

127
2010



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**" ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE
VARIOS QUIMIOTERAPEUTICOS EN EL
TRATAMIENTO DE CASOS CLINICOS DE
MASTITIS POR COLIFORMES "**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Médico Veterinario Zootecnista

P R E S E N T A :

María del Rocío Sánchez Romero

**Asesores : MVZ Salvador Avila Téllez
MVZ Arturo Olguín y Bernal
MVZ J. Pedro Cano Celada
MVZ Luis Ocampo Camberos
MVZ Jaime Alonso Navarro Hernández
MVZ Ma. Antonieta Mójica Sánchez**



MEXICO, D. F. 1984

**TESIS CON
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.

A MIS HIJAS

MARCIA PAOLA

Y

MARIELY

LO MEJOR Y MAS HERMOSO QUE ME HA DADO DIOS EN LA VIDA

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES EDMUNDO Y VICTORIA,

**MIS MEJORES MAESTROS
CON PROFUNDO RESPETO Y AGRADECIMIENTO POR PERMITIRME CULMINAR MI
CARRERA**

A DAVID MI ESPOSO

MI GRAN AMIGO, ES SOLO EL PRINCIPIO DE LO QUE HAREMOS JUNTOS

**A MIS HERMANOS ARTURO, MARICELA, EDMUNDO
POR SU APOYO**

**A LA FAMILIA PEREGRINA SOLIS
POR SU AYUDA DURANTE LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO**

A MIS ASESORES

POR SU VALIOSA ORIENTACION PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO

**A MI H. JURADO: MVZ FRANCISCO SUAREZ GUEMES
MVZ HECTOR SUMANO LOPEZ
MVZ GRACIELA G. TAPIA PEREZ
MVZ SALVADOR AVILA TELLEZ
MVZ MIGUEL ANGEL BLANCO OCHOA**

**A TODOS LOS PROFESORES QUE INTERVINIERON EN MI DESARROLLO
PROFESIONAL**

A MA. DEL PILAR

Y

JAIME ALONSO

**POR SU AMISTAD Y AYUDA BRINDADA PARA LLEVAR A CABO EL PRESENTE
TRABAJO**

A LA FAMILIA FERNANDEZ SOBRINO,

**SIN SU AYUDA NO HABRIA SIDO POSIBLE LA REALIZACION
DE ESTE TRABAJO**

**A TODOS MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS
POR LOS MOMENTOS COMPARTIDOS A LO LARGO DE LA CARRERA**

A LA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

GRACIAS

CONTENIDO

Resumen	1
Introducción	2
Hipótesis y Objetivo	5
Material y Métodos	6
Resultados	9
Discusión	19
Literatura Citada	21
Cuadros	23
Gráficas	31

RESUMEN

SANCHEZ ROMERO MARIA DEL ROCIO. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE VARIOS QUIMIOTERAPEUTICOS EN EL TRATAMIENTO DE CASOS CLINICOS DE MASTITIS POR COLIFORMES. (Bajo la asesoria de MVZ Salvador Avila Téllez, MVZ Arturo Olguin y B., MVZ Pedro Cano Celada, MVZ Luis Ocampo Camberos, MVZ Jaime Alonso Navarro Hernández, MVZ Ma. Antonieta Mojica Sánchez).

De 72 animales con mastitis, se aplicaron 4 diferentes tratamientos a 98 glándulas afectadas, empleándose: Danofloxacina (1.25mg/kg), Ciprofloxacina (2.5mg/kg), Norfloxacina (3.75mg/kg) y Penicilina (1000,000 UI) + Dihidroestreptomicina (100mg/glándula). Se obtuvieron un 67.35% de glándulas recuperadas, de las cuales 18.37% correspondió a Danofloxacina, 13.27% a Ciprofloxacina, 28.57% a Norfloxacina y 7.14% a Penicilina + Dihidroestreptomicina. De las no recuperadas (32.65%), correspondió a Danofloxacina el 6.12%, a Ciprofloxacina 7.14%, a Norfloxacina 9.18% y a Penicilina + Dihidroestreptomicina 10.21%. De estas glándulas se identificaron el 38.78% como severamente agudas, al 12.24% como moderadas y al 48.89% como crónicas. Las bacterias aisladas de las diferentes muestras en proporción decreciente fueron: Escherichia coli 27.77%, Klebsiella spp. 8.33%, Staphylococcus saprophyticus 1.85%, Proteus spp. 0.93%, Streptococcus disgalactiae 0.93%, Aeromona hydrophyla 0.93%, Bacillus cereus 0.93%, Arizona hinshawii 0.93%; en el porcentaje restante no hubo desarrollo. Las vías de administración utilizadas fueron: intrapézón 22.45%, intramuscular 43.88% y combinación de ambas 33.67%. Los resultados estadísticos muestran que no hubo diferencias significativas en las comparaciones entre las quinolonas, pero sí, al comparar Norfloxacina y Danofloxacina con respecto al grupo tratado con Penicilina + Dihidroestreptomicina, considerado como control. Clínicamente las quinolonas demostraron efectividad contra coliformes, principalmente contra E. coli y Klebsiella spp. La eficiencia demostrada por la mayoría de los fármacos que se utilizaron se podría explicar con base en la reciente introducción de éstos para el tratamiento de mastitis, así como por las excelentes propiedades farmacocinéticas de los mismos: su elevada excreción por la leche (3-4 días), amplio espectro y elevada liposolubilidad.

INTRODUCCION

La glándula mamaria bovina es un órgano que sufre múltiples agresiones por agentes infecciosos que habitualmente se encuentran en su ambiente y en ocasiones por otros, que para subsistir, necesitan habitar en la misma.

La colonización de la glándula por estos microorganismos generalmente ocurre por prácticas inadecuadas durante el proceso de ordeño, influyendo en forma determinante las fallas en las condiciones de limpieza de los alojamientos en el establo.

Uno de los problemas más comunes que afecta al ganado lechero es la mastitis, inflamación de la glándula mamaria caracterizada por alteraciones físicas, químicas y casi siempre bacteriológicas de la leche, con modificaciones patológicas del tejido glandular. También es un síndrome de origen infeccioso, contagioso de curso agudo, subagudo o crónico que afecta a todas las hembras de los mamíferos, y representa un grave problema económico en vacas (1, 5).

La mastitis se encuentra ampliamente distribuida en todo el mundo y se presenta durante todo el año, aunque en

la época de lluvias su presentación suele ser más frecuente (5).

En la búsqueda continua de nuevas opciones terapéuticas eficaces en contra de los agentes infecciosos causantes de mastitis, se produce gran cantidad de fármacos que necesitan ser evaluados en condiciones clínicas reales para determinar la utilidad de estos medicamentos.

Entre las características deseables del quimioterapéutico a seleccionar, tenemos que el producto debe ser eficaz en contra del microorganismo responsable del proceso patológico, llegar al lugar de la infección en dosis terapéuticas, permanecer el tiempo suficiente para controlar la infección, y ser eliminado prontamente para minimizar las pérdidas en leche por contaminación con el producto aplicado.

El tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes coliformes es particularmente difícil, debido principalmente a que existen en el mercado pocos productos que sean confiables. Las quinolonas, se afirma que son eficaces contra *E. coli* y se postula que desde el punto de vista farmacológico pueden ser una buena alternativa en el tratamiento sistémico contra mastitis y quizás también en aplicaciones por el conducto del pezón; debido a que estos fármacos son poco tóxicos para los animales, en particular

bajo las condiciones habituales de su uso y no interfieren con los mecanismos de defensa del organismo, el período de eliminación del producto en leche puede ser entre 3 a 4 días (13, 14, 15).

Las quinolonas son uno de los grupos de antibacterianos con mayor potencia y de espectro más amplio utilizadas en la clínica. Muchas de ellas muestran una gran actividad bactericida, incluso a concentraciones muy bajas, observándose la presentación del fenómeno de resistencia con poca frecuencia (8, 11, 13). Actúan en contra la mayoría de los patógenos comunes causantes de la mastitis y son notablemente eficaces en contra de Escherichia coli, bacteria responsable de un buen número de casos de mastitis.

HIPOTESIS

La recuperación de los casos clínicos de mastitis moderados o severamente agudos ocasionados presumiblemente por coliformes, dependerá del tratamiento oportuno con quinolonas.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fué evaluar la eficacia clínica de 3 diferentes quinolonas (danofloxacina, ciprofloxacina, norfloxacina) administradas a las vacas para la solución de casos clínicos de mastitis por coliformes.

MATERIAL Y METODOS

El trabajo se realizó en un establo especializado en producción de leche, ubicado en el Municipio de Ixtapaluca, Estado de México; ubicado a 19° latitud norte, 99° latitud oeste, a 2300 metros sobre el nivel del mar, con una temperatura media anual de 15.9° C; precipitación pluvial promedio anual de 710.3 mm y clima según Koeppen modificado por Enriqueta García, C: (Wo) w B (I') correspondiente a un clima templado semifrío (6).

De 460 vacas en producción de la raza Holstein-Friesian, se seleccionaron aleatoriamente 72, reportadas como animales que mostraban alteración en la calidad de la leche, lo cual se identificó durante el ordeño, así como por la exploración clínica, sugiriendo un cuadro de mastitis por germen coliformes (4, 7, 12).

En las vacas seleccionadas se identificó asimismo aquellas de sus glándulas afectadas en diferente grado clínico obteniendo 98 de ellas, las que a su vez se clasificaron de acuerdo a su posición y a la gravedad del caso para cada una de las glándulas en severamente aguda, moderadamente aguda y crónica.

El criterio clínico empleado para identificar la glándula afectada se basó en la presencia de inflamación, hipertermia local y alteraciones en leche como son: coagulos, cambios de color y consistencia.

Las muestras obtenidas se sometieron a estudio de aislamiento e identificación bacteriológica, así como susceptibilidad a agentes quimioterapéuticos cuyos resultados se muestran en el cuadro 1 (2).

Una vez seleccionadas las glándulas afectadas, se les asignó aleatoriamente uno de los 4 tratamientos, consistentes en 3 diferentes quinolonas y un cuarto grupo considerado como testigo, al que se le aplicó una combinación de Penicilina y Dihidroestreptomocina (Cuadro 1).

A 57 de las 72 vacas (79.17%) se les aplicó: Danofloxacina: 15 vacas, Ciprofloxacina: 13 y Norfloxacina: 29, mientras que a las 15 vacas restantes (20.83% de la muestra) se les aplicó Penicilina + Dihidroestreptomocina.

El total de glándulas tratadas con Danofloxacina fueron 24, 20 con Ciprofloxacina, 37 con Norfloxacina y 17 con Penicilina + Dihidroestreptomocina, constituyendo las 98 glándulas empleadas para el estudio y correspondiendo a 28 glándulas anterior izquierdas, 33 anterior derechas, 21

posterior izquierdas y 16 posterior derechas respectivamente (Cuadro 1).

En la asignación de los tratamientos se consideraron: la vía de administración (intrapezón, intramuscular y combinación de éstas), severidad del caso (moderadamente agudo, severamente agudo y crónico) y frecuencia de dosificación (3 aplicaciones a intervalos cada 24 hrs.). El progreso de los tratamientos se evaluó a las 12, 48 y 168 horas de iniciado (Cuadros 1, 2, 3).

RESULTADOS

Al iniciar el estudio, y a partir de las glándulas examinadas se identificó al 38.78 % de ellas como severamente agudas, al 12.24 % moderadamente agudas y al 48.89 % crónicas (Cuadro 4, Fig. 1).

Del total de casos severamente agudos se observó 26.31% para las glándulas anterior izquierdas, 26.31% para las posterior izquierdas, 36.84% para las anterior derechas y 10.53% para las posterior derechas. Del total de casos moderados 25% correspondió a las glándulas anterior izquierdas, 25% a las anterior derechas, 16.67% a las posterior izquierdas y 33.33% a las posterior derechas. Para los casos crónicos, el 31.25% de ellos fué para las glándulas anterior izquierdas, 33.33% para las anterior derechas, 18.75% para las posterior izquierdas y 16.67% para las posterior derechas (Cuadro 4, Fig. 2).

Las vías de administración utilizadas fueron: por apertura natural del pezón 22.45%, intramuscular 43.88% y combinación de ambas 33.67% (Fig. 3).

Los resultados bacteriológicos de las muestras de leche tomadas de los casos clínicos seleccionados, en proporción decreciente fueron: Escherichia coli (27.77%), Klebsiella

spp. (8.33%), Staphylococcus saprophyticus (1.85%), Proteus spp. (0.93%), Streptococcus disgalactiae (0.93%), Aeromonas hydrophyla (0.93%), Bacillus cereus (0.93%), Arizona hinshawii (0.93%) y sin desarrollo (57.4%) (Cuadro 5, Fig. 4). Estos microorganismos resultaron sensibles a las quinolonas indicadas en el trabajo y fueron resistentes en 89% a Penicilina + Dihidroestreptomicina.

DANOFLOXACINA

De las 24 glándulas mamarias comprendidas en el grupo de tratamiento con Danofloxacin, se calificaron como severamente agudas 10, moderadas 2 y crónicas 12.

De los cuadros severamente agudos, en 6 se aisló E. coli y Klebsiella spp., mismos que se trataron por vía intramuscular, respondiendo favorablemente con una recuperación franca confirmada 7 días después de iniciado el proceso clínico. De los cuatro casos restantes, en uno se aisló Streptococcus disgalactiae y dada la severidad de estos se procedió al tratamiento intramuscular y simultáneamente a través de la apertura natural del conducto del pezón, de ellos solamente uno no se recuperó.

En los dos casos clínicos calificados como moderadamente agudos, se aisló E. coli, fueron tratados por vía intramuscular, resolviéndose satisfactoriamente.

De los casos crónicos, uno se trató por vía intrapezón otro por combinación de vías y 10 por vía intramuscular; de estos últimos 5 no se recuperaron y correspondieron 4 a cuadros clínicos cuyos análisis bacteriológicos resultaron negativos al crecimiento bacteriano y uno en el que se aisló Klebsiella spp. y Proteus spp. Los 7 casos restantes y recuperados correspondieron 5 a cultivos positivos a E. coli y 2 sin desarrollo bacteriano.

En este grupo experimental la proporción de glándulas recuperadas fué 18/24 (75%) (Fig. 5). Considerando los casos severamente agudos el 90% respondió favorablemente, el 100% de las moderadas y el 50% de las crónicas. (Cuadros 4 y 5, fig. 6).

CIPROFLOXACINA

El grupo de glándulas mamarias correspondientes al tratamiento con Ciprofloxacina se integró por 6 casos de mastitis severamente agudas, 6 moderadas y 8 crónicas.

En las severamente agudas se aisló E. coli y S. saprophyticus, una se trató por vía intrapezón y se recuperó, tres por vía intramuscular, recuperandose dos de ellas; dos recibieron tratamiento por vía intrapezón e intramuscular simultáneamente respondiendo satisfactoriamente.

El total de los casos moderados recibieron tratamiento por vía intramuscular y de estos, 4 se recuperaron clínicamente, aislando en uno Bacillus cereus y los otros tres sin desarrollo bacteriano. Dos casos moderados no curaron, en uno el cultivo bacteriológico resultó a A. hydrophyla y el otro sin desarrollo bacteriano.

En cuatro de los casos crónicos se aisló E. coli y Klebsiella spp. los que se trataron por vía intramuscular, recuperandose el total. Los cuatro casos restantes resultaron negativos al cultivo bacteriológico, se trataron por conducto del pezón e intramuscular, sin lograr recuperación clínica de estas glándulas mamarias.

En general el grupo de glándulas mamarias tratadas con Ciprofloxacina respondió clínicamente en el 65 % (Fig. 5), recuperandose satisfactoriamente 86% de casos donde se aisló E. coli; 100% con Klebsiella spp., S. saprophyticus y Bacillus spp., y 50% de las muestras donde los cultivos bacteriológicos resultaran sin desarrollo. Las glándulas recuperadas en 83% correspondieron a mastitis severamente aguda, 67% moderadas y 50% crónicas (Cuadros 4 y 5, fig. 6).

NORFLOXACINA

De las glándulas mamarias tratadas con **Norfloxacin**, 13 correspondieron a cuadros severamente agudos, 1 moderado y 23 crónicos.

De las severamente agudas se aisló E. coli en tres casos, los que se trataron vía intramuscular e intrapezón; casos que mostraron franca mejoría, y 72 horas de iniciado el tratamiento se apreciaron aparentemente resueltos; a los 7 días éstas glándulas mamarias se dieron clínicamente de alta. Diez casos con resultados bacteriológicos sin desarrollo, de estos 3 se trataron vía intramuscular y se recuperaron 2; 7 recibieron tratamiento por ambas vías: intramuscular e intrapezón, resolviéndose 6 satisfactoriamente, es decir que de las 10 glándulas 8 se recuperaron.

El caso correspondiente a mastitis moderadamente aguda resultó sin desarrollo al cultivo bacteriano, se trató por vía intramuscular y resultó recuperado en un tiempo no mayor a tres días.

Los casos crónicos resultaron a los análisis bacteriológicos en 5/23 positivos a E. coli y 18/23 sin desarrollo. De estos, 1 positivo bacteriológicamente a E. coli curó y 15 de los negativos a cultivos bacteriológicos.

En general el grupo de glándulas mamarias tratadas con Norfloxaciná respondió clínicamente en el 76% (Fig. 5), recuperándose satisfactoriamente 50% de casos donde se aisló E. coli; 82.7% de las muestras donde los cultivos bacteriológicos resultaran sin desarrollo. Las glándulas recuperadas en 64% correspondieron a mastitis severamente aguda, 100% moderadas y 69 % crónicas (Cuadros 4 y 5, fig. 6).

GRUPO CONTROL

El grupo control se formó con 17 casos de mastitis clínica que recibieron como tratamiento **Penicilina + Dihidroestreptomicina**.

Nueve casos clínicos se calificaron como mastitis severamente agudas, aislando de las muestras de leche E. coli, microorganismos que resultaron resistentes in vitro al medicamento; de estos casos solo dos se recuperaron clínicamente.

Moderadamente agudas se calificaron 3 casos y de estos, en uno se aisló E. coli que resultó resistente al medicamento, caso que clínicamente presentó recuperación. De un segundo caso se aisló S. saprophyticus y a A. hinshawii, microorganismos que fueron sensibles al medicamento, y este caso se recuperó clínicamente. Del tercer caso de mastitis no se logró desarrollo bacteriano ni tampoco se dió la recuperación clínica.

5 de los 17 casos clínicos fueron crónicos, y el cultivo de las muestras de leche resultaron sin desarrollos bacterianos. De estos casos, 3 presentaron clínicamente recuperación.

Considerando los 17 casos clínicos que integraron al grupo control, 7/17 (41%) (fig.5) curaron clínicamente, distribuyéndose en: 2/7 (29%) a cuadros severamente agudos, 2/7 (29%) a moderados y 3/7 (42%) a crónicos (Cuadros 4 y 5, fig. 6).

De las 98 glándulas tratadas se obtuvo un total de recuperadas del 67.35%, de las cuales el 18.37% corresponde al grupo de Danofloxacina, el 13.27% al de Ciprofloxacina, el 28.57% al de Norfloxacina y el 7.14% al de Penicilina+Dihidroestreptomicina; de las no recuperadas se obtuvo el 32.65%, correspondiendo el 6.12% al grupo Danofloxacina, 7.14% a Ciprofloxacina, 9.18% a Norfloxacina y 10.21% a Penicilina+Dihidroestreptomicina (Fig. 7).

En el cuadro No. 6 se muestran las frecuencias observadas y esperadas de animales recuperados y no recuperados bajo cada uno de los tratamientos antimicrobianos aplicados, el triángulo superior de cada celda del cuadro corresponde a la frecuencia observada y el inferior a la esperada, respectivamente (Cuadro 6).

Para la condición descrita en el párrafo anterior se realizó la prueba de χ^2 para identificar la posible asociación entre el tratamiento y la tasa de recuperados. El valor obtenido en esta prueba fué de $\chi^2 = 7.376$ que al compararla con el valor crítico de tablas indica que no existe la asociación propuesta anteriormente $P = 0.0608$.

Asímismo se realizó la prueba del coeficiente de Guttman (λ) descrito por Maxwell (10) para investigar la capacidad de predicción del resultado clínico (recuperados o no recuperados) en función del conocimiento del tratamiento utilizado, el cual se empleó como variable independiente. El resultado obtenido: $\lambda = 0.09375$ (9.375%), se refiere a la proporción de error que se elimina al predecir la tasa de recuperación a partir del conocimiento del antimicrobiano empleado, lo que indica una baja predictibilidad.

También se calcularon intervalos de confianza para la diferencia entre dos proporciones (3); además de pruebas de hipótesis entre parejas de los antibióticos empleados para comparar si la proporción de recuperados de uno de los antibióticos era diferente de la del otro.

Los resultados de esta prueba se muestran en el cuadro No. 7, en el que se observa que no hubo diferencias significativas entre las comparaciones formadas por

Danofloxacin y Ciprofloxacina, Danofloxacin y Norfloxacina, ni entre Ciprofloxacina con Norfloxacina o con Penicilina + Dihidroestreptomycin respectivamente ($P > 0.05$), mientras que entre Danofloxacin y Penicilina + Dihidroestreptomycin, así como entre Norfloxacina y Penicilina + Dihidroestreptomycin se observó que la proporción de recuperados con ambas quinolonas fué mayor que con la combinación Penicilina + Dihidroestreptomycin ($P < 0.05$).

En forma global la tasa de recuperados, independientemente de la quinolona empleada, o bien de la Penicilina+Dihidroestreptomycin fué mayor que la de los no recuperados; esto se comprobó mediante una prueba de hipótesis para diferencia entre dos proporciones. La proporción de recuperados fué de 66 de 98 casos contra 32 de 98 para los no recuperados ($P < 0.05$) y el intervalo de confianza para la verdadera diferencia entre las proporciones poblacionales estuvo entre 21.56% y 47.82% con 95% de confianza.

También se compararon las proporciones de animales recuperados, entre parejas formadas de acuerdo a la vía de administración del antibiótico, por medio de pruebas de hipótesis para la diferencia entre cada dos proporciones a partir del cuadro No. 8. Estas comparaciones permiten afirmar que no existen diferencias significativas entre la

proporción de animales recuperados con cualquiera de las vías de aplicación de cada tratamiento (excluyendo al grupo tratado con Penicilina + Dihidroestreptomicina) ($P > 0.05$) (Cuadro No. 8).

DISCUSION

Los casos clínicos correspondientes a los grupos tratados con Danofloxacina, Ciprofloxacina y Norfloxacina (Cuadro 1), se resolvieron satisfactoriamente, presumiéndose que actuaron eficazmente contra *E. coli* y *Klebsiella spp.* principalmente, así como en los casos en donde no hubo desarrollo bacteriano. En los casos tratados con Penicilina + Dihidroestreptomicina, un porcentaje alto no se recuperó.

En las glándulas con mastitis clínica en donde no se aislaron bacterias, se debe tomar en cuenta terapias de antimicrobianos anteriores que haya podido recibir el animal y debe considerarse el efecto de falla humana del técnico en el laboratorio, y al momento de obtención de la muestra, así como el manejo de las misma.

Los resultados obtenidos en este estudio coinciden con Sumano y Ocampo, quienes mencionan que las quinolonas que más tiempo permanecieron en leche fueron principalmente la Norfloxacina seguida de Danofloxacina y por último la Ciprofloxacina (13).

El porcentaje de glándulas mamarias recuperadas de mastitis clínica, es análoga al obtenido por Hofner, quien utilizó enrofloxacina en un estudio similar (9).

La eficacia demostrada por la mayoría de los fármacos que se utilizaron, independientemente de la vía de administración, se puede explicar con base en la relativamente nueva introducción de este grupo de fármacos para el tratamiento de mastitis, así como por las excelentes propiedades farmacocinéticas de los mismos, su elevada excreción por leche (3 - 4 días), su amplio espectro y su elevada liposolubilidad (15).

LITERATURA CITADA

1. Blood, D.C., Henderson, J.A.: Medicina Veterinaria. 3a. edición, Ed. Interamericana. México, 1976.
2. Brown, R.W., Morse, G.E., Newbould, F.H.S. and Slanetz, L.W.: Microbiological Procedures for the Diagnosis of Bovine Mastitis. National Mastitis Council, INC: Washington, D.C. 1969.
3. Domènech, I.M., J.Ma.: Bioestadística, métodos estadísticos para investigadores. 2a. edición, Editorial Herder, S.A. Barcelona (España) 1977.
4. Ehrhart, R.J.: Coliform Mastitis. J. of the American Veterinary Medical Association, 170: 10(2) 1160-1163 (1977).
5. Frappé, M.R.: Manual de Infectología Veterinaria. 3a. edición, Francisco Méndez Oro. México, 1986.
6. García, E.: Modificaciones al Sistema de Clasificación Climática de Koopen: para adaptarlo a las condiciones de la República Mexicana. 4a. edición, Ed. García de Miranda. México, D.F. 1987.
7. González, N.R., Cullor, C.S.J., Jasper, E.D., Farver, B.T., Bushnell, B.R. and Oliver, M.N.: Prevention of clinical coliform mastitis in dairy cows by a mutant Escherichia coli vaccine. Can. J. Vet. Res. 53:301-305 (1989).
8. Hannan, P.C.T., O'Hanlon, P.J. and Rogers, N.H.: In vitro evaluation of various quinolone antibacterial agents against veterinary mycoplasmas and porcine respiratory bacterial pathogens. Research in Veterinary Science, 46: 202-211 (1989).
9. Hofer, M.: Treatment of acute bovine mastitis with enrofloxacin (Baytril). Inaugural-Dissertation, Tierärztliche, Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität. München, Germany. 1990.
10. Maxwell, A.E.: Análisis Estadístico de Datos Cualitativos. Unión tipográfica, Editorial Hispano Americana. México, D.F. 1966.
11. Pérez, M.J. y Suárez G.F.: Mecanismos de acción de los agentes Quimioterapéuticos. Bacteriología General, principios químicos biológicos. Editado por Pérez M.J., Suárez, G.F. y Flores C.R. (227-339). Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México 1990.

12. Schalm, O.W., Carroll, E.J. and Jain, N.C.: Bovine Mastitis. Lea & Febiger. Philadelphia (1971).
13. Sumano, L.H., Ocampo, C.L.: Excreción de la fracción activa de 4 fluoroquinolonas por vía intramamaria en vacas Holstein. XVIII Congreso Nacional de Buiatría. (Memorias) (73-76). Sistema de Universidad Abierta. Coyoacan, México, 1993.
14. Sumano, L.H.: Farmacología Clínica en Bovinos. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 1990.
15. Sumano, L.H.: Quinolonas y Fluoroquinolonas en Medicina Veterinaria. Rev. Vet. Méx. 24(2): 83-92 (1993).

Cuadro No.1
CASOS CLINICOS TRATADOS CON QUIMIOTERAPEUTICOS

No. vaca	Glándula afectada	Dx. presuntivo	Quimioterapéutico a usar	Vía administración	Resultado Bacteriológico	Resultado
463	AI	CR E.coli	Danofloxacin	IP	E. coli	Recuperada
734	AI	SA E coli	Danofloxacin	IM	E. coli	Recuperada
489	AI	SA Cg++	Danofloxacin	IM	Klebsiella spp. E. coli	Recuperada
489	AD	SA Cg++	Danofloxacin	IM	Klebsiella spp. E. coli	Recuperada
489	PI	SA Cg++	Danofloxacin	IM	Klebsiella spp. E. coli	Recuperada
489	PD	SA Cg++	Danofloxacin	IM	Klebsiella spp. E. coli	Recuperada
459	PI	SA Cg+	Danofloxacin	IM	E. coli	Recuperada
232	PI	MA Cg+	Danofloxacin	IM	E. coli	Recuperada
410	PI	MA Cg++ E coli	Danofloxacin	IM	Sin desarrollo	Recuperada
268	AI	CR E coli	Danofloxacin	IM	E. coli	Recuperada
268	AD	CR E coli	Danofloxacin	IM	E. coli	Recuperada
268	PI	CR E coli	Danofloxacin	IM	E.coli	Recuperada
268	PD	CR E coli	Danofloxacin	IM	E.coli	Recuperada
293	AI	CR E coli	Danofloxacin	IM	Sin desarrollo	Recuperada
423	PI	CR E coli	Danofloxacin	IM	Proteus spp Klebsiella spp	No Recuperada
253	AI	CR E coli	Danofloxacin	IM	Sin desarrollo	No Recuperada
253	AD	CR E coli	Danofloxacin	IM	Sin desarrollo	No Recuperada
253	PI	CR E coli	Danofloxacin	IM	Sin desarrollo	No Recuperada
253	PD	CR E coli	Danofloxacin	IM	Sin desarrollo	No Recuperada
97	AD	SA Cg++	Danofloxacin	IP IM	E coli	Recuperada
727	AI	SA Cg+	Danofloxacin	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
755	AI	SA Cg++	Danofloxacin	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
308	AD	SA Cg++	Danofloxacin	IP IM	S. disgalactiae	No Recuperada
38	AD	CR Cg++++	Danofloxacin	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
344	AI	SA Cg++	Ciprofloxacina	IP	Sin desarrollo	Recuperada
99	AD	SA Cg++	Ciprofloxacina	IM	E. coli	Recuperada
244	AD	SA Cg++	Ciprofloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
586	PI	SA Cg++	Ciprofloxacina	IM	E. coli	No Recuperada
435	PD	MA Cg++	Ciprofloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
323	AD	MA Cg++	Ciprofloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
323	PD	MA Cg++	Ciprofloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
526	PD	MA Cg++	Ciprofloxacina	IM	Bacillus spp	Recuperada
424	AD	MA Cg++	Ciprofloxacina	IM	Sin desarrollo	No Recuperada

128	PD	MA Cg+	Ciprofloxacina	IM	Aeromona spp	No Recuperada
477	AI	CR E.coli	Ciprofloxacina	IM	Klebsiella spp E. coli	Recuperada
477	AD	CR E. coli	Ciprofloxacina	IM	Klebsiella spp E. coli	Recuperada
477	PI	CR E. coli	Ciprofloxacina	IM	Klebsiella spp E. coli	Recuperada
477	PD	CR E. coli	Ciprofloxacina	IM	Klebsiella spp E. coli	Recuperada
441	AD	SA Cg++	Ciprofloxacina	IP IM	S. saprophyticus E. coli	Recuperada
582	PI	SA E.coli	Ciprofloxacina	IP IM	E. coli	Recuperada
483	AI	CR Cg++	Ciprofloxacina	IP IM	Sin desarrollo	No Recuperada
483	AD	CR Cg++	Ciprofloxacina	IP IM	Sin desarrollo	No Recuperada
483	PI	CR Cg+++	Ciprofloxacina	IP IM	Sin desarrollo	No Recuperada
483	PD	CR Cg++	Ciprofloxacina	IP IM	Sin desarrollo	No Recuperada
292	AD	CR E.coli	Norfloxacina	IP	Sin desarrollo	Recuperada
707	AD	CR Cg+ E coli	Norfloxacina	IP	Sin desarrollo	Recuperada
408	AI	CR E. coli	Norfloxacina	IP	Sin desarrollo	No Recuperada
506	AD	SA Cg+ E. coli	Norfloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
43	PI	SA Cg++ E. coli	Norfloxacina	IM	E. coli	Recuperada
180	PI	SA Cg+ E. coli	Norfloxacina	IM	E. coli	Recuperada
76	AD	SA Cg++	Norfloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
261	PD	SA Cg++	Norfloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
629	AD	CR Cg+++	Norfloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
503	AD	CR Cg++	Norfloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
503	PD	CR Cg++	Norfloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
395	AD	CR Cg++	Norfloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
573	AI	CR Cg++++	Norfloxacina	IM	E. coli	Recuperada
327	AD	CR Cg+++	Norfloxacina	IM	Sin desarrollo	No Recuperada
307	AI	MA E. coli	Norfloxacina	IM	Sin desarrollo	Recuperada
583	AD	SA Cg+ E. coli	Norfloxacina	IP IM	E. coli	Recuperada
103	PI	SA Cg++	Norfloxacina	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
72	AI	SA Cg+	Norfloxacina	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
72	PI	SA Cg+	Norfloxacina	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
257	AI	SA Cg++	Norfloxacina	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
473	AD	SA Cg++	Norfloxacina	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
278	AI	SA Cg++	Norfloxacina	IP IM	Sin desarrollo	No Recuperada
130	AD	SA Cg++	Norfloxacina	IP IM	Sin desarrollo	No Recuperada
234	AD	CR Cg++	Norfloxacina	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
234	PD	CR Cg++	Norfloxacina	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
282	AD	CR Cg+++ E. coli	Norfloxacina	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada

122	AI	CR Cg++ E. coli	Norfloxacin	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
122	PI	CR Cg++ E. coli	Norfloxacin	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
200	AD	CR pus	Norfloxacin	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
44	AI	CR Cg++ E. coli	Norfloxacin	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
44	PI	CR Cg+ E. coli	Norfloxacin	IP IM	Sin desarrollo	Recuperada
263	AI	CR Cg+ E. coli	Norfloxacin	IP IM	Sin desarrollo	No Recuperada
246	AI	CR Cg+++ E coli	Norfloxacin	IP IM	E. coli	No Recuperada
246	AD	CR Cg++ E coli	Norfloxacin	IP IM	E. coli	No Recuperada
246	PI	CR Cg++ E. coli	Norfloxacin	IP IM	E. coli	No Recuperada
246	PD	CR Cg++ E coli	Norfloxacin	IP IM	E. coli	No Recuperada
235	PD	CR Cg++ E.coli	Norfloxacin	IP I IM	Sin desarrollo	Recuperada
68	PD	SA Cg+++	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	Recuperada
326	AI	SA Cg + E. coli	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	Recuperada
162	AD	SA Cg++	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	No Recuperada
162	PD	SA Cg++	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	No Recuperada
585	PI	SA Hemolítica	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	No Recuperada
140	AD	SA Cg++	Pen + Dhsm	IP	E. coli	No Recuperada
428	PI	SA Cg++	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	No Recuperada
293	AI	SA Cg++ E. coli	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	No Recuperada
510	AD	SA Cg++	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	No Recuperada
15	AD	MA Cg+	Pen + Dhsm	IP	E. coli	Recuperada
323	AI	MA Cg+	Pen + Dhsm	IP	S. saprophyticus A. hinshawii	Recuperada
418	AI	MA Cg++	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	No Recuperada
328	AD	CR Cg +	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	Recuperada
328	PI	CR Cg++	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	Recuperada
245	AI	CR Cg + Coryneb	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	Recuperada
156	AI	CR Cg+++	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	No Recuperada
99	AI	CR Cg+ Coryneb	Pen + Dhsm	IP	Sin desarrollo	No Recuperada

Dx. Diagnóstico

AI Anterior Izquierda

AD Anterior Derecha

PI Posterior Izquierda

PD Posterior Derecha

SA Severamente Aguda

MA Moderadamente Aguda

CR Crónica

Cg Coágulo

Pen + Dhsm Penicilina + Dihidroestreptomicina

IP Intrapezon

IM Intramuscular

IP IM Intrapezon e Intramuscular

Coryneb Corynebacterium spp.

Cuadro No. 2

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPEUTICOS

Quimioterápico	Dosis	Vía	Frecuencia	Comentarios
Danofloxacina	1.25 mg/kg	IM	s.i.d	Aplicar 30 ml
		IP	b.i.d.	
Ciprofloxacina	2.5 mg/kg	IM	s.i.d.	Aplicar 20 ml
Norfloxacina	3.75 mg/kg	IM	s.i.d.	Aplicar 45 ml
Penicilina + Dihidroestreptomici na	1 000 000 UI 100 mg	IP	s.i.d.	Aplicar 10 ml

IM Intramuscular

IP Intrapezón

s.i.d. Una vez al día

b.i.d. Dos veces al día

Cuadro No. 3

MEDICAMENTO PREPARADO PARA IRRIGAR LA GLANDULA AFECTADA

Quimioterápico	Solución Salino Fisiológica	Sulfóxido de Dimetilo (DMSO)	Total Dosis
Danofloxacina 5 ml	490 ml	5 ml	500 ml 50 x 2
Ciprofloxacina 5 ml	490 ml	5 ml	500 ml 50 x 2
Norfloxacina 5 ml	490 ml	5 ml	500 ml 50 x 2

Cuadro No. 4

RESULTADOS DE CASOS CLINICOS TRATADOS CON QUIMIOTERAPEUTICOS

	Grado Via	Moderado						Severo						Crónico						Total
		IP		IM		IP + IM		IP		IM		IP + IM		IP		IM		IP + IM		
		R	N	R	N	R	N	R	N	R	N	R	N	R	N	R	N	R	N	
Quimioterapéutico	Glándula afectada																			
Danofloxacin	AI									2		2			1		2	1		8
	AD									1		1			1		1	1	1	6
	PI			2						2		1					1	2		7
	PD									1							1	1		3
	Total			2						10							12			24(24.49%)
Ciprofloxacina	AI							1								1		1	3	
	AD			1	1					2		1				1		1	7	
	PI									1	1					1		1	4	
	PD			3	1											1		1	6	
	Total			6						6						8			20(20.41%)	
Norfloxacina	AI			1							2	1		1	1	1	2	2	10	
	AD									2	2	1	2		3	1	3	1	15	
	PI									2	2						2	1	7	
	PD									1					1		2	1	5	
	Total			1						13					23				37(37.75%)	
Pen + Dhsn	AI	1	1					1	1						1	2			7	
	AD	1							3						1				5	
	PI								2						1				3	
	PD							1	1										2	
	Total			3					9						5				17(17.35%)	
TOTAL		12 (12.24 %)						38 (38.78 %)						48 (48.98%)						98 (100%)
TOTAL POR GLANDULA	AI	3 (25%)						10 (26.31%)						15 (31.25%)						
	AD	3 (25%)						14 (36.84%)						16 (33.33%)						
	PI	2 (16.67%)						10 (26.31%)						9 (18.75%)						
	PD	4 (33.33%)						4 (10.53%)						8 (16.67%)						
		(100%)						(100%)						(100%)						

AI Anterior izquierda
AD Anterior derecha
PI Posterior izquierda
PD Posterior derecha

IP Intratezón
IM Intramuscular
IP + IM Intratezón + Intramuscular
Pen + Dhsn Penicilina + Dihidroestreptomicina

R Recuperado
NR No recuperado

Cuadro No.5

PORCENTAJE DE BACTERIAS AISLADAS EN LECHE

Bacteria	Danofloxacin		Ciprofloxacina		Norfloxacina		Pen + Dhsm		Porcentaje
	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	
E. coli	13		6	1	4	4	1	1	27.77 %
Klebsiella spp	4	1	4						8.33 %
S. saprophyticus			1				1		1.85 %
Proteus spp		1							0.93 %
S. disgalactiae		1							0.93 %
Bacillus cereus			1						0.93 %
Acromona spp				1					0.93 %
Arizona hinsawii							1		0.93 %
Sin desarrollo	5	4	5	5	24	5	5	9	57.4 %
Total	22	7	17	7	28	9	8	10	108 (100 %)

Pen Penicilina

Dhsm Dihidroestreptomicina

R Recuperadas

NR No Recuperadas

Cuadro No. 6

FRECUENCIAS OBSERVADAS Y ESPERADAS DE ANIMALES RECUPERADOS Y NO RECUPERADOS

	Danofloxacin	Ciprofloxacina	Norfloxacina	Pen + Dhsm	Total
Recuperados	18 16.16	13 13.47	28 24.92	7 11.45	66 66
No Recuperados	6 7.84	7 6.53	9 12.08	10 5.5	32 32
Total	24	20	37	17	98

Pen Penicilina

Dhsm Dihidroestreptomicina

Cuadro No. 7

PRUEBA DE HIPOTESIS PARA LA DIFERENCIA ENTRE CADA PAREJA DE PROPORCIONES DE GLANDULAS RECUPERADAS DE ACUERDO AL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO APLICADO, INDEPENDIENTEMENTE, DE LA VIA DE ADMINISTRACION

Hipótesis Comparación	Estadístico de Prueba *	Decisión	Valor P =	Intervalo de Confianza del 95 %
Danofloxacina vs Ciprofloxacina	0.7239	No rechazar Ho	0.2346	(-0.1715, 0.3715)
Danofloxacina vs Norfloxacina	0.05987	No rechazar Ho	0.47613	(-0.2284, 0.2149)
Danofloxacina vs Pen + Dhm	2.187	Rechazar Ho	0.01437	(0.04713, 0.6293)
Ciprofloxacina vs Norfloxacina	0.836	No rechazar Ho	0.196	(-0.3574, 0.1439)
Ciprofloxacina vs Pen + Dhm	1.449	No rechazar Ho	0.0737	(-0.0755, 0.552)
Norfloxacina vs Pen + Dhm	2.466	Rechazar Ho	0.0068	(0.07325, 0.6167)

Pen Penicilina

Dhm Dihidroestreptomicina

* Ho Hipótesis estadística nula: $H_0: P_i - P_j = 0$;

P_i, P_j : Proporciones poblacionales de los grupos que se comparan: $i \neq j$

P es la probabilidad superior al valor del estadístico de prueba

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Cuadro No. 8

PROPORCION DE GLANDULAS RECUPERADAS, DE ACUERDO A DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRACION DE QUINOLONAS Y PRUEBAS DE HIPOTESIS PARA LA DIFERENCIA ENTRE CADA PAREJA DE PROPORCIONES DE RECUPERADOS SEGUN LA VIA DE ADMINISTRACION

Via	Danofloxacina	Ciprofloxacina	Norfloxacina	Total
IP	1	1	2	4/5
IM	13	10	11	34/43
IP + IM	4	2	15	21/33
Total	18/24	13/20	28/37	81

Diferencia entre proporciones	Estadístico de prueba *	Decisión	Valor P **	Intervalo de Confianza del 95 %
IP vs IM	0.04848	No rechazar H_0	0.48067	(-0.3618, 0.3804)
IP vs IP + IM	0.7187	No rechazar H_0	0.23616	(-0.2235, 0.3508)
IM vs IP + IM	1.491	No rechazar H_0	0.06798	(-0.04993, 0.3586)

IP Intravezón

IM Intramuscular

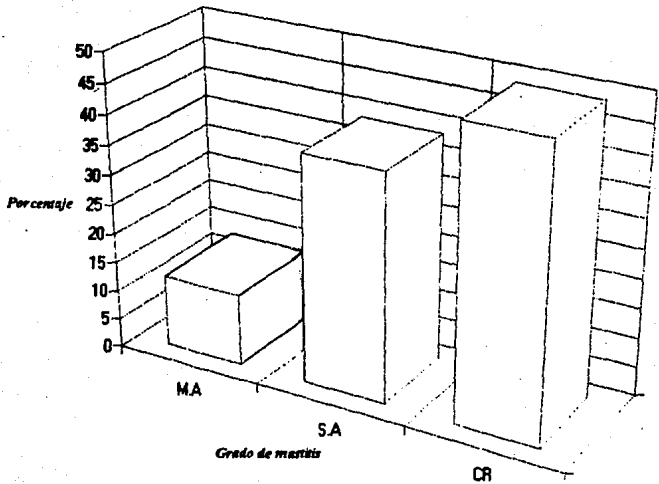
IP + IM Intravezón e Intramuscular

* Hipótesis estadística nula: $H_0: P_i - P_j = 0$

P_i, P_j : Proporciones poblacionales de las muestras que se comparan [16]

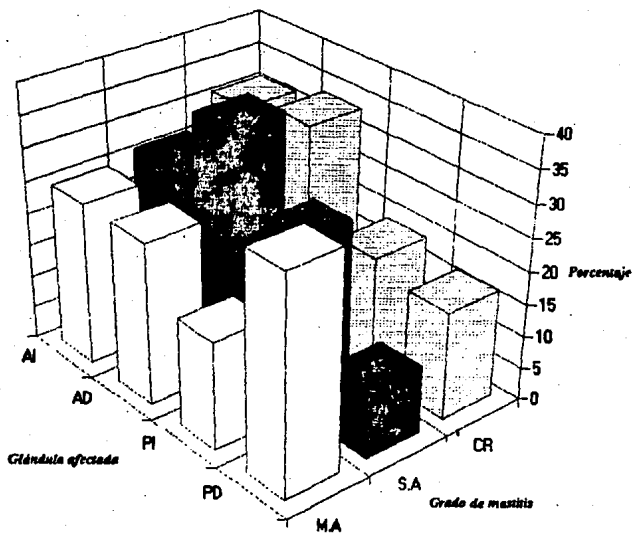
** El valor P es la probabilidad superior al valor del estadístico de prueba.

Fig. 1 *Porcentaje acumulado de glándulas, de acuerdo al grado de mastitis.*



MA: *Moderadamente aguda*
SA: *Severamente aguda*
CR: *Crónica*

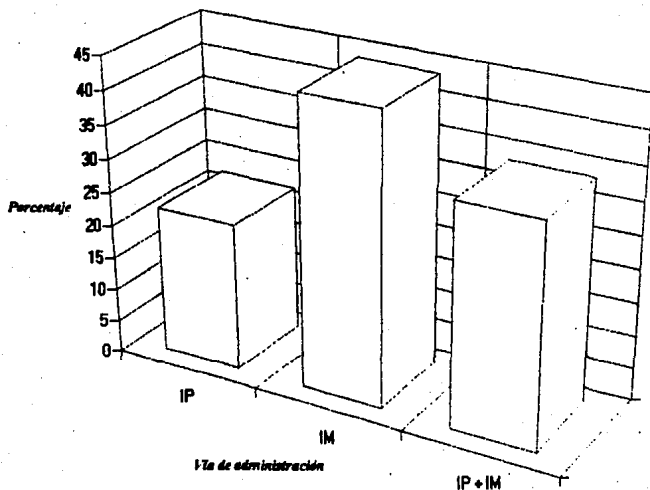
Fig. 2 Proporción de glándulas de acuerdo al grado de mastitis.



AI : Anterior izquierda.
 AD : Anterior derecha.
 PI : Posterior izquierda.
 PD : Posterior derecha.

MA : Moderadamente aguda.
 SA : Severamente aguda.
 CR : Crónica.

Fig. 3 *Proporción de vías de administración empleadas para los tratamientos de mastitis.*

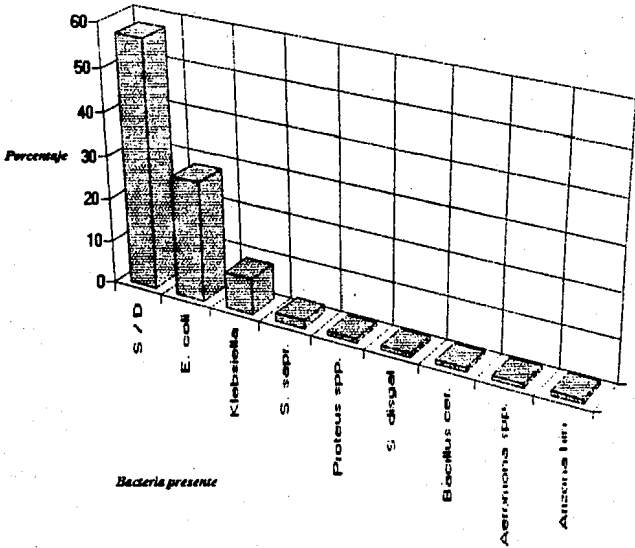


IP : Intravenosa.

IM : Intramuscular.

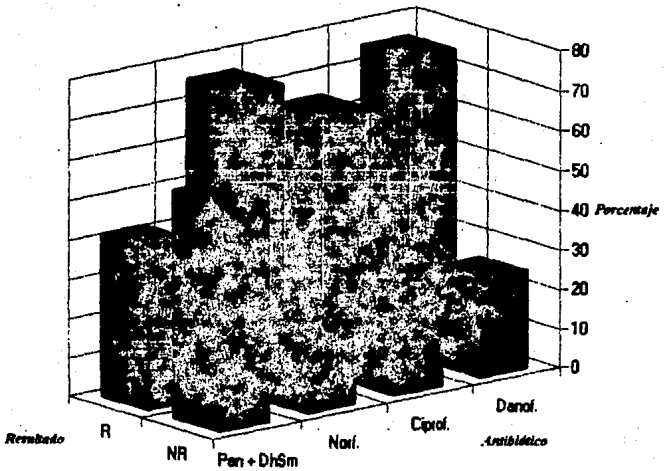
*IP + IM : Intravenosa e
Intramuscular.*

Fig. 4 Porcentaje de bacterias aisladas en muestras de leche



S/D : Sin desarrollo.
 S.sepr : *S. saprophyticus*.
 S.dysgal : *S. dysgalactiae*.
 Bacillus cer. : *B. cereus*.
 Arizona lit. : *A. litchfieldii*.

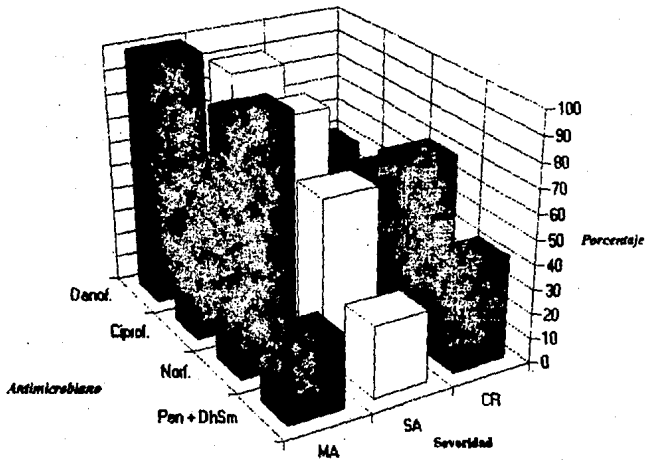
Fig. 5 Proporción de glándulas por cada tratamiento



R : Recuperadas.
NR : No recuperadas.

Danof. : Danofloxacin.
Coprof. : Ciprofloxacin.
Norf. : Norfloxacin.
Pen + DhSm. : Penicilina Dihidroestreptomicina.

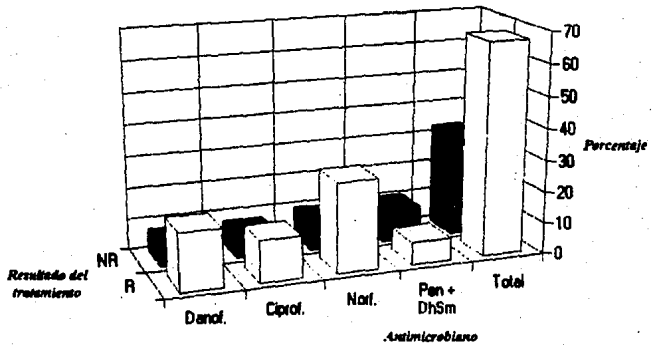
Fig. 6 Proporción de glándulas recuperadas, según la severidad y su tratamiento.



Danof.: Danofloxacina.
Ciprol.: Ciprofloxacina.
Norf.: Norfloxacina.
Pen + DhSm.: Penicilina dihidroestreptomicina.

MA: Moderadamente aguda.
SA: Severamente aguda.
CR: Crónica.

Fig.7 Porcentaje de glándulas recuperadas y no recuperadas de mastitis por la aplicación de diferentes antimicrobianos.



NR: No recuperadas.
R: Recuperadas.

Danof.: Danofloxacina.
Ciprof.: Ciprofloxacina.
Norf.: Norfloxacina.
Pen + DhSm.: Penicilina Dihidroestreptomicina.