



Evaluación de la Oxitetraciclina Lentamente Soluble,
Administrada por Vía Subcutánea para el Tratamiento
de Mastitis Subclínica

T E S I S P R O F E S I O N A L
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A
CARMEN ADRIANA PEREZ DORANTES

ASESORES:

M. V. Z. Ph. D. DIP. RICARDO FLORES CASTRO
M. V. Z. DIP. ENRIQUE FLORES PATIÑO
M. V. Z. LUIS FERNANDEZ DE CORDOVA
M. V. Z. RICARDO NAVARRO FIERRO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNAM
1984
P433
e.a
P-t-84-91a



"La vida es breve y el arte de curar largo; la oportunidad de curar es fugaz; el experimento es peligroso y la decisión difícil".

Hipócrates

"Sin frecuente observación y reiterados experimentos, la mente se extravía buscando fantasmas y apariciones".

Guillermo Harvey

"Nadie debe permanecer inactivo y tranquilo de conciencia ante un dolor que pueda evitar. No debe creer que ocuparse de ello es mezclarse en asuntos que no le competen. Que nadie se sacuda el peso de su responsabilidad".

Alberto Schweitzer

Con sincero agradecimiento

a mis asesores:

M.V.Z. RICARDO FLORES CASTRO

M.V.Z. RICARDO NAVARRO FIERRO

A mis padres con amor y respeto,
por su cariño, comprensión y apo
yo que siempre me han brindado.

Gracias

A mis hermanos Juan Carlos
y Marycruz.

A mis amigos.

A mis profesores, por brindarme
sus conocimientos.

A mi querida Facultad, a la que
le debo parte de mi formación -
humana y profesional.

Con una muestra de sincera amis
tad y profunda admiración al --
Dr. Ricardo Flores Castro, por
encontrar en él, el apoyo pro--
fesional y moral, y haber hecho
posible la realización de ésta
tesis.

A los integrantes de los Departamentos de Bacteriología y Rumino-
logía Básica por su ayuda presta-
da.

Al Q.F.B. Francisco Velázquez
por su gran ayuda (adiestra--
miento para el método de ci--
lindro en placa).

A los Médicos Veterinarios y
colaboradores del Depto. de
Producción Animal de la FES-
Cuautitlán por su amable coo-
peración.

A los animales, a los cuales
podremos brindar nuestra ayu-
da.

INDICE

	Página
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION	2
III. MATERIAL Y METODOS	12
IV. RESULTADOS	16
V. DISCUSION	27
VI. CONCLUSIONES	29
VII. LITERATURA CITADA	30

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE:

M.V.Z. ISIDRO CASTRO MENDOZA

VOCAL:

M.V.Z. CARLOS LOPEZ COELLO

SECRETARIO:

M.V.Z. ALFONSO LOPEZ MAYAGOITIA

PRIMER SUPLENTE:

M.V.Z. ARMANDO RIVAS GARCIA

SEGUNDO SUPLENTE:

M.V.Z. ALFONSO VALDIVIESO GARCIA

EVALUACION DE LA OXITETRACICLINA LENTAMENTE SOLUBLE, ADMINISTRADA POR VIA SUBCUTANEA PARA EL TRATAMIENTO DE MASTITIS SUBCLINICA.

AUTOR: PEREZ DORANTES CARMEN ADRIANA

ASESORES: M.V.Z. RICARDO FLORES CASTRO

M.V.Z. ENRIQUE FLORES PATIÑO

M.V.Z. LUIS FERNANDEZ DE C.

M.V.Z. RICARDO NAVARRO FIERRO

En la primera fase se utilizaron 12 vacas Holstein-Friesian, 10 se trataron con 2 g de oxitetraciclina micronizada - por vaca, aplicada por vía subcutánea y 2 se dejaron como tes tigo (sin tratamiento). Posteriormente se midieron los nive-- les de droga eliminada por la leche, detectando niveles del - fármaco en 8 (80%) de los animales, con una media de 0.449 -- mcg/ml. Estas concentraciones aparecieron a las 48 horas des-- pués de la aplicación del fármaco. En 3 de estas vacas se con tinuó eliminando el antibiótico hasta 72 horas posteriores al tratamiento, con una media de 0.419 mcg/ml de leche. En la se gunda fase se usaron 58 vacas Holstein-Friesian (29 como tes-- tigo), las cuales tenían por lo menos una lectura de "trazas" en la prueba de California y además la presencia de *Staphylo-* *coccus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* o *Corynebacterium* - *spp.* (de alguna de ellas o todas). A 29 se les administró co-- mo tratamiento 2 g de oxitetraciclina micronizada. Posterior-- mente se les hizo nuevamente la prueba de California y el --- muestreo bacteriológico. En la prueba de California resultó - un efecto ligeramente benéfico, y en cuanto a la eliminación de las 3 bacterias sin valor terapéutico.

II. INTRODUCCION

La leche es un alimento muy importante, especialmente para los niños. Un niño que beba unos 570 ml al día tiene cubiertas todas sus necesidades de riboflavina, vitamina B12 y calcio, y una gran proporción de proteínas, tiamina, ácido fólico y vitamina A (46, 47, 50).

Dentro de los problemas que aquejan a México en el campo de la producción animal, el déficit en producción de leche y sus derivados ocupa un lugar importante, originando la necesidad de importarla en cantidades crecientes para satisfacer la demanda interna (3, 31, 55).

La Food and Agriculture Organization (FAO), recomienda un consumo diario de 600 ml de leche para los menores de 4 años y de 200 ml para los adultos entre 20 y 45 años. Siendo que un 40% de la población nunca toma leche y la otra parte consume un promedio per cápita de 270 ml por día (6, 47).

EFFECTO DE LA MASTITIS EN LA PRODUCCION

La mastitis en las vacas contribuye en forma determinante al déficit de producción láctea. El Instituto Nacional de la Leche de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos (SARH), ha estimado que las pérdidas por mastitis en la ganadería lechera del país ascienden a 23,672 millones de pesos. Correspondiendo esto a 6,362 millones de pesos al afectarse el 25% de la producción nacional de leche, y en 17,310 millones de pesos al reducirse en 1.04 lactación del total de las lacta

ciones de la vida productiva del animal (15, 34).

El ganado estabulado, que corresponde al 12.4% del total nacional, es responsable del 56% de la producción de leche, y debido a las deficientes condiciones de manejo e higiene, es el más susceptible a la mastitis (54, 55).

El 70-75% del costo total causado por mastitis, se debe al decremento de la producción láctea originado por la infección subclínica (30, 43, 54). Estudios realizados por diversos autores, demuestran una incidencia de mastitis subclínica del 75% en el ordeño mecánico y de 98 a 100% en el ordeño manual (54, 55).

DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD

El término mastitis se deriva de la palabra griega *mastos* = glándula mamaria y el subfijo *itis* = inflamación, por lo que la enfermedad se define como una inflamación de la glándula mamaria de las vacas, y se caracteriza por alteraciones fisicoquímicas en la leche, como son: reducción en el porcentaje de grasa, proteína y lactosa, incremento de las células somáticas y de los niveles de bacterias patógenas que hacen reducir la producción láctea y acortan la vida productiva de la vaca, --- (cuadro 1), (8, 11, 15, 32, 33, 40, 54).

ETIOLOGIA

Siendo una enfermedad compleja, la mastitis tiene diversos agentes etiológicos (38, 51). El 80% de los casos de mastitis es ocasionado por la invasión de gérmenes patógenos especí

ficos, en los senos y tejidos de la ubre y tetas (55).

La enfermedad se extiende de una vaca a otra y logra penetrar en la ubre con más facilidad cuando las tetas están lesionadas, o propagarse por medio del ordeñador, camas contaminadas u ordeñadoras mecánicas (32). Siendo las únicas barreras que se interponen entre los microorganismos patógenos y la leche que es un buen medio de cultivo, el esfínter y el canal de la teta (45).

Ohman en 1980 (43), cita que aproximadamente 90 diferentes especies bacterianas pueden ser causa de mastitis. De estos organismos, 4 especies son responsables de aproximadamente 90-95% de los casos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* y *Streptococcus uberis*.

El *Staphylococcus epidermidis* puede ser importante si consideramos que éste germen, tradicionalmente mencionado como apatógeno, ha recibido atención últimamente al aislarse con cierta frecuencia de procesos patológicos; se ha visto que algunos estafilococos coagulasa negativos son capaces de producir idénticas lesiones a las atribuidas a *Staphylococcus aureus* (34). Aunque Verna en 1977 (59), proporciona datos en los que indica que en el aspecto clínico, la mastitis por *Staphylococcus epidermidis* fué menos patógena que la mastitis por *Staphylococcus aureus*.

PROBLEMATICA

La mastitis es una enfermedad que representa una de las mayores causas de pérdidas económicas de la industria lechera

y que alcanza una gran difusión en nuestro país, estas van de un 5% a un 25% pudiendo alcanzar un 85%, lo que representa respectivamente de 674 a 1,685 hasta 5,729 millones de litros anualmente y es atribuible a :

- Muertes y desechos prematuros	14%
- Desechos de leche	8%
- Gastos por tratamiento y veterinario	8%
- Reducción en la producción de leche	70%

Así como trabajo y mano de obra extra (14, 15, 17, 32, 43 54, 55). Estimándose que en la mayoría de las explotaciones se tiene hasta un 35% aproximadamente de desechos y reemplazos -- por mastitis (54).

La leche es eliminada por ser inadecuada para el consumo humano, debido a la contaminación por agentes patógenos o por medicamentos (11, 39), por lo que esta enfermedad constituye en México un problema de gran importancia en Sanidad Animal y Salud Pública, (cuadros 2 y 3).

PROGRAMAS DE CONTROL Y PREVENCIÓN

Los programas de control y prevención de mastitis van dirigidos a reducir la incidencia de mastitis clínica y subclínica, esto se logra llevando a cabo un manejo adecuado, vigilando ciertos factores como son: revisión y mantenimiento del equipo de ordeño, higiene y sellado de tetas, evitar traumatismos en ubre, higiene de los ordeñadores, registro de producción y desecho a rastro por mastitis crónica y rebelde al tratamiento (1, 2). Sin embargo, este problema se presenta y re--

quiere terapia, los antimicrobianos juegan un importante papel en estos casos, que aunado a un adecuado manejo, se logra la eficacia del medicamento (16, 28, 32).

En hatos sin programas de control de mastitis, aproximadamente el 50% de las vacas se encuentran afectadas en el 50% -- del número de sus cuartos. La mayoría afectadas con mastitis -- subclínica (49).

El control de mastitis ha sido en parte complicado por la diversidad de drogas disponibles, y debido a su uso indiscriminado, ha surgido el problema de resistencia antibacteriana, -- dando lugar a que los tratamientos, sean en general poco efectivos, por lo cual la mastitis continúa constituyendo un serio problema en las explotaciones lecheras de nuestro país (19, -- 35, 61).

Davidson, Babish y Dunny en 1982 (14), publicaron un estudio en el que determinan la resistencia de algunos antimicrobianos usados frecuentemente en el control y tratamiento de -- mastitis, utilizados aisladamente, y otros en combinación, para así evaluar su comportamiento ante bacterias presentes comúnmente en mastitis como son: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.* y *Escherichia coli*. El rango de resistencia que mostraron los fármacos va de un 30 a 80% para ampicilina, de 23 a 98% para cloxacilina, de 45 a 58% para dihidroestreptomocina y de 69 a 99% para penicilina. La combinación de otras drogas redujo el porcentaje de resistencia para *Staphylococcus aureus*, y los resultados van de un 12.6% para eritromicina-lincomicina

hasta un 36% para ampicilina-penicilina.

Madariaga y López en 1979 (34), llevaron a cabo un trabajo, para conocer la flora bacteriana asociada con la mastitis bovina en México y la susceptibilidad de las bacterias encontradas a varios agentes quimioterapéuticos. Los microorganismos más frecuentemente aislados de muestras de leche con reacción 3+ a la prueba de California, fueron: en un 27% el *Staphylococcus aureus*, en un 19% el *Streptococcus agalactiae*, en un 12% el *Bacillus spp.* (excepto *B. cereus*), en un 9% *Escherichia coli*. El 24% restante de los aislamientos estuvieron constituidos por otras especies bacterianas patógenas para la ubre. La sensibilidad de las cepas aisladas hacia los fármacos usados - fué de un 88% para el cloranfenicol, 79% para la neomicina, -- 75% para la tetraciclina. Los antibióticos menos efectivos fueron las sulfonamidas, penicilina y estreptomina.

PRODUCTOS APROBADOS POR LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)
EN 1977, PARA LA PREVENCIÓN O TRATAMIENTO DE MASTITIS

Ingrediente Activo

Novobiocina

Penicilina G procaína

Hetaciclina de potasio

Penicilina y dihidroestreptomina

Benzatina cloxacilina

Penicilina y novobiocina

Cefapirina de sodio

Oxitetraciclina

Eritromicina

Furaltodona

Nitrofurazona (46).

TERAPIA CON OXITETRACICLINAS

Las tetraciclinas abarcan una amplia extensión de actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Son principalmente bacteriostáticas y en altas concentraciones con frecuencia bactericidas (26, 27, 36, 37, 53). Su mecanismo de acción es el de interferir con la síntesis de las proteínas celulares de las bacterias (27, 36, 37). La penetración de las tetraciclinas en la mayor parte de los líquidos es excelente, encontrándose en la leche concentraciones relativamente altas, cuando es administrada por vía parenteral (26, 37, 41).

Actualmente se ha venido generalizando el empleo de estos antibióticos para el tratamiento de infecciones de diversa índole. Entre la literatura revisada se encontró que varios autores realizaron estudios para determinar el comportamiento de la oxitetraciclina con diferentes dosificaciones y vías parenterales de administración, encontrando variaciones en el tiempo de presentación y en las concentraciones alcanzadas en plasma y leche.

Investigadores que administraron dosis menores de 2 g por animal, obtuvieron los datos que pueden verse en el cuadro 4.

Dosis terapéuticas de 250 mg de oxitetraciclina en humanos, producen concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente de 3 mcg/ml (18, 26). Este valor se alcanza entre las 2

y 4 horas, y después disminuye lentamente entre las 12 y 24 horas posteriores al tratamiento. Con la aplicación intramuscular de 100 mg cada 6 horas, se obtienen niveles séricos de 4 a 5 mcg/ml (18).

Con respecto a otros investigadores que emplearon oxitetra-ciclina en dosis mayores de 2 g, se muestran los datos obtenidos en el cuadro 5.

En animales a los cuales se les administró una tetraciclina, parte de esta se excretó por la leche después de 48 horas de haber sido aplicada (42).

OXITETRACICLINA MICRONIZADA (INSOLUBLE)

La oxitetra-ciclina insoluble se administra por vía parenteral en partículas de 1 a 5 micras. Cuando es inyectada por vía subcutánea, los cristales son fagocitados por leucocitos - polimorfonucleares y monocitos (24, 25, 47). Al final de su evolución los leucocitos son a su vez fagocitados por celdillas retículo-endoteliales del bazo, hígado, pulmones y otros órganos (24, 48), esto ha sido observado en preparaciones histológicas de bazo (48).

La aplicación de un medicamento por vía subcutánea, se utiliza cuando se desea que la velocidad de absorción de la droga sea suficientemente uniforme y lenta para producir un efecto bastante sostenido, debido a que la irrigación sanguínea es más pobre que por vía muscular (23, 26). La absorción de sustancias a este nivel se realiza por difusión, seguida de una penetración a través del endotelio hacia los vasos sanguíneos

y linfáticos. El proceso de absorción de las suspensiones oleosas al no ser miscibles con la substancia fundamental, se forman pequeñas gotas, que se reducen a partículas más finas por fagocitosis, siendo la absorción del compuesto activo, independiente de la del vehículo, retardando más la absorción cuando se trata de microcristales (42).

Osorno, Flores, Ramírez, Valdespino y Vega en 1979 (44), realizaron un estudio en el cual midieron los niveles de oxitetraciclina micronizada encontrados en suero, en bovinos Hereford, inoculados con *Anaplasma marginale* y tratados con la oxitetraciclina. Por medio del método de ensayo microbiológico en placa-cilindro, detectaron la presencia del antibiótico desde el primer día de la aplicación, persistiendo durante un período mínimo de 3 días.

Gómez Lus en 1964 (24), reporta que la oxitetraciclina inyectada por vía intraperitoneal a varias especies de animales, fué fagocitada por leucocitos, ya que se encontraron los microcristales *in situ* 20 a 25 días después de la inyección del antibiótico. También se observaron leucocitos con microcristales intracelularmente y cristales libres en la sangre extraída de los animales inyectados 3, 6, 8, y 10 días después de la aplicación del fármaco.

Otro problema, es la presencia de frecuentes fallas que ocurren con preparaciones convencionales en antibioterapia intramamaria, debido a una pobre o desigual distribución de la droga en el parénquima de la glándula a causa de la inflama---

ción de la ubre que bloquee el sistema de ductos (35, 60, 61). Esto hace necesario la utilización de terapia perenteral, con una droga de larga acción, por una vía de administración de -- lenta absorción, que asegure una adecuada concentración del an tibiótico en los acines de la leche (60), logrando así un tratamiento práctico y funcional, ya que se hace imperativo man te ner a la vaca en buenas condiciones, para que su producción -- láctea sea adecuada para el consumo humano (50, 58).

El presente trabajo tuvo la finalidad de evaluar la oxite traciclina de lenta absorción, cotemplando los siguientes as- pectos:

1. Determinar niveles en leche, después de la aplicación subcutánea.
2. Persistencia del antibiótico en la leche, después de u na sola aplicación subcutánea.
3. Efecto sobre cocos grampositivos y *Corynebacterium* --- *spp.* presentes en la leche.
4. Influencia sobre la prueba de California.

III. MATERIAL Y METODOS

Para alcanzar los objetivos, el estudio se dividió en 2 - fases:

FASE I

Se efectuaron pruebas tendientes a conocer los niveles de la oxitetraciclina micronizada, que se presentan en la leche y el tiempo que tardan en desaparecer.

Esta fase se llevó a cabo en el establo del Departamento de Producción Animal de la Facultad de Estudios Superiores---- Cuautitlán (Rancho Almaraz) y en el Departamento de Ruminología Básica (laboratorio de mastitis) del Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias. Se utilizaron 12 vacas Holstein---- Friesian de primero a sexto parto, separadas en 2 grupos:

Grupo 1. 10 Vacas en producción, tratadas con 2 g de oxitetraciclina de lenta absorción, administrada - por vía subcutánea.

Grupo 2. 2 Vacas en producción, sin tratamiento, que sirvieron como testigos.

Colección de muestras de leche:

Una vez seleccionadas las vacas, se tomaron las muestras de leche, de acuerdo a la metodología sugerida por el National Mastitis Council en cuanto a los procedimientos microbiológicos para el diagnóstico de la mastitis bovina (4). Se colectaron aproximadamente 25 ml de leche en total de los 4 cuartos - de las vacas de los grupos 1 y 2, 24 horas antes del tratamienu

to, posteriormente: al momento del mismo, así como a las 0.5, 1, 2, 4, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas después de éste. Evaluación de residuos del antibiótico:

Para detectar los niveles en la leche (mínimo detectable 0.05 mcg/ml) y por cuanto tiempo se eliminan por la misma, se llevó a cabo el análisis de cuantificación de residuos del antibiótico en cada una de las muestras de leche tomadas, por medio de las técnicas microbiológicas del cilindro en placa, establecidas por la Food and Drug Administration de E. U. (21, 56, 57, 58).

FASE II

Se evaluó la efectividad del fármaco para resolver casos de mastitis subclínica.

Esta etapa se realizó en 6 establos del Complejo Agropecuario Industrial de Tizayuca, Hgo., y en el Departamento de Bacteriología del Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias, para lo cual se utilizaron 58 vacas Holstein-Friesian de primero a sexto parto, separadas en 2 grupos de 29 vacas cada uno.

La selección de los animales se realizó en 2 pasos:

1. Prueba de California

Se comprobó que las 58 vacas tuvieran por lo menos una lectura de "trazas" en la prueba de California. Esta es una prueba de campo que permite deducir la presencia de infección por la gran cantidad de leucocitos, ya que se basa en una reacción del detergente empleado en la prueba, con el DNA de las -

células somáticas presentes en la leche de glándulas con mastitis (3, 4, 38).

2. Muestreo bacteriológico

Para complementar la prueba de california, se realizó la toma de muestras de leche para cultivo bacteriológico, según el procedimiento sugerido por el National Mastitis Council en cuanto a procedimientos microbiológicos para el diagnóstico de la mastitis bovina (4). Se colectaron aproximadamente 25 ml de leche en total de los 4 cuartos y se transportaron las muestras en cajas de poliuretano, con refrigerantes a temperatura de 4°C (4). Las muestras se agitaron para homogenizar la leche y se procedió a su siembra en agar sangre; para la determinación de agentes bacterianos específicos se utilizó el medio de C.A.M.P., y algunas pruebas bioquímicas, como O.F., manitol, catalasa, coagulasa, y otras, interpretando después los resultados de las pruebas elaboradas (12, 38).

Solo se usaron vacas que, además de que dieran alguna reacción positiva a la prueba de California, fueran positivas a crecimiento en medio de cultivo bacteriológico. Para aplicar el esquema experimental, se dividieron las 58 vacas en 2 grupos de 29 cada uno:

Grupo 1. Vacas en producción tratadas con 2 g cada una de oxitetraciclina de lenta absorción, administrada por vía subcutánea, en una sola aplicación.

Grupo 2. Vacas en producción, sin tratamiento, que se u-

tilizaron como testigo.

Evaluación del tratamiento:

Para evaluar la respuesta que tuvieron las vacas al tratamiento, se repitieron tanto la prueba de California, como la colección de muestras de leche para estudio bacteriológico, en ambos grupos, con la finalidad de comparar con el primer muestreo, para determinar la presencia o ausencia de una mejoría.

Para la prueba de California se consideró que la vaca había tenido una respuesta favorable, cuando redujo en 2 ó más puntos la lectura (de "1" a negativo, de "2" a trazas o negativo y de "3" a "1" o menos).

Para el estudio bacteriológico se consideró una mejoría, cuando la vaca tenía la bacteria en el primer muestreo y estaba libre después del tratamiento.

Diseño Estadístico

Los resultados obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico. En lo relativo a la primera fase se obtuvo la media y la desviación estandar de los valores de antibiótico que se detectaron en leche. Para la segunda fase se analizaron los resultados de la prueba de California por medio del análisis de Logit, usando como variable de respuesta la presencia o ausencia de mejoría. El muestreo bacteriológico se evaluó por la prueba exacta de Fisher (13, 20, 22).

IV. RESULTADOS

FASE I

Como puede verse en el cuadro 6, el análisis de las muestras de leche para medir la cantidad de fármaco reveló que en ninguna de estas se encontró el medicamento antes del tratamiento, ni tampoco en las muestras de leche de las vacas empleadas como testigo.

En el grupo de animales que recibieron 2 g de oxitetraciclina micronizada, se observó que 8 de estos eliminaron parte del producto a las 48 horas, con un promedio de 0.449 ± 0.082 mcg/ml y solo 3 de las vacas persistieron en la eliminación hasta las 72 horas, con un promedio de 0.419 ± 0.017 mcg/ml. El resto de las lecturas fueron negativas.

FASE II

1. Prueba de California

En la prueba de California, se dieron como positivas a mastitis subclínica, vacas que tuvieran valores de trazas (T), 1, 2, y 3 en alguno de los cuartos, o en todos, durante el muestreo previo al tratamiento y el muestreo posterior al mismo.

En el cuadro 7, se muestra el efecto que tuvo la oxitetraciclina de lenta absorción para el tratamiento de mastitis subclínica, en 86 cuartos que presentaron algún nivel de reacción a la prueba de California, comparándose con el comportamiento

observado en 87 cuartos de animales sin tratar, que también -- respondieron a la prueba. Se trataron 20 animales con altera-- ción en el cuarto anterior derecho, de los 6 (30%) que mejora-- ron, y 14 se encontraron sin mejoría. De los animales no tratados, 23 presentaron reacción en el cuarto anterior derecho, 4 (17.4%) de ellos mejoraron, y 19 quedaron sin mejoría.

En lo referente al cuarto anterior izquierdo, se encontraron 22 animales con reacciones positivas entre las vacas que - se trataron, 8(36.4%) mejoraron y 14 no. De 23 que no se trataron 3 (13%) mejoraron y 20 no.

En el caso del cuarto posterior derecho, fueron 22 casos positivos en animales tratados, 9 (41%) mejoraron y 13 no. De los no tratados, 23 presentaban reacción positiva, habiendo mejoría en 3 (13%) y el resto siguió igual.

Para el cuarto posterior izquierdo, de 22 cuartos de va-- cas que se trataron, 6 (27.3%) mejoraron y 16 no, mientras que de los 20 no tratados, 2 (11.1%) mejoraron y 18 no.

En total se trataron 86 cuartos que reaccionaron en cier-- to grado a la prueba de California, de los cuales 29 (33.7%) - presentaron mejoría. En contraste, se dejaron sin tratar 87 -- cuartos con lectura positiva a la prueba de California, habiendo mejorado 12 de ellos, lo que corresponde al (13.8%). El análisis estadístico de Logit (13, 20, 22), reveló diferencias -- significativas en el número de cuartos con mejoría, entre los animales tratados sobre los testigos.

2. Estudios bacteriológicos

Se muestrearon 58 vacas que fueron positivas a cultivos bacteriológicos en leche, especialmente a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Corynebacterium spp.*, de las cuales 29 se les aplicó el tratamiento con la oxitetraciclina de lenta absorción y 29 se dejaron como testigo (sin tratamiento).

En el cuadro 8, se presenta el número de animales tratados y no tratados, en los que se encontró originalmente *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Corynebacterium spp.*; en este cuadro se compara la efectividad del tratamiento sobre dichos microorganismos.

Se muestra que de 42 vacas positivas a *Staphylococcus aureus*, 18 fueron tratadas. En 6 (33.3%) de ellas se eliminó el microorganismo, mientras que persistió en las 12 restantes. De los 24 animales no tratados, 12 (50%) resultaron negativos y 12 positivos, durante el segundo muestreo.

De los 16 animales positivos a *Staphylococcus epidermidis*, 10 se trataron, volviéndose negativos 7 (70%) casos y 3 positivos. En cuanto a las 6 (100%) vacas sin terapia, todas resultaron negativas al segundo muestreo.

En el mismo cuadro se incluyen los resultados de 12 casos positivos a *Corynebacterium spp.* de los cuales 5 se trataron, 4 (80%) de ellas se liberaron del germen y 1 no. De los 7 animales no tratados, 2 (28.6%) se volvieron negativos y 5 permanecieron positivos.

De acuerdo al análisis efectuado mediante la prueba exacta de Fisher para comparar la tasa de mejoría del grupo tratado contra el no tratado, se encontró que no hubo efecto significativo del tratamiento sobre las bacterias *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Corynebacterium spp.*, que presentaron las vacas de ambos grupos.

CUADRO 1

CAMBIOS EN LOS CONSTITUYENTES DE LA LECHE CAUSADOS POR MASTITIS

CONSTITUYENTE	LECHE DE VACA SANA	LECHE DE VACA CON MASTITIS
Grasa, %	3.45	3.2
Proteína, %	3.61	3.56
Lactosa, %	4.5-5.3	3.3-4.9
Células somáticas $\times 10^3$ /ml	20-1000	100-5000

Fuente: Juergenson, E. M. y Mortenson, W. P.

CUADRO 2

RELACION ENTRE EL NUMERO DE CELULAS SOMATICAS PRESENTES EN LECHE Y LA PERDIDA EN PRODUCCION

PRUEBA DE CALIFORNIA	NUMERO DE CELULAS SOMATICAS EN LECHE	PERDIDA EN PRODUCCION (%)
T	214,000	5.8
1	647,000	11.6
2	1,480,000	17.4

Fuente: Barajas, R. J.

CUADRO 3

PERDIDAS EN PRODUCCION LACTEA SEGUN EL CONTEO DE CELULAS SOMATICAS*

PRUEBA DE CALIFORNIA	CONTEO CELULAR (células/ml)	PERDIDA EN PRODUCCION (%)
-	Menos de 250,000	-
T	250,000-500,000	3.9
1	500,000-750,000	6.8
1-2	750,000-1,000,000	15.4
2	Más de un millón	18.0

Fuente: Trejo, J., R.

* Reportado en el boletín "Mastitis control" de Gran Bretaña en 1973.

CUADRO 4

CONCENTRACION DE OXITETRACICLINA EN ALGUNOS LIQUIDOS CORPORALES, DESPUES DE LA APLICACION DE DOSIS MENORES DE 2 GRAMOS POR VACA.

INVESTIGADOR (ES)	DOSIS g/vaca	VIA DE ADMI- NISTRACION	TIEMPO* (horas)	CONCENTRACION DADA EN mcg/ml EN:			
				LECHE	SANGRE	PLASMA	SUERO SANG.
Hogh and Rasmussen en 1964	1.6	Intravenosa	1	0.1		51	
			6	1.9		30.1	
			24			0.3	
			48	R			
	1.6	Intramuscular	2	0		1.5-27.3	
			6	0.5-0.7		1.3- 1.4	
			24			R	
			48	R			
Barnes en 1956, (5).	1.0	Intravenosa	1	0	8.65		
			4	0	R		
	1.0	Intramuscular	2	0	1.25		
			4	0	1.25		
Blobei y Burch en 1960, (7).	1.76	Intravenosa	2	0.05-0.5			4.0
			12	R	R		

R = Residuos del antibiótico

* Tiempo que tarda en aparecer al algunos líquidos corporales, después de la aplicación subcutánea de la oxitetraciclina.

CUADRO 5

CONCENTRACION DE OXITETRACICLINA EN ALGUNOS LIQUIDOS CORPORALES, DESPUES DE LA APLICACION DE DOSIS MAYORES DE 2 GRAMOS POR VACA.

INVESTIGADOR (ES)	DOSIS g/vaca	VIA DE ADMI- NISTRACION	TIEMPO* (horas)	CONCENTRACION DADA EN mcg/ml EN:			
				LECHE	SANGRE	PLASMA	SUERO SANG.
Schipper y Peter- son en 1953, (52).	3.0	Intramuscular	2	0	0.3		
			4	0	0.3		
	4.4	Intravenosa	1	2.5	1.2-5		
Brown y Purko en 1961, (9).	2.5	Intravenosa	24	R	R		
			2	0			
			12	0			
Pfizer**	8.0	Intramuscular	24	0		3.4	
			8			R	
Ziv en 1980, (61).	8.0	Intramuscular	12				4.0
			2				
			4	2.0	R		
			48	R			

R = Residuos del antibiótico.

* Tiempo que tarda en aparecer en algunos líquidos corporales, después de la aplicación subcutánea de la oxitetraciclina.

** Información técnica de Pfizer (Ref. No. 8201).

RESULTADO DE LA DETERMINACION DE OXITETRACICLINA EN LE
CHE

Tiempo con respecto al tratamiento	ANIMALES POSITIVOS			
	TRATADOS (10)		TESTIGOS (2)	
	Número	(mcg/ml)	Número	(mcg/ml)
-24 horas	-	0	-	0
0	-	0	-	0
1/2 hora	-	0	-	0
1 "	-	0	-	0
2 horas	-	0	-	0
4 "	-	0	-	0
24 "	-	0	-	0
48 "	8	0.449 ± 0.082	-	0
72 "	3	0.419 ± 0.017	-	0
96 "	-	0	-	0
120 "	-	0	-	0
144 "	-	0	-	0
168 "	-	0	-	0

CUADRO 7

EFFECTO DE LA OXITETRACICLINA DE LENTA ABSORCION EN EL TRATAMIENTO DE LA MASTITIS -
SUBCLINICA**

CUARTOS	ANTERIOR DERECHO		ANTERIOR IZQUIERDO		POSTERIOR DERECHO		POSTERIOR IZQUIERDO		NUMERO DE CUARTOS	
	C/T	S/T	C/T	S/T	C/T	S/T	C/T	S/T	C/T	S/T
CON MEJORIA *	6	4	8	3	9	3	6	2	29	12
(%)	(30)	(17.4)	(36.4)	(13)	(41)	(13)	(27.3)	(11.1)	(33.7)	(13.8)
SIN MEJORIA	14	19	14	20	13	20	16	16	57	75
(%)	(70)	(82.6)	(63.6)	(87)	(59)	(87)	(72.7)	(88.9)	(66.3)	(86.2)
TOTAL ***	20	23	22	23	22	23	22	18	86	87

* De acuerdo al criterio especificado en material y métodos.

** Los resultados se dan como número de cuartos y el porcentaje entre paréntesis.

*** El total se refiere al número de animales de cada grupo que presentaron cierto grado de reacción en el cuarto correspondiente, antes del tratamiento.

C/T = Con tratamiento

S/T = Sin tratamiento.

CUADRO 8

COMPARACION DEL EFECTO CON LA OXITETRACICLINA DE LENTA
 ABSORCION SOBRE LA PRESENCIA DE *Staphylococcus aureus*,
Staphylococcus epidermidis y *Corynebacteriun spp.*

<i>Staphylococcus aureus</i>	VACAS TRATADAS	VACAS NO TRATADAS
	18	24
CURADOS	6	12
NO CURADOS	12	12
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	VACAS TRATADAS	VACAS NO TRATADAS
	10	6
CURADOS	7	6
NO CURADOS	3	0
<i>Corynebacteriun spp.</i>	VACAS TRATADAS	VACAS NO TRATADAS
	5	7
CURADOS	4	2
NO CURADOS	1	5

V. DISCUSION

FASE I

En el presente trabajo, se encontró que en 8 (80%) de los animales tratados con 2 g de oxitetraciclina micronizada, aplicada por vía subcutánea, se detectaron niveles del fármaco, -- con un promedio de 0.449 mcg/ml de leche. Estas concentracio-- nes aparecieron a las 48 horas posteriores al tratamiento ---- (41). En 3 de estas vacas se continuó eliminando la droga por la leche hasta 72 horas después de haber sido tratadas. Estos valores son iguales o superiores a los encontrados por otros - autores (5, 7), que han utilizado dosis similares de oxitetraciclina, con excepción de Høgh y Rasmussen (1964), quienes encontraron niveles de hasta 1.9 mcg/ml de leche después de apli-- car una dosis de 4 mg/kg de peso, por vía intravenosa.

Es importante hacer notar que otros investigadores no lograron demostrar la presencia del antibiótico en la leche, aún después de aplicar dosis de oxitetraciclina superiores a la em-- pleada en el presente experimento (9, 52). Solamente en aque-- llos casos en que los tratamientos fueron con dosis muy elevadas (más de 10 mg/kg de peso), se lograron niveles de oxitetra-- ciclina mayores a los encontrados en el presente estudio (61).

Los resultados de este trabajo concuerdan con lo descrito por Osorno y colaboradores (44), en el sentido de que con la o-- xitetraciclina micronizada se logran niveles terapéuticos en - suero con dosis inferiores a las utilizadas con otras oxitetra--

ciclinas, estos autores encontraron que con una dosis de 5 --- mg/kg de oxitetraciclina, usándola para el tratamiento de anaplasmosis bovina, se alcanzaban concentraciones séricas desde el primer día de la aplicación del medicamento, permaneciendo los niveles terapéuticos por un mínimo de 3 días, dando el mismo efecto en el tratamiento de anaplasmosis bovina que otros - productos usados en dosis superiores.

En este estudio se empleó la administración subcutánea, - para obtener una absorción más lenta y prolongada.

En cuanto al análisis de la prueba de California por me-- dío del análisis de Logit, la diferencia fué significativa, -- sin embargo el resultado del tratamiento no fué contundente.

De acuerdo al análisis realizado mediante la prueba exac-- ta de Fisher, los resultados obtenidos no fueron significati-- vos, lo que indica que en este caso, el tratamiento no tuvo valor terapéutico.

Un aspecto importante fué el hecho de que solamente en 3 de los 58 animales estudiados se obtuvo el aislamiento de es-- treptococos, aún cuando las lecturas a la prueba de California eran hasta de 3+. Esto coincide con estudios previos realiza-- dos con bovinos de la misma cuenca. Es probable que los anima-- les de esas explotaciones estén sujetos a tratamientos frecuentes con penicilinas (10).

VI. CONCLUSIONES

- La oxitetraciclina de lenta absorción se elimina por la leche a niveles detectables a partir de las 48 horas siguientes a la inoculación por vía subcutánea.
- La presencia del antibiótico en leche fué menor a 48 horas.
- El empleo de oxitetraciclina de lenta absorción, en dosis de 5 mg/kg de peso, con una sola aplicación subcutánea, no tuvo efecto significativo sobre la población de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Corynebacterium spp.*
- El antibiótico en las dosis empleadas, tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la reducción de intensidad de la prueba de California.

VII. LITERATURA CITADA

1. Aguado, S. J.: Control de mastitis bovina. Memorias del -- curso sobre mastitis y ordeño mecánico. Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias. Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, 1979.
2. Avila, T. S.: Apuntes sobre mastitis del Departamento de - Zootecnia de Rumiantes. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. 1978.
3. Barajas, R. J.: Diagnóstico bacteriológico y sensibilidad a quimioterapéuticos de casos de mastitis bovina en el C.-N.E.E.I.Z. de la F.M.V.Z. de la U.N.A.M. Memorias del primer curso de actualización sobre mastitis bovina. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. 1981.
4. Barajas, R. J. y López, A. J.: Manual de laboratorio para bacteriología y micología. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Uni--versidad Nacional Autónoma de México. 1978.
5. Barnes, L. E.: Oxytetraciline in bovine mastitis. II. --- Milk levels following local and parenteral administration. American Journal of Veterinary Research. 17 (62): 18-23 -- (1956).
6. Berenguer, I. F.: Industrialización de la leche (Volúmen - 1). Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autóno-

ma de México. 1982.

7. Blobel, H. and Burch, C. W.: Blood serums and milk secretions of cows following intravenous or intramammary treatment. Journal of American Veterinary Medical Association. 137 (2): 701-704 (1960).
8. Blood, D. C. y Henderson, J. A.: Medicina Veterinaria. 4a. ed. Interamericana, México, 1976.
9. Brown, D. C., Rollins, W. L. and Purko, M.: Antibiotics in milk. Veterinary Medicine. 56 (2): 58-61 (1961).
10. Campos, R., V. M.: Incidencia de infecciones de la glándula mamaria en ganado lechero durante el período seco. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D. F., 1981.
11. Cobo, A., R.: Pérdidas económicas causadas por mastitis. - Memorias del primer curso de actualización sobre mastitis bovina. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. 1981.
12. Cowan, S. T. and Steel's: Manual for the identification of medical bacteria. Second Edition, Cambridge University Press. 1974.
13. Chris, S.: Fundamentos de Estadística (Enfoque Paramétrico), LIMUSA, México, 1982.

14. Davidson, J. N. Babish, J. G. and Dunny, G. M.: Bovine mastitis: Antimicrobial resistance patterns. Journal of American Veterinary Medical Association. 180 (2): 153-155 --- (1982).
15. De la Fuente, E., G.: Efecto de la mastitis sobre la producción láctea en ganado bovino. Actualidad Veterinaria. - 1: 3-10 (1977).
16. De la Fuente, E., G. y Villalobos, M., A.: Establecimiento de un programa de control de mastitis en Tulancingo, Hgo. Memorias del primer curso de actualización sobre mastitis bovina. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. 1981.
17. Díaz, C., J.: Efecto terapéutico de la combinación de los antibióticos penicilina procaínica, dihidroestreptomina y nafcilina en el tratamiento de la mastitis bovina, Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D. F., 1979.
18. Dipalma, J. R.: Drill's Pharmacology in Medicine. Fourth -- ed. Mc. Graw-Hill Book Company, 1971.
19. Espinosa, J., A.: Miroorganismos aislados de la secreción de la glándula mamaria de vacas Holstein-Friesian secas, - localizadas en el valle de México, y su resistencia a los antibióticos empleados durante la práctica de secado. Veterinaria México. 10: (2) 195 (1979).

20. Everitt, G. S.: The Analysis of Contingency Tables. John - Wiley and Sons Inc., New York, 1977.
21. Food and Drug Administration: Antibiotic residues in milk, dairy products, and animal tissues: methods, reports, and protocols. Department of Health, Education and Welfare, Washington, D. C. 1968.
22. Gill, J.: Design and Analysis of Experiments in the Animal and the Medical Sciences. First ed., The Iowa State University Press., 1978.
23. Goldstein, A., Aronow, L. and Kalman, S. M.: Principles of drug action: The basis of pharmacology. Second ed., Wiley International Edition, U.S.A. 1974.
24. Gómez, L., R.: Phagocytosis of oxytetracycline microcrystals: In vitro and In vivo studies. Antibiótica, 2: 45-47 (1964).
25. Gómez, L., R.: Phagocytosis of several micronized antibiotics. Antibiótica, 3: 75-95 (1965).
26. Goodman, L. S., and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. 5 th. ed., Macmillan Publishing Co., Inc. New York, 1975.
27. Goth, A.: Farmacología Médica. Principios y Conceptos. 8a. ed., Interamericana, México, 1977.

28. Hamir, A. N., Gehring, W. and Muhammed: Control of sub-clinical mastitis by intramammary antibiotics infusion during lactation (Blitz therapy in Kenya). Bulletin of Animal Health and Production in Africa, 27 (3): 199-202 (1979).
29. Høgh, P. and Rasmussen, F.: Koncentrationer af oxytetracyclin i blodplasma og mælk efter parenteral application af Terramycin^R til køer. Nordisk Veterinar Medicin, 16 (12): 997-1003 (1964).
30. Jasper, D. E.: Mastitis y su control. Mastitis bovina. --- Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, 1982.
31. Jara, G., B. y González, G., S.: Consideraciones para la implantación de un programa de control de mastitis en la región lagunera. Memorias del primer curso de actualización sobre mastitis bovina. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, 1981.
32. Juergenson, E. M. y Mortenson, W. P.: Prácticas aprobadas en la producción de leche. 1a. ed. Compañía Editorial Continental, S. A., México, 1972.
33. Kitchen, B. J.: Review of the progress of dairy science: --- Bovine mastitis: Milk compositional changes and related --- diagnostic tests. Journal of Dairy Research, 48 (1): 167--185 (1981).

34. Madariaga, A., O. y López, A., J.: Bacterias asociadas con la mastitis bovina en México, y su susceptibilidad a agentes quimioterapéuticos. Veterinaria México, 10: 213-219 -- (1979).
35. Mercer, H. D., Geleta, J., N., Baldwin, R. A. and Shimoda, W.: Viewpoint and current concepts regarding accepted and tried products for control of bovine mastitis. Journal of American Veterinary Medical Association, 169 (10): 1104--1114 (1976).
36. Meyer, J. L., Booth, L. Mc. Donald, N.: Veterinary pharmacology and therapeutics. 4 th. ed., The Iowa State University Press., 1977.
37. Meyer, F. H., Jawetz, E., Goldfien, A.: Manual de farmacología clínica. 4a. ed., El Manual Moderno S. A., México, - 1980.
38. Murillo, S., E.: Mastitis: Etiología. Memorias del curso - sobre mastitis y ordeño mecánico. Instituto Nacional de -- Investigaciones Pecuarias, Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, 1979.
39. Natzke, R. P.: Elements of mastitis control. Journal of -- Dairy Science, 64 (6): 1431-1441 (1981).
40. Natzke, R. P.: Mastitis and milk quality. Memorias del primer curso de actualización sobre mastitis bovina. Fac. de

- Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, 1981.
41. ✓ Ocampo, C., L.: Apuntes sobre tetraciclinas. Depto. de Fisiología y Farmacología. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, 1980.
42. ✓ Ocampo, C., L.: Apuntes sobre vías de administración. Depto. de Fisiología y Farmacología. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, 1980.
43. Ohman, D.: Subclinical mastitis: A case history. The Iowa State University Veterinarian, 42 (3): 106-109 (1980).
44. ✓ Osorno, M., Flores, C., R., Ramírez, L., Valdespino y Vega, C.: Efecto terapéutico de las oxitetraciclinas de larga y corta acción en el tratamiento de anaplasmosis bovina. Resúmenes de la Reunión Anual. Area Médica. Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias. Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, 1979.
45. ✓ Pérez, D., M.: Factores de resistencia de la glándula mamaria de bovinos. Memoria del primer curso de actualización sobre mastitis bovina. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, 1981.
46. ✓ Pérez, D., M.: Residuos de fármacos y sus efectos en la salud pública. Mastitis bovina. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, 1982.

47. Porter, J., W. G.: Leche y productos lácteos. Acribia, España, 1975.
48. Ruíz, C., M.: Papel de los fagocitos en el tratamiento con terramicina micronizada (insoluble). Boletín Médico del Hospital Infantil, 30 (4): 529-534 (1973).
49. Ruíz, S., H.: Pruebas utilizadas en el diagnóstico de mastitis subclínica. Mastitis bovina. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, 1982.
50. San Martín, H.: Salud y Enfermedad. 4a. ed. La Prensa Médica Mexicana S. A., México, 1981.
51. Schalm, O. W., Carroll, J. and Jain N. C.: Bovine Mastitis. Lea and Febiger, Philadelphia, 1971.
52. Schipper, I. A. and Peterson W. E.: Milk, blood, and urine concentrations of Terramycin following intravenous, intramammary, and intramuscular administration. Veterinary Medicine. 48 (7): 315-318 (1953).
53. The Merck Veterinary Manual. Fifth ed., Merck and CO., Inc. U.S.A., 1979.
54. Trejo, J., R.: Consideraciones económicas de los efectos de la mastitis sobre la producción de leche. Memorias del primer curso de actualización sobre mastitis bovina. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, 1981.

55. Valdés, O., De la Fuente, G.: Políticas oficiales para el control de la mastitis bovina en la República Mexicana. Memorias del primer curso de actualización sobre mastitis bovina. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, 1981.
56. Velázquez, Q. F. y Pérez, D., M.: Distribución de antibióticos, agregados experimentalmente a la leche, en los derivados crema, caseína y suero. Técnica Pecuaria México. Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias. 42: 61-64 -- (1982).
57. Velázquez, Q. F. y Pérez, D., M.: Evaluación del procedimiento microbiológico de cilindro en placa para la determinación de residuos de penicilina, estreptomina y tetraciclina en leche. Técnica Pecuaria en México. Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias. 40: 61-67 (1981).
58. Velázquez, O. F., Pérez, D., M., y González, S., R.: Investigación de residuos de antibióticos en leche pasteurizada y envasada que se consume en el área metropolitana. Salud Pública de México. 22 (1): 91-99, 1980.
59. Verna, N. D.: Bovine mastitis and *Staphylococcus epidermidis*. Indian Journal of Animal Sciences. 47 (2): 73-78 ---- (1977).
60. Wilson, C. D.: Antibiotic therapy in mastitis control. Mas

titis control and Herd management. Memories of course organized by The National Institute for Research in the Dairy. For the British Cattle Veterinary Association, 1981.

61. ✓ Ziv, G.: Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy-1: Parenteral treatment. Veterinary Medicine and Small Animal Clinician. 75 (2): 277-290 (1980).

COPIAS CALVA, S. A.

AV. CHAPULTEPEC, ESQ. MEDELLIN

533-02-12 533-02-13 514-09-07

