

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA

Y ZOOTECNIA

EFICACIA CLÍNICA DE LA AZITROMICINA EN CASOS DE  
MASTITIS CLÍNICA DE GANADO LECHERO EN PRODUCCIÓN  
LÁCTEA, EN UNA EXPLOTACIÓN EN EL ESTADO DE MÉXICO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

PRESENTA

**ALONSO EZETA MIRANDA**

Asesores:

MVZ PhD Héctor Salvador Sumano López

MVZ Ismael Martínez Cortés

México, D.F.

2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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

1.0 RESUMEN.....	1
2.0 INTRODUCCIÓN.....	2
2.1 JUSTIFICACIÓN.....	7
2.2 OBJETIVO.....	9
3.0 MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
4.0 RESULTADOS.....	14
5.0 DISCUSIÓN.....	16
6.0 REFERENCIAS.....	19
7.0 CUADROS.....	22
8.0 FIGURAS.....	27

## 1.0 RESUMEN

EZETA MIRANDA ALONSO. Eficacia clínica de la azitromicina en casos de mastitis clínica de ganado lechero en producción láctea, en una explotación en el Estado de México ( bajo la asesoría del MVZ PhD Héctor Salvador Sumano López y del MVZ Ismael Martínez Cortés).

Los tratamientos utilizados para los casos de mastitis clínica, sobre todo en la práctica cotidiana, deben ser eficaces en cuanto a la eliminación del agente bacteriano, esto es evitar las infecciones subclínicas o reincidentes y que el principio activo se elimine rápidamente del organismo, para no afectar los costos de producción en las explotaciones lecheras de ganado bovino. La farmacocinética de la azitromicina, indica una buena difusión hacia glándula mamaria, así como un espectro amplio de acción, que permita proponerla como tratamiento opcional para casos de mastitis clínica en ganado lechero, sin embargo presenta una vida media de eliminación alta en comparación con otros fármacos, lo que indica un periodo de retiro prolongado. El presente estudio se llevó a cabo en una explotación de bovinos lecheros en el Estado de México, en donde se trataron casos de mastitis clínica con un preparado de azitromicina (19 casos) de larga duración, vía subcutánea y se evaluaron los tiempos de retiro de este fármaco por medio de la prueba Delvotest SP®. Los resultados muestran una buena eficacia clínica (mayor al 80%), pero un tiempo de retiro extenso (18 días, +/- 6 días).

## 2.0 INTRODUCCIÓN

En el ganado bovino productor de leche, la mastitis es una patología frecuente que tiene consecuencias económicas importantes, ya sea de manera directa o indirecta. De forma directa podemos mencionar los costos de atención médica, la eliminación de la leche de las vacas afectadas, debido a los tratamientos recibidos, la inversión económica en fármacos y la pérdida de tejido productivo que puede llegar a ser de 19 al 45%.<sup>1, 2</sup> De manera indirecta, se genera también una disminución de la producción láctea para futuras lactaciones debido al daño que recibe el tejido mamario durante el proceso patológico y una pérdida de la condición corporal, debido al efecto de los agentes promotores de la inflamación en el organismo y la interacción de los agentes infecciosos o irritativos, el uso de mano de obra que demanda el esfuerzo del tratamiento y el seguimiento del mismo en el curso clínico de la enfermedad y en algunos casos hasta la muerte del animal afectado.<sup>1, 2, 3</sup>

La mastitis se define como la inflamación de la glándula mamaria, esta inflamación puede causar desde cambios en la composición química hasta cambios en la apariencia macroscópica de la leche. De acuerdo con el grado de inflamación se clasifica en mastitis subclínica y clínica.<sup>4,5</sup>

La mastitis subclínica, se detecta y caracteriza por un incremento en el número de células somáticas en leche de los animales afectados, en ocasiones el proceso inflamatorio en la glándula mamaria no resulta visible ni hay cambios obvios en la composición ni en las características macroscópicas de la leche. De continuar este proceso, se puede desarrollar una mastitis clínica, en la que se aprecian cambios

en glándula mamaria debido al proceso inflamatorio, cambios en la composición macroscópica de la secreción láctea, disminución de la producción de leche y en ocasiones se puede acompañar con afecciones clínicas sistémicas.<sup>6,7</sup>

La mastitis clínica, en cualquiera de sus clasificaciones (véase Cuadro 1) es una de las principales causas del uso de fármacos antibacterianos en explotaciones lecheras.<sup>3,4</sup> Esto obliga a una selección adecuada para el tratamiento exitoso tanto en lo referente a la eficacia clínica, como al balance de costo y beneficio. Se debe entonces considerar la difusión, el espectro, los tiempos de eliminación, los tiempos de administración y duración del tratamiento necesario para eliminar al agente infeccioso aislado.<sup>6,7,8</sup> Por lo tanto, un tratamiento ideal debería ser aquel que cuente con un antimicrobiano que alcance concentraciones antibacterianas adecuadas con respecto al patógeno a tratar, su mecanismo de acción y una eliminación del organismo fácil y rápida. Para antibacterianos concentración-dependiente, se requieren concentraciones superiores de 10 a 12 veces el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI).<sup>9,10</sup> Por otro lado, los antibacterianos tiempo-dependientes, sólo requieren un valor igual a la CMI, sin embargo, necesitan más intervalos de dosificación para permanecer el mayor tiempo posible en el organismo.<sup>9,10,11</sup> No obstante, en ambos casos es deseable que el fármaco sea capaz de erradicar en su totalidad a los microorganismos patógenos, con el fin de no permitir infecciones subclínicas o latentes, o que se generen cepas resistentes. Existen muchos protocolos terapéuticos utilizados para el tratamiento de mastitis en ganado lechero, así como diferentes preparados y presentaciones farmacéuticas de diversos laboratorios para este fin. Sin embargo, para que los

tratamientos de mastitis sean adecuados a las exigencias del tratamiento en campo, se deben de tomar en cuenta no solo la eficacia, debe ponderarse la relación costo-beneficio y la presencia o ausencia de residuos de fármacos en leche que determinen los tiempos de retiro.<sup>12,13,14,15</sup>

Los macrólidos son un grupo de antibióticos que logran eficacia clínica óptima de forma tiempo-dependiente y comparten estructura química, farmacocinética y espectro de acción. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de proteínas de las bacterias, al unirse a la subunidad 50S ribosomal, principalmente tienen un efecto bacteriostático. Su efecto posantibiótico va de 4 a 6 horas, son bases débiles cuya constante de disociación (pKa) se encuentra entre 6 y 9. Por su pH básico tienden a acumularse en medios ácidos, su espectro abarca tanto a cocos como a bacilos grampositivos y anaerobios. Desafortunadamente las bacterias pueden desarrollar una rápida resistencia a éstos. En glándula mamaria alcanzan concentraciones bactericidas, la proporción leche: plasma es de 4 a 6, tienen diferentes vías de administración como la intramuscular (IM), intravenosa (IV), subcutánea (SC) y oral (PO); se absorben muy bien por vía PO, SC e IM y alcanzan una buena distribución hacia los tejidos y líquidos corporales en bovinos. No obstante, son muy irritantes al aplicarse por vía parenteral y en bovinos no se recomienda la vía oral.<sup>9,10,14,15,16</sup>

La azitromicina pertenece a esta familia, su fórmula estructural se presenta en la figura 1. Es un fármaco que se caracteriza por tener una vida media de mayor duración en los tejidos en comparación con otros macrólidos y mayor estabilidad en medios ácidos y su efecto posantibiótico es de 8 horas como mínimo, se

concentra en el citoplasma de las células leucocitarias y al igual que otros macrólidos genera un efecto inmunoestimulante, debido a que estimula la degranulación de polimorfonucleares (PMN), incrementa la fagocitosis y promueve la quimiotaxis.<sup>8,12,13</sup> El espectro de acción de la azitromicina es particularmente marcado frente a bacterias Gram positivas aerobias como estafilococos y estreptococos y contra anaerobios como el *Haemophilus spp*, la *Chlamydia spp*, el *Toxoplasma spp* y algunas micobacterias. A la fecha, hay pocos estudios de la eficacia de la azitromicina en rumiantes, sin embargo en casos de mastitis subclínica por *Staphylococcus aureus* se ha demostrado buena eficacia, misma que se debe a su alta concentración en tejidos y su persistencia dentro del organismo (véase cuadro 2).<sup>10,14,17</sup>

En la actualidad, la tarea de detección de residuos de antimicrobianos en leche ha aumentado de manera significativa debido a los riesgos en la salud que representan para los consumidores.<sup>1</sup> Un residuo es toda sustancia química o biológica, que se administra por cualquier vía o es consumida directamente por el animal, la cual permanece y/o se elimina como metabolito en leche, carne o huevos, resultando en efectos nocivos para el consumidor.<sup>18</sup>

Existen diversas pruebas para detectar estos residuos, tanto a nivel de laboratorio como a nivel de campo, entre las primeras podemos encontrar las técnicas de cromatografía, ya sea líquida de alta resolución o en capa fina, las cuales funcionan separando de manera selectiva moléculas de una mezcla de componentes, ya sea para ser identificados y/o purificados. A nivel de campo podemos mencionar pruebas rápidas que se pueden realizar en las granjas como

Delvotest SP®, el cual es un método de prueba de residuos de antibióticos, que brinda la oportunidad de verificar la presencia o ausencia de sustancias antimicrobianas en leche. Esta prueba consiste en ampollitas que contienen un gel agar sólido sembrado con un inóculo estándar de *Bacillus stearothermophilus* var. *calidoctalis* y nutrientes necesarios para su crecimiento. Con la adición de leche y la incubación los microorganismos crecen; de existir residuos antimicrobianos en leche, el crecimiento de este microorganismo es inhibido, este agar es coloreado por el indicador de pH púrpura de bromocresol, el cual le confiere un color violeta de ser positiva la prueba. El tiempo de lectura fijo de la prueba es de 3 horas, por lo cual se considera una prueba relativamente rápida con una elevada confiabilidad y límites de detección bajos (para los macrólidos, oscila entre 30 y 250 partes por millón, pasado el tiempo de lectura fijo; de acuerdo a lo establecido en el boletín técnico de la prueba).<sup>19, 20</sup>

## 2.1 Justificación

Los tratamientos para mastitis clínica deben ser eficaces en cuanto a la eliminación del agente bacteriano, evitando así infecciones subclínicas o infecciones reincidentes e idealmente se debe de minimizar la aparición de cepas bacterianas resistentes, al mismo tiempo en que se elimina rápidamente del organismo el principio activo. Dada la farmacocinética de la azitromicina, los datos recabados indican una notable difusión a glándula mamaria y un espectro suficientemente amplio como para ubicarla como tratamiento clínico de mastitis, antes de obtener mayor información sobre el o los agentes bacterianos involucrados.<sup>9,14,17</sup> No obstante, su vida media de eliminación es relativamente prolongada cuando se le prepara en solución simple y esto es un indicativo de un periodo de retiro potencialmente prolongado, en particular si el preparado farmacéutico está diseñado para larga duración, como es de esperarse si se busca congruencia pK/pD para este antibacteriano tiempo-dependiente.<sup>17</sup>

Considerando lo anterior, se justifica evaluar en un escenario clínico, la eficacia de la azitromicina como primera opción para el tratamiento de la mastitis infecciosa posiblemente de origen bacteriano no caracterizado y determinar su tiempo de retiro con base en la prueba de inhibición del crecimiento bacteriano de Delvotest SP®, la cual es una prueba fiable y económica destinada a detectar restos de antibióticos en leche, ya es capaz de detectar concentraciones de cualquier antibiótico superiores al límite máximo de residuos (LMR), pero presenta una mayor sensibilidad para la tetraciclina y se ajusta bien al límite LMR, además cuenta con un código de colores claro que impide cualquier posibilidad de lectura

incorrecta<sup>19,20</sup>. En el Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios, la Secretaría de Salud asienta, que la leche destinada para consumo humano directo y la que se emplee como materia prima en procesos para la obtención de productos o derivados de la misma, debe provenir de animales limpios y sanos, y estar exenta de sustancias antisépticas, de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-184-SSA1-2002, Productos y servicios. Leche, fórmula láctea y producto lácteo combinado<sup>21</sup>, y la Norma Mexicana NMX-F-700-COFOCALEC-2004, Sistema Producto Leche – Alimento – Lácteo – Leche cruda de vaca – Especificaciones fisicoquímicas, sanitarias y métodos de prueba<sup>22</sup>, establecen que la leche que se emplee como materia prima debe presentar prueba de inhibidores bacterianos negativa. Por lo tanto es de suma importancia que la leche para consumo humano este exenta de residuos de antimicrobianos que afecten al consumidor, para esto se establecen los tiempos de retiro de cada fármaco utilizado en animales de producción.

## **2.2 Objetivo**

Evaluar la respuesta clínica de la azitromicina como opción clínica alternativa en el tratamiento de mastitis infecciosa de probable origen bacteriano y determinar su tiempo de eliminación de residuos en leche con Delvotest SP®, mediante su aplicación vía subcutánea a dosis de 20 mg/Kg de peso corporal en una sola aplicación o con un intervalo de 48 horas.

### 3.0 MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en las instalaciones del rancho “El Puente”, ubicado en el municipio de Ixtlahuaca en el Estado de México; localizado en las coordenadas 19° 34' 29.55" latitud norte y 99° 46' 45.50" longitud oeste. (Google Earth, 2012)

El estudio se llevó a cabo a partir de una muestra obtenida de la población compuesta por 280 vacas en periodo de lactación. A estos animales, se les realiza dos ordeños al día, el primero a las 6 am. y el segundo a las 3 pm.; mientras se encuentran en la fila de espera para pasar a la máquina de ordeño, se realiza un lavado de los pezones con agua potable y se procede con un presello<sup>i</sup>, en esta etapa se despuntan los pezones de la glándula mamaria sobre un tazón con paño oscuro (prueba de fondo oscuro), esta prueba consiste en examinar los primeros chorros de leche de cada vaca, sobre un recipiente con un paño oscuro, lo que permite observar de manera directa la presencia de coágulos, color anormal y/o consistencia extraña en leche de vacas que estén cursando con un cuadro de mastitis, de ser normal continua hacia el proceso habitual de ordeño; de ser anormal, el animal es separado para realizar un examen clínico general y de acuerdo a los criterios descritos en el cuadro 1, para diagnosticar una mastitis clínica.

De los animales diagnosticados con mastitis clínica (n=62 casos), 19 de ellos fueron tratados con un preparado de azitromicina de larga acción, el cual se aplicó

---

<sup>i</sup> El presello consiste en la aplicación directa sobre el pezón de un desinfectante y su remoción antes del proceso de ordeño. Con esto se busca reducir la incidencia de mastitis ambiental, se aplica por métodos de spray y de inmersión.<sup>1</sup>

vía SC, a una dosis de 20mg/Kg de peso corporal. El progreso clínico de las vacas afectadas, se evaluó diariamente hasta que se consideraron clínicamente curadas, en donde la apariencia macroscópica de la leche sea normal (no presente ninguna alteración como las que se mencionan en el cuadro 1) y la revisión clínica de rutina ya no presente alteraciones en las constantes fisiológicas normales (véase cuadro 3), con base en lo anterior y como no es posible, útil o ético incluir un grupo testigo no tratado, se incluyeron 2 grupos adicionales de casos clínicos de mastitis tratadas con penicilina G procaínica a una dosis de 20,000 UI/Kg (n=24 casos) y amoxicilina sódica intramamaria a una dosis de 600 mg/glándula (n=19 casos), los cuales son protocolos terapéuticos habituales dentro del rancho en donde se llevó a cabo este estudio. Los casos clínicos fueron adscritos a cada grupo de manera aleatoria, reportando los hallazgos descritos en el cuadro 1, los casos crónicos no participaron en este ensayo.

La detección de los residuos del fármaco se efectuó con la prueba Delvotest SP® a partir de las 24 horas posteriores a la aplicación del medicamento, y se realizó con intervalos de 24 horas hasta que las muestras de leche obtenidas de las vacas tratadas, arrojaron una lectura negativa. La toma de muestras de leche para la identificación de fármaco, se llevo a cabo al momento del ordeño, en un recipiente estéril y previamente rotulado con la identificación del animal. Las muestras testigo para la prueba Delvotest SP® se tomaron directamente del tanque colector de leche en un recipiente estéril.

Los pasos a seguir para realizar la prueba Delvotest SP® son:

1. Conectar y encender la incubadora, es necesario esperar de 15 a 20 minutos, hasta alcanzar la temperatura de incubación, la cual es de  $64\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
2. Se separan el número necesario de ampollitas a utilizar, teniendo cuidado de no dañar el aluminio que recubre a las ampollitas restantes.
3. Para evitar confusiones entre las muestras, se identifican las ampollitas a utilizar.
4. Se abren las ampollitas utilizando la punta de la jeringa, para perforar la lámina de aluminio que las cubre.
5. Se coloca una pipeta de plástico desechable a la jeringa, teniendo cuidado de no tocar la punta de la pipeta ni de la jeringa.
6. Se oprime el émbolo de la jeringa en su totalidad, posteriormente se introduce la punta de la pipeta en la muestra de leche y se suelta el émbolo para permitir que regrese a su posición original debido a la presión del resorte de la jeringa. Es importante recalcar que la jeringa ya esta calibrada para recolectar la cantidad necesaria de leche que se colocará en las ampollitas.
7. Se vacia el contenido de la jeringa dentro de la ampollita, oprimiendo el émbolo lentamente. Para cada muestra de leche, es necesario colocar una pipeta nueva.
8. Se comprueba y/o controla la temperatura de la incubadora ( $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Se coloca la ampollita en la incubadora.
9. El tiempo de incubación necesario para que la prueba de un resultado, es de 2.5 a 3 horas.

10. Transcurrido este periodo, se realiza la lectura en las 2/3 partes más bajas del agar sólido y se registran los hallazgos.<sup>19, 20</sup>

## 4.0 RESULTADOS

Del total de casos de mastitis clínica tratados con azitromicina (n=19; véase cuadro 4), se obtuvo una eficacia clínica del 100% para casos ligeros, 85% en casos moderados y 82% en casos severos (véase cuadro 5 y figura 2). Globalmente, la respuesta al tratamiento fue >83% de cura. No se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de cura ( $P < 0.05$ ).

En la figura 3 (la cual se obtuvo con el programa PRISM), se representa la respuesta clínica obtenida de los diferentes antibióticos utilizados en este estudio. Como se observa, las diferentes figuras representativas de la cura clínica se aproximan hacia los puntos que representan las clasificaciones de mastitis clínica; lo anterior significa que conforme se obtuvo una respuesta clínica favorable, la gráfica los colocó de acuerdo a su grado de eficacia clínica en contra de los diferentes casos de mastitis; entre más cercano al grado de severidad, mayor eficacia clínica. Por lo cual podemos observar que la azitromicina obtuvo una eficacia clínica mayor en cuanto a los casos de mastitis clínica severa y moderada, penicilina G procaínica se consolidó como una buena opción ante casos ligeros y amoxicilina sódica se ubico en un punto intermedio entre casos ligeros y severos.

Con los resultados antes mencionados y comparado con los protocolos terapéuticos de la unidad de producción para el tratamiento de mastitis clínica basados en penicilina G procaínica y amoxicilina utilizadas en este ensayo, azitromicina dio una respuesta de curación útil desde el punto de vista clínico, cuando se considera como primera opción empírica en casos que fluctúan desde leves hasta severos.

El tiempo de eliminación de azitromicina, en leche, evaluado mediante Delvotest SP® fue notoriamente prolongado, dada la presentación de larga acción de la azitromicina, con una media de 18 días (+/- 6 días).

## 5.0 DISCUSIÓN

La azitromicina demostró una eficacia en el tratamiento de mastitis clínica superior al 80%, considerando este promedio como bueno, se ubica como una opción para el tratamiento parenteral de mastitis, si solo consideramos la eficacia clínica.

Es factible atribuir este resultado, en parte a que la azitromicina se acumula de forma intracelular en leucocitos, macrófagos y fibroblastos, lo que asegura su llegada al sitio de infección y su liberación gradual. Adicionalmente, se debe al aumento de la actividad fagocitaria y de las características básicas de la azitromicina, lo que garantiza una buena difusión al tejido mamario.<sup>14, 15, 17</sup>

Se ha encontrado que debido a su liposolubilidad y distribución, la concentración en leche en vacas sanas es de 4 a 7 veces mayor que la encontrada en suero, cuyo pH es más ácido que el de vacas con mastitis, en las que la concentración será menor, dada la alcalinidad del tejido.<sup>17</sup> El diseño farmacéutico del preparado en experimentación, la prolongada vida media del principio activo y la notable difusión a tejido mamario y leche explica el largo período de permanencia en la leche.

Esto representa una desventaja desde el punto de vista económico para el uso práctico de este preparado; excepto para casos en los que se considere una baja respuesta clínica de otros antibióticos en casos de mastitis clínica.

Un tratamiento ideal para mastitis clínica debe ser eficiente en su respuesta clínica, lo que implica una excelente distribución al tejido afectado, amplio espectro

contra patógenos específicos, sin dejar infecciones subclínicas latentes y con un tiempo de eliminación rápido para disminuir el descarte de la leche.

De acuerdo a lo anterior es importante resaltar que la terapia para el tratamiento de mastitis clínica, debe ser seleccionada según las características propias del paciente y el microorganismo en cuestión, siendo prioritario resaltar que aquellos casos de infecciones latentes deben ser sometidas a tratamientos de por lo menos 15 días continuos con antimicrobianos que logren elevadas concentraciones plasmáticas y en el sitio de infección.<sup>8,9,12,14</sup> Dado todo lo anterior, podría ser justificado el uso de azitromicina en el tratamiento de infecciones crónicas para casos de mastitis clínica; de igual manera deberán realizarse ensayos para evaluar estas condiciones. Azitromicina podría ser una opción para realizar un secado por vía parenteral y no intramamario como se lleva a cabo de forma habitual.

Durante el período de no lactancia (período seco) la glándula mamaria sufre numerosos cambios tanto fisiológicos como anatómicos e inmunológicos, esto con el fin de poder eliminar todos aquellos componentes lácteos que quedan alojados después de un ciclo productivo, así como la eliminación de microorganismos presentes en dicho momento, lo cual no es ideal pero es común. Por lo tanto en este periodo se busca eliminar todas las infecciones latentes que se presentaron durante el período de lactación y disminuir la aparición de nuevas infecciones en la siguiente ciclo productivo, dado lo anterior y tomando en cuenta el periodo de descanso que puede variar de 45 a 60 días es indispensable contar con

antimicrobianos que logren elevadas concentraciones plasmáticas y que tengan una acción larga de dos semanas como mínimo.<sup>1, 23, 24</sup>

La azitromicina de larga acción usada en este estudio, se ubica en un criterio de principio activo eficaz, pero de poca utilidad en la práctica clínica cotidiana, debido al largo período de retiro, lo cual implica una pérdida económica por el descarte de la leche de vacas tratadas.

## 6.0 REFERENCIAS

1. Blowey R, Edmonson P. Mastitis control in Dairy Herds. 2<sup>nd</sup> Ed. UK, CAB International, 2010.
2. Danuser, J., Luginbuhl, J. and Gaillard, D. Disease and reasons for culling in Swiss dairy cows. I. Inquiry, frequencies and repeatabilities of causes of treatment. Mitt. Schweiz. Heiz-U Maschverb. 25:98-102. 2. 1987.
3. Miller GY, Bartlett PC, Lance SE, Anderson J, Heider LE. Costs of clinical mastitis and mastitis prevention in dairy herds. J. Am. Vet. Med. Assoc. 202:1230-1236. 1993.
4. The National Mastitis Council (NMC). Current Concepts of Bovine Mastitis. Washington, D.C. 1978.
5. Bradley AJ; Bovine Mastitis: An Evolving Disease. The Veterinary Journal. 164, 116-128. 2002.
6. Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG. Bovine Medicine, Disease and Husbandry of Cattle. 2<sup>nd</sup> Ed. UEA, Blackwell Publishing Company. 2004.
7. Smith PB. Large Animal Internal Medicine. 4<sup>nd</sup> Ed. UEA, Mosby, 2009.
8. Sumano LH, Mateos TG y Brumbaugh GW; Bases farmacológicas del tratamiento de la mastitis. Revista Veterinaria México. 27:63-82. 1. 1996.
9. Sumano LH. Farmacología clínica en bovinos. México, Trillas. 1996.

10. Sumano LH, Ocampo CL. Farmacología Veterinaria. 3ª Ed. México, Mc Graw Hill. 2006.
11. Ehringer AM, Kietzman M; Aspectos farmacocinéticos de la terapia antimastítica. Traducción del artículo publicado en Berl. Munich. Tierärztl. Wschr. 111:337-343. 9. 1998.
12. Wright, C.L. Pharmaceutical agents and the bovine udder. In Bogan, J.A; Less, P and Yoxall, A.T., Eds: *Pharmacological basis of large animal medicine*, Philadelphia, Blackwell. 1983.
13. Craven, N. Efficacy and financial value of antibiotic treatment of bovine clinical mastitis during lactation. A review. Br. Vet. J. 1987.
14. Adams HR; Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 2ª Ed. Editorial Acribia. España. 2003.
15. Giguere S, Prescott FJ, Desmond BJ, Walker RD, Dowling PM. Antimicrobial therapy in Veterinary Medicine. 4<sup>nd</sup> Ed. UEA, Blackwell Publishing Company. 2006.
16. Alanís RJA; Revisión bibliográfica sobre los antibióticos macrólidos y su interés en medicina veterinaria (tesis de licenciatura). Morelia, Michoacán. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. 2007.
17. Lucas MF, Errecalde JO, Mestorino N. Pharmacokinetics of azithromycin in lactating dairy cows with subclinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*. J.Vet. Pharmacology and Therapeutics. 33:132-140. 2008.

18. Cotrino V. Los antibióticos: recurso no renovable. Carta Fedegan. 2003; No. 81 [Internet]. Disponible en: <http://www.fedegan.org.co/81sanidad.html-46k>
19. DSM Corporate. Products, Delvotest ® (manual). Disponible en: [http://www.dsm.com/en\\_US/foodandbeverages/public/home/pages/home.jsp](http://www.dsm.com/en_US/foodandbeverages/public/home/pages/home.jsp)
20. BIOTEC Especialidades alimenticias, S.A. de .CV. Distribuidor autorizado DSM Food Specialties. Sensibilidad de la prueba ó niveles de detección Delvotest SP® (Manual de usuario). Disponible en: [http://www.biotec-ea.com/pdf/equipos/delvotest\\_sp.pdf](http://www.biotec-ea.com/pdf/equipos/delvotest_sp.pdf)
21. Norma Oficial Mexicana NOM-184-SSA1-2002, Productos y servicios. Leche, fórmula láctea y producto lácteo combinado. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/184ssa12.html>
22. Norma Mexicana NMX-F-700-COFOCALEC-2004, Sistema Producto Leche – Alimento – Lácteo – Leche cruda de vaca – Especificaciones fisicoquímicas, sanitarias y métodos de prueba. Disponible en : <http://cofocalec.org.mx/interna.php?tipo=1&id=188>
23. Avila TS, Gutiérrez CAJ; Producción de Leche con Ganado Bovino. 2ª Ed. Manual Moderno. México, D.F. 2010.
24. Schalm, Carrol, Jain. Bovine mastitis. Lea and Febiger. UEA. 1971.
25. Posadas ME. et al. Sistemas de Producción Animal 1, Bovinos. Volumen II. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 1998.

## 7.0 CUADROS

Cuadro 1.

Clasificación de las mastitis según el examen clínico y la apariencia macroscópica de la leche (Adaptado de NMC; Smith PB; Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG)<sup>1,4,5,6,7</sup>

<i>Clasificación de mastitis clínica</i>	<i>Cambios en la apariencia de la leche</i>	<i>Cambios en glándula mamaria</i>	<i>Cambios sistémicos</i>
<i>Ligera o Leve</i>	<i>Cambios en la consistencia (presencia de coágulos o grumos)</i>	<i>Puede existir un ligero aumento de temperatura</i>	<i>No hay, las constantes fisiológicas están en rangos normales</i>
<i>Moderada</i>	<i>Cambios en la consistencia, cambios en la viscosidad (acuosa o espesa), disminución de la producción</i>	<i>Inflamación (Aumento de tamaño, calor, rubor, dolor, consistencia firme)</i>	<i>Las constantes fisiológicas pueden estar normales, en ocasiones puede existir un aumento de la temperatura corporal</i>
<i>Severa</i>	<i>Cambios en la consistencia, cambios en la viscosidad, disminución de la producción de manera notable.</i>	<i>Inflamación</i>	<i>Fiebre, hiporexia, letargia, depresión, taquipnea, taquicardia, etc.</i>
<i>Crónica</i>	<i>Se refiere a infecciones recurrentes o que no tienen respuesta satisfactoria al tratamiento aplicado</i>		

## Cuadro. 2

### Características farmacocinéticas de la azitromicina, usada en un estudio de mastitis bovina

FÁRMACO	Cmax Leche	Cmax Plasma	T <sub>1/2</sub>
Azitromicina	6-9.52	0.15-0.21	20.56-295.96
	µg/ml	µg/ml	hrs

\*Cmax Leche: Concentración máxima en leche, posterior a las primeras 48 hrs postaplicación.; Cmax Plasma: Concentración máxima en plasma, posterior a las primeras 2 hrs postaplicación; T<sub>1/2</sub>: Vida media de eliminación, posterior a las 48 hrs. (Adaptado de Lucas MF, Errecalde JO, Mestorino N.)<sup>17</sup>

**Cuadro. 3**

**Constantes fisiológicas normales del ganado bovino lechero adulto**

---

CONSTANTES FISIOLÓGICAS

---

Frecuencia cardiaca	<b>40 – 80 latidos por minuto</b>
Frecuencia respiratoria	<b>15 – 30 respiraciones por minuto</b>
Temperatura	<b>37.7 – 38.5 ° C</b>
Movimientos ruminales	<b>2 – 3 cada 2 minutos</b>

---

**Fuente: Posadas et al. <sup>25</sup>**

**Cuadro 4.**

**Número de animales tratados con los diferentes antimicrobianos, separados por el grado de severidad de mastitis clínica**

---

	<b>LIGERA</b>	<b>MODERADA</b>	<b>SEVERA</b>	<b>TOTAL</b>
<b>AZITROMICINA</b>	5	8	6	19
<b>AMOXICILINA</b>	7	8	4	19
<b>PENICILINA G</b>	10	8	6	24
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>24</b>	<b>16</b>	<b>62</b>

---

**Cuadro 5.**

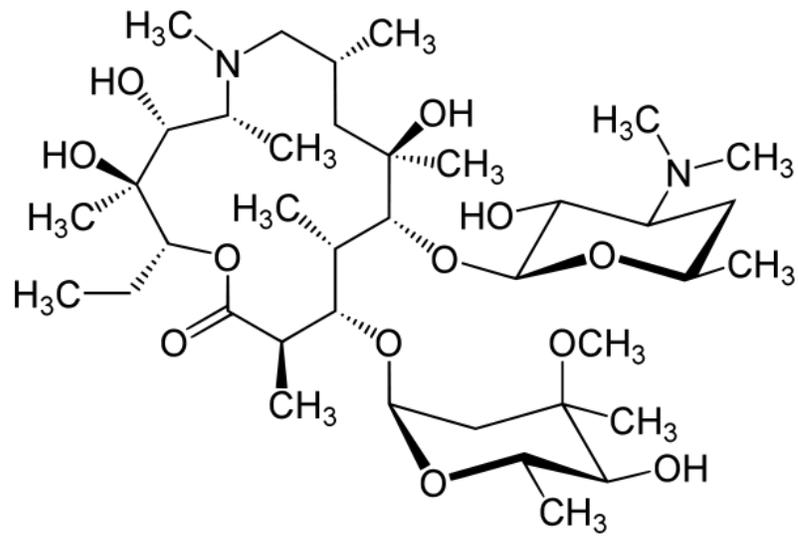
**Porcentajes de eficacia clínica de azitromicina, penicilina G procáinica y amoxicilina  
(casos curados)**

Mastitis Clínica

Antibiótico

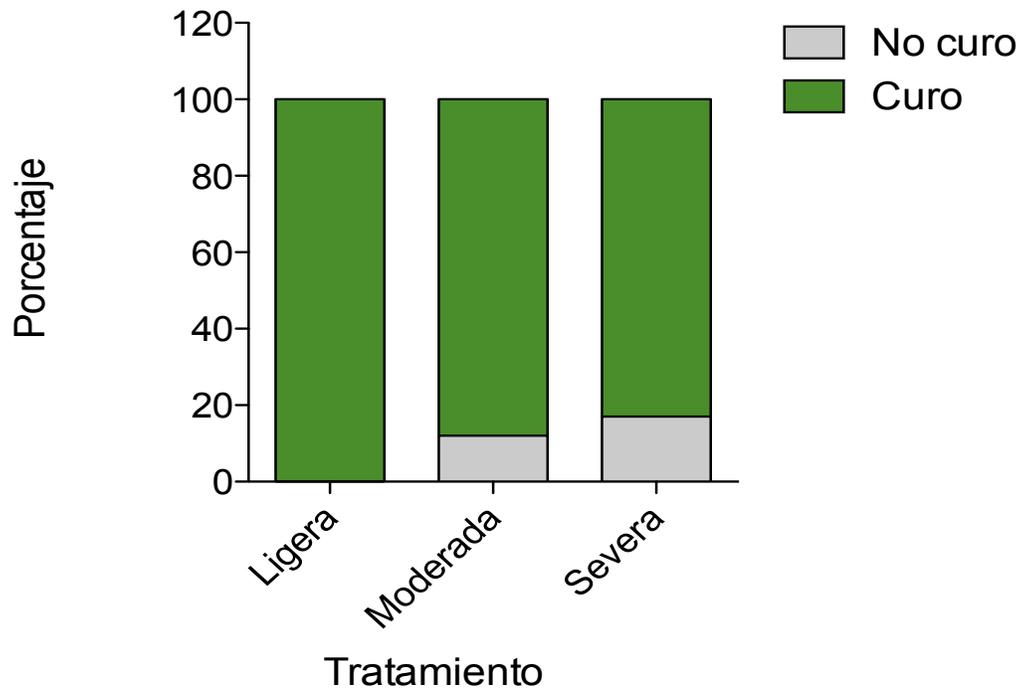
	Ligera	Moderada	Severa
Azitromicina	100%	85%	82%
Amoxicilina	100%	75%	75%
Penicilina G	100%	13%	67%

## 8.0 FIGURAS

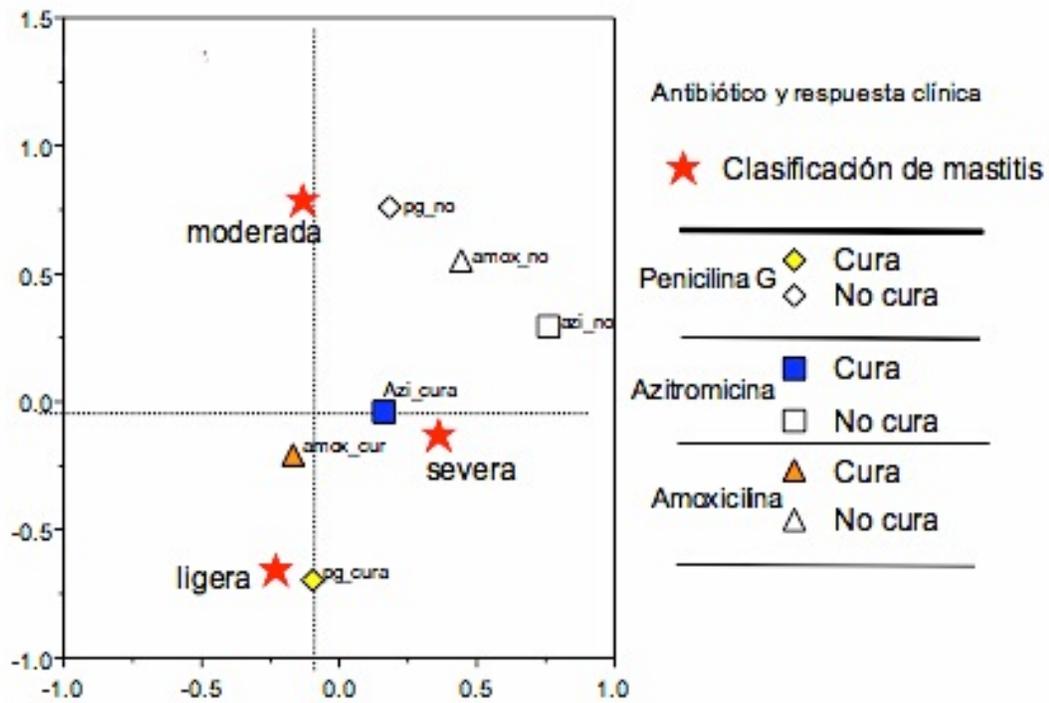


**Figura. 1** Fórmula estructural de la azitromicina<sup>10</sup>

## Azitromicina



**Figura. 2** Porcentaje de eficacia clínica de casos tratados con azitromicina, de acuerdo a la clasificación de mastitis (ver cuadro 1)



**Figura. 3** Eficacia clínica de los tratamientos, de acuerdo a la clasificación de mastitis clínica (ver cuadro 1)