

25
24.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**COMPARACION DE LA EFICACIA DE SULFAS-TRIMETOPRIN Y SU
COMBINACION CON TILOSINA POR VIA INTRAMAMARIA E
INTRAMUSCULAR EN CASOS CLINICOS DE MASTITIS BOVINA.**

TESIS

PRESENTADA ANTE LA

DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES DE LA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

DE LA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

POR

GUTIERREZ CHAVEZ, ABNER JOSUE

**ASESOR (ES) MVZ. SALVADOR AVILA TELLEZ
MVZ. PEDRO CANO CELADA
MVZ. VICTOR FUENTES HERNANDEZ
MVZ. ARTURO OLGUIN Y BERNAL**



MEXICO, D. F.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

250962



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.

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE SULFAS-TRIMETOPRIM Y SU COMBINACIÓN
CON TILOSINA POR VÍA INTRAMAMARIA E INTRAMUSCULAR EN CASOS CLÍNICOS
DE MASTITIS BOVINA.**

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

Gutiérrez Chávez Abner Josué.

Asesor (es): **MVZ. Salvador Avila Téllez**
MVZ. Pedro Cano Calada
MVZ. Víctor Fuentes Hernández
MVZ. Arturo Oiguín y Bernal

México, D.F.

1998.

Este trabajo forma parte de la línea de investigación

clave 85.4: Mastitis en Rumiantes.

La realización de este trabajo fue posible gracias al apoyo recibido por parte del

**PROGRAMA DE BECAS DE TESIS DE LICENCIATURA EN PROYECTOS DE
INVESTIGACIÓN DE LA COORDINACIÓN DE PROGRAMAS ACADÉMICOS DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

DEDICATORIA.

**Doy gracias a Dios por haberme permitido la oportunidad
de culminar el gran esfuerzo de mis padres y hermanos.**

Ma.Magdalena Chávez

Abner Gutiérrez Ele

David E. Gutiérrez Chávez

Martha Y. Gutiérrez Chávez

Héctor A. Gutiérrez Chávez.

Anouck.

AGRADECIMIENTOS

A la familia Fernández Sobrino por la atención y facilidades para la realización de la investigación.

A mis Asesores: MVZ. Salvador Avila Téllez, MVZ. Pedro Cano Celada, MVZ. Víctor Fuentes Hernández, MVZ. Arturo Olguín y Bernal por su valiosa colaboración y atenciones prestadas para la realización de esta investigación.

Al Honorable Jurado: MVZ Miguel A. Martínez Castillo, MVZ. Jan Bouda, MVZ. Gerardo Quiroz Rocha, MVZ Gabriela Mateos Trigos y Salvador Avila Téllez por sus acertadas observaciones a este trabajo.

Al Depto. de Reproducción y al DPA :Rumiantes y a todos sus integrantes por su amistad y por formar parte de mi desarrollo profesional.

A familiares y amigos que de manera importante participaron en el desarrollo profesional de mi carrera.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	16
LITERATURA CITADA.....	21
CUADROS.....	25
GRÁFICAS.....	28
ANEXO.....	34

RESUMEN.

GUTIÉRREZ CHÁVEZ ABNER JOSUÉ. Comparación de la eficacia de sulfas-trimetoprim y su combinación con tilosina por vía intramamaria e intramuscular en casos clínicos de mastitis bovina (bajo la dirección de MVZ Salvador Avila Téllez, MVZ Pedro Cano Celada, MVZ Víctor Fuentes Hernández. y MVZ Arturo Olgún y Bernal).

El objetivo de este trabajo fue el comparar la eficacia clínica de sulfas-trimetoprim (T_1) y sulfas-trimetoprim-tilosina (T_2) en el tratamiento de mastitis clínica bovina. Se formaron dos grupos experimentales con vacas reportadas como enfermas. Los cuadros clínicos fueron clasificados de acuerdo a la severidad inflamatoria (severamente agudos, moderadamente agudos y crónicos). Se trataron 26 glándulas en el grupo T_1 y 32 glándulas afectadas en T_2 , las cuales recibieron por vía intramamaria e intramuscular durante 3 días el tratamiento correspondiente. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: Para el grupo T_1 se obtuvo una eficacia de 76.92%, mientras que en el grupo T_2 el porcentaje de recuperación fue del 78.12% no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($P > 0.05$). En conclusión la combinación de fármacos del grupo T_2 se recomienda para aquellos casos clínicos clasificados como severamente agudos, debido al metabolismo bacteriano acelerado que se presenta en ésta fase; mientras tanto la mezcla del grupo T_1 se sugiere para los casos moderadamente agudos y crónicos, por la buena difusión que muestran sobre los tejidos afectados.

INTRODUCCIÓN.

México cuenta actualmente con 95 millones de habitantes, y se espera que para el año 2000 su población sea de 102 millones¹. Desafortunadamente no se producen los alimentos que la población requiere para su consumo y existe la necesidad de importar leche, carne, huevo y granos.

A pesar de que México ocupa el cuarto lugar en América Latina y el décimo segundo a nivel mundial en producción de leche y de gran variedad de los productos lácteos que existen en el mercado, el consumo por habitante de estos alimentos es muy bajo (0.312 l/día).^{2,3,4}

La demanda interna de leche en el país fue de 10,722 millones de litros durante 1996 y para cubrirla, hubo necesidad de importar 3,137 millones de litros leche pues la producción nacional en dicho año fue de 7,585 millones de litros. Lo ideal sería que el sector ganadero tuviese la capacidad para producir toda la leche que se consume en México y no únicamente el 70.6% .^{2,3}

La producción de leche en México no solamente es afectada por problemas políticos, económicos y de comercialización, existen otros factores que reducen directamente la productividad de los hatos lecheros nacionales como lo es la mastitis. Dicho padecimiento ocupa el segundo lugar entre las causas de desecho involuntario.^{5,6}

La mastitis se define como la inflamación de la glándula mamaria, caracterizada por pérdida de la funcionalidad, derivada del daño en el epitelio glandular, así como una alteración de la leche secretada por la glándula. Existen diversas causas que provocan la presentación de una mastitis (clínica o subclínica), las cuales se clasifican como: físicas, mecánicas e infecciosas; de acuerdo a la etiología que esté interactuando en determinado momento, dependerá la presentación del cuadro clínico.^{7,8}

La mastitis infecciosa es causada por gérmenes ambientales y/o contagiosos tanto grampositivos como gramnegativos, que afectan en grado distinto a la glándula mamaria. De acuerdo a lo anterior se tiene la siguiente clasificación: a) Severamente aguda que se caracteriza por cambios vasculares intensos, principalmente congestión, trombosis, edema y hemorragias, con presencia de neutrófilos y linfocitos; además una pérdida de la arquitectura normal del tejido glandular. Algunos de los agentes etiológicos que comúnmente provocan este tipo de cuadro inflamatorio son *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., y coliformes. Sin embargo, algunos autores incluyen *Brucella abortus* a la lista; b) Moderadamente aguda, aquellos cuadros clínicos que presentan cambios vasculares en menor intensidad, con la presencia de exudado conteniendo neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, así como células de descamación del epitelio afectado. Los microorganismos responsables de este cuadro son: *Staphylococcus* spp., coliformes, *Actinomyces pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Str. hemolyticus*; y c) Crónica, se caracteriza esta forma de inflamación por la evidente respuesta reparativa con tejido de granulación por parte del hospedero. El principal agente etiológico causante de este tipo de inflamación es *Staphylococcus* spp. con acción hemolítica.⁹ La mastitis es reconocida como una de las causas de enfermedad más común y costosa de la industria lechera en América, ocurriendo una situación similar a nivel mundial.^{10,11}

Debido a las pérdidas que genera la afección, la razón principal para su control es el factor económico. El control no debe estar limitado a situaciones de crisis, sino a un proceso continuo y rutinario en todos los hatos especializados en la producción de leche. La falta de control adecuado y permanente de la mastitis en un hato lechero, sería análogo a tirar la leche al drenaje, debido a que las vacas infectadas producen de 9 a 45% menos cantidad de leche que las vacas no afectadas.^{12,13}

Los programas de control de la mastitis han sido diseñados con base en la experiencia y resultados obtenidos a través de muchos años de investigación y tomando en cuenta los conocimientos y habilidades del Médico Veterinario Zootecnista en las explotaciones lecheras.

Dichos programas contemplan aspectos generales como son: nutrición, limpieza en alojamientos para el ganado, higiene de la ubre al momento del ordeño, mantenimiento del equipo de ordeño y medicina preventiva (vacunación).

A pesar de la implementación de estos programas, se detectan como en todo grupo de animales en producción, un porcentaje de vacas enfermas, las cuales tendrán que someterse a una terapia curativa. El establecer esta terapia implica el realizar una buena historia clínica del animal y si es necesario del hato, con el propósito de conjuntar los factores predisponentes y desencadenantes en la presentación del cuadro clínico de mastitis. Además, es necesario realizar pruebas diagnósticas individuales y de hato con la finalidad de determinar la incidencia y prevalencia del problema. Se deben corregir las prácticas de manejo, preparación de la ubre para el ordeño, registrar la frecuencia e intensidad del ordeño mecánico con el objeto de precisar la eficiencia de dicho equipo.^{7,14,15}

A su vez, es de crucial importancia la elección de quimioterapéuticos específicos para el tratamiento de los casos clínicos individuales de mastitis. La sensibilidad a los diferentes antimicrobianos en vacas lecheras, como generalmente ocurre en presencia de enfermedades multifactoriales, se transforma con el tiempo y deben revisarse periódicamente.^{13,16}

Existe una amplia gama de antibióticos utilizados en contra de los agentes infecciosos agresores de la glándula mamaria: sulfonamidas, trimetoprim, tilosina,

gentamicina, penicilina, tetraciclinas y muchos más, así como las diferentes combinaciones de ellos.

Las sulfonamidas son de uso común en la medicina veterinaria, como ejemplo se tiene al grupo de sulfonamidas pirimidínicas (Ej. sulfadiazina), las cuales están clasificadas dentro del grupo de absorción y excreción rápida, cuenta con un espectro de acción en contra de la mayoría de los patógenos que producen mastitis, pero sólo actúan de manera bacteriostática, por lo que los mecanismos de defensa celular y humoral del huésped son los responsables de la erradicación final de la infección, aunque en el caso de las combinaciones de sulfonamidas con trimetoprim puede haber bacteriolisis. Presentan baja unión a proteínas plasmáticas, lo que permite una mayor rapidez de difusión y alcanzan una concentración más elevada en líquidos extraplasmáticos; esto es importante ya que la mayor parte de los focos de infección suelen ser extravasculares.¹⁷ Su vía principal de excreción es renal, aunque también se eliminan en menor cantidad por bilis, jugo pancreático, gástrico e intestinal y leche.

El trimetoprim (TMP) es una diaminopirimidina. Un antagonista sintético del ácido fólico. Por lo general el trimetoprim es bacteriostático, de amplio espectro, aunque este, disminuye bastante en contra de anaerobios, especies de *Mycoplasma* y de *Chlamydia*. Es importante destacar que el trimetoprim tiene una vida muy corta en vacas, un poco más de una hora, por lo tanto, su rápida eliminación limita su efecto sinérgico *in vivo* con las sulfonamidas, a pesar de que el trimetoprim tiene una buena difusión hacia el tejido mamario.¹³

Se ha descrito cierta resistencia adquirida por microorganismos al trimetoprim y a otras diaminopirimidinas, mediante un plásmido codificado o síntesis cromosómica de una enzima dihidrofolato reductasa resistente. Con frecuencia, los aislamientos con resistencia mediada por plásmidos muestran resistencia múltiple.¹⁷

La combinación de sulfonamidas con trimetoprim debe considerar una proporción promedio de 5:1. Está clasificada como de buena difusión ya sea por vía intramamaria o parenteral;¹⁶ ambos tienen una acción específica como antifolatos en bacterias o células animales. El mecanismo de acción de esta mezcla radica en dos pasos de la vía enzimática para la síntesis de ácido tetrahidrofólico, lo que explica el sinergismo entre ambas drogas.

Las sulfonamidas inhiben la incorporación del PABA (ácido paraaminobenzoico) al ácido fólico, en tanto el trimetoprim previene la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato, ya que es un potente inhibidor selectivo de la dihidrofolato reductasa bacteriana. La toxicidad selectiva para los microorganismos se logra porque las células de los animales utilizan folatos preformados de la dihidrofolato reductasa de los organismos inferiores.

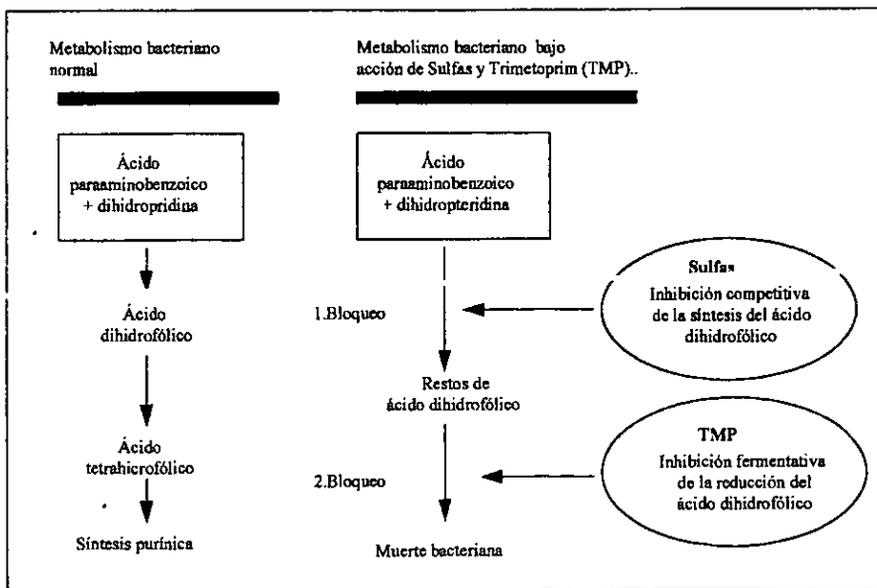


Figura 1. Tomado de Farmacología Veterinaria, Sumano y Ocampo 1997.

Dicha combinación ha demostrado una notable actividad *in vitro* contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. *Streptococcus* spp. y *Corynebacterium pyogenes*.^{17,18,19}

Por otro lado, la tilosina es un antibiótico del grupo de los macrólidos obtenido de una cepa del *Streptomyces fradiae*, aislado del suelo.^{17,20} Se ha utilizado para el tratamiento de la mastitis con un éxito considerable debido a su alta difusión al tejido mamario y a la leche.¹⁷ Con respecto a la unión a proteínas es de 40% en suero y 15% en leche.^{20,21} Se les ha aplicado por vía parenteral, intramamaria y por ambas vías, quedando clasificadas como fármacos efectivos de acuerdo a su potencial de distribución.^{13,16}

El mecanismo de acción consiste en interferir específicamente los fenómenos de transpeptidación y/o translocación de la producción proteica, afectando la unidad ribosomal 50s; como es de amplio espectro, se le considera como agente bacteriostático. Sin embargo, dependiendo de la concentración del antibiótico, de la especie bacteriana en cuestión, de la fase de crecimiento en la que se encuentre ésta y de su densidad de población, puede llegar a mostrar un efecto bactericida.²² Ha demostrado ser efectiva contra *Mycoplasma* spp. *in vitro*; empero, en el tratamiento de mastitis inducido por *Mycoplasma* no ha tenido éxito aún en combinación con otros fármacos; la explicación es que el antibiótico se ioniza y es incapaz de actuar en contra de los micoplasmas intracelulares.¹³ Bacterias que han mostrado sensibilidad a la tilosina son *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium pyogenes*; de la misma forma existen cepas que han creado una alta resistencia como lo es *Staphylococcus aureus*. La vía de excreción es a través de riñones e hígado, aunque también por leche se elimina otra cantidad, para ello se recomienda un período de retiro de 72 a 96 h como mínimo.¹⁷

De estos fármacos antimicrobianos existe amplia información del espectro de acción y susceptibilidad *in vitro*,^{12,18,20,23} sin embargo, no se cuenta con los suficientes datos acerca de su actividad *in vivo* en el tratamiento de animales que presentan mastitis.

HIPÓTESIS.

El tratamiento con sulfas-trimetoprim-tilosina (T₂), tendrá una mayor eficacia en contra de los agentes etiológicos de la mastitis, comparativamente al tratamiento con sulfas-trimetoprim (T₁).

OBJETIVO.

Comparar la eficacia clínica por severidad inflamatoria de los tratamientos con sulfas-trimetoprim (T₁) y sulfas-trimetoprim-tilosina (T₂), administrados por las vías intramamaria (Ima) e intramuscular (IM) en la presentación de casos clínicos de mastitis.

MATERIAL Y MÉTODOS.

El trabajo se desarrolló en una explotación pecuaria, que aloja 500 cabezas de ganado de la raza Holstein-Friesian especializado en la producción de leche, de diferente número de parto y período de lactación, ubicada a 19° latitud Norte y 99° longitud Oeste, a 2300 msnm, en una región templada con temperatura media anual de 19°C y precipitación pluvial de 710 mm anuales, clima tipo C (wo) (w) B (I') que corresponde al templado semifrío (García E. 1989)²⁴.

La población experimental quedó integrada por vacas que durante el ordeño vespertino fueron reportadas por los ordeñadores como animales que presentaban un cuadro de inflamación en la glándula mamaria o bien una alteración en la secreción láctea.

Por anamnesis, se determinó que la vaca no había sido tratada con antimicrobianos para cualquier otra condición patológica durante la semana anterior al inicio del estudio. Se procedió al examen clínico mediante métodos propedéuticos, para establecer un diagnóstico y pronóstico; el cuadro clínico de mastitis se clasificó según la magnitud de la inflamación como severamente agudos, moderadamente agudos o crónicos, siguiendo lo descrito por Runnels y Monlux.⁹ Posteriormente se preparó el pezón para tomar una muestra de la secreción para su análisis bacteriológico siguiendo el método descrito por Brown y col.²⁵ y utilizando la técnica descrita por Avila y col.²⁶

El modelo experimental comprendió dos tratamientos:

El grupo T₁ integrado por 24 animales (26 glándulas), recibió un tratamiento con sulfas (S) + trimetoprim (T) por vía intramamaria (Ima) a una dosis de S:3 g + T:600 mg y por vía intramuscular (IM) a una dosis de S:6 g + T:1.2 g. Estos se agruparon de acuerdo al cuadro clínico que presentaron.

El grupo T₂ integrado por 28 animales (32 glándulas), recibió un tratamiento con sulfas + trimetoprim + tilosina (Ti) por vía intramamaria (IMa) a una dosis de S:3 g + T:600 mg + Ti:1 g y por vía intramuscular (IM) a una dosis de S:6 g + T:1.2 g + Ti:3 g, integrándose de la misma forma que en el T₁.²⁷

El trabajo práctico experimental se inició durante el ordeño a las 4:00 pm, considerándose como día 1; se identificó a la vaca y se le asignó al azar uno de los dos tratamientos.

Se practicó el ordeño manual de los animales enfermos de ambos grupos, finalizada dicha práctica, se procedió a la preparación del pezón correspondiente a la glándula afectada, siguiendo el mismo método para la administración del antimicrobiano, que correspondía según al grupo en tratamiento (T₁ o T₂). En seguida se aplicó la primera dosis del medicamento vía apertura natural del pezón, seguida de la aplicación en el exterior del mismo de un yodóforo como antiséptico. De inmediato la vaca se desplazó a un área de contención donde se le administró por vía intramuscular en la región crural la dosis complementaria del medicamento correspondiente a T₁ o T₂. El tratamiento consistió de 3 aplicaciones en un intervalo de 72 h.

A las 4:00 am del día 2 (12 h de iniciado el tratamiento), nuevamente se realizó un examen clínico de la vaca afectada y si los resultados mostraban un avance satisfactorio en la solución del cuadro clínico de la mastitis, se procedía a repetir el tratamiento. De ser negativo el proceso, se retiraba la terapia correspondiente al grupo T₁ o T₂, recibiendo otra prescripción médica, siendo registrado como un resultado negativo para fines del ensayo.

En la cuarta sesión de ordeño, a las 4:00 am del día 3 (36 h de iniciado el tratamiento), se realizó un examen clínico a las glándulas mamarias en tratamiento, y de

encontrarse en un estado de salud satisfactorio se confirmaba el diagnóstico de solución del caso.

RESULTADOS

De los animales que integraron los grupos T₁ y T₂ que presentaron un cuadro clínico de mastitis (52 vacas), fueron encontradas 58 glándulas afectadas en diferente grado de inflamación. El porcentaje de presentación de los cuadros clínicos con respecto a la severidad inflamatoria presentada fue de 44.82% para severamente agudos (SA), 31.03% en cuadros moderadamente agudos (MA) y 24.13% para casos crónicos (Cr), que corresponda a un número de glándulas afectadas de 26, 18, y 14, respectivamente (Cuadro 1).

Los resultados obtenidos en el grupo experimental T₁ (sulfas-trimetoprim) registraron 26 glándulas afectadas, de un total por grupo de 24 vacas, dentro de las cuales la distribución de los cuadros clínicos fue para SA 38.46% (10 gland.), MA 15.38% (4 gland.) y Cr 46.15% (12 gland.) (Gráfica 1), las cuales después de ser sometidas al tratamiento correspondiente T₁ se obtuvieron los siguientes resultados, para los cuadros SA, MA y Cr el número de glándulas dadas de alta fueron 7/10, 4/4 y 9/12, las cuales obtuvieron un porcentaje de eficacia en la resolución del problema del 70.0, 100.0 y 75.0 por ciento respectivamente (Cuadro 4)(Gráfica 3).

De esta forma el promedio obtenido en el grupo T₁ fue del 76.92% de eficacia de un total de 20/26 glándulas que respondieron de forma positiva a dicho tratamiento (Gráfica 6).

Con respecto al grupo experimental T₂ (Sulfas-trimetoprim-tilosina) fueron registradas 32 glándulas afectadas de un total de 28 vacas. La presentación de los cuadros clínicos según la severidad inflamatoria fueron para los SA 50.0% (16 gland.), MA 43.75% (14 gland) y Cr 6.25% (2 gland.) (Gráfica 2), las cuales al recibir el tratamiento clínico correspondiente a T₂ se obtuvieron los siguientes resultados; para los cuadros SA, MA y Cr el número de glándulas con respuesta positiva fueron 13/16, 11/14

y 1/2, las cuales tuvieron un porcentaje de eficacia en la resolución del problema del 81.25, 78.57 y 50.0 por ciento, respectivamente (Cuadro 5) (Gráfica 4).

Teniendo que el promedio general del grupo T₂ fue del 78.12% de eficacia de un total de 25/32 glándulas que respondieron al tratamiento (Gráfica 6).

Dentro de los resultados de la prueba bacteriológica efectuada a todos los animales que integraron este experimento, los agentes bacterianos participantes en los casos clínicos de mastitis, se encontró que hubo crecimiento en el medio tanto para grampositivos como para gramnegativos, existiendo algunos casos con crecimientos mixtos.

Los microorganismos aislados de las secreciones lácteas provenientes de glándulas mamarias clínicamente afectadas, involucrados en los cuadros de mastitis bovina fueron *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp. y *Escherichia coli*.

Los resultados integrales que fueron registrados de los grupos T₁ y T₂ después de ser sometidos a sus respectivos tratamientos para la resolución de los cuadros clínicos de mastitis fueron los siguientes: Cuadros clínicos SA un total de 20/26 glándulas con respuesta positiva, con un 76.92% de eficacia, MA 15/18 glándulas con un 83.33% de eficacia y los cuadros Cr 10/14 glándulas con un 71.42% de eficacia, con lo que se logró una cifra general de 45/58 glándulas con respuesta positiva a los tratamiento con un promedio final del 77.58% de eficacia en la resolución de mastitis bovina.

Análisis Estadístico.

La información obtenida fue sometida a un análisis de varianza, donde los efectos principales fueron el tratamiento (T₁ y T₂), examen clínico previo al tratamiento (severamente agudo, moderadamente agudo y crónico), análisis bacteriológico mediante

la prueba de Hy-Mastitis-Test[®] (Pos, Neg, Pos/Neg, SC) y las interacciones posibles (Tx*Dx, Tx*Lab, Dx*Lab, Tx*Dx*Lab), utilizando para ello el paquete estadístico SAS^{*}. Para la realización del análisis cuando el estado de salud posterior al tratamiento fue satisfactorio se le dio una calificación de 1 y de 0 cuando no fue así (Steel GD y Torrie HI).²⁸

Los datos analizados por éste método, establecen que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupo T₁ y T₂, así como en ninguna de las combinaciones de las variables utilizadas, quedando de ésta manera, un valor de P>0.05 (ver anexo).

[®] Hy Laboratories Ltd. Hy-labs, hy- mastitis-test. Farmacia UPJOHN, SA de C.V. México, D.F. 1996.

^{*} Statistics Analysis Sistem. Institute Inc., Cary NC 27512-8000 U.S.A. Proprietary release version 6.04, 1985,86,87.

DISCUSIÓN

Con base en los resultados, los casos en que los animales presentaron un cuadro clínico de mastitis clasificada como severamente aguda (SA), se obtuvo para el grupo T₁ una eficacia del 70.0%, inferior al grupo T₂ con un 81.25% de eficacia ($P>0.05$) (Gráfica 5).

Se asume que la etapa del cuadro clínico repercute de manera importante en la acción del fármaco y por lo tanto, en la respuesta que se pudiera observar por parte del huésped. Al inicio del proceso patológico, debido a la severidad del cuadro inflamatorio, ocurre una gran afluencia de elementos de defensa tanto celulares como humorales, así como una mayor difusión del fármaco administrado ya sea por vía local y/o sistémica, acción que coincide con el metabolismo acelerado de los microorganismos agresores de la glándula mamaria en esta etapa, lo que causa que se incorporen a su metabolismo las sustancias activas de los fármacos que interferirán en la replicación bacteriana, esto pudiera explicar la diferencia observada entre los grupos T₁ y T₂ donde se hace notar el efecto adicional que tiene la tilosina al combinarlo con la mezcla de sulfas-trimetoprim, y de esta forma el huésped sea el responsable de controlar y eliminar la infección,¹⁷ más sin embargo, no existe una diferencia estadísticamente significativa la cual pudiera sustentar dicha propuesta.

En los cuadros de mastitis, clasificados como moderadamente agudos (MA), se observó que en el grupo T₁ se logra una eficacia del 100% mientras que en el grupo T₂ un 78.57% ($P>0.05$) (Gráfica 5) de los casos que se resolvieron, a este respecto se debe recordar que los antibióticos utilizados (sulfas, trimetoprim y tilosina) ejercen una acción bacteriostática, de tal forma que los mecanismos de defensa del huésped son los encargados de contrarrestar y eliminar la infección, y se asume que en esta fase la difusión tanto de los elementos de defensa como del fármaco está disminuida en

comparación con la etapa anterior del proceso de infección hacia la región afectada, debido al efecto de "taponamiento" subsecuente a la reacción del organismo previa al tratamiento en T₂ existe una eficacia limitada, debido a que la tilosina tiene una difusión menor que la sulfas-trimetoprim en la glándula mamaria cuando en ésta, existe alguna alteración, lo que repercute en los niveles adecuados del fármaco en el sitio de afección para ejercer su efecto interfiriendo en la producción proteica de las bacterias, aunado a esto pudiera ser que los microorganismos presentes en cada caso clínicos pueden ser diferentes, o que estos hayan adquirido cierto nivel de resistencia. Esto en comparación al mayor grado de difusión que presenta la mezcla de sulfas-trimetoprim en las mismas condiciones, para así ejercer su efecto, aún en aquellos casos donde existan condiciones específicas de una glándula afectada. Además de que no se observó un comportamiento estadísticamente significativo entre ambos grupos.

En lo que respecta a los casos crónicos (Cr), el grupo T₁ presentó un 75.0% de eficacia, contra un 50.0% de eficacia del grupo T₂ (P>0.05) (Gráfica 5). Con estos resultados, se establece la importancia que se obtiene al iniciar una terapia inmediata una vez que se presentan los primeros signos del padecimiento, debido a que en la fase crónica los mecanismos de defensa se encuentran agotados y/o bloqueados, lo que se manifiesta en la incapacidad del huésped para eliminar la infección presente. Sin embargo, una de las características de la mezcla de sulfas-trimetoprim es el poseer una muy buena difusión, lo que representa una ventaja cuando el sitio de infección ya se encuentra marginado por la acción de las células de defensa, y debido a dicha característica se puede difundir y llegar a la infección y así ejercer su efecto. Caso contrario ocurre con la tilosina que como se mencionó anteriormente no tiene una adecuada difusión en el tejido mamario en estas condiciones, debido a los factores propios de defensa del organismo,¹⁷ por lo que se puede establecer que no se justifica la

combinación de tilosina con la mezcla de sulfas-trimetoprim, la cual se sustenta por el análisis estadístico, en el cual no se observó una diferencia significativa.

Estos resultados son similares a los encontrados por Silva²⁹ quien aplicando por vía intramamaria sulfas+trimetoprim, logra una eficacia del 76%. En sucesivas investigaciones, Vasil³⁰ logra resultados ligeramente inferiores a los del presente estudio, informando que la administración de sulfas+trimetoprim por vía intramamaria logra una eficacia de 63.6, 68.8 y 69.4% en el tratamiento de cuadros clínicos SA, MA y Cr ,respectivamente. Esta diferencia puede ser atribuida a que en el presente trabajo la administración de sulfas+trimetoprim fue tanto por vía intramamaria como intramuscular.

Cuando el tratamiento consistió de sulfas+trimetoprim+tilosina (grupo T₂) los resultados fueron similares a los reportados por Bolourchi y col.,³¹ quienes compararon el efecto local y sistémico de la aplicación de la tilosina obteniendo un promedio de 77.4% de eficacia. También son similares los resultados obtenidos por Chávez³² quien logra una eficacia del 74% tratando vacas con cuadros clínicos de mastitis con la administración de tilosina por vía intramuscular.

Los resultados obtenidos en el grupo T₂ cuya combinación de fármacos correspondía a la mezcla de sulfas, trimetoprim y tilosina, tuvo porcentajes de eficacia superiores al grupo experimental T₁. lo que concuerda con lo obtenido en las investigaciones anteriores citadas en la literatura. Esto indica que pudiera existir un efecto aditivo por parte de la tilosina al combinarlo con la mezcla de sulfas trimetoprim en contra de agentes agresores de la glándula mamaria susceptibles a dicha fórmula; sin embargo, no se puede establecer un comportamiento superior, debido a que no se encontró diferencias estadísticamente significativa en dicha investigación ($P>0.05$).

En lo que corresponde a los casos clínicos que no respondieron de forma satisfactoria a sus respectivos tratamientos, se puede establecer que existen varios

factores que pudieran coadyuvar a este respecto, esto es: que la etiología de la afección no fuese de carácter bacteriano o susceptible a la fórmula, la fase en que se encuentra el padecimiento al momento del tratamiento juega un papel importante, número de lactancia, idiosincrasia, desarrollo de resistencia, variables fisiológicas por parte del individuo, tipo de microorganismo y su patogenicidad.¹⁷

Se considera que es realmente importante el poder identificar en forma temprana el agente etiológico involucrado en el padecimiento, bajo un análisis bacteriológico lo cual permitirá establecer el tratamiento adecuado y al inicio del proceso patológico.

En los resultados de cultivo bacteriológico por medio del método de Hy-mastitis-Test[®], se aprecia que ciertas muestras de secreciones de glándulas mamarias con mastitis clínica, resultaron negativas. Blood y Radostits,³³ mencionan que en la etapa de invasión tisular se produce una reacción sistémica breve y la producción de leche disminuye considerablemente como consecuencia de la inhibición y estasis de la secreción causadas por lesiones del epitelio de los acinis y conductos. Se produce una fibrosis del tejido interalveolar o involución de los acinis, aunque la invasión bacteriana a los tejidos desaparezca por completo. Los recuentos bacterianos en leche son altos en las etapas iniciales de la infección, pero disminuyen a consecuencia de un aumento de los recuentos leucocitarios. al mismo tiempo que se hacen evidentes los signos de inflamación en la glándula afectada, debido a que los glóbulos de grasa de la leche engloban a los microorganismos no permitiendo su desarrollo en el medio de cultivo.

La relación que guarda el análisis bacteriológico con el resultado final dado por la respuesta positiva de los casos clínicos de mastitis expuestos a sus respectivos tratamientos, pone de manifiesto la actividad de los antimicrobianos utilizados, los cuales están considerados como fármacos de amplio espectro.

En conclusión, con base en los resultados obtenidos, no se puede afirmar que el tratamiento aplicado al grupo T2 (Sulfas-trimetoprim-tilosina) haya mostrado mayor eficacia que la mezcla de sulfas-trimetoprim, aplicado al grupo T1, por lo que se concluye que la adición de la tilosina no incrementa el número de casos clínicos resueltos.

Por lo tanto la hipótesis anteriormente señalada se rechaza con base en el análisis estadístico utilizado en esta investigación. Sin embargo, hay que considerar la importancia que adquiere continuar con investigaciones similares que permitan establecer datos más confiables en lo que respecta a los porcentajes de eficacia de los productos comerciales utilizados en tratamientos de mastitis clínica bovina.

LITERATURA CITADA.

1. Anuario Estadístico de los Estados Unidos Mexicanos 96. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Aguascalientes, Ags. 1997.
2. Centro de Estadística Agropecuaria.SAGAR. Boletín Mensual de Leche, 1997 V(5).
3. Informe Económico Pecuario Confederación Nacional Ganadera. Morelia, Mich. 1996:6.
4. Revista del Consumidor. Reporte Especial. La industria de la leche en México.1996.
5. Millán-Suazo F. Principal reasons for culling in a dairy herd of 1000 cows. Vet. Méx. 1991, 22:2,169-175.
6. Valdespino-Ortega JR. Losses from the premature culling of dairy cows in México: World-Animal-Review. 1993, No. 74-75.
7. Avila TS. Producción Intensiva de Ganado Lechero. CECSA. México, D.F.(1990).
8. Luna GA, Morales FL y Ortiz SB. Mastitis Subclínica en el área de SLP. Memorias del Congreso Nacional de Buiatría; 1997 julio 9-12; Colima (Colima) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Bovinos, AC, 1997:108-111.
9. Runnels AR, Monlux SW and Monlux AW. Principles of veterinary pathology. Ames, Iowa,USA The Iowa State University Press,1960.
10. Martín RM. Los antiinflamatorios en el tratamiento de la mastitis. Memorias de la Conferencia Internacional sobre Ganado Lechero; 1997 agosto 7-9; México (D.F): CIGAL 97:47-50.
11. Shpigel NY, Winkler M, Saran A and Ziv G. The anti-inflammatory drugs

- phenylbutazone and dipyrone in the treatment of field cases of bovine mastitis. *J Vet Med Assoc* 1996;43:331-336.
12. El-Sayed MGA, El-Attar HM, Atef M and Yousif M. Pharmacokinetic profile of tylosin in mastitic cows. *Dtsch Tierärztl Wschr* 1986; 93:281-344.
 13. Sumano LH. Bases Farmacológicas de la Mastitis Bovina. Memorias del Congreso Nacional de Mastitis y Calidad de la Leche; 1997 mayo 30-31; León (Gto.) México.
 14. Hogan JS, Weiss WP, Todhunter Da. Efficacy of an *Escherichia coli* J5 mastitis vaccine in an experimental challenge trial. *J Dairy Sci* 1992; 75:78-84.
 15. Kirk HJ, DeGraves F and Tyler J. Recent progress in treatment and control of mastitis in cattle. *J Am Vet Med Assoc* 1994;204:8.
 16. Ocampo CL. Farmacología de la mastitis bovina. Memorias del Congreso Nacional de Mastitis y Calidad de la Leche; 1997 mayo 30-31; León (Gto.) México.
 17. Sumano LH y Ocampo CL. Farmacología Veterinaria, 2a. ed. México, D.F. McGraw-Hill Interamericana. 1997;519-537.
 18. Rasmussen F. In Vitro Antibacterial activity of trimethoprim and sulphonamides on bacteria causing bovine mastitis. *Acta Vet. Scand.* 1971;12:101-100.
 19. Smith MC y Reynard MA. Farmacología. Sulfonamidas, trimetoprima y sus combinaciones. Médica Panamericana, México 1992. 801-807.
 20. Ginderich DA, Baggot JD and Kowalski JJ. Tylosin antimicrobial activity and pharmacokinetics in cows. *Can Vet J* 1977;18:4.
 21. Ziv G. and Sulman FG. Serum and milk concentrations of spectinomycin and tylosin in cows and ewes. *Am J Vet Res*; 24:329-333.
 22. Pérez MJ, Suárez GF y Flores CR. Bacteriología General: Principios Químico

- Biológicos. México, D.F. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (UNAM), 1990; 323-333.
23. Costa EO, Coutinho SD, Castilho W, Teixeira CM. Sénsibilidade a antibióticos e quimioterápicos de bactérias isoladas de mastite bovina. *Pesq Vet Bras* 1985; 5(2):65-69.
 24. García E. Modificaciones al Sistema de Clasificación Climática de Koppen, 4a. ed. Instituto de Geografía, UNAM. México, D.F., 1989.
 25. Brown RW, Morse GE, Newbould FH and Slanetz LW. Microbiological procedures for the diagnosis of bovine mastitis. National Mastitis Council Inc. : New Hampshire, University of New Hampshire Press: 1969.
 26. Ávila TS, Cano CP, Trejo RL, Olgún y BA, Simón AR, Galván RVI y Holguín PE. Hy-Mastitis-Test en el diagnóstico clínico de mastitis en bovinos. Memorias del Congreso Nacional de Buiatría; 1997 julio 9-12; Colima (Colima) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Bovinos, AC, 1997:122-126.
 27. Sumano LH y Mateos TG. Bases farmacológicas para el tratamiento de la mastitis. Memorias del Congreso Nacional de Buiatría; 1995 agosto 24-26; Torreón (Coahuila) México. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Bovinos, AC, 1995:238-249.
 28. Steel GD and Torrie HI. Bioestadística: Principios y Procedimientos. México Mc Graw-Hill. 1988.
 29. Silva N. Control by iodine teat dip and treatment with trimethoprim-sulfamethozole. *Arq Esc Vet Univ Minas Gerais* 1979; 31(3): 508-509.
 30. Vasil M. Skúsenosti s použitím prípravku Duon foam (Galena) pri liecbe mastitíd u dojníc. *Biopharm* 1989;1:61-67.

31. Bolourchi-M, Hovareshti-P and Tabatabayi-AH. Comparison of the effects of local and sistemic dry cow therapy for Staphylococcal mastitis control. *Prev Vet Med* 1996;25:1:63-67.
32. Chávez EHM. Comparación de la respuesta clínica de casos de mastitis al tratamiento seguido de uno o dos ordeños (tesis de licenciatura). México (D.F.): Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1995.
33. Blood DC y Radostits OM. *Medicina Veterinaria*, 7a. ed. España:Interamericana McGraw-Hill, 1992.

Cuadro 1. NÚMERO DE ANIMALES QUE PRESENTARON UN CUADRO CLÍNICO DE MASTITIS.

	No. de animales	No. Gland afectadas
GRUPO T1	24	26
GRUPO T2	28	32

Cuadro 2. HISTORIA CLÍNICA DE ANIMALES PERTENECIENTES AL GRUPO T₁ BAJO UN TRATAMIENTO POR VÍA IMA E IM CON SULFAS-TRIMETOPRIM.

Vaca	Gland	Dg.	Signos	Resultado
2	AD	Cr	Cg++++	Alta
15	PD	MA	Coagulada amarilla	Alta
30	PI	Cr	Sec amarilla	Alta
52	PD	Cr	Coagulada ++	Alta
61	AI	Cr	Cg ++	Alta
	PI	Cr	Cg ++	Alta
73	PD	SA	Sec amarilla Cg ++	Neg.
77	PD	MA	Cg ++	Alta
86	PI	Cr	Cg++++ cortada	Alta
92	PI	Cr	Sec amarilla	Neg.
94	AI	SA	Sec serosa	Alta
	PI	SA	Sec serosa	Alta
135	PD	SA	Sec amarilla Cg ++	Alta
140	AI	Cr	Sec amarilla	Neg.
	AD	SA	Sec serosa	Neg.
141	PI	MA	Cg + Amarilla	Alta
148	PI	Cr	Cg ++	Alta
170	PI	SA	Cg ++	Alta
181	AD	SA	Cg ++	Alta
192	AI	SA	Cg+++ coagulada	Alta
194	PI	Cr	Sec amarilla	Neg.
239	PI	Cr	Sec amarilla	Alta
278	AI	SA	Sec amarilla cortada	Neg.
308	PD	SA	Cg++ amarillos	Alta
572	PI	MA	Sec amarilla espesa +	Alta
581	AD	Cr	Cg ++++	Alta

Gland=Glándula PD =Posterior Der. Cg =Coágulos
 Dg =Diagnóstico Sec =Secreción IMA =Intramamaria
 AI =Anterior Izq. SA =Severamente agudo IM =Intramuscular
 AD =Anterior Der MA =Moderadamente agudo
 PI =Posterior Izq Cr =Crónicos

**Cuadro 3. HISTORIA CLÍNICA DE ANIMALES
PERTENECIENTES AL GRUPO T₂ BAJO UN TRATAMIENTO POR VÍA IMa E
IM CON SULFAS-TRIMETOPRIM-TILOSINA.**

Vaca	Gland	Dg	Signos	Resultado
11	PD	MA	Cg +	Neg.
21	AD	SA	Cg ++	Alta
	PD	SA	Cg ++	Alta
30	PI	MA	Cg +	Alta
36	PI	SA	Cg +	Alta
50	AI	SA	Cg ++	Alta
54	AI	SA	Cg finos aguada	Neg.
62	PD	MA	Cg +++	Alta
68	PI	Cr	Sec amarilla Cg +	Alta
104	AD	SA	Cg ++	Alta
111	AD	MA	Sec blanca espesa	Alta
113	AI	MA	Cg +++ cremosa	Neg.
	PI	SA	Cg +++ cremosa	Neg.
121	AI	MA	Cg +	Alta
123	PD	SA	Cg +	Alta
124	AI	MA	Cg +	Alta
	PI	SA	Cg +	Alta
	PD	MA	Cg +	Alta
188	AD	MA	Cg +	Alta
	PD	MA	Cg +	Alta
206	AD	MA	Cg ++	Neg.
215	AI	SA	Cg ++ sec blanca esp	Alta
220	PI	SA	Sec amarilla	Alta
230	AD	SA	Cg cremosa espesa	Neg.
259	AI	MA	Cg +	Alta
306	AI	MA	Cg +	Alta
328	AI	SA	Cg ++++	Alta
339	AI	MA	Cg cremosa espesa	Alta
344	AI	SA	Cg +	Alta
347	PD	SA	Cg ++++ amarilla	Alta
351	AI	Cr	Cg ++ amarilla	Neg.
518	AI	SA	Cg +++	Alta

Gland=Glándula

Dg =Diagnóstico

AI =Anterior Izq.

AD =Anterior Der.

PI =Posterior Izq.

PD =Posterior Der.

Sec =Secreción

SA =Severamente agudo

MA =Moderadamente agudo

Cr =Crónicos

Cg =Coágulos

IMa =Intramamaria

IM =Intramuscular

Cuadro 4. NÚMERO DE CASOS DADOS DE ALTA CLÍNICAMENTE CON BASE EN LA SEVERIDAD INFLAMATORIA EN GRUPO T₁.

No Glándulas	SA	MA	Cr	Total
Recuperadas	7	4	9	20
No recuperadas	3	0	3	6
Total	10	4	12	26
% de Eficacia	70.0	100.0	75.0	76.92

SA=Severamente agudo, MA=Moderadamente agudo y Cr=Crónico.

Cuadro 5. NÚMERO DE CASOS DADOS DE ALTA CLÍNICAMENTE CON BASE EN LA SEVERIDAD INFLAMATORIA EN GRUPO T₂.

No. Glándulas	SA	MA	Cr	Total
Recuperadas	13	11	1	25
No recuperadas	3	3	1	7
Total	16	14	2	32
% de Eficacia	81.25	78.57	50.0	78.12

SA=Severamente agudo, MA=Moderadamente agudo y Cr=Crónico.

Gráfica 1. Distribución de los cuadros clínicos de acuerdo a la severidad i inflamatoria en el grupo T1 (sulfas-trimetoprim).

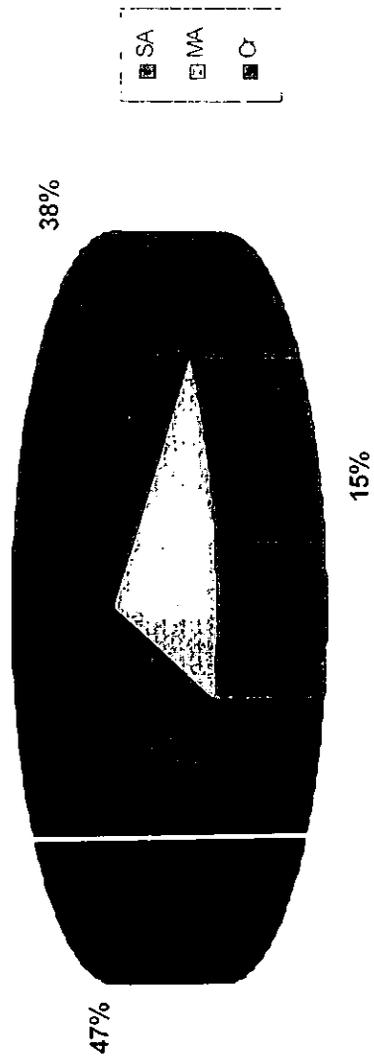
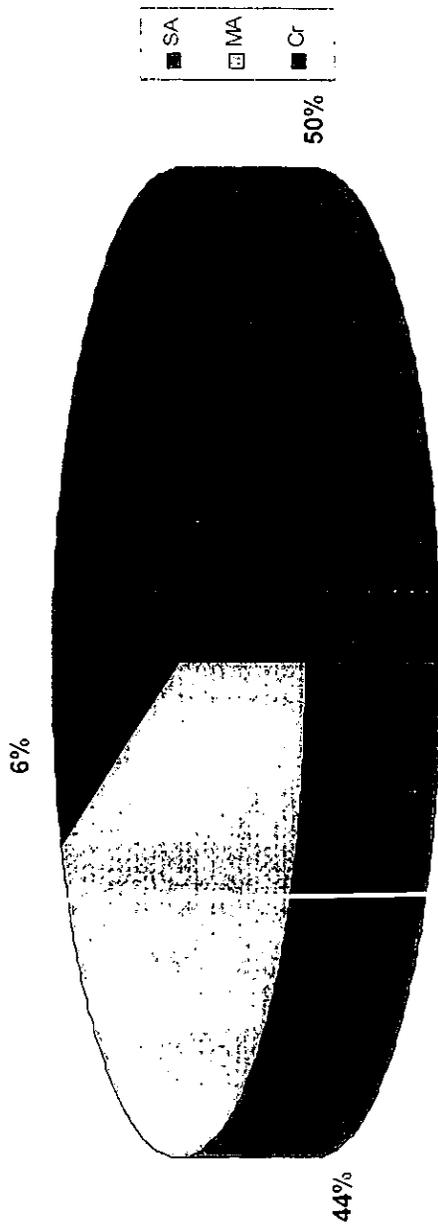
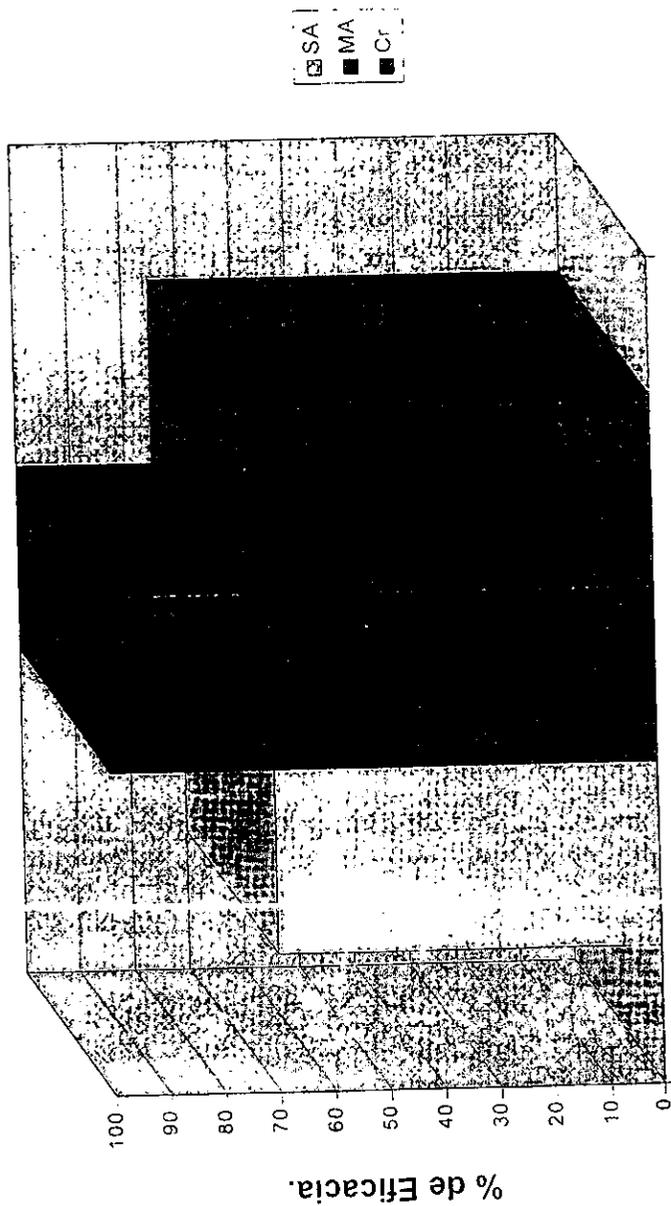


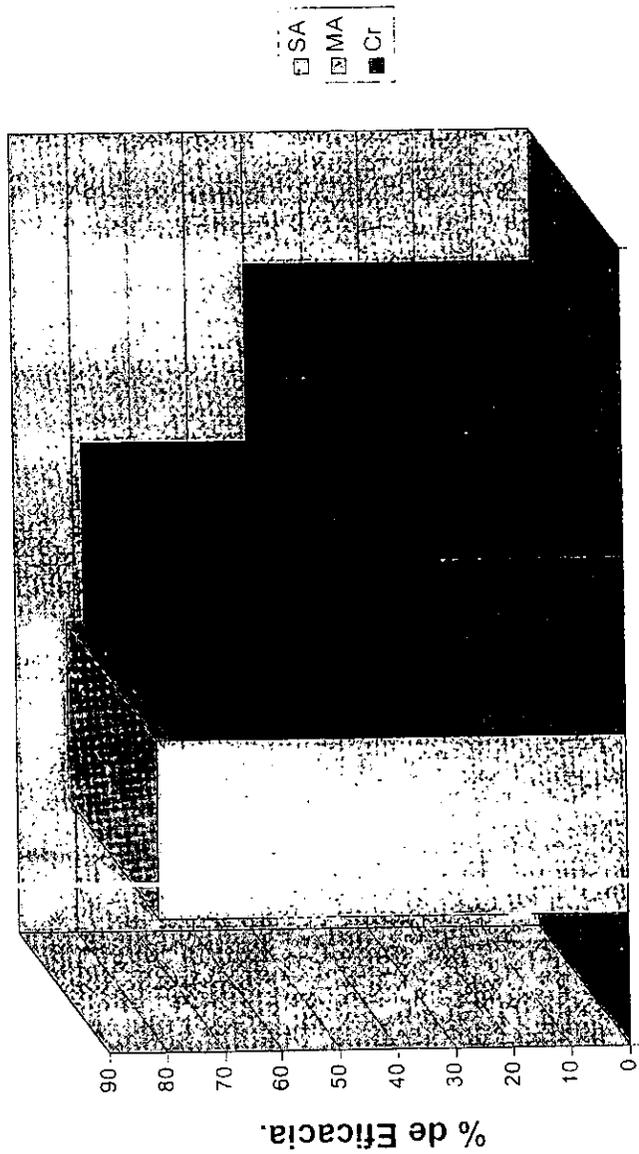
Gráfico: 2. Distribución de los cuadros clínicos de acuerdo a la severidad inflamatoria en el grupo T2 (sulfas-trimetoprim-filosina).



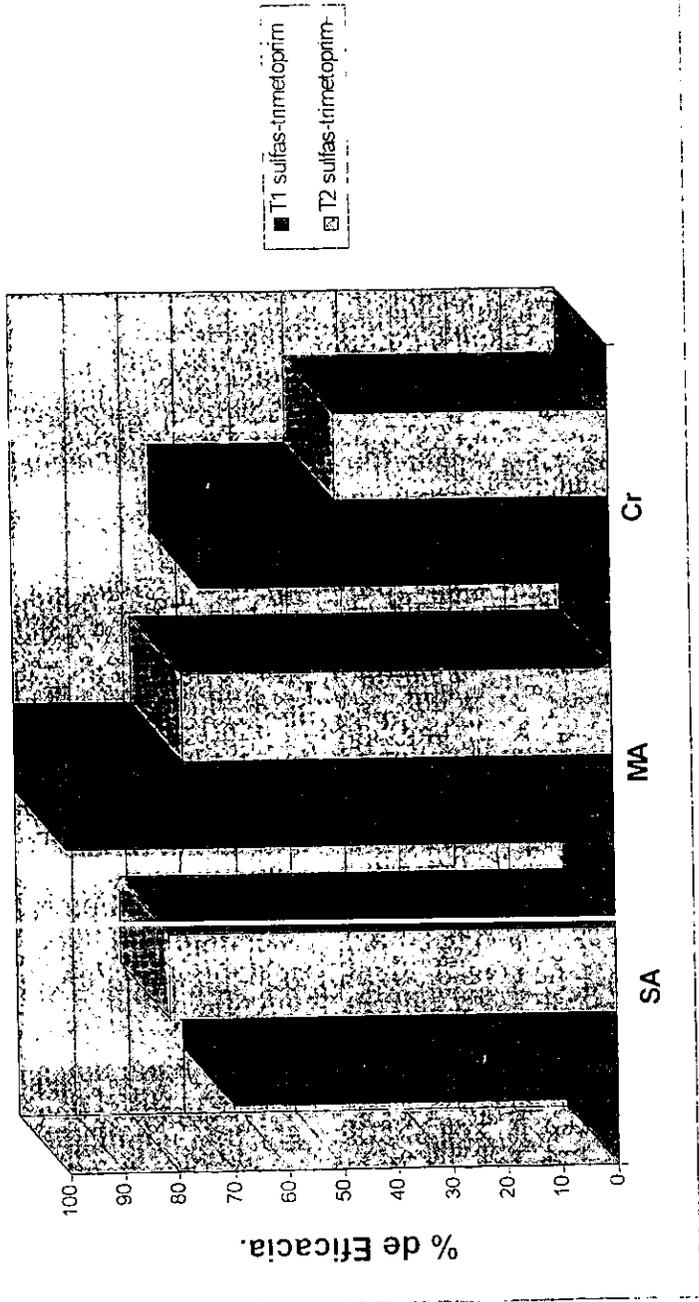
Gráfica 3. Eficacia clínica del grupo T1 con la administración de sulfas-trimetoprim.



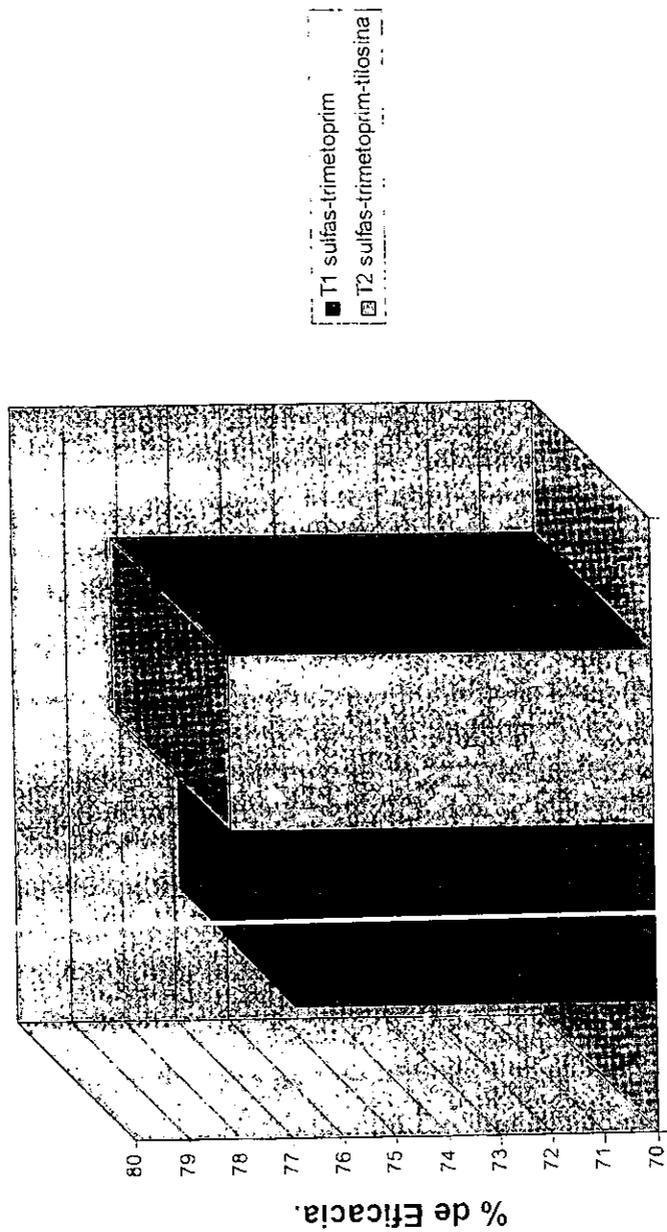
Gráfica 4. Eficacia clínica del grupo T2 con la administración de sulfas-trimetoprim-tilosina.



Gráfica 5. Comparación de la eficacia clínica según la severidad inflamatoria entre los grupos T1 y T2.



Gráfica 6. Comparación de la eficacia clínica de los grupos T1 y T2.



ANEXO

General Linear Models Procedure

(Dependent Variable : Res)

SOURCE	DF	TYPE III SS	MEAN SQUARE	F VALUE	Pr>F
TRAT	1	0.22008338	0.22008338	1.42	0.2402
DX	2	0.31274446	0.15637223	1.01	0.3733
LAB	3	0.99946221	0.33315407	2.15	0.1091
TRAT*DX	2	0.08234897	0.04117448	0.27	0.7677
TRAT*LAB	3	0.40769809	0.13589936	0.88	0.4606
DX*LAB	5	0.82128030	0.16425606	1.06	0.3962
TRAT*DX*LAB	2	0.31229405	0.15614702	1.01	0.3738