



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

## EVALUACION IN VITRO DE SEIS FARMACOS CONTRA TRES ESPECIES BACTERIANAS AISLADAS DE CASOS DE MASTITIS BOVINA Y EL EFECTO DE LA PRESENCIA DE LECHE

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
BIBLIOTECA Y CENAM

T E S I S

Que para obtener el título de:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P r e s e n t a

EMILIO BON ROJO

Asesores: DR. MARCELO PEREZ DOMINGUEZ  
M.V.Z. GRACIELA G. TAPIA PEREZ



México, D. F.

1985



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.

**EVALUACION IN VITRO DE SEIS FARMACOS CONTRA TRES ESPECIES -  
BACTERIANAS AISLADAS DE CASOS DE MASTITIS BOVINA Y EL EFEC-  
TO DE LA PRESENCIA DE LECHE**

**Tesis presentada ante la  
División de Estudios Profesionales de la  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

**de la  
Universidad Nacional Autónoma de México  
para la obtención del título de  
Médico Veterinario Zootecnista**

**por**

**Emilio Bon Rojo**

**Asesor (es) Dr. Marcelo Pérez Dominguez**

**M.V.Z. Graciela G. Tapia Pérez**

**México, D.F.**

**1985**

## R E S U M E N

BON ROJO, EMILIO. Evaluación in vitro de seis fármacos contra tres especies bacterianas aisladas de casos de mastitis bovina y el efecto de la presencia de leche (bajo la dirección de: Marcelo Pérez Domínguez y Graciela G. Tápia Pérez).

Se realizaron dos experimentos con el objeto de determinar la acción inhibitoria de los antibióticos en presencia de leche. El primero de ellos para establecer la concentración mínima inhibitoria de los antibióticos dicloxacilina, penicilina, ampicilina, neomicina, estreptomina y tetraciclina. Contra Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae y Escherichia coli in vitro con el criterio mínimo de 20-30 mm de inhibición. En el segundo se utilizaron las concentraciones que resultaron en el primer experimento agregando leche como solvente para cuantificar la acción inhibitoria de la leche sobre los antibióticos.

En el primer experimento se obtuvo lo siguiente para Staphylococcus aureus la concentración mínima inhibitoria (CMI) para tetraciclina, ampicilina, estreptomina y penicilina fueron 20 mcg/ml, 30 mcg/ml, 60 mcg/ml y 49.8 UI/ml, respectivamente; en ese mismo orden para Streptococcus agalactiae se obtuvieron las siguientes CMI, 7.5 mcg/ml, 2.5 mcg/ml, 60 mcg/ml, 2 UI/ml.

Para Escherichia coli resultaron las siguientes CMI tetraciclina 50 mcg/ml, ampicilina 60 mcg/ml y estreptomicina 100 mcg/ml.

Los resultados del segundo experimento indican que los antibioticos más efectivos en presencia de leche fueron tetraciclina con 20.36 mm de inhibición y ampicilina con 19.98 mm, de inhibición; el menos efectivo fué estreptomicina con 12.78 mm de inhibición.

A mis Padres:

Emilio Bon Quiñonez

Glorina Rojo de Bon

con cariño y admiración por  
sus esfuerzos durante el --  
transcurso de mis estudios--  
y por brindarme un futuro -  
mejor.

A mis Hermanos:

Omar Fernando Bon Rojo

Tao Bon Rojo

con sincero agradecimiento por  
su apoyo incondicional en la -  
terminación de mi profesión.

Muchas Gracias.....

A mis Asesores:

Dr. Marcelo Pérez Dominguez

M.V.Z. Graciela G. Tapia Pérez

con respeto y admiración por -  
la ayuda que me brindaron en la  
realización de este trabajo.

A todos mis Familiares y Amigos  
que de una manera u otra me ayu-  
daron en el transcurso de mi pro  
fesión.

A mi Honorable Jurado:

M.V.Z. Ana Maria Frias Godoy

M.V.Z. Carlos Galina Hidalgo

M.V.Z. Angel Mosqueda Taylor

M.V.Z. Pedro Ochoa Galvan

M.V.Z. Ernesto Mendoza Gómez.

## CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN. . . . .	ii
INTRODUCCION. . . . .	1
MATERIAL Y METODOS. . . . .	6
RESULTADOS. . . . .	10
DISCUSION. . . . .	14
LITERATURA CITADA. . . . .	19
CUADROS. . . . .	22

## INTRODUCCION

En términos de pérdidas económicas sin duda la enfermedad más importante con la cual debe enfrentarse la Industria Lehera es la Mastitis. (3)

Está ampliamente reportado en la literatura que no hay control de mastitis mediante el uso exclusivo de antibióticos; sin embargo, también es conocida su valiosa ayuda en los tratamientos. (15)

El tratamiento contra la mastitis se ha intentado desde finales del siglo pasado; ya en 1928 Seeleman, mencionado por Sanderson afirmaba que no se había logrado ningún progreso en 30 años de experimentación con diferentes agentes terapéuticos. (16)

La era moderna de los quimioterapéuticos ha abierto un gran número de posibilidades contándose en la actualidad con diferentes preparaciones tanto para tratamiento tópico (infusiones intramamarias) como sistémico. (10). Sin embargo, el tratamiento exitoso de la mastitis se ve afectado -- por diferentes factores, algunos relacionados con las propiedades farmacocinéticas de los fármacos empleados y otros por la severidad del proceso patológico, incluido aquí el microorganismo o los microorganismos involucrados. (10,11)

En lo que se refiere a las propiedades farmacocinéticas del quimioterapéutico, Ziv en 1975 (18), describe las propiedades ideales que debe reunir un antibiótico contra mastitis aplicado por vfa sistémica, siendo las siguientes: a) baja concentración mínima inhibitoria (CMI) contra la mayoría de los patógenos de la ubre; b) alta biodisponibilidad en la aplicación intramuscular; c) bajo grado de unión a seroproteínas; d) químicamente debe ser una base débil para que no sufra ionización en el suero; e) suficientemente liposolubles para que se difunda rápidamente a través de la membrana; f) debe tener una vida media alta en el cuerpo -- (18,19)

Algunos años después, Ziv en 1980 (20), menciona las características óptimas deseables en un antibiótico intramamario marcando una notable diferencia en las propiedades farmacocinéticas cuando éste se va a usar en vacas lactando o secas. Siendo para las primeras: a) una mínima irritación a la ubre; b) baja CMI; c) bajo grado de unión a proteínas de la leche y de la ubre; d) químicamente debe ser una base débil o de otra manera no ser fácilmente ionizable en la ubre; e) suficientemente liposolubles; f) rápida liberación del vehículo; g) períodos cortos de retención de la leche. Para las segundas: a) no producir irritación a la ubre; b) baja CMI de preferencia actividad bactericida; c) alto grado de unión a las secreciones de la ubre seca y proteínas tisulares de ésta; d) químicamente una base o un ácido; e)-

fuerzas propiedades hidrofílicas; f) gran peso molecular; -  
g) actividad antimicrobiana estable por lo menos durante --  
tres semanas; h) lenta liberación del vehículo, de preferen-  
cia cero. (20)

Algunas investigaciones se han ocupado de evaluar -  
la capacidad de diferentes quimioterapéuticos para atrave--  
sar la barrera sangre-leche o en el caso de infusiones in--  
tramamarias, de mantener niveles terapéuticos en la ubre. -  
(1,2,4).

Ciertos estudios in vitro han demostrado que algu--  
nos antibióticos reducen su actividad antibacteriana, en --  
presencia de leche normal, leche proveniente de vacas con -  
mastitis y secreciones de la ubre seca. Esto se debe tal -  
vez a la unión del antibiótico a proteínas de la leche y --  
proteínas tisulares de la ubre, además de la ionización que  
sufre el antibiótico en la leche. (6,8,9,20)

Asimismo, la literatura menciona que existe poca re-  
lación de los estudios in vitro y los resultados in vivo. -  
(19). Sin embargo, Sanderson en 1966 menciona la importan--  
cia de los estudios in vitro en primer lugar para encontrar  
fármacos más efectivos y en segundo para determinar dosis -  
óptimas. (15)

Por las condiciones arriba mencionadas, es importante aportar mayores conocimientos de la potencia bactericida de los antibióticos sobre los patógenos causantes de mastitis, así como de establecer el efecto que pudiera tener la leche sobre dicha actividad.

**OBJETIVOS**

Comprobar la susceptibilidad de bacterias aisladas de la glándula mamaria a los antibióticos que se investigarán.

Establecer el grado de inhibición de la actividad antibiótica por la presencia de leche como diluyente.

## MATERIAL Y METODOS

La investigación se llevó a cabo en la sección de - antibióticos del Departamento de Ruminología Básica del Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias perteneciente a la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos (S.A.R.H.).

BACTERIA DE ESTUDIO: Las bacterias utilizadas: - - Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae y Escherichia coli. Estas fueron aisladas de la glándula mamaria de vacas con mastitis e identificadas siguiendo los métodos -- descritos por Murillo y colaboradores. (14) Las bacterias- estuvieron mantenidas en cajas de Petri con Agar Infusión - Cerebro Corazón (AICC) a una temperatura de 4°C, hasta el - momento que se efectuó la prueba.

PROCEDIMIENTO PARA ESTABLECER LA CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA (CMI) DE LOS ANTIBIOTICOS: El método que se siguió se basó en el método de valoración microbiológica -- por difusión en Agar, según lo establecen las normas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (13)

Este consiste en lo siguiente:

La bacteria se sembró en una caja de Petri con AICC y que se incubó a 35°C durante 18 horas. Posteriormente se

tomaron las asadas necesarias del cultivo para que en una solución salina fisiológica estéril (SSFE) se llegó a la misma turbidez de un estándar de Cloruro de Bario  $Ba Cl_2$  -- preparado añadiendo 0.5 ml de  $Ba Cl_2$  al 1% a 99.5 ml de  $H_2SO_4$  al 1%. De esta suspensión de bacterias se sembraron en AICC con un hisopo en tres planos como lo indican Madsen -- Koepcke y Quie en 1969. (12)

Sobre este inóculo se colocaron cilindros de acero de 8 mm de diámetro en los cuales se añadió la solución del antibiótico. Las cajas se incubaron a  $35^{\circ}C$  durante 18 horas, después de las cuales se cuantificó el diámetro de la zona de inhibición por medio de un lector de zonas (Fisher-Scientific Co. Modelo 290).

Para nuestro propósito, se consideró la CMI aquella concentración del antibiótico que en su medio óptimo produzca una zona de inhibición con un diámetro entre 20 a 30 mm.

**ANTIBIOTICOS ESTUDIADOS:** Los antibióticos que se estudiaron fueron dicloxacilina, penicilina, ampicilina, -- neomicina, estreptomycinina y tetraciclina. Inicialmente para establecer el CMI se diluyeron dichos antibióticos en su medio óptimo específico como se expone a continuación:

ANTIBIOTICO	MEDIO
Dicloxacilina	Agua destilada
Ampicilina	Agua destilada
Penicilina	Solución Buffer No. 1 (1)
Neomicina	Agua destilada
Estreptomocina	Agua destilada
Tetraciclina	Solución Buffer No. 4 (1)

- (1) Fosfato monopotásico 8g. Fosfato dipotásico 2g/litro - pH 6.
- (2) Fosfato monopotásico 13.6g/litro pH 4.5.

En la segunda parte del experimento, los antibióticos en la misma cantidad establecida para el CMI, fueron diluidas en leche y la prueba se repitió.

ANALISIS ESTADISTICOS: Los datos se analizaron por el método de cuadrados mínimos descrito por Searle en 1971.

(17). Con el siguiente modelo de efecto fijos:

$$Y_{ijkl} = +B_i + A_j + D_k + (BA)_{ij} + (BD)_{ik} + (AD)_{jk} + (BAD)_{ijk} + \epsilon_{(ijk)l}$$

donde:

$Y_{ijkl}$  es la l-ésima observación de inhibición en mm. con el k-ésimo diluyente y el j-ésimo antibiótico sobre la i-ésima bacteria.

$\mu$  es la media general.

$B_i$  es el efecto de la  $i$ -ésima bacteria  $i=1,2,3$

$A_j$  es el efecto del  $j$ -ésimo antibiótico  $j=1,\dots,6$

$D_k$  es el efecto del  $k$ -ésimo diluyente  $k=1,2$

$(BA)_{ij}$ ,  $(BD)_{ik}$ ,  $(AD)_{jk}$  son las interacciones en dos sentidos de los efectos principales.

$(BAD)_{ijk}$  es la triple interacción entre los efectos principales.

$\xi(ijk)$  es el error aleatorio  $\xi \sim \text{NID}(0, \sigma_\xi^2)$

Para los efectos que resultaron significativos se hicieron comparaciones de medias por el método de Tukey de acuerdo con Gill. (5)

## RESULTADOS

## EXPERIMENTO 1.

En el cuadro 1 se muestra que el antibiótico dicloxacilina tuvo la menor concentración mínima inhibitoria - - (CMI) de 2.5 mcg/ml para la bacteria Staphylococcus aureus. El siguiente fue tetraciclina con 20 mcg/ml. Estreptomicina fue el antibiótico con mayor CMI 60 mcg/ml.

Para la bacteria Streptococcus agalactiae (cuadro - 2) se obtuvo la menor CMI con el antibiótico penicilina a 2 U.I/ml y la mayor CMI fue de 70 mcg/ml el antibiótico neomicina.

El cuadro 3 muestra que para la bacteria Escherichia coli la menor concentración mínima inhibitoria se obtuvo con tetraciclina a 50 mcg/ml y la mayor CMI se obtuvo -- con estreptomicina a 100 mcg/ml o neomicina también resulta con esta concentración pero con mayor diámetro de inhibición.

## EXPERIMENTO 2.

El efecto de la presencia de leche sobre la potencia de los antibióticos se muestran en los cuadros 4,5,6 para cada una de las bacterias. Se observó lo siguiente: en-

Staphylococcus aureus el antibiótico con menor porcentaje de disminución fue penicilina con casi un 50%.

Para Streptococcus agalactiae se obtuvo con menor porcentaje de disminución con el antibiótico ampicilina - 17.4% y el mayor con penicilina 47.6%.

Por último con Escherichia coli el antibiótico ampicilina demuestra el menor porcentaje de disminución 17.5% y la tetraciclina mostró el mayor porcentaje de disminución 41.2%.

El cuadro 7 muestra el análisis de varianza para -- Staphylococcus aureus y Streptococcus agalactiae con todos los tratamientos en cual se observa que el efecto del antibiótico fue significativo ( $P < .01$ ) al igual que el efecto del solvente. Al comparar las medias por antibióticos se encontró que el más efectivo para estas bacterias fue tetraciclina siendo menos efectivo estreptomomicina. Penicilina, ampicilina y dicloxacilina resultaron iguales con un efecto medio (Cuadro 8).

En caso de solventes se encontró que la leche tiene un 75% de efectividad con respecto al solvente específico - en los antibióticos (Cuadro 9).

Si se encontró un efecto significativo en la interacción antibiótico x solvente (Cuadro 7).

El cuadro 10 muestra las medias aritméticas para esta interacción.

El análisis de varianza para diámetro de inhibición en las 3 bacterias sin los antibióticos penicilina y dicloxicilina se muestra en el cuadro 11, en el cual se observaron diferencias significativas ( $P < .01$ ) en los efectos: -- bacteria, antibiótico, solvente, bacteria y antibiótico x solvente.

El cuadro 12 muestra el análisis de separación de medias para interacción antibiótico x solvente en el cual se observa que ampicilina y tetraciclina tienen mayor efecto en las tres bacterias.

El análisis de separación de medias para la interacción bacteria por antibiótico (Cuadro 13).

Muestra que el efecto superior de tetraciclina en las bacterias Streptococcus agalactiae y Staphylococcus aureus se compara con el de ampicilina para la bacteria Escherichia coli, el antibiótico mas efectivo fue ampicilina por último, Staphylococcus aureus se mostró altamente resistente a estreptomycin.

En el análisis de separación de medias para la interacción antibiótico x solventes (Cuadro 1) se observa que - los mejores resultados utilizando leche como solvente son - para los antibióticos ampicilina y tetraciclina.

## DISCUSION

Los antibióticos que mostraron menores concentraciones mínimas inhibitorias fueron dicloxacilina para Staphylococcus aureus con 2.5 mcg/ml, penicilina para Streptococcus agalactiae con 2 U.I/ml y tetraciclina para Escherichia coli con 50 mcg/ml.

En cuanto a la acción de la presencia de leche sobre la potencia de los antibióticos se observó que en general disminuye. Esto cual coincide con observaciones anteriores Khan 1969 (8). Los antibióticos menos afectados por este efecto fueron penicilina para Staphylococcus aureus y Streptococcus agalactiae y tetraciclina en el caso de Escherichia coli la baja efectividad de la penicilina está relacionada directamente con la selección de cepas resistentes de microorganismo tradicionalmente considerados como susceptibles a este fármaco, como en el caso de los Streptococcus 37% de los aislamientos de Streptococcus agalactiae resultaron ser resistentes a la penicilina en el estudio de Mada-riaga y López 1979 (11), en el caso de Staphylococcus aureus en este mismo estudio el 47% de las cepas aisladas fueron resistentes.

En el análisis para las bacterias Staphylococcus aureus y Streptococcus agalactiae los antibióticos más efectivos fueron tetraciclina y dicloxacilina, esto coincide con-

el análisis preliminar en cuanto porcentaje de disminución de la efectividad de los antibióticos en presencia de leche que se encuentra en el cuadro 1, 2 y con el estudio de Khan 1969 (8), que encontró que la tetraciclina en presencia de caseína fue el antibiótico con mejor concentración bactericida mínima.

Antibiótico x solvente en el cuadro 10 se observa que Staphylococcus aureus y Streptococcus agalactiae los antibióticos más efectivos fueron tetraciclina, penicilina y dicloxacilina todos con solvente específico, cuando se usa leche como solvente la penicilina baja su acción, los antibióticos que mejor trabajaron en presencia de leche fueron tetraciclina, dicloxacilina y ampicilina.

En el análisis de las tres bacterias se encontró -- que ampicilina y tetraciclina tuvieron un mayor efecto inhibitorio, siendo ampicilina el más efectivo (Cuadro 13). -- Escherichia coli mostró mayor resistencia a los antibióticos. Tal vez debido a la cepa que fue aislada de mastitis era resistente, como discute el artículo de Johnston 1983 (7), que encontró que el 24% de Escherichia coli aisladas de muestras de leche eran antibióticos resistentes.

De acuerdo a Madariaga y López (11), en un estudio realizado en nuestro país, la tetraciclina es el tercer antibiótico más efectivo contra los microorganismos que se --

aislaron en ese trabajo, procediendolo cloranfenicol y neomicina. Cloranfenicol no se estudió en el presente trabajo y neomicina no mostró acción efectiva en las bacterias estudiadas debido tal vez a que las cepas aisladas eran resistentes contra este antibiótico.

Respecto a la actividad de los antibióticos en presencia de leche, en el cuadro 14 se demuestra que ampicilina y tetraciclina fueron los antibióticos más efectivos para las tres bacterias.

En general, de los resultados obtenidos en este trabajo se puede hacer notar que la actividad in vitro de los antibióticos disminuyo con la presencia de leche y que los antibióticos que con presencia de leche fueron mas efectivos resultaron ser ampicilina y tetraciclina.

Khan 1966 (8), discute que la caseina es el componente que reacciona con los antibióticos para hacerlos menos activos.

La importancia que esto tiene en la terapéutica de la Mastitis es debido a que los antibióticos se aplican por vía intramamaria y al bajar la potencia de ellos por la presencia de leche, la dosis activa puede no ser terapéutica.

Lo anterior se debe tener en cuenta en la práctica médica de campo.

En el presente trabajo se encontraron dosis con actividad bactericida aún en presencia de leche los cuales -- fueron ampicilina y tetraciclina, acerca de lo cual hasta - ahora no existía información disponible.

Se recomiendan experimentos para determinar las dosis que en presencia de leche sean terapéuticas en antibióticos que no se hayan estudiado aquí.

## CONCLUSIONES

La bacteria Escherichia coli una de las tres especies bacterianas estudiadas principales causantes de mastitis bovina fue la que presento mayor resistencia a todos -- los antibioticos experimentados.

El antibiótico que mostró menor acción bactericida en presencia de leche de los antibióticos estudiados fue estreptomomicina.

Los antibióticos que mostraron mejor acción bactericida en presencia de leche fueron ampicilina y tetraciclina

## LITERATURA CITADA

1. BLODEL, H.: Concentrations of penicillin in milk secretions and blood serums of cows following intramammary-infusion of one or more quarters. J. Am. Vet. Med. Ass. 137: 110-113 (1960).
2. BLODEL, H.: Penicillin in cows following intramuscular administration. J. Am. Vet. Med. Ass., 136: 477-480 -- (1960).
3. BLOOD, D.C., HENDERSON, A.J. y RADIOSTITS, M.O.: Medicina veterinaria, 5a. Ed. Nueva Editorial Interamericana, México, 1982.
4. DWIGHT, H.M. GELETA, J.N. and CARTER, G.G.: Absorption and excretion of penicillin G from the mastitic bovine udder. J. Am. Vet. Med. Ass., 164: 613-617 (1974).
5. GILL, L.J.: Design and analysis of experiments in the animal and medical sciences, 1a. Ed. The Iowa University Press, USA, 1978.
6. GOLDSTEIN, A.: The interaction of drugs with plasma -- proteins. Pharmacol Rev., 1: 102-165 (1949).
7. JOHNSTON, D.W. BRUCE, J. and HILL, J.: Incidence of an

- tibiotic resistant *Escherichia coli* in milk produced -  
in the west of Scotland. J. of Appl. Bacter., 54: 77-  
85 (1983).
8. KHAN, N. and Marshall, R.T.: Inhibitory effects of - -  
milk and casein on five antibiotics. J. Dairy Sci., --  
52: 895 (1969).
  9. KUNIN, C.M.: Clinical Significance of protein binding-  
of the penicillins, Ann. N. Y. Acad. Sci., 145: 282- -  
290 (1967).
  10. MAC DIARMID, S.C.: Antibacterial drugs used against --  
mastitis in cattle by the systemic route; New Zealand -  
Vet. J., 26: 290-295 (1978).
  11. MADARIAGA, A.O. y LOPEZ, A.J.: Bacterias asociadas con  
la mastitis en México y susceptibilidad a agentes qui-  
mioterapéuticos. Rev. Vet. Méx., 10: 213-219 (1979).
  12. MATSEN, M.J., KOEPCKE, H.M. and QUIE, G.P.: Evaluation  
of the Bauer-Kirby-Sherris-Turck Single-Disc Diffusion  
Method of Antibiotic Susceptibility Testing. Am. Soc.-  
For. Microb., 45: 445-453 (1969).
  13. MERINO, A.M.: Farmacopea Nacional de los Estados Uni-  
dos Mexicanos, 4a. Ed. Secretaría de Salubridad y Asis-  
tencia, México, 1974.

14. MURILLO, S.E., PEREZ, D.M. y CAMPOS, R.V.: Identificación de patógenos de la glándula mamaria. Manual sobre la glándula mamaria. Ed. Marcelo Pérez D. Cap. 6-2 Técnica y Productos Agropecuarios Texcoco, S.A., Texcoco, Edo. de Méx., 1984.
15. PEREZ, D.M.: Mastitis en ganado lechero. Manual sobre el ganado productor de leche, Ed. M. Pérez Dominguez, -697-770. Editorial Diana, México, 1982.
16. SANDERSON, C.J.: The treatment of mastitis with intramammary infusions, Aust. Vet. J., 42: 47-53 (1966).
17. SEARLE, S.R.: Linear models, 1a., John Wiley & Sons -- Inc., U.S.A. 1971.
18. ZIV, G.M.: Pharmacokinetic concepts for systemic and intramammary treatment in lactating and dry cows., Int. Dairy. Fed. Bull., 85: 314-349 (1975).
19. ZIV, G.M.: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 1; Parenteral treatment. Agri Practice, -- 75: 277-290 (1979).
20. ZIV, G.M.: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy 3: Intramammary treatment. Agri Practice, -- 75: 657-670 (1980).

## CUADRO No. 1

Concentración mínima inhibitoria (C.M.I) de los antibióticos dicloxacilina, penicilina, estreptomina, neomicina, tetraciclina y diametro de inhibición (D.I.) sobre la bacteria Staphylococcus aureus.

ANTIBIOTICO	C.M.I	D.I. (mm)
Dicloxacilina	2.5 mcg/ml	25.4
Ampicilina	30 mcg/ml	20
Penicilina	49.8 UI/ml	20.4
Estreptomina	60 mcg/ml	21.2
Neomicina	50 mcg/ml	23.3
Tetraciclina	20 mcg/ml	25

49.8 UI/ml = 30 mcg/ml.

## CUADRO No. 2

Concentración mínima inhibitoria (C.M.I.) de los antibióticos dicloxacilina, ampicilina, penicilina, estreptomina, neomicina, tetraciclina y diámetro de inhibición -- (D.I.) sobre la bacteria Streptococcus agalactiae.

ANTIBIOTICO	C.M.I.	D.I. (mm)
Dicloxacilina	10 mcg/ml	28
Ampilicina	2.5 mcg/ml	30
Penicilina	2 UI/ml	30
Estreptomina	60 mcg/ml	21
Neomicina	70 mcg/ml	20
Tetraciclina	7.5 mcg/ml	30

2 UI/ml = 1.25 mcg/ml.

## CUADRO No. 3

Concentración mínima inhibitoria (C.M.I.) de los an  
tibióticos, ampicilina, estreptomina, neomicina, tetraci-  
clina y diámetro de inhibición (D.I.) sobre la bacteria - -  
Escherichia coli.

ANTIBIOTICOS	C.M.I.	D.I. (mm)
Ampicilina	60 mcg/ml	20.4
Estreptomina	100 mcg/ml	14.8
Neomicina	100 mcg/ml	16
Tetraciclina	50 mcg/ml	20

## CUADRO No. 4

Efecto de la presencia de la leche sobre la potencia de los antibióticos dicloxacilina, ampicilina, penicilina, estreptomina, neomicina, tetraciclina en la bacteria Staphylococcus aureus.

ANTIBIOTICO	S.E.	LECHE	% DISMINUCION
Dicloxacilina	25.6	21.8	14.9
Ampicilina	20	15.8	20.7
Penicilina	29.2	15	48.7
Estreptomina	14.6	11.6	20.6
Neomicina	19.3	13.8	28.5
Tetraciclina	30.6	27.5	10.2

S.E. = Solvente Especifico.

## CUADRO No. 5

Efecto de la presencia de leche sobre la potencia -  
de los antibióticos dicloxacilina, ampicilina, penicilina,-  
estreptomycinina, neomicina, tetraciclina en la bacteria - -  
Streptococcus agalactiae.

ANTIBIOTICO	S.E.	LECHE	% DISMINUCION
Dicloxacilina	28	22.6	19.3
Ampicilina	30.6	25.3	17.4
Penicilina	28.6	15	47.6
Estreptomycinina	19.6	14.3	27.1
Neomicina	15.5	12.5	19.4
Tetraciclina	30.6	21.6	29.5

S.E. = Solvente Especifico.

## CUADRO No. 6

Efecto de la presencia de leche sobre la potencia - de los antibióticos, ampicilina, estreptomina, neomicina, tetraciclina en la bacteria Escherichia coli.

ANTIBIOTICO	S.E.	LECHE	% DISMINUCION
Ampicilina	22.3	18.4	17.5
Estreptomina	16.3	12.4	24
Neomicina	16.8	13.3	20.9
Tetraciclina	20.4	12	41.2

S.E. = Solvente Especifico.

CUADRO No. 7

Cuadro de análisis de varianza para diámetro de - -  
 inhibición en las bacterias Staphylococcus aureus y Streptococcos agalactiae con todos los tratamientos.

FUENTE DE VARIACION	GRADO DE LIBERTAD	SUMAS DE CUADRADOS	CUADROS MEDIOS	F	
Bacteria	1	35.14	35.14	1.70	NS
Antibiótico	5	1537.55	307.51	14.87	**
Solvente	1	670.39	670.39	32.43	**
B x A	5	350.8	70.16	0.20	NS
B x S	1	4.25	4.25	2.317	*
A x S	5	239.61	47.9	0.072	NS
B x A x S	5	7.56	1.5		
Error	48	103.38	20.67		
Total	71	2948.68			

## CUADRO No. 8

Medias aritméticas para los antibióticos (diámetro de inhibición en mm) para las bacterias Streptococcus agalactiae y Staphylococcus aureus.

ANTIBIOTICO	$\bar{X}$
Estreptomina	14.8 <sup>a</sup>
Neomicina	15.3 <sup>a</sup>
Penicilina	21.96 <sup>ab</sup>
Ampicilina	23.12 <sup>ab</sup>
Dicloxacilina	24.54 <sup>ab</sup>
Tetraciclina	27.29 <sup>b</sup>

Literales diferentes significan diferencia (P .05).

Utilizando la prueba de Tukey.

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
BIBLIOTECA - UNAM

## CUADRO No. 9

Medias aritméticas de diámetro de inhibición por --  
solvente (mm).

SOLVENTE	$\bar{x}$
Leche	18.12 <sup>a</sup>
Solvente especffico	24.22 <sup>b</sup>

Literales diferentes indican diferencias significativas  
(P .05), utilizando la prueba de Tukey.

## CUADRO No. 10

Cuadro de análisis de varianza para diámetro de - -  
 inhibición en las bacterias Staphylococcus aureus, Strepto-  
coccus agalactiae y Escherichia coli sin los antibióticos -  
 penicilina y dicloxicilina.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADROS	CUADROS MEDIOS	F
Bacteria	2	247	123.5	118.76 **
Antibiótico	3	1160.8	386.9	372.05 **
Solvente	1	390.135	390.135	375.16 **
B x A	6	653.37	108.89	104.71 **
B x S	2	4.815	2.40	2.3 NS
A x S	3	20.63	6.876	6.61 **
Error	54	56.156	1.0399	
Total	71	2524.195		

## CUADRO No. 11

Medias aritméticas para los antibióticos del segundo análisis de varianza (diámetros de inhibición) para las bacterias Escherichia coli, Streptococcus agalactiae y - - Staphylococcus aureus.

ANTIBIOTICO	$\bar{X}$
Estreptomina	14.66 <sup>a</sup>
Neomicina	15.22 <sup>a</sup>
Ampicilina	22.21 <sup>b</sup>
Tetraciclina	23.19 <sup>b</sup>

Literal diferente significa diferencia (P .05).  
Utilizando la prueba de Tukey.

CUADRO No. 12

Medias aritméticas para la interacción antibiótico-  
x solvente para las bacterias Escherichia coli, Streptoco-  
cos agalactiae y Staphylococcus aureus.

		ANTIBIOTICO	SOLVENTE
$\bar{Y}_{4_2}$	12.78 <sup>a</sup>	Estreptomina	Leche
$\bar{Y}_{2_2}$	13.24 <sup>b</sup>	Neomicina	Leche
$\bar{Y}_{4_1}$	16.53 <sup>b</sup>	Estreptomina	A.D.E.
$\bar{Y}_{2_1}$	17.21 <sup>c</sup>	Neomicina	A.D.E.
$\bar{Y}_{6_2}$	19.98 <sup>d</sup>	Ampicilina	Leche
$\bar{Y}_{5_2}$	20.36 <sup>d</sup>	Tetraciclina	Leche
$\bar{Y}_{6_1}$	24.44 <sup>e</sup>	Ampicilina	A.D.E.
$\bar{Y}_{5_1}$	26.82 <sup>e</sup>	Tetraciclina	sol. Buffer #4

CUÁDRO No. 13

Medidas aritméticas para la interacción bacteria x-  
antibiótico en el segundo análisis de varianza.

ANTIBIOTICO	BACTERIA	$\bar{x}$
Estreptomina	<u>Staphylococcus aureus</u>	13.11 <sup>ab</sup>
Neomicina	<u>Streptococcus agalactiae</u>	14.03 <sup>abc</sup>
Estreptomina	<u>Escherichia coli</u>	14.36 <sup>abc</sup>
Neomicina	<u>Escherichia coli</u>	15.06 <sup>abc</sup>
Tetraciclina	<u>Escherichia coli</u>	16.20 <sup>bcd</sup>
Estreptomina	<u>Streptococcus agalactiae</u>	16.50 <sup>bcd</sup>
Neomicina	<u>Staphylococcus aureus</u>	16.58 <sup>bcd</sup>
Ampicilina	<u>Staphylococcus aureus</u>	18.25 <sup>cd</sup>
Ampicilina	<u>Escherichia coli</u>	20.40 <sup>d</sup>
Tetraciclina	<u>Streptococcus agalactiae</u>	25.50 <sup>e</sup>
Ampicilina	<u>Streptococcus agalactiae</u>	28.00 <sup>ef</sup>
Tetraciclina	<u>Staphylococcus aureus</u>	29.08 <sup>f</sup>

Literales diferentes significan diferencias (P .05).

Utilizando la prueba de Tuley.

## CUADRO No. 14

Separación de medias de la interacción antibiótica-  
x solvente para las bacterias. Staphylococcus aureus, - -  
Staphylococcus agalactiae, Escherichia coli.

ANTIBIOTICO	SOLVENTE	$\bar{x}$
Estreptomina	Leche	12.78 <sup>a</sup>
Neomicina	Leche	13.24 <sup>b</sup>
Estreptomina	A.D.E.	16.53 <sup>c</sup>
Neomicina	A.D.E.	17.21 <sup>c</sup>
Ampicilina	Leche	19.98 <sup>d</sup>
Tetraciclina	Leche	20.36 <sup>d</sup>
Ampicilina	A.D.E.	24.44 <sup>e</sup>
Tetraciclina	Sol. Buffer #4	26.82 <sup>e</sup>

Literales diferentes indican diferencia significativa (P  
.05). Utilizando la prueba de Tukey.