283-287 (1952).
48. Maffey, J., and Uvarov, O.: Novobiocin in the treatment of Staphylococcal mastitis in cows. Vet. Rec. **73**: 965-967 (1961).
49. Mercer, H.D., Geleta, J.N., Baldwin, R.A., and Shimoda, W.: Viepoint and current concepts regarding accepted and tried products for control of bovine mastitis. J. Am. Vet. Med. Assoc. **162**: 1104-1114 (1976).

50. Mercer, H.D., Geleta, J.N., Porteous, L.A., and Condon, R.J.: Excretion of penicillin G and dihydrostreptomycin from quarters of cows with experimentally induced staphylococcal mastitis. Am. J. Vet. Res. 35: 1191-1196 (1974).

51. Mercer, H.D., Geleta, J.N., Schultz, E.J., and Wright, W.W.: Milk-out rates for antibiotics in intramammary infusion products used in the treatment of bovine mastitis: relationship of somatic cell counts, milk production level, and drug vehicle. Am. J. Vet. Res. 31: 1549-1560 (1970).

52. Mercer, H.D., Geleta, J.N., and Carter, G.C.: Absorption and excretion of penicillin G from the mastitic bovine udder. J. Am. Vet. Med. Assoc. 164: 613-617 (1974).

53. Moulton, J.E.: Cutaneous papillomas on the udders of milk goats. North Am. Vet. 35: 29-33 (1954).

54. Murnane, D.A.: A preliminary report on the treatment of clinical and subclinical Streptococcal and Staphylococcal infections of the bovine udder with penicillin. Aust. Vet. J. 21: 82 (1945).

55. Neave, F.K., Dodd, F.H., and Kingwill, R.G.: A method of controlling udder disease. Vet. Rec. 78: 521 (1966).

56. Newbould, F.H.S.: Antibiotic treatment of experimental staphylococcus aureus infections of the bovine mammary gland. Can. J. Comp. Med. 38: 411-416 (1974).

57. Newman, L.E.: Teat dips and dry cow infusion products: efficacy, use and misuse. Am. Assoc. Bovine Pract. 19: 96-98 (1974).
58. Drmiston, E.E., Albright, J.L., Witter, L.D., and Brodie, B.D.: Observations on the infusion of penicillin in the mammary gland of the bovine. J. Dairy Sci. 43: 1506 (1960).
59. Overby, A.J.: Antibiotics in milk (Review). Dairy Sci. Abst. 16: 2-24 (1954).
60. Paar, G.E., Cannon, R.Y., and Hawkins, G.E.: Secretion of sulfonamide in milk following intramammary, oral and parenteral administration. J. Dairy Sci. 47: 251-253 (1964).
61. Pattison, I.H.: Progressive pathology of bacterial mastitis. Vet. Rec. 70: 114-117 (1958).
62. Pearson, J.K., and Wright, C.L.: Dry cow therapy as a means of controlling bovine mastitis. Vet. Rec. 84: 294-298 (1959).
63. Pearson, J.K.: Antibiotics in slow and quick release bases. Vet. Rev. 76: (1964).
64. Peoples, S.A., and Pier, A.C.: Drug levels in milk. Mod. Vet. Pract. 41: 1-8 (1960).
65. Perreau, P.: Syndrome d'agalaxie contagieuse a *Mycoplasma mycoides* subsp. *capri*. Nouvelles Observations. Bull. Acad. Vet. 47: 179-188 (1974).

66. Philpot, W.N.: Role of therapy in mastitis control. J. Dairy Sci. 52: 708-713 (1969).
67. Platonow, I., and Blobel, H.: Therapeutic failures in chronic staphylococccic mastitis. J. Am. Vet. Med. Assoc. 142: 1097-1101 (1963).
68. Pritchard, D.E.: Mastitis prevention and control in dairy goats. Dairy Goat J. 59: 10-17 (1981).
69. Randall, W.A., Durbin, C.G., Wilmer, J., and Collins, J.H.: Antibiotic concentration and duration in animal tissue and body fluid. I. blood serum and milk of cows. Antibiot. Ann. 421-427 (1953-1954).
70. Rasmussen, E.: Distribution of sulfonamides in the mammary gland of cows after intramammary and intravenous application. Acta Vet. Scand. 5: 347-361 (1964).
71. Rasmussen, F.: The mechanism of excretion of drugs into the milk from untreated glands after intramammary application. Acta Vet. Scand. 13: 275-277 (1972).
72. Rebesko, B., Aswad, A., and Fahri, R.: Oedemas in the udder of cows and goats. Vet. Glasnik. 28: 875-882 (1974).
73. Renk, W.: Formes de mammites dans les infections staphylococcciques. Bull. off. Int. Epiz. 60: 473-484 (1963).
74. Sanderson, C.J.: The effect of slow and quick release preparations of penicillin against streptococcus agalactiae infection. Vet. Rec. 79: 328-330 (1966).

75. Sanderson, C.J.: The treatment of mastitis with intramammary infusion. Aust. Vet. J. 42: 47-53 (1966).
76. Schalm, D.W., and Ormsbee, R.W.: Effects of management and therapy on staphylococci mammary infections. J. Am. Vet. Assoc. 115: 464 (1949).
77. Schipper, I.A.: Practical mastitis chemotherapy. Vet. Med. Rev. 213: 257-272 (1967).
78. Shone, D.K.: Residues in milk following the infusions of the udder with nitrofurantoin preparations. J. S. Afr. Vet. Ass. 36: 115-117 (1965).
79. Siddique, I.H., Loken, K.I., and Hoyt, H.H.: Concentrations of neomycin, dihydrostreptomycin, and polymyxin in milk after intramuscular or intramammary administration. J. Am. Vet. Assoc. 146: 594-599 (1965).
80. Smith, A., Neave, F.K., and Dodd, F.H.: The persistence of cloxacillin in the mammary gland when infused immediately after the last milking of lactation. J. Dairy Res. 34: 47 (1967).
81. Smith, M.C., and Roguinsky, M.: Mastitis and other diseases of the goat's udder. J. Am. Vet. Med. Assoc. 171: 1241-1248 (1977).
82. Smith, V.R.: Physiology of lactation. The Iowa State University Press, Ames. 5th ed. (1959).

83. Ullberg, S., Hansson, E., and Funke, H.: Distribution of penicillin in mastitic udders following intramammary injection-An autoradiographic study. Am. J. Vet. Res. 19: 84-92 (1958).

84. Uvarov, O.: The concentration of some antibiotics in the milk after intramammary infusion. Vet. Rec. 72: 1228-1231 (1960).

85. Uvarov, O.: The development of antibiotics in the treatment of mastitis in cattle. J. South Afr. Vet. Assoc. 40: 137-152 (1969).

86. Wilson, C.D., and Davidson, I.: The control of staphylococcal mastitis. Vet. Rec. 73: 321 (1961).

87. Wilson, C.D.: The treatment of staphylococcus mastitis. Vet. Rec. 73: 1019-1024 (1961).

88. Ziv, G., and Sulman, F.G.: Absorption of antibiotics by the bovine udder. J. Dairy Sci. 58: 1637-1644 (1975).

89. Ziv, G., and Nouws, J.F.M.: Persistence of antibiotic residues at the intramuscular injection site in dairy cows. Ref. Vet. 34: 131-135 (1977).