



12
20j
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

**ASPECTOS FARMACOLOGICOS EN EL
TRATAMIENTO DE LAS MASTITIS:
ESTUDIO RECAPITULATIVO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

JUAN ROBERTO ALONSO CHAVEZ

**Asesores: MVZ. Héctor Sumano López
MVZ. Luis Ocampo Camberos**

MEXICO, D. F.

MARZO DE 1991

FALLA DE ORIGEN



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

-RESUMEN	1
-INTRODUCCION	2
-CONSIDERACION DE COSTO-BENEFICIO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS MASTITIS	5
-BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA DE LAS MASTITIS	8
-ANTIBIOTICOS: BETA-LACTAMICOS.	
A) PENICILINAS	10
B) CEFALOSPORINAS	14
TETRACICLINAS	16
CLORAMFENICOL	19
MACROLIDOS	20
POLIPEPTIDOS	23
AMINOGLICOSIDOS	25
SULFAS	27
OTROS	29
-FARMACOS NO ANTIMICROBIANOS	31
-ANALISIS DE LA INFORMACION	34
-LITERATURA CITADA	35
-CUADROS	50

RESUMEN.

JUAN ROBERTO ALONSO CHAVEZ. Aspectos farmacológicos en el tratamiento de las mastitis: Estudio recapitulativo. (bajo la dirección de: MVZ. - Héctor Sumano López y MVZ. Luis Ocampo Camberos).

Dada la importancia de las mastitis en el país se consideró de utilidad realizar un estudio sobre la terapéutica de ellas. En total se revisaron 123 artículos y 10 libros. Se presenta una información de índole clínico con énfasis en los puntos en los que coincide la literatura como pertinentes para el tratamiento de mastitis haciendo un parentesis para resaltar los usos equivocados de medicamentos en el tratamiento de esta enfermedad.

Varias formas clínicas y subclínicas de mastitis ocurren en el ganado bovino productor de leche, en esta revisión se discuten las terapias implementadas por los autores citados y su eficacia que tuvieron contra varios microorganismos usando terapias intramamarias solamente con la combinación parenteral con otros antibióticos. En esta revisión se menciona también el uso de algunos antiinflamatorios, así como, algunas otras formas terapéuticas para el tratamiento de las mastitis.

Se espera que este estudio contribuya a hacer más racional el tratamiento de las mastitis.

INTRODUCCION.

En la actualidad la mastitis es un problema grave por su frecuencia y las pérdidas económicas que ocasiona(112). De acuerdo con Danusser et al. (36) las mastitis son la segunda enfermedad mas frecuente - en el ganado productor de leche.

Se define a la mastitis como la reacción inflamatoria de la glándula mamaria que puede ser ocasionada por agentes físicos, mecánicos e infecciosos(115).

Las formas clínicas de las mastitis están clasificadas de acuerdo a su severidad y duración, estas se dividen en mastitis hiperaguda, -- mastitis aguda, mastitis subaguda y mastitis crónica (66,67,100,114). Mastitis hiperaguda: Esta se caracteriza por un repentino ataque de inflamación, Los cinco signos cardinales de la inflamación están presentes en este tipo de mastitis y está acompañada generalmente por signos sistémicos como fiebre, depresión, anorexia, pérdida de peso rápido, -deshidratación y debilidad. Otros signos pudieran ocurrir dependiendo de la patogenicidad del micro-organismo y su virulencia. La leche está macroscópicamente anormal.

Mastitis aguda: Esta caracterizada también por la presencia de los cinco signos cardinales de la inflamación sobre la glándula mamaria, acompañada de una fiebre que puede ir de leve a moderada y una depresión - moderada. La leche es macroscópicamente anormal.

Mastitis subaguda: Los cinco signos cardinales de la inflamación no estan bien definidos en este tipo de mastitis y no se reconocen signos - sistémicos. Los cambios de la secreción de la glándula mamaria son e-

videntes.

Mastitis crónica: Los procesos inflamatorios pueden persistir durante muchos meses incluso de una lactación a la siguiente. Los cuartos no responden a el tratamiento sobre un período de tiempo y la glándula - tiende a atrofiarse. Hay un desarrollo progresivo de fibrosis tisular y consecuentemente un disturbio en su morfología, a la palpación se - detecta una asimetría y alargamiento de la glándula, los cuartos afec- tados pueden mostrar cambios clínicos a comparación del resto de los - animales del hato. La mastitis crónica tiende a ser un problema recu- rrente produciendo una inflamación periódica de la glándula.

En estos tiempos hay un sin número de productos utilizados para - el tratamiento de esta enfermedad; por citar algunos trabajos de tesis con efectos terapéuticos cabe mencionar la combinación de penicilina - procaínica-dihidroestreptomina y nafcilina en el tratamiento de la - mastitis bovina por vía parenteral (39). También, el uso de la oxite- tracicilina lentamente soluble administrada vía subcutánea para el tra- tamiento de mastitis subclínica (93).

Estos trabajos fueron escritos en 1979 y 1984 respectivamente y - de acuerdo con la información generada por el banco de información ve- terinario (BIVE) son los estudios farmacológicos más recientes. A la - fecha existen disponibles en el mercado una considerable cantidad de - nuevas opciones terapéuticas, incluyendo antiinflamatorios como la flu- nixina sal meglumina (3), el uso de corticosteroides (18), antibióti- cos de alta especificidad y tropismo por el tejido glandular como por - ejemplo la cefotaxima que actúa contra el 100% de cepas probadas de --

Mocardia asteroides (5). Existen nuevos datos sobre los antibióticos-
usados comunmente y en el cuadro 1 se resumen algunos de los datos re-
cabados así como la información de otras formas terapéuticas.

La importancia de un estudio recapitulativo sobre la farmacología
clínica del tratamiento de las mastitis queda manifiesta a través de -
estudios con este enfoque para cabras (99); sin embargo y paradójica-
mente el sistema del BIVE y la revisión personal de los bancos de in-
formación de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia-UNAM no -
presenta un estudio recapitulativo sobre el tema a pesar de que la mag-
nitud de esta entidad y las pérdidas que genera en bovinos son mucho -
mayores que las correspondientes a cabras.

Un estudio recapitulativo sobre la farmacología de las mastitis -
ofrece la oportunidad de incluir información que contribuya a:

- Definición de los patrones de sensibilidad a los productos antibacte-
rianos (12,17,33,49,56,59,65,76,88,102,105).
- Definición de la relación costo-beneficio para diversos antibióticos
(27,32,123,125).
- Ventajas y desventajas de la terapia intramamaria y parenteral (82,
102,110,115).
- Manejo correcto de antiinflamatorios (3,18,108).
- Ventaja del uso de la terapia en el secado (24,23,34,56).
- Definición de la farmacocinética de los antibacterianos con respecto
a su distribución en la glándula mamaria (16,55,110,123).

CONSIDERACIONES DE COSTO-BENEFICIO PARA EL TRATAMIENTO DE LA MASTITIS.

Es evidente que el objetivo de la terapia contra la mastitis es resolver rápidamente la enfermedad para permitir la venta de la leche libre de residuos, evitar daño a la glándula y evitar que se disemine la infección. Debe considerarse estrictamente el tiempo de retiro de la ordeña para cada antibiótico los cuáles deberán estimarse para cada presentación comercial.

También resulta claro que para lograr un máximo porcentaje de curación en un mínimo posible de dosificaciones, se debe llevar a cabo una elección precisa del antibiótico y desafortunadamente esto solo se logra a través de exámenes microbiológicos ya que a la fecha la clínica no ofrece suficientes datos diferenciales. Los datos que se vierten en los capítulos subsecuentes señalan algunos aspectos farmacocinéticos y de sensibilidad bacteriana que pueden orientar al clínico; pero en términos generales se presenta en el cuadro 2 una relación de la eficacia de un tratamiento vista desde la perspectiva de los niveles de antibióticos en el tejido.

En cuanto al valor financiero real derivado del tratamiento de las mastitis de vacas en producción, se ha tratado de cuantificar el beneficio económico. Cuando se trata de un caso hiperagudo de mastitis, el tratarlo representa una alternativa vital para salvar, incluso la canal y no únicamente la glándula. Sin embargo, la mayoría de los casos pretende reestablecer la producción de leche y para cuantificar la erogación de una mastitis, se deben tomar en cuenta las pérdidas debidas a infecciones persistentes, a contaminaciones laterales de otras vacas

y a desechos de animales cuando la presentación se hace crónica. Adicionalmente, deberá considerarse que la disminución en la capacidad productiva de leche puede ser de 9 a 45% en las vacas en producción tratadas exitosamente con antibiótico (32). Es evidente que durante más dure el tratamiento mayor serán los costos que deban restarse a las ganancias producidas por el restablecimiento de la producción (32). Por otro lado se sugiere que es económicamente un error tratar a animales que presentan mastitis subclínica en función de los elevados costos del tratamiento así como de las pérdidas inherentes al equipo necesario para su detección y a los días de retiro de la ordeña (27,32,115). No obstante, Yamagata et al. (125) concluye que resulta económicamente beneficioso el tratamiento de mastitis subclínicas producidas por Streptococcus agalactiae. Es posible que la diferencia de criterios se deba a que este último caso se presentó un alto índice de curación (98%), utilizando penicilina y la mezcla penicilina-novobiocina. Es posible que la cuantificación de costos a nivel individual ofrezca un criterio más útil para orientar al veterinario. En contraste, se reconoce como de alta utilidad y amplio margen económico el tratamiento de carga (penicilina-novobiocina intramamaria) en el período de secas (post-lactación), sobre todo si existe una incidencia clara de mastitis provocada por Streptococcus agalactiae (45).

Una consideración especial requiere la mastitis provocada por coli formes dado que presenta o da lugar a signos tóxicos aparte de la inflamación local (2). El cuadro es muy florido cuando la etiología es por E. coli, sin embargo en el cuadro 3 se presenta la lógica del tipo de -

terapia a instituir en estos casos.

Es evidente que el éxito de la terapia en este tipo de mastitis - se debe a la elección correcta del antimicrobiano. Sin embargo no existe una correlación tan lineal como en mastitis provocada por otros agentes ya que algunos animales sometidos a un tratamiento intensivo nunca llegan a curarse. Esto hace de la mastitis provocada por coliformes uno de los padecimientos en los que la relación costo-beneficio es más desfavorable. Adicionalmente se recomienda el uso de antiinflamatorios, terapia de fluidos, glucosa y antiinflamatorios no esteroidales (2). En función de lo que puede representar para el costo-beneficio se presenta en el cuadro 4 una guía general para la selección del antimicrobiano -- con respecto al agente etiológico.

BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA DE LAS MASTITIS.

Resulta lógico pensar que la vía intramamaria es la vía más directa para el tratamiento de la mastitis y de hecho es la más popular. En la mayoría de los casos de mastitis por Staphylococcus spp. la terapia antibiótica al inicio da resultados favorables y se considera que la distribución es suficientemente buena y que incluso se llegan a encontrar niveles del antibiótico en la circulación en general. No obstante, se recomienda la aplicación parenteral e intramamaria cuando las mastitis se consideran hiperagudas o agudas. Para lograr mayor eficacia con un antibiótico administrado por vía intramamaria se recomienda hacerlo en una glándula previamente ordeñada y en términos generales se considera que si después de un día o dos el tratamiento no ha brindado objetivos se cambie de esquema antibiótico.

En el caso del tratamiento por vía parenteral se ha postulado que entre mejor sea la distribución mejor será la penetración a glándula ma maría y el resultado será más evidente. En el cuadro 5 se presenta una clasificación general de los antibacterianos de acuerdo con su capacidad de distribución en el tejido mamario tanto después de la administración parenteral como intramamaria.

Dado que la difusión de los fármacos a la glándula mamaria es pasiva, las tres propiedades que determinan el grado de penetración a la glándula son: la solubilidad del compuesto en lípidos, el grado de disociación (pK_a) y el grado de unión a las proteínas plásmáticas. La perfusión del órgano no determina un problema ya que se ha calculado que circulan aproximadamente 10 l de sangre por minuto en una glándula ma ma

ria promedio (52) y al parecer las alteraciones tisulares no modifican mucho la penetración de los fármacos que ya tenía la glándula mamaria - (75). Así pues, el antibacteriano ideal debe tener un amplio espectro, una concentración mínima inhibitoria baja para atacar a los patógenos, alta biodisponibilidad, generalmente que sea una base débil, altamente liposoluble y que se una poco a las proteínas plásmáticas.

Se desprende del cuadro 2 que aún por debajo de las concentraciones mínimas inhibitorias puede tenerse un efecto terapéutico; lo que a su vez puede considerarse como una evidencia de que los antibióticos no interfieren en las defensas propias del organismo (32). Un factor que ha menudo se pasa por alto es que los animales responderan mejor a una terapia si se les ordeña con frecuencia (32), lo que ayuda a eliminar a los patógenos.

En términos de seguridad es importante que el antimicrobiano se elimine fácilmente del organismo para que no deje residuos. Desafortunadamente no existe un antibiótico con estas características.

ANTIBIOTICOS.

BETA LACTAMICOS.

a) Penicilinas.

La mayoría de las bacterias del género Staphylococcus spp. que producen mastitis han desarrollado resistencia a las penicilinas (43), mientras que virtualmente todas las bacterias del género Streptococcus---spp. son sensibles a ellas (43,75) y aún en este caso ya se han detectado múltiples serotipos de Streptococcus agalactiae resistentes a Beta-lactamasas (14). Esto resulta importante ya que de acuerdo con Hirsch et al.(60) otro agente, causante de un 54% de las mastitis es el Streptococcus dysgalactiae sobre todo de los grupos B,C y E (60). Se desconoce la sensibilidad de este grupo a las penicilinas pero es posible -- que sea elevada. Se ha demostrado que las penicilinas, incluso la cloxacilina (que es un antibiótico resistente a la B-lactamasas) pueden inducir la generación de formas inestables de Staphylococcus aureus en su forma "L" y esta alteración ha sido descrita como una forma más de desarrollar resistencia por este género (102).

Se ha visto que la actividad de las penicilinas no se ve seriamente afectada en presencia de leche (95); sin embargo, los niveles que alcanza en glándula mamaria son siempre inferiores a los que se detectan en el plasma (96,97). A pesar de esto, su distribución es homogénea en el tejido mamario excepto en los sitios donde hay necrosis (116,126). - Adicionalmente se sabe que la concentración de penicilina es mayor en cuartos con mastitis que en cuartos sanos (51).

Aunque Moore y Heider (83) recomendaron el uso de la penicilina in

tramamaria a dosis de 11,000 UI/kg de peso, dos veces al día durante 3 a 5 días para la terapia de mastitis, Haley et al. y Lintner (55,74) - encontraron que con la dosis única de 100,000 UI, máximo 200,000 UI -- por cuarto de penicilina en monoesterato de aluminio o aceite de caca-huate se logra concentraciones terapéuticas por lo menos durante 3 --- días y en ocasiones hasta de 5 días.

Cuando se logra diagnosticar que la mastitis es producida por algunas bacterias del género Chlostridium spp. como es el caso del Chlostridium perfringes tipo A, la penicilina sigue resultando de gran eficacia ya sea por vía intramamaria, ó por vía sistémica, o como lo reco mienda Johnston (63), utilizando ambas vías, penicilina-estreptomocina; una sinergia que ha demostrado en repetidas ocasiones su eficacia (41).

Otro de los antibióticos B-lactámicos utilizados para el trata--- miento de las mastitis es la cloxacilina, penicilina de espectro redu- cido, resistente a la acción de las penicilinasas. Se ha comentado -- que su eficacia es igual a la de la bencil-penicilina en cepas sensi-- bles, con la evidente ventaja de ser resistente a algunas B-lactamasas (71,75). Se le ha utilizado durante el secado para el tratamiento de mastitis utilizando 3 tratamientos de 500 mg por cuarto en los días 0, 7,14 (34). Sin embargo, se ha comentado que este tratamiento múltiple no ofrece ninguna ventaja sobre el tratamiento único de la misma dosis (34,35). Se ha documentado también que la eficacia de la cloxacilina-- será superior si al inicio del procedimiento de secado no existen cuar-- tos con mastitis subclínica. La presencia de 2 o más cuartos afecta-- dos dará lugar a una alta incidencia de fibrosis lobulares y atrofias--

de la glándula (24).

La ampicilina (penicilina de amplio espectro, no resistente a las B-lactamasas) difunde mejor que la bencil-penicilina G al tejido mamario (131). Para alcanzar niveles terapéuticos en glándula mamaria se requieren dosificaciones que fluctúan entre los 10 a 20 mg/kg (129). Adicionalmente, se pueden incrementar los niveles en glándula mamaria con la administración intramamaria de 60 a 65 mg por cuarto dos veces al día durante 3 a 5 días (83). Sin embargo, el tratamiento sistémico intramamario con ampicilina (2.5g en 20 ml en ambos casos por día) -- tiene en la actualidad una eficacia de aproximadamente el 50% para Staphylococcus y Streptococcus spp.; de un 80% para E. coli y de 40% para Actinomyces pyogenes (38).

Para aumentar la eficacia de la ampicilina en el tratamiento de las mastitis se le ha combinado con cloxacilina (75 mg de ampicilina sódica +200 mg de cloxacilina sódica). De acuerdo con los resultados experimentales obtenidos, la eficacia de estos preparados es mucho mayor que la de los compuestos en forma independiente (110). Sin embargo se deben retirar del ordeño a los animales por lo menos un periodo de 84 a 108 horas después del tratamiento intramamario (110). También se ha intentado utilizar la sinergia conocida de los aminoglicósidos y B-lactámicos combinando a la cefapiridina sal benzatina (300 mg), dihidroestreptomina (4g) y la penicilina G procaínica (1,000,000 UI), todo administrado por vía intramamaria con una elevada eficacia contra los patógenos habituales (56). Sin embargo, las dosis pueden considerarse como excesivas y sería prudente hacer análisis de la viabilidad tisular -

antes de recomendar esta mezcla. Con esta misma filosofía de sinergia, se ha utilizado la posible mezcla de neomicina con bencil-penicilina G. Los resultados han sido descritos como complementarios únicamente (78).

Recientemente, se ha rescatado con resultados favorables a la mezcla de novobiocina-penicilina G procaínica a razón de 100,000 UI de esta por 150 mg de novobiocina, aplicadas por infusión intramamaria 2 veces con un intervalo de 24 horas. No se sabe si su efecto es aditivo ó sinérgico (90,120).

La amoxicilina es una penicilina del mismo grupo B-lactámico que -- tiene amplio espectro y mayor volumen de distribución que la ampicilina (111). Esta penicilina tiene un porcentaje de eficacia ligeramente mayor que la ampicilina para los patógenos habituales (60% ó más). Se recomienda la administración de 62.5 mg de amoxicilina intramamarios y 9,000,000 UI de penicilina G procaínica cada 24 horas durante 3 días - (89).

Siempre resulta tentador usar las nuevas opciones antibióticas para el tratamiento de las mastitis. En un estudio reciente se evaluó la posibilidad de que la carbenicilina, la carfenicilina, la ticarcilina y la eticarcilina pudieran actuar sobre patógenos Gram negativos de la -- glándula mamaria. Sin embargo, a las dosis de 5 hasta 15 g ninguno de los antibióticos alcanzó concentraciones terapéuticas en glándula mamaria (87). Si se llegan a utilizar estos antibióticos deberán aplicarse por vía intramamaria y quizá como opción alternativa.

Para tener una idea del valor de las penicilinas en el tratamiento de las mastitis se presenta en el cuadro 6 la comparación de la efica--

cacia terapéutica de los B-lactámicos contra otros antibióticos.

b) Cefalosporinas.

Las cefalosporinas comprenden un grupo de antibióticos que compar-
ten también el anillo B-lactámico pero que derivan del Cephalosporium-
acremonium. Por cronología y a manera de división conveniente, se les
ha clasificado como cefalosporinas de primera, segunda y tercera gene-
ración. En animales se utilizan poco las cefalosporinas por el costo-
y por los pocos datos que se tienen de su cinética (113). Sin embar-
go, para el tratamiento de mastitis han encontrado un campo muy favora-
ble, en especial se pondera como un antibiótico de gran eficacia a la-
cefoperazona a razón de 250 mg por cuarto, informándose de un alto por-
centaje de eficacia, superior al 80% (82,122,123). Al parecer la efi-
cacia de la cefoperazona es menor en infecciones subclínicas produci-
das por bacterias del género Staphylococcus spp. también se ha comerci-
alizado a la cefapiridina sal benzatina (500 mg/cuarto) con magníficos
resultados (1,46). En la actualidad se les contempla como una segunda
opción por el costo, no obstante dado que poseen un amplio espectro y-
son resistentes a las B-lactamasas están encontrando rápidamente un lu-
gar preponderante en el tratamiento de las mastitis y para el secado -
(101). En este grupo se encuentra al cefcaxosol que actúa uniéndose a-
las penicilinasas para permitir que las penicilinas actúen sobre las -
bacterias productoras de B-lactamasas (57). En este sentido es posi-
ble que encuentren un uso particularmente prometedor otros inhibidores
de las B-lactamasas como son el ácido clavulánico, la tienamicina y el
sulbactam (112). La cefalosporinas también por ejemplo se han encon--

trado con casos resistentes; Higgins et al. (58) informa que la mezcla de cefapirina con oxitetraciclina no dió resultado contra la mastitis provocada por Haemophilus somnus.

TETRACICLINAS.

El grupo de las tetraciclinas tiene un espectro amplio y se ha -- utilizado como agente específico de las mastitis producidas por Aero-- bacter aerogenes, algunos tipos de micoplasmas, la Pasteurella haemoly-- tica, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus, Streptococcus-- dysgalactiae y Streptococcus uberis(61). La administración de las tetra-- ciclinas puede realizarse vfa parenteral con los que se alcanzan nive-- les adecuados y homogéneos en toda la glándula(77,80,87).

En otras ocasiones se ha descrito que el uso de los preparados pa-- renterales de oxitetraciclina de larga duración puede dar resultados -- altamente eficaces para el tratamiento de mastitis parenquimatosas, con-- un periodo de retiro de la ordeña no mayores a 96 horas(104). La dosis-- de la oxitetraciclina es de 20 mg por kg/dfa y su concentración mínima-- inhibitoria se calcula de 1 μ g por ml(94).

Sin embargo, no se alcanzan concentraciones adecuadas en todos los-- casos; por ejemplo: para Bacteroides eggerthii, Peptococcus indolicus, -- Eubacterium lentum, Eubacterium aerofaciens, Eubacterium combesii, Pro-- pionibacterium granulosum, Propionibacterium acnes, Eusubacterium necro-- phorum, Clostridium sporogenes y Peptostreptococcus spp. se requieren -- concentraciones mínimas inhibitorias de tetraciclinas equivalentes a 10 μ g por ml, las cuales resultan difíciles de obtener por vfa sistémica.-- Las tetraciclinas no parecen tener efecto contra el Bacteroides fragilis -- lo que quizá se deba a la formación de abscesos de gruesa barrera(54).-- En este caso y si se considera que debe usarse una tetraciclina, es posi-- ble que se combine la vía intramamaria de 500 mg por cuarto de oxtetra

ciclina buferada + la administración sistémica de doxiciclina que tiene un amplio volumen de distribución(112). La limitante del uso de las tetraciclinas vía intramamaria es que son irritantes y que pueden provocar respuesta inflamatoria posterior que agraven el cuadro(22), además los iones de calcio de la leche y la caseína son capaces de quelar a la oxitetraciclina y a la clortetraciclina reduciendo su eficacia(81). Otra desventaja es que se requieren muchos días de retiro de la línea de ordeña cuando se usan tetraciclinas de elevada liposolubilidad como la doxiciclina(104).

Es posible el uso de nuevas opciones antibióticas en el grupo de las tetraciclinas resulten en mayores niveles en tejido mamario. Tal sería el caso de la doxiciclina y la minociclina que son altamente liposolubles y tienen un elevado volumen de distribución(112). Sin embargo, no se han hecho estudios experimentales para evaluar su eficacia en el tratamiento de las mastitis. Quizá pueda resultar útil la evaluación de la doxiciclina en el tratamiento de infecciones por micoplasmas y clamidias(103). De tal forma, en casos de infecciones producidas por Mycardia asteroides se puede recomendar el uso de la minociclina ya que es de 4 a 64 veces más potente que otras tetraciclinas contra dicho patógeno(7,48,72). Es posible que con una evaluación experimental adecuada se tenga un lugar importante para la minociclina en el tratamiento de la mastitis ya que es la más activa contra bacterias del género Staphylococcus(47,48,50,109).

El uso constante de las tetraciclinas a dado lugar a la generación de cepas resistentes esto se demuestra en algunos informes en los que -

se ha encontrado una eficacia reducida de las tetraciclinas para el tratamiento de las mastitis(107). Un ejemplo exagerado y quizá no enteramente racional se manifiesta en el uso de la oxitetraciclina en espuma para prevenir las infecciones durante el secado. Esto da lugar a una secreción lenta del antibiótico con la presentación de cepas resistentes (118).

Finalmente una de las etiologías en las que las tetraciclinas pueden tener un uso preferencial en las mastitis provocadas por micoplasma (Mycoplasma bovis, Mycoplasma canadensis, Mycoplasma bovisgenitalum, Mycoplasma alcalences, Mycoplasma bovirhinis). Sin embargo, la erradicación de la mastitis provocada por micoplasma es imposible con antibióticos y se recomienda medidas de manejo e higiene como alternativas más viables(62).

CLORAMFENICOL.

El cloramfenicol posee un amplio espectro y resulta útil contra cepas de patógenas de Staphylococcus y Streptococcus spp.; también actúa contra algunas bacterias Gram- como Pasteurellas spp., Haemophilus somnus, E.coli y evidentemente Salmonella spp.(8,76). En términos generales se ha establecido que la concentración mínima inhibitoria promedio para los patógenos habituales de la mastitis es de 5 µg por ml (68,79,--106). Aparentemente el cloramfenicol tiene un buen volumen de distribución, sin embargo, se le debe administrar vía endovenosa para que su bio disponibilidad sea mayor a nivel mamario (112,127). Aunque su distribución en glándula mamaria no es mayor que la del plasma, sí alcanza concentraciones adecuadas cuando se aplica por vía endovenosa en su sal --succinato (95). Sin embargo, para lograr una concentración adecuada en glándula mamaria es importante que se administre a dosis de 50 mg por kg cada 8 a 12 hrs (30). De manera alternativa, se ha utilizado el cloramfenicol vía intramamaria a dosis que fluctúan entre 500 mg a 1 g por cuarto (92), resultando más eficaz cuando se administra junto con dimetil-sulfóxido para mejorar su penetración (70). No hay una eficacia de importancia del cloramfenicol contra las mastitis provocadas por Mycoplasma bovis pero puede resultar una alternativa importante contra Bacteroides fragilis (117). Un punto de reflexión acerca del uso del cloramfenicol radica en la peligrosidad de la persistencia de residuos en leche. En muchos países no está aprobado el uso del cloramfenicol en especies destinadas a consumo humano (112). El cloramfenicol no es tóxico para los bovinos (30,68,79,95).

MACROLIDOS.

De los macrólidos que se utilizan en el tratamiento de las mastitis se incluyen únicamente a la eritromicina y a la tilosina. Sin embargo, se pueden incluir en este grupo a la lincomicina (una lincosamina) y a la espiramicina (aminociclitol) por su cinética similar a la de los macrólidos. Los macrólidos tienen una notable difusión a la leche y al tejido mamario alcanzando concentraciones de 3 a 5 veces mayores que las presentes en el plasma (25). En el cuadro 7 se presentan las concentraciones mínimas inhibitorias de estos 2 macrólidos, la lincomicina y espectinomocina para varios organismos.

Se ha calculado que la vida media de la eritromicina en la vaca es de 190 min. y tiene un volumen de distribución de 0.8 l/kg (11,121). En el caso de la lincomicina la vida media es más larga aproximadamente de 3 hrs y su volumen de distribución es de 1 l/kg, mientras que la espectinomocina tiene una vida media corta de 60 min. con un bajo volumen de distribución de 0.3 l/kg (132). El principal objetivo de usar eritromicina y para ese caso todos los macrólidos es para el tratamiento de infecciones producidas por Gram positivos generalmente resistentes a las B-lactamasas y también pueden tener alguna eficacia en el caso de infecciones producidas por bacterias anaerobias (127), en especial se ha informado de casos exitosamente tratados con eritromicina causados por Nocardia asteroides (5). Las concentraciones tisulares de eritromicina pueden aumentarse aún más con la aplicación parenteral e intramamaria, con los que se lograron niveles superiores a 10 µg/ml (127). Esta terapéutica por 2 vías se justifica si se considera que durante la mayo

rfa de las mastitis el pH aumenta (más alcalino) lo que produce una disminución de la concentración de los macrólidos en glándula mamaria (20, 96,97). Como la mayoría de las concentraciones mínimas inhibitorias para la eritromicina fluctúan por abajo de 1 µg/ml, es relativamente fácil lograr dicha concentración en glándula mamaria con tan sólo una dosis de 12.5 mg/kg a intervalos de 24 hrs (10), reforzandose la terapia con 300 mg de eritromicina por cuarto (42,83).

Se ha reconocido que la tilosina ha sido útil para infecciones provocadas por géneros Gram positivos y sobre todo para infecciones por -- Mycoplasma spp. (25). Sin embargo, se ha visto que la mezcla de tetraciclina con tilosina fué incapaz de curar algunos brotes de mastitis -- provocados por Mycoplasma bovis (62). Entre las dosificaciones sugeridas para bovinos, destaca por su fundamento la propuesta por Burrows -- (25) quien sugiere una dosis de 10 mg/kg, 2 veces al día. Es posible -- que en un futuro cercano se tengan mas datos acerca de su eficacia en -- el tratamiento de las mastitis. Por lo pronto, se conoce de las concentraciones mínimas inhibitorias de tilosina son menores a 1 µg/ml en el caso del Streptococcus β-hemolítico, Staphylococcus aureus y el Corynebacterium pyogenes mientras que se requieren concentraciones de 12.5 µg /ml para la Pasteurella spp. (53). En este caso se ha informado de la -- sinergia que inducen la oxitetraciclina con la tilosina (112), ya que -- por si sola la tilosina no alcanza las concentraciones mínimas inhibitorias para atacar a la Pasteurella spp. y se le puede considerar como -- resistente (53).

Por otro lado la lincomicina puede ser útil ya que se concentra --

también de 4-6 veces más en glándula mamaria con respecto al plasma -- (112).; sin embargo se ha demostrado que existe una resistencia cruzada entre eritromicina y lincomicina (4). No se ha utilizado mucho la lincomicina para el tratamiento de la mastitis por vfa sistémica ya que induce efectos colaterales severos a nivel gastrointestinal, pero quizá al igual que la eritromicina, una terapia combinada por vfa intramamaria y parenteral logre concentraciones elevadas útiles para el tratamiento de infecciones provocadas por géneros Gram positivos y por anaerobios (25).

POLIPEPTIDOS.

Se tiene poca información acerca del uso de las polimixinas en el tratamiento de las mastitis de los patógenos habituales. Sin embargo, se recomienda la administración sistémica de polimixina B y colistina en su sal liposoluble metano sulfonato sódico por vía intramamaria para el tratamiento de mastitis producidas por cepas resistentes de E. coli y - sobre todo para infecciones producidas por Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp., Haemophilus spp., Pasteurella spp., Brucella spp. y Vibrio spp. La mayoría de los Proteus - y Serratia spp. son resistentes (130). En el cuadro 4 (véase capítulo - de Consideraciones de Costo-Beneficio en el tratamiento de las mastitis) se presenta una lista de selecciones para las mastitis producidas por - enterobacterias; especialmente E. coli, señalando el uso de polimixinas como de elección para este tipo de mastitis. Se da por un hecho que -- tanto la polimixina B, como la colistina son capaces de neutralizar la - endotoxina tanto in vitro como in vivo (31,98), lo que las hace prime-- ras elecciones desde este punto de vista, aunque existen opiniones con-- trarias que deben utilizarse como últimas opciones (19). Es evidente - que se requiere una mayor evaluación de estos antibióticos en la clínica. Es probable que la dosis por vía intramamaria sea de 200 mg de la - sal por cuarto. Puede atravesar la barrera sangre-leche y encontrarse en la circulación sistémica (108). No se tiene estipulada la dosis terapéutica de polimixina y colistina en sus sales metanosulfonato por vía - parenteral; sin embargo se han utilizado 7 mg/kg por día durante 3 días - sin cambios patológicos aparentes a nivel renal (108).

Otro antibiótico clasificado como polipéptido es la bacitracina de la cual se ha dicho que tiene una elevada eficacia contra la mayoría de las bacterias aisladas de la glándula mamaria (124). Sin embargo, no se ha ensayado con suficiente frecuencia como para poder emitir un juicio de eficacia a nivel clínico, no obstante algunos textos hacen énfasis de su eficacia (112). No se ha estipulado su dosis.

AMINOGLICOSIDOS.

De los aminoglicósidos utilizados rutinariamente para el tratamiento de las mastitis destacan la dehidroestreptomicina, la estreptomicina y la neomicina (75,133), aunque también se ha utilizado la gentamicina por vía sistémica para dicho fin (64). En ninguno de los casos se recomienda la utilización de aminoglicósidos por vía parenteral tanto porque se fijan a los tejidos y pueden constituir un problema de residuos medicamentosos como porque son altamente ionizados en el plasma y se distribuyen pobremente a glándula mamaria (111,112). En general se considera que pueden ser utilizados vía intramamaria solo si están combinados con B-lactámicos para aprovechar la sinergia que ofrecen. Aún así se reduce la eficacia de los aminoglicósidos ya que se sabe que la presencia de leche disminuye su eficacia antibacteriana (88,128). Este problema es particularmente notable en el caso de la neomicina; se ha calculado que su eficacia se reduce hasta en 500 veces en presencia de leche (95). A pesar de estas desventajas, se les incluye en muchos preparados por vía intramamaria (Mamitrol: dihidroestreptomicina, sulfato de neomicina, sulfato de polimixina, hidrocortisona, metilparabeno, propilparabeno y propelinglicol, Mastex: flumetazona, espiramicina, neomicina. Mastibiotic: neomicina, estreptomicina, dihidroestreptomicina, -- sulfametacina, sulfacetamida, sulfameracida, metacortadralona, papafna Mastibon: neomicina, eritromicina, papafna, dexametazona, Mastisek: sulfato de neomicina, dihidrocortisona, hidrocortisona, clorobutanol, Neomastil especial: neomicina, tetraciclina, papafna, prednisolona, Neomix: sulfato de neomicina, vehículo y conservadores.) (Prontuario de --

especialidades veterinarias 10a. edición). Resulta entonces poco racional su uso tan extendido. Para el tratamiento de las mastitis por coliformes se ha propuesto el uso de la dihidroestreptomina a dosis de 10 a 12 mg/kg cada 6 a 12 hrs. para alcanzar niveles terapéuticos en glándula mamaria, pero no de manera homogénea (126,129). En teoría tienen una elevada eficacia contra E. coli y también contra Staphylococcus spp. Sin embargo, no tienen efecto contra Streptococcus spp. (84). El uso de la gentamicina por vía sistémica tampoco ofrece ventajas especiales que justifique su uso (64).

De acuerdo con Brander y Pugh (22) se recomienda que si no se observa una eficacia en 1 ó 2 días en el tratamiento con dihidroestreptomina se cambie de esquema antibiótico dado que es posible que no se estén obteniendo efectos antibacterianos. También es importante recordar que las mastitis producidas por coliformes tienen un curso poco predecible y en ocasiones una regresión espontánea por lo que debe de tomarse con precaución la eficacia de un tratamiento dado (64).

No existen informes a la fecha de la eficacia de otros aminoglicósidos como la amikacina, netilmicina y la tobramicina,

SULFAS.

Las sulfonamidas son agentes antimicrobianos de amplio espectro -- que tienen una eficacia calificada como regular para el tratamiento de las mastitis. En el cuadro 8, obtenido de un estudio reciente se observa un ensayo de sensibilidad para el sulfametoxazol-trimetoprim y las sulfonamidas contra bacterias del género Streptococcus y Staphylococcus spp. aislados de glándulas afectadas con mastitis. En este cuadro se puede notar que existe una sensibilidad notable a la combinación de sulfas-trimetoprim, combinación que tiende a desarrollar poca resistencia bacteriana (65,124). Bushby (26) menciona una sensibilidad aproximada con el uso de la combinación sulfas-trimetoprim para algunos agentes causales de la mastitis como por ejemplo:

- <u>Staphylococcus aureus</u>	96%	de sensibilidad
- <u>Staphylococcus epidermis</u>	81%	"
- <u>Staphylococcus pyogenes</u>	34%	"
- <u>Streptococcus agalactiae</u>	35%	"
- <u>Streptococcus faecalis</u>	45%	"
- <u>Bacteroides fragilis</u>	58%	"
- <u>Fusobacterium</u> spp.	88%	"

También se le ha descrito como un fármaco útil para las mastitis -- producidas por Corynebacterium pyogenes (15).

Hay que considerar que las sulfonamidas tienen un amplio volumen -- de distribución y que actúan en pH alcalino; así que tendrán una distribución buena a glándula mamaria y no se verá afectado su efecto por la presencia de infección. Sin embargo, es importante recalcar que se

deben administrar por vía endovenosa lenta, si la administración es parenteral. Es importante hacer mención que la mayoría de los libros de farmacología no consideran a las sulfonamidas como una primera opción para los tratamientos de mastitis y que generalmente la reservan para los casos en que se tratan mastitis provocadas por E. coli (22,112,124).

OTROS.

Es evidente que existe aún mucho terreno que investigar en el tratamiento de las mastitis. Se tienen pocos resultados aún para el tratamiento de mastitis producidas por agentes etiológicos de difícil tratamiento como el Mycoplasma bovis, aunque se ha informado de resultados favorables con mezclas que se antojan excesivas como por ejemplo: Vandeplassche et al. (117) informa que la mejor manera de tratar a M. bovis es mediante el uso de una mezcla de colistina, oxitetraciclina, kanamicina, penicilina procainica y lincomicina diluida en soluciones salinas fisiológicas administrada por infusión intramamaria a razón de 0.5-1.0 l por cuarto por día durante 3 días. Esta práctica requiere mayor evaluación ya que existen demasiados elementos en la fórmula. --- También será de interés en un futuro cercano explorar el efecto que pudieran tener las floroquinolonas en el tratamiento de las mastitis; -- por ejemplo: Soback et al. (107) informa del uso de la norfloxacinina en su sal nicotinato como opción viable para el tratamiento de mastitis producida por Staphylococcus aureus utilizando inyecciones parenterales de norfloxacinina- nicotinato a razón de 10 mg/kg de un preparado a 250 mg/ml. Aún más es posible que encuentren un valor terapéutico -- nuevas floroquinolonas como la enrofloxacinina, ciprofloxacina y la enoxacinina.

También se debe explorar "nuevas" alternativas en el tratamiento de las mastitis como por ejemplo el uso del propoleo (6), así como --- también el uso de soluciones saturadas de azúcar (119) instilando 80c. c. de una solución sobresaturada de azúcar (250 g de azúcar/ 100 c.c.-

de agua), a resultado útil incluso para el tratamiento de infecciones producidas por Pseudomona aeruginosa. El tratamiento de infecciones con soluciones saturadas de azúcar data desde 170 A. C. (citado por Vautier et al. 38).

También es posible que se encuentren nuevas alternativas en el uso de campos electromagnéticos, que han resultado de utilidad para el tratamiento de mastitis, en proporción superior al uso de antibióticos -- (69,73). La aplicación de los campos electromagnéticos se puede hacer integrandolo a la máquina de ordeño o bien irradiando directamente la glándula mamaria durante 30 a 50 minutos durante 7 a 10 días a una distancia de 25 a 30 cm. y a una temperatura de 40 grados centígrados -- (73).

FARMACOS NO ANTIMICROBIANOS.

Glucocorticoides, Flunixin-meglumina y DMSO.

Se ha probado el uso de glucocorticoides en los casos en los que se prevea una destrucción tisular importante o cuando el proceso inflamatorio vaya a provocar un tejido cicatrizal excesivo. Se ha calculado que en las mastitis con un proceso inflamatorio no exagerado, la pérdida de la capacidad productiva fluctúa entre 9 y 45% (32). En casos de inflamación hiperaguda como es el caso de la mastitis por coliformes puede resultar útil el efecto protector de los glucocorticoides a la inflamación y quizá a la absorción de la endotoxina (2,3), reduciendo además el daño a la capacidad productiva. Un sustituto recientemente desarrollado para el tratamiento de la mastitis como producto antiinflamatorio importante es el fenamato flunixin-meglumina que mejora alguno de los signos de inflamación evitando la destrucción tisular y aumentando la capacidad inmune local (3). No obstante vale la pena recalcar que no se tienen especificados los períodos de retiro de la ordeña para la mayoría de los glucocorticoides (21). Recientemente se le ha preferido a la flunixin meglumina para el tratamiento de mastitis con procesos inflamatorios graves (3).

Teóricamente los antiinflamatorios esteroidales son capaces de inhibir las fases iniciales de la vasodilatación, el edema, la migración celular siendo capaces también de suprimir las respuestas celulares tardías, la proliferación de fibroblastos y los depósitos de colágena. Sin embargo después de todo este marco racional el uso de glucocorticoides aún no se tiene aceptado el uso de estos fármacos (13,28,29,37,44,46).

Es probable que el uso conjunto con sulfoxido de dimetilo (DMSO) brinden resultados mas alentadores que el uso del esteroide únicamente (18). Es evidente que estos fármacos tienen un efecto antiinflamatorio y que deberán acompañarse de los correspondientes antimicrobianos. Se ha sugerido que la aplicación de glucocorticoides en tubos intramamarios no afectan ni la fertilidad ni el intervalo entre las inseminaciones en el ganado productor de leche (85).

No existen otros analgésicos no esteroidales que tengan la eficacia de la flunixin-meglumina en cuanto a la inflamación se refiere, ni en cuanto a la protección de choque endotóxico y el dolor (112).

Otros fármacos no antimicrobianos.

Se han utilizado enzimas proteolíticas en preparados intramamarios - sobre todo para mastitis producida por Corynebacterium pyogenes, caracterizada por la formación de muchas adherencias y aunque no existen muchos informes sobre su eficacia se ha sugerido que deben tener una utilidad práctica en esta etiología en particular (18).

En cuanto a vitaminas las cuales tienen una capacidad de ayuda en la regeneración de tejidos se ha propuesto la inyección de vitamina A, D y E, sobre todo con un propósito profiláctico. Los resultados no han sido alentadores (18).

Ya se ha mencionado que la aplicación de campos eléctricos en forma de ondas electromagnéticas pueda resultar superior al uso de antibióticos (69,73); sin embargo la terapia ultrasónica no ha tenido la misma eficacia de acuerdo con lo informado por Black (18).

Serfa interesante evaluar si el uso del levamisol a largo plazo -
puede disminuir considerablemente la incidencia y la severidad de las
mastitis como lo sugiere Buddle et al. (23).

ANALISIS DE LA INFORMACION.

En total se revisaron 123 artículos incluyendo trabajos de tesis y 10 libros para conformar un estudio en el que resalta el hecho de que existe mucha información sobre muchos antibióticos y pocos ensayos sobre otros que potencialmente tienen un uso importante como es el caso de la bacitracina, y el de las nuevas cefalosporinas, así como también las nuevas quinolonas. Existe también una notable tendencia a utilizar únicamente antimicrobianos y darle menos importancia a otros fármacos. Notablemente, se detectó la ausencia del uso de las sulfonamidas por vía intramamaria, situación que no se presentaba hace algunos años. Sin embargo, es de mencionarse las nuevas alternativas como el caso de la electroestimulación, procedimiento que si se incorporará a los sistemas de ordeño es probable que disminuirá notablemente la incidencia de mastitis.

Otros de los aspectos que destaca esta revisión es el valor relativo que se le da al tratamiento de las mastitis subclínicas ya que la relación costo-beneficio es muy desfavorable.

Se espera que la definición de las filosofías imperantes en el tratamiento de las mastitis contribuyan de alguna manera a reducir las pérdidas por esta patología. Sin embargo, es importante que también se contemplen revisiones de la literatura posteriores sobre el aspecto profiláctico de esta entidad.

LITERATURA CITADA.

- 1.- Alacam,E; Tekeli,T; Sezen,Y and Erganis,O.: Efficacy of cefoperazone in subclinical mastitis of dairy cows. Vet.Fak.Derg.Selçuk Univ. 2:65-74.(1986).
- 2.- Anderson,K.L.: Therapy for acute coliforms mastitis. Proc.Cont.Educ. Prac.vet. 11:1125-1133.(1989).
- 3.- Anderson,K.L; Kindhal,H; Smith,A.R; Davis,L. and Gustaffson,B.K.: - Endotoxin induced bovine mastitis:Arachidonic acid metabolites in milk and plasma and effect of flunixin meglumine. Am.J.vet.Res. 47: 1373-1377.(1986).
- 4.- Annear,D.I.: Interaction between erythromycin and lincomycin in Streptococcus pyogenes. Med.Microbiol. 11:193-196.(1978).
- 5.- Arroyo,G.G; Hernández,A.L. y Pérez,D.M.: Aislamiento de Nocardia asteroides de un brote de mastitis y su sensibilidad. Reunión de investigación pecuaria en México. INIFAP-SARH,35.(1987).
- 6.- Arroyo,Y.A.: Estudio comparativo-cuantitativo del aceite esencial -- del propoleo. El yodo polivinilpirrolidona y el cloruro del alquil di metil benzil amonio sobre la población de las bacterias de las tetas de las vacas. Tesis de Licenciatura. Fac.Med.Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México,D.F. (1984).
- 7.- Bach,M.C; Sabath,L.D. and Findland,M.: Susceptibility of Nocardia asteroides to 45 antimicrobial agent in vitro. Antimicrob.Agents chemother. 3:1-8.(1973).
- 8.- Baggot,J.D.: Systemic antimicrobial therapy. In: Pharmacological basis of large animal medicine. Edited by: Bogan,J.A. Blackwell Scien-

tific Publications. U.S.A. 1983.

- 9.- Baggot, J.D.: Bioavailability and drug disposition in domestic animals. Part I. Vet. Rec. 24:66-67. (1977).
- 10.- Baggot, J.D.: Principles of drug disposition in domestic animals: The basis of veterinary clinical pharmacology. W.B. Saunders Company, Philadelphia. U.S.A. 1977.
- 11.- Baggot, J.D. and Gingerich, D.A.: Pharmacokinetic interpretation of erythromycin and tylosin activity in serum after intravenous administration of a single dose to cows. Res. vet. Sci. 21:318-323. (1976).
- 12.- Baldassi, L; Fernandez, M; Moulin, A; Hipolito, M. and Murakami, T.: Estudo da sensibilidade in vitro dos principais agentes bacterianos isolados de mastitis subclinicas na bacia de ribeirão preto estado de São Paulo. Arg. Inst. Biol. 53:55-63. (1986).
- 13.- Ballarini, G.: Dimethyl sulfoxide as a vehicle for antibiotics and corticosteroids in the treatment of bovine mastitis. Clin. vet. 95:321-334. (1972).
- 14.- Berghash, S.R; Davidson, J.N; Armstrong, J.C. and Dunny, G.M.: Effects of antibiotic treatment of non lactating dairy cows on antibiotic resistance patterns of bovine mastitis pathogens. Antimicrob. Agents Chemother. 24:771-776. (1983).
- 15.- Beville, R.F. Sulfonamides. In: Veterinary pharmacology and therapeutics 5th ed. Edited by: Booth, N. H. and McDonald, L. E. Iowa State University press, Ames. U.S.A. 1982.
- 16.- Bishop, J.R; Bodine, A.B; O dell, G.D; Janzen, J.J.: Retention data for antibiotics used commonly in treatment bovine infection. J. Dairy Sci.

57:437-440(1984).

- 17.- Bishop, J.R; Bodine, A.D; O dell, G.D. and Janzen, J.J.: Cuantitative-assay for antibiotics used commonly in treatment bovine infection. J.Dairy Sci. 68:3031-3036(1985).
- 18.- Black, W.D.: Usefulness of ancillary drugs in mastitis therapy. J. Am. vet. Med. Ass. 170:1187-1189(1977).
- 19.- Blood, D.C; Henderson, J.A. and Radostits, O.M.: Veterinary Medicine. 6th edition. Baillieri tindall. U.S.A. 1983.
- 20.- Boisseau, J. and Morelain, J.P.: Drug excretion by the mammary gland In: Veterinary Pharmacology and Toxicology. Avi Publishing company. INC. U.S.A. 1982.
- 21.- Booth, J.M.: Intramammary antibiotic preparation and their with holding times. Vet. Rec. 118:34-35(1986).
- 22.- Brander, G.C; Sugh, D.M. and Bywater, R.J.: Veterinary applied pharmacology and therapeutics. 4th edition. Baillieri tindall. London. 1982.
- 23.- Buddle, B.M. and Pulford, H.D.: Evaluation of levamisole for used in control of bovine Staphylococcus aureus mastitis. N.Z. vet. J. 33:177-180(1985).
- 24.- Buddle, B.M; Herceg, I; Ralston, M.J. and Pulford, H.D.: Reinfection of bovine mammary glands following dry-cow antibiotic therapy. -- Vet. Microbiol. 15:191-199(1986).
- 25.- Burrows, G.E. Pharmacotherapeutics of macrolides, lincomycins and spectinomycin.: J. Am. vet. Med. Ass. 176:1072-1077(1980).
- 26.- Bushby, S.R.H.: Sulfonamide and trimethoprim combination.: J. Am. vet.

Med.Ass. 176:1049-1053.(1980).

- 27.- Campos,R.V. and Pérez,D.M.: Efecto del tratamiento a vacas en producción con mastitis subclínica sobre su incidencia. Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarías en México, Salud animal. 426.-- (1983).
- 28.- Carroll,E.J; Lasmanis,J; Jain,H.C. and Schalm,O.W.: Use of dimethyl sulfoxide-flumethasone combination for treatment of endotoxin induced bovine mastitis. Am.J.vet.Res. 35:781-785.(1974).
- 29.- Carroll,E.J; Schalm,O.W. and Lasmanis,J.: The used of a synthetic - corticoid on experimental coliform (Aerobacter aerogenes) mastitis-in cattle: The effects of intramammary and intramuscular administration on the inflammatory response. Am.J.vet.Res. 26:858-864.(1965).
- 30.- Clark,C.H.: Chloramphenicol dosage. Mod.vet.Pract. Oct:749-754. -- (1978).
- 31.- Cooperstock,M.S.: Inactivation of endotoxin by polymixin B. Antimicrob.Agents chemother. 5:422-425.(1975).
- 32.- Craven,N.: Efficacy and financial value of antibiotic treatment of bovine clinical mastitis during lactation. A review. Br.vet.J. 143: 410-422.(1987).
- 33.- Craven,N; Anderson,J.S. and Jones,T.U.: Antimicrobial drug susceptibility of Staphylococcus aureus isolated from bovine mastitis. Vet. Rec. 118:290-291.(1986).
- 34.- Cummins,K.A. and McCaskey,T.A.: Multiple infusions of cloxacillin - for treatment of mastitis during the dry period. J.Dairy Sci. 70: - 2658-2665.(1987).

- 35.- Cummins, K.A. and McCaskey, T.A.: Cloxacillin treatment of dairy -- cows effective against mastitis. Highlts. agric. Res. 36:3.(1989).
- 36.- Danuser, J; Luginbuhl, J. and Gaillard, D.: Disease and reasons for-cullin in swiss dairy cows. I. inquiry, frequencies and repeatabili-ties of causes of treatment. Mitt.schweiz, Heiz-U.Naschverb. 25: - 98-102.(1987).
- 37.- David, R.A.: The Pharmacology of dimethyl sulfoxide. A.Rev.pharma-col. 12:353-374.(1982).
- 38.- Deveci, H; Timurkan, H; Ozcan, C. and Apaydin, A.M.: Ampicillin treat-ment of clinical mastitis in dairy cows. Vet.Fak.Derg.Ankara Univ. 32:78-85.(1985).
- 39.- Díaz, C.J.: Efecto terapéutico de la combinación de los antibióti-cos penicilina procainica-dihidroestreptomicina y nafcilina en el tratamiento de mastitis bovina. Tesis de Licenciatura. Fac. Med.- Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 1979.
- 40.- Du Preez, J.H.: Treatment of various forms of bovine mastitis with considerations of udder pathology and the pharmacokinetics of a--ppropriate drugs: a review. J.S.Afr.vet.Med.Ass. 59:161-167.(1988).
- 41.- Du Preez, J.H. and Greef, A.S.: Comparision of the effect of anti-biotic dry cow teat canal and intramammary dry cow therapy of dai-ry cows on the prevalence of teat canal and intramammary infecti-ions at calvin. J.S.Afr.vet.Med.Ass. 56:191-194.(1985).
- 42.- Edmonson, P.W.: Case report:subclinical mastitis due to Streptoco-ccus agalactiae in a dairy herd. Bov.Prac. Nov:116-119.(1988).

- 43.- Elliot,R.E.: Antibiotic resistance amongst haemolytic Staphylococcus isolated from bovine milk samples in New Zealand. N.Z.vet.J. 19:95-99.(1971).
- 44.- Elliot,R.E. and Jones,M.A.: Ultrasonic therapy for bovine mastitis. N.Z.vet.J. 17:51.(1969).
- 45.- Erskine,R,J; Eberhart,R.J.: Herd benefit to cost ratio and effects of bovine mastitis control program that includes blitz treatment of Str. agalactiae. J.Am.vet.Med.Ass. 196:1230-1235.(1990).
- 46.- Faull,W.B. and Ward,W.R.: Treatment of clinical mastitis:two intramammary formulation compared. Vet.Rec. 96:127-129.(1975).
- 47.- Federkof,J; Katz,S. and Allnoch,H.: In vitro activity of minocycline a new tetracycline. Am.J.Med.Sci. 255:252-258.(1968).
- 48.- Findland,M.: Twenty-fifth anniversary of the discovery of aureomycin:The place of tetracyclines in antimicrobial therapy. Clin. --- Pharmac.Theor. 15:3-8.(1974).
- 49.- Francis,P.G. and Carroll,P.J.: Antibiotic resistance patterns of Staphylococcus aureus strains isolated from clinical bovine mastitis. Vet.Rec. 118:335-339.(1968).
- 50.- Frisk,A.P. and Tunevall,G.: Clinical evaluation of minocycline. Antimicrob.Agents.chemother. 8:335-339.(1968).
- 51.- Funke,H.: The distribution of S-labeled benzilpenicilline in normal and mastitic mammary glands of cow and goats after local and systemic administration. Acta vet.Scand. 2:1-88.(1961).
- 52.- Giesecke,W.D.: Bovine mastitis. Dept.agric.Tech.Rep.S.Afr. 51:1-37.(1979).

- 53.- Gingerich,D.A; Baggot,J.D. and Kowalsky,J.J.:Tylosin antimicrobial activity and pharmacokinetics in cows. Can.vet.J. 18:96-100.(1977).
- 54.- Greff,A.S. and Du Preez,J.H.:Simultaneous isolation of anaerobic - bacteria from udder abscesses and mastitic milk in lactating dairy cows. J.S.Afr.vet.Med.Ass. 56:195-197.(1985).
- 55.- Haley,K; Black,W.D. and Barnum,D.A.:Optimal milk penicillin levels for the treatment and experimentally induced mastitis in cows. Can. J.como. Med. 45:239-242.(1981).
- 56.- Harmon,R.J; Crist,W.L; Hemken,R.W. and Langlois,B.E.:Prevalence of minor udder pathogens after intramammary dry treatment. Dairy Sci. 69:843-849.(1986).
- 57.- Harris,A.M; Davies,A.M; Marshall,M.J; Evans,J.M; Hendy,P.G. and -- Watson,D.J.:The treatment of clinical mastitis with cephexasole -- and penicillin. Vet.Rec. 101:4-7.(1977).
- 58.- Higgins,R; Martin,J.R; Larouche,Y. and Govette,G.:Mastitis caused by Haemophilus somnus in a dairy cow. Can.vet.J. 28:117-118.(1987)
- 59.- Hirckely,L.S; Benson,R.H; Post,J.E. and DeCloux,J.C.:Antibiotic susceptibility profiles for treatment mastitis. J.Am.vet.Med.Ass. -- 187:709-711.(1985).
- 60.- Hirsch,H.P. and Baumgartner.B.:Prevalence,frequency of treatment - and healing rate of streptococcal infection of udders in a dairy - cow unit. Mn.vet.Med. 40:694-697,(1985).
- 61.- Huber,W.G.:Tetracyclines.In:Veterinary pharmacology and therapeu-- tics,Edited by:Booth,M.H and Mc Donald,L.E. Fifth edition. Iowa -- State University Press,Ames,Iowa,U.S.A. 1982.

- 62.- Jazper,D.E.:Bovine Mycoplasmal mastitis.Vet.Med.1072-1073.(1986).
- 63.- Johnston,A.M.: A succesfully treated case of mastitis in the bovine associated with Clostridium perfringes type A. Vet.Rec. 118:728-729.(1986).
- 64.- Jones,G.F. and Ward,G.E.: Evaluation of systemic administration of gentamicin for treatment of coliforms mastitis in cows. J.Am.vet.-Med.Ass. 197:731-735.(1990).
- 65.- Jurandir,F.J. and Ferreira,N.J.: Sensibilidade a drogas antimicrobianas de bacterias isoladas de vacas com mastitis. Arg.Bras.Med.-vet.zoot. 35:471-478.(1983).
- 66.- Kastli,P.: Definition of mastitis. A.Bull.Int.Dairy Fedn. Part 3: 1-5.(1967).
- 67.- Klastrup,N.O.: Bovine mastitis:Definition and guidelines for diagnosis. In:Progress in the control of bovine mastitis. Kieler milch.ForschBer. 37:254-260,(1985).
- 68.- Knight,P.A.: Chloramphenicol therapy in large animals. J.Am.vet.--Med.Ass. 178:309-310.(1981).
- 69.- Krasnov,V.S.: Scientific research and development of machine milking of cows by the all-union research institute for construction of agriculture machinery. Nauchno-tekhn.Byull. 59:3-5.(1983).
- 70.- Langoni,H; Correa,C.N; Correa,W.M. and Carreira,E.L.: Etiologia e tratamento das mastites bovinas com auxilio do dimetilsulfoxido(DMSO). Pesq.vet.Bras. 4:1-4.(1984).
- 71.- Le Loudec,C.: Efficacite des antibiotiques contre les mammites bovines staphylococciques et streptococciques. Annls.Rech.vet. 9:63-

- 88.(1978).
- 72.- Lerner,P.I and Baum,G.L.: Antimicrobial susceptibility of Nocardia species. Antimicrob.Agents chemother. 4:85-93.(1973).
- 73.- Li,D.X; Wei,K.S. and Zhang,X.X.: Observations on the therapeutic effect of the TPD electromagnetic wave spectrum apparatus on mastitis of dairy cows. Chin.J.vet.Med. 9:31-32.(1983).
- 74.- Lintner,T.J.: Control of mastitis in dairy cows:effects of antibiotics and bovine dry period mammary secretion on phagocyte function and morphology. Diss.Abst.int. 49:3625.(1989).
- 75.- MacDiarmid,S.C.: Drugs used in the bacterial therapy of mastitis - in cattle by the systemic route. N.Z.vet.J. 26:290-295.(1980).
- 76.- Madariaga,A.O. y López,A.J. Bacterias asociadas con la mastitis bovina en México y su susceptibilidad a agentes quimioterapéuticos.- Vet.Mex. 10:213-219.(1979).
- 77.- Macera,J; Gustafsson,B.K; Afify,M.M; Stowe,C.M. and Bergt,G.P.: - Disposition of oxitetracycline in the bovine genital tract: Systemic vs intrauterine administration. J.Am.vet.Med.Ass. 176:1099- 1102.(1980).
- 78.- Meissonier,F.: Penicillin G-neomycin combination in the treatment of mastitis in dairy cow:I Pharmacodynamics. Bull.mens.Soc.vet. -- pract.Fr. 73:197-212.(1989).
- 79.- Mercer,H.D.: The comparative pharmacology of chloramphenicol. J.Am.vet.Med.Ass. 176:923-924.(1980).
- 80.- Miller,G.E. and Bergt,G.P.: Oxitetracycline in bovine plasma, milk and urine after intrauterine administration. J.Dairy.Sci. 59:315--

- 317.(1974).
- 81.- Mol,H.: Antibiotics and milk. A A Balkema, Rotterdam. (1975).
- 82.- Monsallier,G and Thomasson,C.: Traitement des mammites bovines en lactation par une infusion unique de cefoperazone:essais cliniques. Revue Med.vet. 137:15-22.(1986).
- 83.- Moore,G.A. and Heider,L.E.: Treatment of mastitis. Vet.Clin.N.Am. 6:323-333.(1984).
- 84.- Muller,R. and Thaller,M.:Antibiotikaresistenz bei mastitisserregern. Schweizer Arch. Tierernab. 121:9-14.(1979).
- 85.- Narayana,K. and Honnappa,T.G. Fertility and the insemination interval in dairy cows after the application of corticosteroid containing intramammary mastitis. Indian J.Animal Sci. 55:1011-1013. -- (1985).
- 86.- Nouws,J.F;Ziv,G; Ginneken,C.A; Van,N. and Vree,T.R.: Clinical pharmacokinetics of carbenicillin, carfecillin, ticarcillin and BL-P - 1654 in dairy cows. J.vet.Pharma.therapeutics. 7:35-43.(1984).
- 87.- Nouws,J.F; Vree,T.B; Termond,E; Lohuis,J; Vanlith,P; Binkhorst,G.- J. and Breukink,H.J.: Pharmacokinetics and renal clearance of oxitetracycline after intravenous and intramuscular administration to dairy cows. Vet.Q. 7:35-43.(1984).
- 88.- Owens,W.E. and Watts,J.L.: Effects of milk on activity of antimicrobics against Staphylococcus aureus isolated from bovine udders. J.Dairy Sci. 70:1946-1951.(1987).
- 89.- Owens,W.E; Watts,J.L; Boddie,R.L. and Nickerson,S.C. Antibiotic treatment of mastitis:comparison of intramammary and intramammary

- plus intramuscular therapies. J.Dairy Sci. 71:3143-3147.(1988).
- 90.- Owens,W.F. and Nickerson,S.C.: Treatment of Staphylococcus aureus-mastitis with penicillin and novobiocin:antibiotic concentration - and bacteriology status in milk and milk mammary tissue. J.Dairy Sci. 73:115-124.(1990).
- 91.- Pavlicek,A; Misljenovic,Z. and Mistic,M.: Results of using pathozone for treating mastitis in high yielding dairy cows. Vet.Glasn. - 43:941-943.(1989).
- 92.- Pedraza,C.G; Maza,E.L; Alegria,G.R. y Zurich,L.Z.: Control de mastitis subclínica bovina durante la lactancia, mediante el uso de - antibiótico intramamario. Agri,Tec. 410:277-282.(1986).
- 93.- Pérez,D.C.:Evaluación de la oxitetraciclina lentamente soluble administrada por vfa subcutanea para el tratamiento de mastitis subclínica. Tesis de Licenciatura. Fac.Med,Vet. y Zoot. Universidad - Nacional Autónoma de México, México, D.F.(1984).
- 94.- Pilloud,M.: Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of oxitetracycline in cattle and horses. Res,vet,Sci. 15:224-230. -- (1973).
- 95.- Price,K.E; Gallian,M.J; Heather,C.D. and Luther,H.G.: The influence of milk and other media on antibiotic sensitivity of mastitis organism. Antibiotic.A. 3:753-762.(1956).
- 96.- Rasmussen,F.: Mammary excretion of benzilpenicillin, erythromycin - and penethamate hydriodide. Acta pharmac.tox. 16:194-200.(1959).
- 97.- Rasmussen,F.: Studies on the mammary excretion and absorption of -- drugs. Carl F Mortensen,Copenhagen. (1966).

- 98.- Refkind, and Palmer, J.D.: Neutralization of endotoxin in chicken embryos by antibiotic. J.Bacterol. 92:815-819.(1966).
- 99.- Rufz, G.E.: Mastitis caprina: Estudio recapitulativo. Tesis de Licenciatura. Fac.Med.Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma - de México. México, D.F. (1989).
- 100.- Schalm, O.W; Carroll, E.J. and Jain, M.C.: Bovine mastitis. Lea and Febiger. Philadelphia. U.S.A. 1971.
- 101.- Schlupe, J; Rosselet, A. and Heim, H.: Comparative evaluation of cephalothin in experimentally induced bovine mastitis. Zentbl. -- Verh. Med. 26:304-324.(1979).
- 102.- Sears, P; Fettingner, B.S. and Marsh-Salin, S.: Isolation of L-form-variants after antibiotic treatment in Staphylococcus aureus bovine mastitis. J. Am. vet. Med. Ass. 191:681-683.(1987).
- 103.- Shaw, D.H. and Rubin, S.I.: Pharmacologic activity of doxycycline. J. Am. vet. Med. Ass. 189:808-810.(1986).
- 104.- Signorini, B; Ferrari, A; Pera, R; Batti, R; and Negrelli, A.D.: Therapeutic efficacy of a long-acting antibiotic (special formulation of oxitetracycline) in dairy cow. Obie.doc.vet. 6:67-68. - (1985).
- 105.- Singh, K.P. and Baxi, K.K.: Studies on the etiology in vitro sensitivity and treatment of subclinical mastitis in milk animals. - Indian vet. J. 59:191-198.(1982).
- 106.- Sisodia, C.S; Dunlop, R.H; Gupta, V.S. and Taksas, L.: A pharmacology study of chloramphenicol in cattle. Am. J. vet. Res. 34:1147- -- 1150.(1973).

- 107.- Soback,S; Ziv,G; Winckler,M. and Saran,A.: Systemic dry cow therapy a preliminary report. J.Dairy Sci. 73:661-666.(1990).
- 108.- Stalberg,R.J. and Kersting,K.W.: Peracute toxic coliform mastitis. Vet.Stud. 50:48-53.(1987).
- 109.- Steigbigel,N.H; Reed,C.W. and Findland,M.: Susceptibility of common pathogenic bacteria to seven tetracycline antibiotics in vitro. Am.J.Med.Sci. 255:179-195.(1968).
- 110.- Storper,M; Car Moshe,B; Ziv,G. and Saran,A.: Experiments with -- three intramammary antibiotic combination products for the treatment of subclinical mastitis in lactating cows. 38:154-165.(1981).
- 111.- Sumano,L.H. y Ocampo,C,L.: Farmacología Veterinaria. Editorial: - McGraw-Hill.México,D.F. 1988.
- 112.- Sumano,L.H.: Farmacología clínica en bovinos. Editorial:Sumat. México,D.F. 1990.
- 113.- Thomson,T.D; Quay,J.F. and Webber,J.A.: Cephalosporin group of antimicrobial drugs. J.Am.vet.Med.Ass. 185:1109-1114.(1984).
- 114.- Tolle,A.: A monograph on bovine mastitis. Int.Dairy Fedn.Bull. - Part I: 1-23.(1971).
- 115.- Trejo,G; Avila,S; Blanco,M; Posadas,E. y García,E.: Tratamiento de mastitis subclínica en vacas lactando y manejadas bajo un sistema extensivo en el trópico húmedo. Vet.Méx. 18:245-253.(1987).
- 116.- Ullberg,S.: Studies on the distribution and fate of S-labelled -- benzylpenicillin in the body. Acta radiol.Supp. 1:18.(1954).
- 117.- Vandeplassche,M; Vandermeersch,R; Meulemeester,L. and Spanoch,L.: Curative treatment of Mycoplasma bovis mastitis in dairy cows. -

Zuchthyg. 19:21-28.(1984).

- 118.- Vasil,M.: Non selective treatment of the udder of a dairy cows - with intramammary preparations during the dry period. Ustav exp. vet.Med. 24:127-136.(1988).
- 119.- Vautier,H; Herszage,L; Rovere,R; Grassi,C; Nino,E. and Biscardi, J.C.: El tratamiento de las mastitis bovina con soluciones saturadas de azúcar. Vet.Arg. 11:63-65.(1985).
- 120.- Weaver,I.D; Galland,J; Martin,P.A. and Versteeg,J.: Treatment of Streptococcus agalactiae mastitis in dairy cows:comparative efficacies of two antibiotic preparations and factors associated with successful treatment. J.Am.vet.Med.Ass. 189:666-669.(1986).
- 121.- Weisel,M.K; Powers,J.D. and Powers,T.E.: A pharmacokinetics analysis of tylosin in the normal dog. Am.J.vet.Res. 38:273-275. - (1977).
- 122.- Wilson,C.D; Agger,N; Gilbert,G.A; Thomasson,C.A. and Tolling,S.T. Field trials with cefoperazone in the treatment of bovine clinical mastitis. Vet.Rec. 118:17-19.(1986).
- 123.- Wilson,C.D. and Gilbert,G.A.: Pharmacokinetics of cefoperazone in the cow by the intramammary route and its effects on mastitis pathogens in vitro. Vet.Rec. 118:607-609.(1986).
- 124.- Wrigth,C,L.: Pharmaceutical agents and the bovine udder. In:Pharmacological basis of large animal medicine, Edited by: Bogan,J.A; Less,P. and Yoxall,A.T. Blackwell Scientific publications. U.S.A. 1983.
- 125.- Yamagata,M; Goodger,W.J; Weaber,L. and Franti,C.: The economic --

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

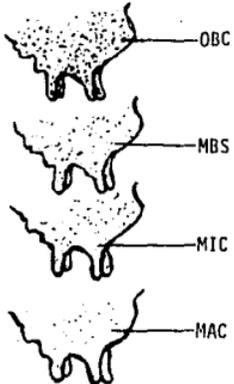
- benefit of treating subclinical *Streptococcus agalactiae* mastitis in lactating cows. J. Am. vet. Med. Ass. 191:1556-1561.(1987).
- 126.- Ziv,G.: Distribution of several labelled antibacterial agents in the udder as measured by contact autoradiographic methods. Refu. - vet. 35:32-33.(1978).
- 127.- Ziv,G.: Drug selection and used in mastitis: Systemic vs local therapy. J. Am. vet. Med. Ass. 176:1109-1115.(1980).
- 128.- Ziv,G.: Antibiotic sensitivity to *Staphylococcus aureus* strains - isolated from bovine udders in Israel. Refu. vet. 26:104-113. -- (1969).
- 129.- Ziv,G.: Pharmacokinetic concepts for systemic and intramammary treatment in lactating and dry cow. In: Dodd, F.H; Griffin, T.K. and King wal, R.G. Proc. int. Dairy Fedn. 85:314-340.(1975).
- 130.- Ziv,G.: Clinical pharmacology of polymixins. J. Am. vet. Med. Ass. - 179:711-713.(1981).
- 131.- Ziv,G; Bogin, E. and Sulman, F.G.: Blood and milk levels of chloramphenicol in normal and mastitic cow and ewes after intramuscular administration of chloramphenicol sodium succinate. Zentbl. Verk. - Med. 20:801-811.(1973).
- 132.- Ziv,G. and Sulman, F.G.: Serum and milk concentration of spectinomycin and tylosin in cows and ewes. Am. J. vet. Res. 34:329-333. - (1973).
- 133.- Ziv,G. and Sulman, F.G.: Binding of antibiotics to bovine and ovine serum. Antimicrob. Agents chemother. 2:206-213.(1975).

INDICE DE CUADROS.

Cuadro	I.- Formas terapéuticas vs algunos agentes etiológicos y su eficacia.	50
Cuadro	II.- Aspectos económicos y eficacia de la terapia en mastitis.	51
Cuadro	III.- Presentaciones clínicas y terapia en casos de mastitis ocasionadas por coliformes.	52
Cuadro	IV.- Susceptibilidad de bacterias Gram - - aisladas de mastitis bovina a varios - antibióticos.	53
Cuadro	V.- Clasificación de antibióticos de acuerdo a su potencialidad de distribución parenteral e intramamaria	54
Cuadro	VI.- Algunos estudios comparativos de la eficacia de los antibióticos B-lactámicos,	55
Cuadro	VII.- Concentraciones mínimas inhibitorias - de los macrólidos, lincomicina y espectinomina para varios microorganismos.	56
Cuadro	VIII.- Porcentajes de sensibilidad de algunas sulfas vs S. plasmacoagulase +, S. plasmacoagulase - y Streptococcus spp.	57

FARMACO(S)	VIA	AGENTE(S) ETIOLOGICO(S)	EFICACIA	REFERENCIA
- Ampicilina sódica + cloxacilina sódica.	IMa	<u>Streptococcus</u> y <u>Staphylococcus</u> spp.	47,5%	(110)
- Ampicilina sódica + cefalotina sódica.	IMa	<u>Streptococcus</u> y <u>Staphylococcus</u> spp.	66%	(110).
- Benzil-penicilina sódica.	IV-IMa	<u>Clostridium perfringens</u> .	Alta	(63).
- Cefoperazona.	IMa	<u>Staphylococcus</u> spp., <u>E.coli</u> y <u>Pseudomona</u> spp.	82%	(122,134)
- Cloxacilina.	IMa	<u>Staphylococcus aureus</u> .	Baja	(24,102).
- Cloxacilina.	IMa	<u>Staphylococcus aureus</u> .	Alta	(12,33,40).
- Cloxacilina.	IMa	<u>Haemophilus</u> <u>sonnus</u> .	Nula	(58).
- Cloxacilina-benzatina.	IM	<u>Staphylococcus aureus</u> .	70-75%	(34).
- Cloxacilina sódica + cloramfencol.	IMa	<u>Staphylococcus aureus</u> .	Alta	(92).
- DMSO + penicilina-estreptomicina.	IM	<u>Staphylococcus</u> spp.	21-38%	(70).
- Kanamicina + penicilina G procafnica.	IMa	<u>Streptococcus</u> y <u>Staphylococcus</u> spp.	79,2-88,6%	(110).
- Novobiocina, cefapiridina ó estreptomicina.	IMa	<u>Staphylococcus aureus</u> .	80-100%	(56).
- Novobiocina, cefapiridina ó estreptomicina.	IMa	<u>Corynebacterium bovis</u> .	95-100%	(56).
- Novobiocina + penicilina G procafnica.	IMa	<u>Streptococcus agalactiae</u> .	Baja	(120).
- Novobiocina + penicilina + clorobutanol.	IMa	<u>Staphylococcus aureus</u> .	18%	(115).
- Oxitetraciclina, gentamicina ó tilosina.	IMa	<u>Mycoplasma bovis</u> .	Muy baja	(62).
- Penicilina en monoesterato de aluminio.		<u>Staphylococcus aureus</u> .	80%	(55).
- Sulfonamidas ó gentamicina + polimixina B.	IM-IMa	Coliformes.	-	(100).
- Soluciones saturadas de azúcar.	IMa	<u>Pseudomona aeruginosa</u> .	Alta	(119).

IMa= Intramamaria.
 Vía: IM = Intramuscular.
 IV = Intravenosa.

Concentración antibiótica	Actividad in vitro (Solo el antibiótico).	Actividad in vivo (Antibiótico + anticuerpos).
Alto  OBC MBC MIC MAC	Sub-optimal grado de muerte bacteriana	Supresión de las defensas del organismo
	Maximo grado de muerte bac- terial. Inicio de muerte bacteriana	Rango terapéutico.
	Prevención	
	Bajo grado de muerte bac- terial	Algún efecto terapéutico.
Bajo	No existe muerte bacteriana	Sin efecto terapéutico.

OBC= Concentración optima bactericida.
 MBC= Concentración mínima bactericida.
 MIC= Concentración mínima inhibitoria.
 MAC= Concentración mínima antibiotica.

(Modificado de Craven(32)).

GRUPO	PRESENTACION CLINICA	TERAPIA
I	Cuartos afectados sin signos sistémicos ni tóxicos.	Antibiótico intramamario
II	Cuartos afectados con signos sistémicos pero no tóxicos.	Antibiótico intramamario y parenteral
III	Cuartos afectados con signos sistémicos y tóxicos	Antibiótico intramamario, parenteral y terapia de sostén.

(Adaptado de Anderson (2)).

Reportes, fechas y autores.	Mc Donald	Davidson		Larson			Anderson	Schultze		Anderson
	1977	1980		1980			1982	1983		1986
Número de organismos aislados y probados.	214	1190	505	128	30	14	46	22	31	20
	Gram-	<u>E. coli</u> <u>Klebsiella</u>		<u>E. coli</u> <u>Klebsiella</u> <u>Enterobac</u>			Gram-	<u>E. coli</u> <u>Klebsiella</u>		Coliformes
Agentes antimicrobianos	Porcentaje de susceptibilidad reportado de las bacterias aisladas.									
Gentamicina	96	99	99	91	87	100	98	100	100	96
Cefalotina	53	60	77	78	90	64	83	77	94	79
Polimixina B	93	ND	ND	64	77	43	ND	100	100	94
Tetraciclinas	30	68	63	26	27	0	43	64 ^d	58 ^d	64
Ampicilina	ND	64	12	55	3	36	61	ND	ND	71
Nisomicina	48	85	91	62	73	57	48	73	42	85
Estreptomicina	69	67	47	35	27	36	30	45	39	59
Penicilina G	0	0	1	ND	ND	ND	0	0	0	1
ND= no determinado d= el antibiótico probado fue oxitetraciclina.										
(Adaptado por Anderson(?)).										

Parenteral

Buena distribución

Sulfanilamida
Eritromicina
Oleandomicina
Tilosina
Espiramicina
Lincomicina
Clindamicina
Cloramfenicol
Trimetroprim
Tiamulina

Limitada distribución

Otras sulfas
Penicilina G
Cloxacilina
Ampicilina
Amoxicilina
Cefalosporinas
Tetraciclinas
Novobiocina
Rifampicina

Poca distribución

Dihidro-estreptomicina
Neomicina
Kanamicina
Aminosidina
Espectinomomicina
Gentamicina
Polimixinas
Vancomicina

Intramamaria

Buena distribución

Quinolonas
Sulfanilamida
Otras sulfas
Nitrofuranos
Eritromicina
Oleandomicina
Tilosina
Espiramicina
Lincomicina
Clindamicina
Ampicilina
Amoxicilina
Cefalexin
Cloramfenicol
Trimetroprim
Novobiocina
Rifampicina

Limitada distribución

Penicilina G
Cloxacilina
Oxacilina
Cefoxazole
Cefalonium
Cefapirín
Cefacetrile
Tetraciclinas

Poca distribución

Bacitracina
Dihidro-estreptomicina
Neomicina
Kanamicina
Aminosidina
Gentamicina
Polimixinas

(Adaptado de Ziv (127))

B-Lactámicos	vs Otros antibioticos	Observaciones	Referencia
- Ampicilina, cefalotina, penicilina	Eritromicina	Mayor sensibilidad a la cefalotina y eritromicina	(59).
- Cefalosporinas	Cloramfenicol	Completa sensibilidad a ambos	(49).
- Cloxacilina	Eritromicina ó furazolidona	Completa sensibilidad a ambos	(49).
- Cefoperazona	Lincomicina + neomicina + prednisolona	Alta eficacia con la cefoperazona	(49).
- Cefalosporinas + penicilina	Novobiocina	Mayor eficacia de los B-Lactámicos	(56).

MIC (g/ml)					
BACTERIAS					
	E	T	L	Cl	S
BACTERIAS GRAM-POSITIVAS					
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.1-0.5	1-5	1	0.5	50
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.03	0.3	0.4	-	100
<i>Streptococcus faecalis</i>	0.5	1.4	-	-	-
<i>Corynebacterium bovis</i>	0.3	10+	-	-	-
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	-	30	-	-	100
BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS					
<i>E. coli</i>	10-30	40+	alto	-	20
<i>Klebsiella y Enterobacter</i>	50	100	-	-	25
<i>Proteus</i> sp.	100+	100+	-	-	25+
<i>Pasteurella multocida</i>	10	25	-	-	25
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	100+	100+	64	-	200+
<i>Mocardia asteroides</i>	10-50	-	50	-	-
BACTERIAS ANAEROBICAS					
<i>Bacteroides fragilis</i>	.05	-	-	3.1	-
<i>Bact. melaninogenicus</i>	3	-	-	1	60
<i>Bact. nodosus</i>	10	-	-	0.5	60
<i>Eubacterium necrophorum</i>	25	-	0.5	-	-
<i>Actinomyces</i> sp.	0.3	-	-	-	-
<i>Clostridium perfringens</i>	1	-	-	-	100+
MYCOPLASMAS					
<i>M. bovis genitalium</i>	50+	0.1-8	1-5	1	5
<i>M. agalactiae bovis</i>	100+	0.5	-	-	-
E-eritromicina T-tilosina L-lincomicina Cl-clindamicina S-espectinomicina					
(Adaptado de Burrows(25)).					

Antibiótico	<u>S. plasmeoagulase ±</u>			<u>S. plasmeoagulase -</u>			<u>Streptococcus spp.</u>		
	S	PS	R	S	PS	R	S	PS	R
Sulfametoxazol-trimetoprim.	79	49.9	0.0	90.9	9.1	0.0	52.4	38.0	9.6
Sulfonamida	55.8	18.6	25.6	54.5	27.3	18.2	66.6	19.0	14.3
<p>Números: Porcentaje de sensibilidad.</p> <p>S: sensible PS: poco sensible R: resistente</p> <p>(Adaptado de Egreiro (65)).</p>									