

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Actualización de Tratamientos para Mastitis en Pequeños
Rumiantes**

Proyecto de Investigación

Stephanie Nicolle Venegas Díaz

Medicina Veterinaria

Trabajo de titulación como requisito para la obtención del título de Médico

Veterinario

Quito, 13 de mayo de 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Actualización de Tratamientos para Mastitis en Pequeños
Rumiantes**

Stephanie Nicolle Venegas Díaz

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico: Juan Sebastián Galecio Naranjo, MV. MSc.

Firma del profesor:

Quito, 13 de mayo de 2019

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

Nombres y apellidos:

Stephanie Nicolle Venegas Díaz

Código:

00126508

Cédula de Identidad:

1713330940

Lugar y fecha:

Quito, 13 de mayo de 2019

RESUMEN

La mastitis es una enfermedad infecto-contagiosa de la glándula mamaria que afecta la calidad y cantidad de leche producida. Se considera una de las enfermedades más costosas de la industria láctea, y además, una amenaza para la salud pública por el uso irresponsable de antibióticos que conlleva al desarrollo de resistencia antimicrobiana. En pequeños rumiantes, no existen protocolos detallados para el tratamiento de mastitis, por lo que, el objetivo de este trabajo ha sido recopilar información actualizada acerca de los antibióticos que se ocupan, tratamientos complementarios, e investigaciones más recientes sobre posibles terapias. Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos Science Direct, Pubmed, Springer Journal y Scopus. Se seleccionaron 58 artículos científicos y 2 libros, de los cuales, se incluyó la información más relevante con respecto a ovejas y cabras de los últimos 16 años. Los estudios más recientes sugieren que los antibióticos de elección frente a los principales agentes causales de mastitis clínica y subclínica, son los macrólidos.

Palabras clave: mastitis, ovejas, cabras, tratamiento, antibióticos, macrólidos.

ABSTRACT

Mastitis is a contagious disease of the mammary gland that affects the quality and quantity of milk produced. It is one of the most expensive diseases in the dairy industry, and a threat to public health due to the irresponsible use of antibiotics that leads to the development of antimicrobial resistance. In small ruminants, there are no detailed protocols for the treatment of mastitis, so, the objective of this work has been to collect updated information about the antibiotics that are used, complementary treatments, and the more recent research on possible therapies. To do the systematic review of scientific articles, consulting the Science Direct, Pubmed, Springer Journal and Scopus databases was necessary. There were 58 scientific articles and 2 books selected to obtain the most relevant information regarding sheep and goats of the last 16 years. The most recent studies suggest that the antibiotics of choice against the main causative agents of clinical and subclinical mastitis are the macrolides.

Key words: mastitis, sheep, goats, treatment, antibiotics, macrolides.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Presentación clínica	9
1.2. Etiología.....	10
1.3. Diagnóstico.....	12
1.4. Tratamiento.....	12
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
3. RESULTADOS	15
4. DISCUSIÓN.....	17
4.1. Tratamiento para mastitis clínica.....	18
4.2. Tratamiento para mastitis sub-clínica.....	25
4.3. Resistencia antibiótica	28
4.4. Tratamientos complementarios.....	32
4.5. Investigaciones recientes como opciones de tratamiento a futuro.....	34
4.6. Factores de riesgo	35
5. CONCLUSIÓN.....	37
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Número y tipo de referencias encontradas según la temática investigada.....	16
Cuadro 2. Tipos de antibióticos macrólidos y número de veces que cada uno aparece en las revistas científicas investigadas.....	17

1. INTRODUCCIÓN

La mastitis es una enfermedad multietiológica y compleja (Chaffer *et al.*, 2003). Se refiere a la inflamación de la glándula mamaria causada comúnmente por infección con un patógeno, por una lesión, y menos frecuente por alergia y neoplasia (Menzies & Ramanan, 2001). Se caracteriza por cambios físicos, químicos y bacteriológicos en la leche así como cambios patológicos en los tejidos glandulares (Chaffer *et al.*, 2003). Principalmente, estas infecciones intramamarias son de origen bacteriano (Bergonier *et al.*, 2003).

Sin duda, la mastitis bacteriana es un grave problema de bienestar animal y financiero. Esta enfermedad afecta negativamente la condición del animal y disminuye la productividad y la calidad de la leche, además de representar un potencial desafío para la salud pública (Amer *et al.*, 2018). Causa daños parciales o totales a la ubre, no regresa a su función normal, reduce el peso corporal del animal y la tasa de crecimiento de las crías (Abdalhamed *et al.*, 2018).

Actualmente, la mastitis afecta tanto a países desarrollados como no desarrollados convirtiéndose en un problema global (Chaffer *et al.*, 2003). Cabe destacar que es la enfermedad más costosa que afecta a toda la industria láctea (Digraskar *et al.*, 2016). Las consecuencias económicas de la mastitis, clínica o subclínica, incluyen la reducción en la producción de leche, peor calidad de la leche, mayor tasa de eliminación y mayor costo de los servicios veterinarios y medicamentos (Hossain *et al.*, 2016).

1.1. Presentación clínica

La mastitis clínica se caracteriza por anomalías visibles en las glándulas mamarias, formación de nódulos y cambios en la apariencia de la leche (Koutsoumpas *et al.*, 2013). Esta enfermedad puede tener una presentación aguda y una crónica. La forma aguda se caracteriza por inflamación de la glándula mamaria, mala apariencia de la leche y signos sistémicos que incluyen fiebre, depresión, anorexia y escalofríos (Gitau *et al.*, 2014). En la forma crónica, la mastitis es acompañada de endurecimiento de la glándula y la cisterna, edema y la apariencia de leche acuosa (Contreras *et al.*, 2007).

La incidencia anual de mastitis clínica en pequeños rumiantes es generalmente inferior al 5%, pero puede aumentar esporádicamente (Bergonier *et al.*, 2003). Se ha reportado brotes en los que la incidencia de mastitis clínica varía del 30% al 50% (Gelasakis *et al.*, 2018). Los casos de mastitis clínica pueden ocurrir en cualquier momento de la lactancia o del período seco (Menzies & Ramanan, 2001).

Por otro lado, la mastitis sub-clínica se caracteriza por la inflamación de la ubre con ausencia de signos clínicos; se puede diagnosticar solo mediante el conteo de células somáticas (CCS) en leche o evaluación de marcadores inflamatorios (Koutsoumpas *et al.*, 2013). Esta presentación afecta la calidad de la leche, es de difícil detección, persiste durante más tiempo y normalmente ocurre antes de la forma clínica (Sharif & Muhammed, 2009). Se considera un riesgo constante de infección para todos los rebaños porque los animales son asintomáticos (Abdalhamed *et al.*, 2018).

La prevalencia de mastitis subclínica en pequeños rumiantes se ha estimado en 5 a 30% o incluso más, mientras que datos sobre la incidencia son limitados tanto en ovejas como en cabras (Contreras *et al.*, 2007). Según Bergonier *et al.* (2003), la incidencia varía de 16 a 35% en ovinos.

A pesar de que la forma clínica es una fuente de pérdida económica, la mastitis subclínica es más preocupante debido a su mayor prevalencia y la disminución asociada en la producción de leche (Abdalhamed *et al.*, 2018).

1.2. Etiología

Existe una amplia gama de microorganismos que pueden causar mastitis, siendo *Staphylococcus aureus* y *Mannheimia haemolytica* los agentes causales de los casos más graves y potencialmente mortales (Ermilio & Smith, 2011). Según Contreras *et al.* (2007), otros patógenos como *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Corynebacteria*, *Mycoplasma*, spp. y hongos pueden producir infección pero las tasas de aparición son menores.

Las infecciones causadas por *S. aureus* merecen atención especial ya que es el principal agente patógeno responsable tanto de la mastitis clínica aguda como de la mastitis subclínica en ovejas y cabras (Contreras *et al.*, 2007). Se encuentra presente como agente comensal en piel, nariz y membranas mucosas de animales sanos; sin embargo, también es oportunista causando múltiples enfermedades infecciosas (Lozano *et al.*, 2016). Esta bacteria coloniza los extremos de las ubres y/o lesiones de las ubres (Petersson *et al.*, 2010).

S. aureus es responsable de aproximadamente el 40% de los casos de mastitis clínica en pequeños rumiantes lactantes y de aproximadamente el 80% de los casos en pequeños rumiantes lecheros (Digraskar *et al.*, 2016). La propagación se da al momento del ordeño cuando la leche contaminada con *S. aureus* de una glándula infectada entra en contacto con una glándula no infectada y las bacterias penetran en el canal del pezón (Petersson *et al.*, 2010). *S. aureus* secreta también varias toxinas que contribuyen a la patogénesis de la mastitis (Contreras *et al.*, 2007).

M. haemolytica es otro microorganismo importante que causa mastitis clínica grave, seguida de toxemia y necrosis gangrenosa (Omaleki *et al.*, 2010). Según Ermilio & Smith (2011), esta bacteria afecta con mayor frecuencia a ovejas que cabras y la transmisión a la ubre se da por los animales jóvenes que maman. Específicamente, en los sistemas de producción de ovinos de carne y lana, puede ser incluso más importante que *S. aureus* tanto en la mastitis clínica como en la subclínica (Omaleki *et al.*, 2010).

Por otro lado, los estafilococos coagulasa negativos (ECN) son patógenos de menor virulencia asociados principalmente a infecciones subclínicas en ovejas y cabras (Gelasakis *et al.*, 2015). Aunque menos patógenos que *S. aureus*, los ECN también pueden producir mastitis subclínica persistente e incluso mastitis clínicas (Contreras *et al.*, 2007). Los reservorios se pueden encontrar como parte de la flora normal de la piel y ocasionalmente en el medio ambiente (Pyorala & Taponen, 2009). Las especies de ECN más comúnmente aisladas son *S. epidermidis*, *S. caprae*, *S. simulans*, *S. chromogenes* y *S. xylosus*. En cabras los más prevalentes son *S. epidermidis* y *S. caprae* y en ovejas son *S. epidermidis* y *S. simulans* (Bergonier *et al.*, 2003).

1.3. Diagnóstico

Para el diagnóstico de mastitis, los procedimientos incluyen examen clínico, pruebas bacteriológicas, examen citológico de la leche, medición de la conductividad eléctrica de la leche y técnicas de imagen (Gelasakis *et al.*, 2015). De acuerdo con Fragkou *et al.* (2014), el estándar de oro para el diagnóstico etiológico es el examen bacteriológico. Evidentemente, las pruebas bacteriológicas selectivas reducen el costo de la recolección extensa de muestras y podrían ayudar a las áreas más pobres a adoptar programas de control de mastitis (Contreras *et al.*, 2007).

El diagnóstico de la mastitis clínica es sencillo según los hallazgos del examen clínico general, los cuales son necesarios ya que la enfermedad puede coexistir con otros patógenos (Fragkou *et al.*, 2014). En contraste, el diagnóstico de la mastitis sub clínica requiere la aplicación de pruebas específicas; en este caso, el aumento del recuento de células somáticas en la leche junto con el aislamiento bacteriano son el estándar de oro (Gelasakis *et al.*, 2015).

Las diferencias más importantes entre cabras y ovejas que afectan el diagnóstico están relacionadas con las células somáticas en leche; hay mayor conteo en las cabras no infectadas, mayor componente apocrino de la secreción de leche de cabra y mayor número de factores no infecciosos que pueden aumentar el conteo en comparación a ovejas (Contreras *et al.*, 2007).

1.4. Tratamiento

Al no disponer de protocolos detallados, el tratamiento en pequeños rumiantes es un factor limitante para tratar eficazmente la enfermedad (Gelasakis *et al.*, 2015). Aún no existen medios

de control eficaces para probar el efecto del antibiótico, tiempo de curación clínico y bacteriológico de las infecciones intramamarias (Bogolin & VasIU, 2008).

Básicamente, la decisión de tratar la enfermedad debe tomarse teniendo en cuenta el estado de producción, la economía del rebaño y sobre todo, el bienestar animal (Ermilio & Smith, 2011). Para optimizar la salud mamaria y mejorar la calidad de la leche se han empezado a desarrollar programas y uso de pautas para el control de mastitis (Gelasakis *et al.*, 2015). Es importante saber que no hay medicación específica para pequeños rumiantes, por lo que, el tiempo de espera para los fármacos no está establecido y existe el riesgo de que aparezcan residuos de antibióticos en la leche (Bogolin & VasIU, 2008).

Debido al impacto significativo de esta enfermedad en términos productivos y económicos, se mencionarán en el presente trabajo los tratamientos más actuales para la mastitis en pequeños rumiantes y los nuevos enfoques que se han planteado en los últimos 16 años como opciones de tratamiento.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

La obtención de información para la elaboración de la revisión bibliográfica se realizó mediante las bases de datos electrónicas de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ) usando los buscadores Science Direct, Scopus, Springer Journal y Pubmed donde se buscaron, filtraron, seleccionaron y extrajeron artículos publicados en revistas científicas y libros. Para la búsqueda de información se incluyó material de los últimos 16 años. La búsqueda se realizó en idioma inglés y español. Las palabras clave se buscaron en el título y en el resumen de los artículos.

Para la localización de los artículos en los buscadores Science direct, Scopus, Springer Journal y Pubmed, las palabras clave utilizadas fueron buscadas en inglés y español. La búsqueda de palabras en ambos idiomas se detalla a continuación:

- Mastitis/ mastitis
- Pequeños rumiantes/ Small ruminants
- Tratamiento antibiótico/ Antibiotic treatment
- Tratamiento intramamario/ Intramammary treatment
- Macrólidos/ Macrolides
- Fluoroquinolonas/ Fluoroquinolones

Las palabras buscadas solo en idioma inglés fueron las siguientes:

- Tilmicosin
- Spiramicin
- Tylosin
- Tildipirosin
- Sheep
- Goats
- Intramuscular treatment

Las palabras clave fueron separadas por los operadores booleanos AND, OR y AND NOT para limitar la búsqueda a aquellos artículos relevantes para esta revisión. Así mismo, se excluyeron los artículos que no tuvieran relación con el objetivo del trabajo. Las palabras que se excluyeron principalmente fueron: antibióticos betalactámicos.

La revisión de los artículos seleccionados se realizó sobre la base de título, autores, fecha de publicación y resumen. Los criterios de selección para la búsqueda de artículos fueron:

- Medicina Veterinaria
- Pequeños rumiantes
- Farmacología
- Toxicología y farmacia
- Producción ganadera

La metodología utilizada consistió en la lectura de artículos científicos relacionados con los tratamientos actuales de mastitis en pequeños rumiantes. Se filtraron referencias mediante el uso de operadores booleanos y criterios de selección, seguido de una crítica y exhaustiva lectura de los artículos. Toda la información fue seleccionada, recopilada y clasificada para ser incluida en la revisión bibliográfica.

3. RESULTADOS

El material bibliográfico seleccionado fue el siguiente:

- Revistas científicas: 58
- Libros: 2

La información detallada y desglosada de las temáticas investigadas se presenta a continuación en el cuadro N° 1 en donde la principal fuente de información concerniente a los temas relacionados con el tratamiento de mastitis en pequeños rumiantes corresponden a revistas científicas, siendo los tratamientos con antibióticos macrólidos el tema más encontrado para desarrollar la revisión bibliográfica.

Cuadro 1. Número y tipo de referencias encontradas según la temática investigada.

Temas	Revistas		Total
	científicas	Libros	
Tratamiento antibiótico al secado	2	0	2
Tratamiento intramamario	3	0	3
Antibióticos macrólidos	21	2	23
Aplicación de L-arginina	1	0	1
Vitamina E y selenio	4	0	4
Implantes de melatonina	1	0	1
Productos derivados de plantas	2	0	2
Flunixin meglumine	1	0	1
Fluoroquinolonas	6	0	6
Tratamientos complementarios	1	0	1
Resistencia antibiótica	16	0	16
Total	58	2	

Dado que existe una amplia variedad de publicaciones acerca de tratamientos con antibióticos, esta revisión bibliográfica se enfocó en tratamientos actuales y los estudios más recientes que podrían considerarse para aplicar nuevas terapias en un futuro.

El enfoque de búsqueda se basó principalmente en tratamientos con antibióticos macrólidos. En la tabla N° 2 se detallan los diferentes macrólidos usados para tratar la mastitis mencionados en revistas científicas. Los macrólidos mayormente documentados corresponden

a la tilmicosina y la tilosina. Existen otros antibióticos pertenecientes al grupo de macrólidos que se mencionan en menor proporción pero son de relevancia para la revisión bibliográfica.

Cuadro 2. Tipos de antibióticos macrólidos y número de veces que cada uno aparece en las revistas científicas investigadas.

Macrólidos	Revistas científicas
Tilmicosina	10
Tilosina	6
Tildipirosina	4
Eritromicina	3
Azitromicina	1

4. DISCUSIÓN

El éxito de tratamiento de la mastitis va a depender de la eficiencia del sistema inmunológico del animal, la susceptibilidad antibiótica del agente etiológico, la manifestación clínica y la causa (Mendoza *et al.*, 2016). Para lograr un tratamiento efectivo se debe a) dar inicio inmediato a la terapia con antibióticos y b) combinar la antibioterapia intramamaria (IMM) con administración subcutánea (SC) o intravenosa (IV) en casos en que coexistan signos generalizados (Bramis *et al.*, 2018). Además, Bergonier *et al.* (2003) mencionan la necesidad de un tratamiento complementario mediante la administración parenteral de fármacos antiinflamatorios.

En casos clínicos agudos, lo principal es salvar la vida del animal. El tratamiento debe comenzar inmediatamente después de la detección de los primeros signos clínicos de la enfermedad (Gelasakis *et al.*, 2015). El desarrollo de la enfermedad y el daño subsiguiente a la glándula es rápido, en donde, las lesiones histológicas son evidentes dentro de los 2 días posteriores a la infección (Mavrogianni *et al.*, 2011).

Básicamente, los antibióticos son la primera opción de tratamiento, siendo los antibióticos de amplio espectro los que se utilizan mayormente contra bacterias Gram positivas y Gram negativas (Yuan *et al.*, 2017). Existe la costumbre de comenzar el tratamiento de amplio espectro sin un aislamiento bacteriano y asumiendo el tratamiento en base a los principales agentes causales. Sin embargo, la identificación del agente y análisis de sensibilidad son primordiales para garantizar un adecuado tratamiento (Abdalhamed *et al.*, 2018).

El tratamiento de mastitis ya sea con administración intramamaria o sistémica requiere la acumulación de fármacos en la leche y el tejido de la ubre. El grado de acceso de un fármaco depende de sus propiedades farmacocinéticas como lipofilidad, ionización y unión a las proteínas del suero y de la ubre (Serrano *et al.*, 2017).

4.1. Tratamiento para mastitis clínica

En la mastitis clínica, el enfoque terapéutico implica el uso de antibióticos sistémicos y fármacos antiinflamatorios (Sharif & Muhammed, 2009). La antibioterapia por vía sistémica está indicada 1) cuando el curso de la enfermedad es rápido, 2) en casos de mastitis subaguda de larga duración y 3) en casos de abscesos mamarios que no pueden tratarse eficazmente con la administración de antibióticos intramamarios (Mavrogianni *et al.*, 2011).

Para elegir entre un tratamiento intramamario o sistémico, se decide si es preferible que el antimicrobiano se acumule en leche o en el tejido de la ubre (Erskine, 2003). La elección va a depender del agente causal, por ejemplo, los estreptococos permanecen en el compartimento de la leche, mientras que *S. aureus* penetra en el tejido de la ubre y causa una infección más profunda (Pyorala, 2009). Se prefiere la vía parenteral para obtener una mejor difusión de los fármacos cuando se trata de patógenos como *S. aureus*. Por esta razón, en casos de mastitis clínica se justifica el uso de un tratamiento parenteral como coadyuvante a la antibioterapia intramamaria o como tratamiento único (Aydin *et al.*, 2009).

La eficacia de un antimicrobiano administrado por vía parenteral depende de su capacidad para penetrar en la ubre, difundir en el tejido mamario infectado y permanecer biológicamente activo, lo cual es particularmente importante cuando la glándula ha sufrido cambios estructurales como desarrollo de tejido fibrótico o formación de abscesos (Mendoza *et al.*, 2016). La ventaja de la terapia sistémica es su mejor distribución en el tejido mamario (Hafiz *et al.*, 2017).

Cabe mencionar que se debe seleccionar un antibiótico con reportes de baja concentración mínima inhibitoria (CMI), particularmente cuando la administración es sistémica. Para lograr una cura, la concentración del fármaco en plasma o suero debe mantenerse por encima de la CMI, o algún múltiplo de la CMI, durante al menos una parte del intervalo de la dosis. Se utilizan parámetros como la curva de concentración en función del tiempo (AUC), la concentración plasmática máxima (C_{max}) y CMI del fármaco (Sidhu *et al.*, 2010). Particularmente, se ha utilizado la relación C_{max}/CMI o la AUC/CMI para predecir el éxito antibacteriano (Papich, 2014).

De los agentes antimicrobianos de uso común, las sulfonamidas, penicilinas, aminoglucósidos y las cefalosporinas de primera generación no penetran fácilmente en la glándula mamaria después de la administración inyectable; mientras que los macrólidos, trimetoprima, tetraciclinas y fluoroquinolonas se distribuyen bien en la glándula inflamada (Erskine, 2003).

Actualmente, uno de los grupos de antibióticos más recomendados para mastitis son los macrólidos, los cuales actúan contra bacterias Gram positivas y algunas Gram negativas (García *et al.*, 2012). Generalmente, se consideran bacteriostáticos, pero pueden ser bactericidas en altas concentraciones contra organismos susceptibles (Sidhu *et al.*, 2010). Además, ejercen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras (Mazzilli & Zeconi, 2010). Son fármacos dependientes del tiempo, y se evalúan utilizando la proporción AUC/CMI (Papich, 2014).

El primer macrólido inyectable de acción prolongada con régimen de una sola dosis para uso en animales de producción fue la tilmicosina (Pyorala *et al.*, 2014). Se trata de un antibiótico semisintético, derivado de la tilosina, cuya eficacia se atribuye a su carácter farmacodinámico y a una baja CMI (Cao *et al.*, 2006). En condiciones *in vitro*, su espectro antibacteriano es principalmente contra bacterias Gram positivas (específicamente *S. aureus*), algunos microorganismos Gram negativos y *Mycoplasma spp.* (Naccari *et al.*, 2003).

La capacidad de *S. aureus* para evadir la fagocitosis por neutrófilos no permite una respuesta por parte del sistema inmune, pero antibióticos como la tilmicosina penetran en el espacio intracelular de las células somáticas y afecta a las bacterias intracelulares (Mohammadsadeh, 2017). Según Zhu *et al.* (2018), se demostró que la tilmicosina es eficaz contra *S. aureus* con una CMI de 0,78 ug/ml pero se necesita de concentraciones más altas, CMI de 3.12 ug/ml, para

eliminar *S. agalactiae* de la glándula mamaria. La administración parenteral de tilmicosina puede usarse en ovejas, pero debe evitarse en cabras debido a que causa reacciones adversas (Ermilio & Smith, 2011).

La administración subcutánea es otra vía para el tratamiento de mastitis (Zhu *et al.*, 2018). El estudio de Naccari *et al.* (2003) indica que una dosis única de tilmicosina, SC a 10 mg/kg, es efectiva contra *S. aureus* y ECN con CMI < 0,56 ug/ml. Los signos clínicos disminuyen rápida y completamente, volviendo a la normalidad 5 días después del tratamiento sin la presencia de bacterias en leche 5-7 días después de la administración ni efectos secundarios. Paralelamente, Fajt & Pugh (2012) indican que la dosis recomendada en ovinos es de 10 mg/kg SC. Si se observan signos clínicos indicativos de un retorno de la infección, un ciclo adicional de tratamiento con tilmicosina podría ser efectivo para una cura definitiva (Naccari *et al.*, 2003).

Entre los macrólidos, la tilosina es otra de las moléculas más utilizadas para el tratamiento de mastitis tanto en lactancia como en el período seco (Mazzilli & Zeconi, 2010). La principal ventaja es su excelente difusión en la glándula mamaria (Entorf *et al.*, 2014). Según Sugawara *et al.* (2017), la tilosina es un antibiótico activo contra bacterias Gram positivas pero con rango restringido para bacterias Gram negativas. Las dosis recomendadas en ovejas son 20 mg/kg intramuscular (IM) cada 12-24 horas, y 20 mg/kg IM para cabras (Fajt & Pugh, 2012). También mencionan que la tilosina a 10-15 mg/kg puede ser administrada en cabras, por vía IM e IV. No hay publicaciones recientes sobre el CMI de tilosina en pequeños rumiantes; sin embargo, estudios en bovinos mencionan que un CMI contra *S. aureus* oscila entre 0.25-2 ug/ml (Simjee *et al.*, 2011).

El éxito limitado de la tilosina contra patógenos Gram negativos se debe a la incapacidad de penetrar su membrana externa; por lo tanto, para mejorar la eficacia contra *M. haemolytica* y *P. multocida*, se introdujeron sustituciones estructurales en la tilosina para producir una nueva molécula, la tildipirosina (Mohammadsadegh *et al.*, 2017). La tildipirosina es un análogo semisintético de la tilosina (Rose *et al.*, 2015). De igual forma, es un antibiótico con un espectro de actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas (Papich, 2016). Es el macrólido más recientemente autorizado, siendo aprobado por la Unión Europea desde el 2011. Una propiedad de la tilosina y tildipirosina es que persisten en los tejidos durante un tiempo prolongado. El tejido sirve como un depósito de liberación lenta que permite intervalos de dosificación poco frecuentes (Papich, 2014).

Por otra parte, la eritromicina es un macrólido en el que se ha comprobado que aislamientos de *S. aureus* susceptibles a este fármaco presentan una CMI de 0.5 ug/ml o 0.25 ug/ml (Entorf *et al.*, 2014). La azitromicina es otro macrólido semisintético, que se considera más potente contra bacterias Gram negativas que la eritromicina, mientras que su acción sigue siendo la misma contra los microorganismos Gram positivos (Lucas *et al.*, 2010). Se ha indicado también que la combinación de lincomicina y espiramicina consigue que la prevalencia de mastitis clínica y subclínica post-tratamiento sistémico sea significativamente menor (Hafiz *et al.*, 2017).

En términos generales, los macrólidos son relativamente seguros pero hay que tener en cuenta que puede haber irritación severa del tejido, que causa dolor e inflamación, particularmente cuando se administra por vía parenteral (Pyorala *et al.*, 2014). Según Dik *et al.* (2017), los antibióticos del grupo macrólido tienen efectos secundarios cardiotóxicos,

nefrotóxicos y hepatotóxicos, especialmente la tilmicosina que causa la muerte en cabras. Sin embargo, las ventajas de los macrólidos de 16 anillos (tilmicosina, tilosina, tildipirosina, espiramicina) incluyen mejor tolerancia gastrointestinal, falta de interacciones farmacológicas y actividad contra ciertas cepas resistentes (Mohammadsadegh *et al.*, 2017).

Por otro lado, existen otros antibióticos para tratar mastitis como las fluoroquinolonas (enrofloxacin, orbifloxacin, difloxacin, ciprofloxacin, marbofloxacin, danofloxacin), que son antimicrobianos sintéticos con actividad de amplio espectro (Serrano *et al.*, 2017). Se distribuyen bien en la glándula mamaria con concentraciones de leche similares o superiores a las concentraciones séricas (Mavrogianni *et al.*, 2011). Las fluoroquinolonas son relativamente seguras y no tienen actividad alérgica ni teratogénica en los animales; tampoco alteran la flora anaeróbica del tracto gastrointestinal, pero dosis altas pueden generar náuseas, vómitos y diarrea (Serrano *et al.*, 2017). La mayoría de los expertos están de acuerdo en que un C_{max}/CMI de 8-10, o un AUC/CMI de más de 100-125 se han asociado con una cura (Papich, 2014).

Dentro de este grupo, la enrofloxacin y marbofloxacin se usan ampliamente en medicina veterinaria, y a menudo se administran por vía parenteral en casos de procesos inflamatorios agudos y graves en la glándula mamaria (Serrano *et al.*, 2017). La enrofloxacin es un agente bactericida que actúa bien al ser administrado por vía IV, IMM o SC (Haritova *et al.*, 2003). El estudio realizado por Attili *et al.* (2016) demuestra que la enrofloxacin administrada a 5mg/kg IM, dos veces por día (BID), durante tres días consecutivos es eficaz contra la mastitis clínica causada por *S. aureus* en ovejas. Por lo general, la terapia se recomienda durante el período seco.

La marbofloxacin es una fluoroquinolona de tercera generación que ejerce un efecto bactericida dependiente de la concentración (Papich, 2014). La evidencia derivada de estudios clínicos e *in vitro* con patógenos Gram positivos indica que los valores óptimos de AUC_{24}/CMI relacionados con la curación clínica y microbiológica son menores que los puntos de ruptura recomendados para bacterias Gram negativas. Por lo tanto, $AUC_{24}/CMI > 30-50$ y $C_{max}/CMI > 8-10$ son generalmente aceptados para lograr la erradicación bacteriana en infecciones Gram positivas (Lorenzutti *et al.*, 2017). Según Papich (2014), se ha evidenciado también que en infecciones causadas por bacterias Gram positivas se pueden lograr resultados exitosos cuando las proporciones AUC/CMI son inferiores a 100.

Se realizó un estudio para determinar la farmacocinética y tolerabilidad de la marbofloxacin en ovejas sanas, administrando varias dosis (2, 4, 6 y 10 mg/kg) por vía IM (Altan *et al.*, 2019). Sidhu *et al.* (2010) menciona que para las fluoroquinolonas, los valores necesarios de AUC/CIM y C_{max}/CIM para actividad bactericida, son 125 y 10, respectivamente (Sidhu *et al.*, 2010). En el estudio realizado por Altan *et al.* (2019), las dosis utilizadas proporcionaron un valor mayor o igual a los mencionados, por lo que, se logró una cura aunque no se menciona específicamente contra cuales bacterias. Sin embargo, las diferentes dosis fueron bien toleradas por las ovejas y podrían administrarse en el tratamiento de infecciones como la mastitis. Por otro lado, para *P. aeruginosa* la CMI de marbofloxacin requerida es de 0.5 ug/ml (Scaccabarozzi *et al.*, 2015).

De igual manera, las fluoroquinolonas pueden ser una alternativa a los antibióticos betalactámicos para tratar infecciones por estreptococos (Haenni *et al.*, 2018). Un estudio concluye que la enrofloxacin administrada a una dosis de 2.5 mg/kg podría usarse para el

tratamiento de la mastitis causada por *Streptococcus spp.* y *M. haemolytica* (Haritova *et al.*, 2003). En el caso de *P. aeruginosa*, la CMI de enrofloxacin es de 1 ug/ml (Scaccabarozzi *et al.*, 2015).

Se menciona también el uso de orbifloxacin, un antibiótico que podría ser útil en el tratamiento de mastitis en cabras lactantes al ser administrada por vía SC e IM a una dosis de 2.5 mg/kg (Marín *et al.*, 2007). De igual forma, se recomienda el uso de norfloxacin por vía IM a una dosis de 10 mg/kg, una vez al día (Virdis *et al.*, 2010).

Por otra parte, los aminoglucósidos son otro grupo de antibióticos que se utilizan principalmente para infecciones causadas por Gram negativos, aunque también son efectivos contra algunos Gram positivos como *S. aureus* (Lollai *et al.*, 2016). Son fármacos bactericidas dependientes de la concentración, por lo tanto, cuanto mayor sea la concentración del fármaco, mayor será el efecto bactericida. Este efecto se produce si se administra una dosis suficientemente alta para producir un pico de 8-10 la CMI, lo cual se puede lograr administrando una dosis única una vez al día (Papich, 2014). Existen publicaciones del uso de tobramicina a 25 mg/kg o apramicina a 20 mg/kg, BID, por vía IV en ovejas y cabras (Bergonier *et al.*, 2003).

4.2. Tratamiento para mastitis sub-clínica

El tratamiento de la mastitis subclínica generalmente se realiza mediante antibióticos intramamarios (Sharif & Muhammed, 2009). No existe un criterio uniforme para determinar la conveniencia de la vía parenteral o intramamaria. Sin embargo, se considera que organismos que están en contacto con las superficies de los ductos y alveólos mamarios, como *S. agalactiae*

y ECN, son tratados favorablemente con antibióticos intramamarios ya que el contacto entre el fármaco y organismo se produce rápidamente (Kiossis *et al.*, 2007).

Este tratamiento tiene dos objetivos: 1) eliminar las infecciones intramamarias existentes y 2) prevenir nuevas infecciones durante el período seco cuando los animales están particularmente susceptibles (Fthenakis *et al.*, 2012). El tratamiento intramamario muestra una mejor respuesta terapéutica para mastitis causada por estreptococos, *Corynebacterium spp.*, y ECN, que son los patógenos más frecuentes de la mastitis subclínica (Zhu *et al.*, 2018).

De igual manera, la prevención al período seco es importante ya que patógenos invaden fácilmente la glándula mamaria. Esto ocurre debido a la dilatación del canal del pezón y el conducto por acumulación de leche, el aumento de presión en la ubre y la obstrucción del protector de queratina (Petridis & Fthenakis, 2013). La administración de antibióticos en este período no es un tratamiento como tal, ya que los animales tratados no siempre están enfermos; sin embargo, es una parte importante de los programas de control contra mastitis por lo mencionado anteriormente (Mavrogianni *et al.*, 2011).

Según Contreras *et al.* (2007) la antibioterapia al período seco ha disminuido la incidencia de nuevas infecciones, lo que indica el papel preventivo de este procedimiento. El tratamiento en cabras secas con antibióticos intramamarios de acción prolongada debe aplicarse siempre que existan mastitis clínicas o evidencias de mastitis subclínicas durante el período de lactancia (Pyorala, 2009). La duración prolongada del periodo seco de las ovejas probablemente reduce el riesgo de residuos en los partos cuando se utilizan tratamientos intramamarios bovinos al momento del período seco (Barlow, 2011).

Adicionalmente, en casos subclínicos se emplea el uso de macrólidos como la tilmicosina, que puede ser utilizada con infusiones intramamarias (Zhu *et al.*, 2018). Se reporta que la infusión intramamaria de tilmicosina tiene un efecto potente contra *S. aureus* (Mohammadsadegh., 2017). Sin embargo, se prefiere la terapia parenteral cuando la difusión de antibióticos administrados por vía intramamaria puede verse comprometida, o cuando el comportamiento del animal aumenta el riesgo de operadores que intentan infundir antibióticos (Kiossis *et al.*, 2007). Además, se recomienda un tratamiento por vía parenteral a animales previamente destetados ya que la administración intramamaria eliminaría el corcho de queratina que cierra el canal papilar, creando riesgo de infección (Bogolin & Vasiu, 2008)

Por otro lado, se ha encontrado que la terapia antibiótica intramamaria con una combinación de penicilina, nafcilina y dihidroestreptomicina es eficaz para reducir la carga de patógenos después del parto (Chaffer *et al.*, 2003). También hay que destacar que aislamientos de ECN son sensibles a la enrofloxacin y al cloranfenicol (Aqib *et al.*, 2018).

Adicional a los antibióticos, se ha demostrado que la inmersión de pezones es altamente efectiva en la prevención de nuevas infecciones intramamarias (Gelasakis *et al.*, 2015), manteniendo a los patógenos fuera del canal de la ubre (Zobel *et al.*, 2015). Por otra parte, Bogolin & Vasiu (2008) mencionan que la administración de antibióticos al destete se usa cada vez más para el tratamiento de la mastitis subclínica, especialmente en casos con mayor número de células somáticas.

Es importante entender que productos intramamarios y parenterales no están aprobados para el uso en ovejas y cabras en la mayor parte del mundo y que los períodos de retiro en bovinos no pueden extrapolarse con confiabilidad; por esta razón, se debe usar kits de prueba para

detectar antibióticos en la leche antes del envío para consumo humano (Mavrogianni *et al.*, 2011). Las pruebas de detección rápida se han diseñado para maximizar la detección de contaminantes inhibitorios en la leche cruda a nivel de planta lechera. Hay variedad de kits comerciales que sirven como una herramienta de gestión de riesgos; y sin duda, es más conveniente desechar litros de leche contaminada que procesarla por desconocimiento (Durel *et al.*, 2019).

4.3. Resistencia antibiótica

Siguiendo la preocupación mundial sobre la resistencia antibiótica tanto en humanos como en animales de granja, la investigación se ha intensificado para buscar sustitutos de antibióticos para tratar la mastitis (Lollai *et al.*, 2016). A pesar de muchos intentos de encontrar otras formas de controlar y/o prevenir la mastitis, la terapia antibiótica sigue siendo el tratamiento más utilizado y efectivo (Mazzilli & Zeconi, 2010). Desafortunadamente, tratamientos antibióticos con dosis demasiado bajas, administraciones poco frecuentes o la selección de un fármaco poco activo puede hacer que no se logre el objetivo farmacodinámico- farmacocinético (PK/PD) adecuado, que puede conducir a la aparición de resistencia (Papich, 2014). El uso del enfoque PK/PD es una herramienta esencial en la selección racional de los regímenes de dosificación de agentes microbianos (Lorenzutti *et al.*, 2017).

Prácticamente, una bacteria puede desarrollar resistencia a múltiples fármacos, resistencia cruzada y/o corresponsencia (Scott & Menzies, 2011). Según Viridis *et al.* (2010), la resistencia contra los betalactámicos o los aminoglucósidos es el rasgo más común observado. Santman *et al.* (2014) mencionan que se usa con mayor frecuencia la penicilina en rebaños de ovejas y

cabras a pequeña escala, mientras que los aminoglucósidos se utilizan principalmente en rebaños de cabras a gran escala.

Entre los agentes causales de mastitis, *S. aureus* fue una de las primeras cepas caracterizadas como resistentes a los antimicrobianos, con una resistencia a las penicilinas observada desde 1948 (Economou & Gousia, 2015). Actualmente, *S. aureus* tiene una capacidad única para adaptarse rápidamente a los antimicrobianos y ha desarrollado resistencia a penicilina, meticilina y más recientemente, a daptomicina y linezolid (Obaidat *et al.*, 2017). Según Erskine (2003), *S. aureus* posee niveles mucho más bajos de resistencia a los macrólidos en comparación a los betalactámicos. Un estudio mostró el patrón de resistencia a los antibióticos para aislamientos de *S. aureus*, en donde, fueron susceptibles a macrólidos, rifaximina, tiamfenicol y trimetoprim. Sin embargo, hubo resistencia a penicilina, ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, oxacilina, primera, tercera y cuarta generación de cefalosporinas y quinolonas (Magro *et al.*, 2018).

La resistencia a múltiples fármacos se produce con mayor frecuencia entre la amoxicilina, la tetraciclina y la trimetoprim-sulfametoxazol, y en la clase de antibióticos betalactámicos, la mayoría de los aislamientos resistentes a la ampicilina también presentan resistencia a la amoxicilina- ácido clavulánico. También sugieren que la resistencia a las sulfas a menudo se lleva junto con la resistencia a las tetraciclinas en los plásmidos (Ceniti *et al.*, 2017).

Como se mencionó anteriormente, aislamientos de *S. aureus* son principalmente resistentes a las penicilinas y, con menor frecuencia a macrólidos como la eritromicina (Tel *et al.*, 2012). Sin embargo, la resistencia a la eritromicina parece aumentar en el transcurso del período seco. Además, la resistencia cruzada a los macrólidos (eritromicina) y lincosamidas (pirlimicina)

puede ocurrir debido a mecanismos similares determinados genéticamente, sin embargo, también pueden ser independientes entre sí dependiendo de qué genes estén presentes (Rajalaszchultz *et al.*, 2009).

Según Entorf *et al.* (2014), aislamientos de *S. aureus* resistentes a la eritromicina presentan CMI >64 ug/ml, y también una CMI de tilosina >256 ug/ml. Entre los ECN, los aislamientos resistentes a la eritromicina, también mostraron una CMI de tilosina >256 ug/ml. Por lo tanto, la tilosina solo debe usarse para tratar infecciones causadas por estafilococos susceptibles a la eritromicina. Según Gutiérrez *et al.* (2015), la eritromicina y la ciprofloxacina son los antibióticos más efectivos contra las bacterias Gram positivas. Se ha demostrado también que no hay residuos de eritromicina y tilosina en la leche de cabras tratadas después del período de retiro legalmente establecido de siete días. Además, Quintanilla *et al.* (2018) sugieren que el uso extrapolado de macrólidos en cabras no afecta significativamente las características de la calidad de la leche. La resistencia de *S. aureus* a los macrólidos ha sido en general poco frecuente; se ha informado que el 0-2% de los aislamientos son resistentes a la eritromicina (Pyorala *et al.*, 2014).

Se menciona también que existe mayor susceptibilidad de los estafilococos a la tilmicosina que a otros antibióticos probados *in vitro* como cefalotina, cloxacilina, enrofloxacin, gentamicina, tetraciclina, tiamfenicol, lo cual, lo convierten en una excelente opción para el tratamiento de mastitis (Naccari *et al.*, 2003). Por otro lado, los aislamientos de ECN de mastitis subclínica son frecuentemente resistentes a los antibióticos betalactámicos. Afortunadamente, las tasas de resistencia a la tetraciclina y la eritromicina son relativamente bajas (Ergun *et al.*, 2012). Se resalta que *S. epidermidis* presenta mayor resistencia para la amoxicilina y ampicilina,

seguida de la penicilina y la oxacilina (Salaberry *et al.*, 2016). Igualmente, *P. aeruginosa* posee el nivel más alto de resistencia contra los antibióticos betalactámicos (ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, oxacilina), y a todos las cefalosporinas (Scaccabarozzi *et al.*, 2015).

Dentro del grupo de aminoglucósidos, *Staphylococcus spp.* son altamente sensibles a la gentamicina seguida de enrofloxacin y eritromicina (Ceniti *et al.*, 2017). Overesch *et al.* (2013) sugieren que se debe considerar combinaciones con aminoglucósidos en lugar de usar antibióticos de importancia crítica por sí solos, como cefalosporinas, macrólidos y fluoroquinolonas. Dentro de este grupo, se ha detectado un alto nivel de resistencia a la estreptomicina (Virdis *et al.*, 2010).

En general, el grupo de antibióticos con penicilina es menos eficaz, y los estafilococos coagulasa positivos presentan mayor resistencia antibiótica en comparación a los coagulasa negativos (Aqib *et al.*, 2018). La resistencia a macrólidos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, es de suma importancia, sin embargo, aún no representa un problema tan común como los betalactámicos.

El fracaso del tratamiento en la mastitis es un evento común, en parte debido a la extrapolación de dosis entre las especies de rumiantes y las vías de administración (Serrano *et al.*, 2017). A pesar de la actual información en pequeños rumiantes, la eficacia a largo plazo de los fármacos para mantener un estado libre de bacterias en la glándula mamaria requiere de más investigación. Lamentablemente, aún no hay una cantidad significativa de estudios que mencionen protocolos terapéuticos con macrólidos y otros fármacos para pequeños rumiantes (Abdalhamed *et al.*, 2018).

El hecho de ocupar las mismas clases de antibióticos en medicina veterinaria y humana seguirá siendo un motivo de preocupación (Santman *et al.*, 2014). Sin embargo, el bajo uso de antibióticos en pequeños rumiantes, aún le permite jugar un papel menor en el desarrollo de la resistencia antibiótica en toda la industria ganadera (Santman *et al.*, 2014).

4.4. Tratamientos complementarios

Los tratamientos complementarios son útiles para aumentar la eficacia de la terapia en mastitis. Básicamente, ayudan a reducir la gravedad de los signos clínicos, mejorar las tasas de curación y minimizar los efectos adversos de la enfermedad en la recuperación del tejido.

Se ha investigado que el uso de antiinflamatorios como flunixin meglumine contribuye a la mejora de los signos clínicos, particularmente de la glándula mamaria, ya que la temperatura corporal vuelve a la normalidad tanto en ovejas como en cabras (Mavrogianni *et al.*, 2011). En el estudio realizado por Mavrogianni *et al.* (2004), el tratamiento con flunixin tuvo una reducción más rápida de los signos clínicos y esto se logró al segundo día después del inicio del tratamiento; la mejora en la respuesta clínica fue consistente con las propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias de este fármaco. Se sugiere administrar flunixin simultáneamente con un fármaco microbiano eficaz contra el agente causal. La eliminación media de la droga después de la administración IV fue 3.6 y 2.5 hr para cabras y ovejas, respectivamente (Mavrogianni *et al.*, 2004).

Por otro lado, las deficiencias vitamínicas también pueden conducir a la mastitis clínica y subclínica. La suplementación con vitamina E y selenio es importante para mantener los mecanismos de defensa del organismo, incluyendo la producción de anticuerpos, proliferación celular, producción de citocinas, metabolismo de las prostaglandinas y función de los

neutrófilos (Lopes *et al.*, 2003). Se ha encontrado que la vitamina E y selenio tienen un efecto sobre la actividad leucocítica (Gelasakis *et al.*, 2015).

La vitamina E es el más potente antioxidante biológico capaz de capturar radicales libres impidiendo la lipoperoxidación de la membrana de la célula durante la inflamación y manteniendo su integridad (Fonteque *et al.*, 2010). Esta vitamina aumenta la defensa del organismo en las infecciones por su efecto antioxidante que protege las células fagocíticas y los tejidos alrededor de los ataques oxidativos de los radicales libres (Lopes *et al.*, 2003).

Según Fonteque *et al.* (2010), la suplementación con 2000 UI de vitamina E el día del parto y 7 días después del parto en cabras fue efectiva para aumentar la producción de inmunoglobulinas y disminuir la producción de proteínas de fase aguda.

Durante las infecciones y períodos de inflamación hay aumento de la destrucción del tocoferol por los fagocitos, por lo que, el tratamiento con altas dosis de vitamina E puede ser beneficioso. Se sugiere que la administración parenteral mejora los efectos adversos del aumento de cortisol por aumentar el contenido de vitamina E en el neutrófilo (Lopes *et al.*, 2003).

Por otra parte, el selenio es un micronutriente esencial que está presente en los tejidos de todo el cuerpo. Es un componente integral de la enzima glutatión peroxidasa cuya función es proteger a neutrófilos polimorfonucleares aumentando la supervivencia de leucocitos involucrados en la defensa celular y mejorando la actividad de estas células en la glándula mamaria (Sánchez *et al.*, 2007).

Además, se debe considerar la administración inyectable de selenio a ovejas durante el último mes de gestación, lo cual evitará casos de deficiencia en corderos recién nacidos

(Gelasakis *et al.*, 2015). Por otro lado, en áreas deficientes de selenio, Sánchez *et al.* (2007) mencionan que la administración de una inyección subcutánea de selenato de bario a una dosis de 1 mg de Se/kg 15 días antes del apareamiento tiene efectos beneficiosos durante la lactancia posterior ya que reducen las células somáticas y la incidencia de mastitis clínica.

4.5. Investigaciones recientes como opciones de tratamiento a futuro

El problema actual asociado a resistencia antibiótica requiere de más investigación en otras áreas para ayudar a resolver este problema (Abdalhamed *et al.*, 2018). Por esta razón, estudios en productos naturales que han demostrado tener efecto antibacteriano/ antiinflamatorio, se deben considerar como una opción complementaria a los tratamientos antes mencionados.

Una investigación mostró que el ginsenósido Rg1 extraído de la raíz de una planta araliácea (*Araliaceae*) al ser inyectado por vía IV, posee un efecto antiinflamatorio (Wang *et al.*, 2019). Por otro lado, la hoja de la planta espinaca Malabar (Binahong) muestra actividad antimicrobiana contra *E. coli*, *Aspergillus niger*, *Vibrio cholerae*, *S. aureus* y *Salmonella typhi*; su fuente potencial de antioxidantes naturales, puede ser beneficioso para reducir la incidencia de los cuadros de mastitis (Kusumanti & Sugiharto, 2017).

Por otro lado, se ha documentado que la miel posee actividad antibacteriana contra Gram-positivas, Gram negativas, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella* (Chaffer *et al.*, 2003). Un estudio reporta que el compuesto de miel responsable de la mayor actividad antibacteriana es el metilglioxal y funciona eficazmente contra Gram positivas y Gram negativas (Bogolin & Vasiiu, 2008). Según Abdalhamed *et al.* (2018), la actividad antibacteriana de la miel consiste en su alto contenido de azúcar que crea una alta presión osmótica desfavorable para el crecimiento y proliferación bacteriana, además, su pH ácido inhibe a las bacterias.

Por otro lado, un estudio realizado en ovejas por Sciascia *et al.* (2019) demostró que la administración parenteral de L- arginina durante la preñez tardía se asocia con un aumento del ADN total de la glándula mamaria y una reducción de las células somáticas en leche durante las primeras 2 semanas de lactancia. El CCS es uno de los indicadores de calidad más importantes, relacionado con la función de las células inmunitarias y el metabolismo oxidativo en la ubre (Jiménez *et al.*, 2009). El CCS en ovejas puede variar desde medio (500,000 – 1000000 células/ml) a alto (1000000- 2000000 células/ml) sobre la infección. En el estudio de Sciascia *et al.* (2019), las ovejas tratadas tuvieron un CCS por debajo de 300,000 lo cual sugiere que la arginina mejora la salud de la glándula sin ningún efecto sobre la composición de la leche.

Otro trabajo realizado por Jiménez *et al.* (2009), evaluó la eficacia de implantes de melatonina para reducir el CCS en cabras lecheras; se concluyó que la melatonina actúa sobre la actividad de las enzimas antioxidantes dando como resultado mayor capacidad de protección a los neutrófilos, principal componente celular en cabras.

Recientemente, Yuan *et al.* (2017) describieron el uso de nanopartículas de plata sintetizadas biológicamente como una estrategia y alternativa para el tratamiento de mastitis; estas ejercen efectos antibacterianos a través de la pérdida de la estabilidad de la membrana e inhibición del crecimiento de las células bacterianas.

4.6. Factores de riesgo

Es importante tener en cuenta que existen factores de riesgo, por ejemplo, las condiciones de vivienda, la higiene deficiente debido a densidad inadecuada, ventilación, aumentan la incidencia de infecciones intramamarias (Bramis *et al.*, 2018). Igualmente, programas de

desinfección insuficientes pueden promover la multiplicación de patógenos ambientales aumentando el riesgo de la enfermedad (Bergonier *et al.*, 2003). Según Gelasakis *et al.* (2015), animales criados intensamente están más expuestos a los patógenos ambientales, en comparación a los animales criados de forma semi intensiva o semi extensiva.

Otros factores como nivel de producción de leche, estrés y estado nutricional influyen en la tasa de infección (Erskine, 2003). Así mismo, las prácticas de ordeño inapropiadas pueden tener un impacto negativo en el estado sanitario de la ubre (Bramis *et al.*, 2018). En los casos de ordeño manual, las manos de los ordeñadores pueden ser fuente de patógenos (Mavrogianni *et al.*, 2006).

De igual forma, los parámetros incorrectos de la función de la máquina de ordeño pueden disminuir el estado de la higiene de la ubre al favorecer la colonización bacteriana (Contreras *et al.*, 2007). Además, la claridad del agua degradada que se usa para la limpieza y desinfección de las tuberías y agrupaciones de las salas de ordeño puede facilitar la colonización patógena (Albenzio *et al.*, 2003).

En cuanto a factores fisiológicos, la etapa de lactancia se asocia con la aparición de infecciones intramamarias. Al respecto, Bergonier *et al.* (2003) indicaron una mayor incidencia de mastitis clínica causada por *S. aureus*, en las primeras semanas de lactancia. Durante la lactancia, las infecciones pueden aparecer debido al drenaje deficiente de un conducto, vaciamiento insuficiente de la mama y grietas o fisuras del pezón (Mitiku *et al.*, 2017). Se alteran también las defensas locales dentro de la propia mama, y favorece la transmisión vertical de infecciones (Zobel *et al.*, 2015).

5. CONCLUSIÓN

En general, el grupo de antibióticos betalactámicos, particularmente la penicilina, es menos eficaz en comparación con otros grupos de antibióticos. Además hay que tener en cuenta que los estafilococos coagulasa positivos son más resistentes a los fármacos en comparación a los ECN.

Se considera a los macrólidos una buena opción de tratamiento para mastitis clínica y subclínica causada por estafilococos. Si se trata de estafilococos coagulasa positivos, la tilmicosina es una excelente opción en ovejas ya que posee excelente penetración en la glándula a concentraciones bajas, especialmente al ser administrado por vía subcutánea. En el caso de caprinos, se prefiere la tilosina, por sus excelentes resultados a bajas concentraciones y sobretodo, para evitar los efectos adversos de la tilmicosina en cabras. Por otro lado, si la infección es causada por bacterias Gram negativas, como *M. haemolytica* y *P. multocida*, se prefiere el uso de la tildipirosina por su facilidad para penetrar la membrana de estas bacterias.

El tratamiento sistémico es claramente ventajoso en la mastitis causada por estafilococos (como *S. aureus*). Sin embargo, al tratarse de ECN, comúnmente aislados en mastitis subclínicas, se prefiere el uso de antibioterapia intramamaria con los macrólidos mencionados anteriormente.

Así mismo, es recomendable subrayar que no se podrá lograr el control de mastitis mediante el uso exclusivo de antibióticos, sino que, habrá que enfocar todas las medidas preventivas para impedir su presentación.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdalhamed, A., Zeedan, G., Abou, Z. (2018). Isolation and identification of bacteria causing mastitis in small ruminants and their susceptibility to antibiotics, honey, essential oils, and plant extracts. *Veterinary World*, 11(3): 355-362.
- Albenzio, M., Taibi, L., Caroprese, M., De Rosa, G., Muscio, A., Sevi, A. (2003). Immune response, udder health and productive traits of machine milked and suckling ewes. *Small Ruminant Research*, 48: 189-200.
- Altan, F., Corum, O., Durna, D., Altan, S., Uney, K. (2019). Pharmacokinetics of marbofloxacin following intramuscular administration at different doses in sheep. *Small Ruminant Research*, 174: 88-91.
- Amer, S., Gálvez, F., Fukuda, Y., Tada, C., Jiménez, I., Valle, W., Nakai, Y. (2018). Prevalence and etiology of mastitis in dairy cattle in El Oro Province, Ecuador. *Journal of Veterinary Medicine*, 80(6): 861-868.
- Aqib, A., Nighat, S., Ahmed, R., Sana, S., Jamal, M., Fakhar, M., Khan, N., Sarwar, M., Hussain, A., Rahman, A., Rahman, S. (2018). Drug susceptibility profile of *Staphylococcus aureus* isolated from mastitic milk of goats and risk factors associated with goat mastitis in Pakistan. *Pakistan Journal of Zoology*, 51(1): 307-315.
- Attili, A., Preziuso, S., Ngu Ngwa, V., Cantalamessa, A., Moriconi, M., Cuteri, V. (2016). Clinical evaluation of the use of enrofloxacin against *Staphylococcus aureus* clinical mastitis in sheep. *Small Ruminant Research*, 136, 72-77.
- Aydin, I., Kav, K., Celik, H. (2009). Identification and antimicrobial susceptibility of subclinical mastitis pathogens isolated from hair goats milk. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8(6): 1086-1090.
- Barlow, J. (2011). Mastitis therapy and antimicrobial susceptibility: a multispecies review with a focus on antibiotic treatment of mastitis in dairy cattle. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 16(4): 383-407.

- Bergonier, D., Cremoux, R., Rupp, R., Lagriffoul, G., Berthelot, X. (2003). Mastitis of dairy small ruminants. *Veterinary Research*, 34: 689-716.
- Bogolin, I., Vasiu, C. (2008). Treatment of subclinical intramammary infections in small ruminants. *Veterinary Medicine*, 65(2): 298-303.
- Bramis, G., Gelasakis, A., Kiossis, E., Banos, G., Arsenos, G. (2018). Predisposing factors and control of bacterial mastitis in dairy ewes. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 67(4): 211-222.
- Cao, X., Dong, M., Shen, J., Wu, B., Wu, C., Du, X., Li, B. (2006). Tilmicosin and tylosin have antiinflammatory properties via modulation of COX-2 and Inos gene expression and production of cytokines in LPS-induced macrophages and monocytes. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 27(5): 431-438.
- Ceniti, C., Britti, D., Santoro, A., Musarella, R., Ciambrone, L., Casalnuovo, F., Costanzo, N. (2017). Phenotypic antimicrobial resistance profile of isolates causing clinical mastitis in dairy animals. *Italian Journal of Food Safety*, 6(2).
- Chaffer, M., Leitner, G., Zamir, S., Winkler, M., Glickman, A., Ziv, N., Saran, A. (2003). Efficacy of dry-off treatment in sheep. *Small Ruminant Research*, 47(1): 11-16.
- Contreras, A., Sierra, D., Sánchez, A., Corrales, J., Marco, J., Paape, M., Gonzalo, C. (2007). Mastitis in small ruminants. *Small Ruminant Research*, 68(1-2), 145-153.
- Contreras, G., Muñoz, D., Sears, P. (2013). Reducing the incidence of intramammary infection in heifers by using prepartum systemic tylosin therapy: initial results of a single herd pilot study. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 26(2): 119-126.
- Digraskar, S., Chaudhary, A., Saxena, M., Ravikanth, K., Maini, S. (2016). Clinical mastitis management in Osmanabadi goats with adjunct therapy. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(12): 786-793.
- Dik, B., Bahcivan, E., Faki, H., Uney, K. (2017). Tildipirosin may cause cardiotoxicity in sheep. *Biomedical Research*, 28(19): 8234-8239.

- Dognon, S., Antonie, N., Douny, C., Gustin, P., Moula, N., Scippo, M., Youssao, A. (2018). The use of antibiotics in cattle in North-East Benin: pharmaceutical inventory and risk practices of cattle breeders. *Tropical Animal Health and Production*.
- Durel, L., Gallina, G., Pellet, T. (2019). Assessment of ceftiofur residues in cow milk using commercial screening test kits. *Veterinary Record Open*, 6: 1-7.
- Economou, V., Gousia, P. (2015). Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infection and Drug Resistance*, 49.
- Entorf, M., Febler, A., Kadlec, K., Kaspar, H., Mankertz, J., Peters, T., Schwarz, S. (2014). Tylosin susceptibility of staphylococci from bovine mastitis. *Veterinary Microbiology*, 171(3-4): 368-373.
- Ergun, Y., Aslantas, O., Kirecci, E., Ozturk, F., Ceylan, A., Boyar, Y. (2012). Antimicrobial susceptibility, presence of resistance genes and biofilm formation in coagulase negative staphylococci isolated from subclinical sheep mastitis. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 18(3): 449-456.
- Ermilio, E., Smith, M. (2011). Treatment of emergency conditions in sheep and goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 27(1), 33-45.
- Erskine, R. (2003). Antibacterial therapy of clinical mastitis- part I. Drug selection. Part II Administration. *North American Veterinary Conference, Proceedings*, 13-16.
- Fajt, V., Pugh, D. (2012). Commonly used drugs in sheep and goats: suggested dosages. *Sheep and Goat Medicine*, 579-595.
- Fonteque, J., Kohayagawa, A., Mattoso, C., Lopes, S., Paes, P., Cassetari, M., Langoni, H. (2010). Electrophoretic profile and concentration of immunoglobulins G (IgG) in blood serum of Saanen goats with experimental mastitis induced by *Staphylococcus aureus* supplemented with vitamin E. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 30(1): 79-86.
- Fragkou, I., Boscós, C., Fthenakis, G. (2014). Diagnosis of clinical or subclinical mastitis in ewes. *Small Ruminant Research*, 118(1-3): 86-92.

- Fthenakis, G., Arsenos, G., Brozos, C., Fragkou, I., Giadinis, N., Giannenas, I., Mavrogianni, V., Papadopoulos, E., Valasi, I. (2012). Health management of ewes during pregnancy. *Animal Reproduction Science*, 130: 198-212.
- García, M., Gallego, A., Garcinuño, R., Fernández, P., Durand, J. (2012). Matrix solid-phase dispersion method for the determination of macrolide antibiotics in sheep's milk. *Food Chemistry*, 134(1): 553-558.
- Gelasakis, A., Mavrogianni, V., Petridis, I., Vasileiou, G., Fthenakis, G. (2015). Mastitis in sheep- the last 10 years and the future of research. *Elsevier*, 181(1-2): 136-146.
- Gitau, G., Bundi, R., Vanleeuwen, J., Mulei, C. (2014). Mastitogenic bacteria isolated from dairy cows in Kenya and their antimicrobial sensitivity. *Journal of the South African Veterinary Association*, 85(1): 01-08.
- Gutierrez, A., Martínez, E., Valencia, M., León, M., Salcido, N., Bideshi, D., Barboza, J. (2015). Potential use of *Bacillus thuringiensis* bacteriocins to control antibiotic-resistant bacteria associated with mastitis in dairy goats. *Folia Microbiologica*, 61(1): 11-19.
- Haenni, M., Lupo, A., Madec, J. (2018). Antimicrobial resistance in *Streptococcus spp.* *Microbiology Spectrum*, 6(2).
- Hafiz, M., Tanveer, A., Muhammad, R., Muhammad, S. (2017). Antimicrobial efficacy of combination of lincomycin and spiramycin as systemic dry cow therapy for controlling bovine mastitis. *Punjab University Journal of Zoology*, 32(2): 159-307.
- Haritova, A., Lashey, L., Pashov, D. (2003). Pharmacokinetics of enrofloxacin in lactating sheep. *Research in Veterinary Science*, 74, 241-245.
- Hossain, S., Reza, M., Hasan, M., Sorwar, M., Billah, M. (2016). Impact of clinical mastitis in dairy farming at Keshabpur upazilla in jessore in Bangladesh. *Bangladesh Journal of Veterinary Medicine*, 14(1): 59-64.
- Jiménez, A., Andrés, S., Sánchez, J. (2009). Effect of melatonin implants on somatic cell counts in dairy goats. *Small Ruminant Research*, 84(1-3): 116-120.

- Kiossis, E., Brozos, C., Petridou, E., Boscós, C. (2007). Program for the control of subclinical mastitis in dairy Chios breed ewes during lactation. *Small Ruminant Research*, 73: 194-199.
- Kusumanti, E., Sugiharto, S. (2017). Effect of dietary supplementation of binahong leaf meal, betel nut meal or their combination on serum albumin and globulin, fecal endoparasites and bacterial counts in milk of Saanen goats suffering from subclinical mastitis. *Agriculture and Natural Resources*, 51(5): 415-419.
- Koutsoumpas, A., Giadinis, N., Petridou, E., Konstantinou, E., Brozos, C., Lafi, S., Fthenakis, G., Karatzias, H. (2013). Consequences of reduced vitamin A administration on mammary health of dairy ewes. *Small Ruminant Research*, 110: 120-123.
- Lollai, S., Ziccheddu, M., Dupre, I., Piras, D. (2016). Characterization of resistance to tetracyclines and aminoglycosides of sheep mastitis pathogens: study of the effect of gene content on resistance. *Journal of Applied Microbiology*, 121(4): 941-951.
- Lopes, S., Paes, P., Kohayagawa, A., Lopes, R., Langoni, H., Bulla, C., Langrafe, L. (2003). Neutrophilic function activity in goats with mastitis experimentally induced by *Staphylococcus aureus* and supplemented with vitamin E (ACETATE dl- tocopherol). *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia*, 55(5): 515-521.
- Lorenzutti, A., Litterio, N., Himelfarb, M., Zarazaga, M., San Andres, M., De Lucas, J. (2017). Pharmacokinetics, milk penetration and PK/PD analysis by Monte Carlo simulation marbofloxacin, after intravenous and intramuscular administration to lactating goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(6): 629-640.
- Lozano, C., Gharsa, H., Slama, K., Zarazaga, M., Torres, C. (2016). *Staphylococcus aureus* in animals and food: methicillin resistance, prevalence and population structure. A review in the African continent. *Microorganisms*, 4(1): 12.
- Lucas, M., Errecalde, J., Mestorino, N. (2010). Pharmacokinetics of azithromycin in lactating dairy cows with subclinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33(2): 132-140.

- Magro, G., Rebolini, M., Beretta, D., Piccinini, R. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC22-MRSA-IV as an agent of dairy cow intramammary infections. *Veterinary Microbiology*.
- Marín, P., Escudero, E., Fernández, E., Cárceles, C. (2007). Pharmacokinetics and milk penetration of orbifloxacin after intravenous, subcutaneous, and intramuscular administration to lactating goats. *Journal of Dairy Science*, 90(9): 4219-4225.
- Mavrogianni, V., Alexopoulos, C., Fthenakis, G. (2004). Field evaluation of flunixin meglumine in the supportive treatment of caprine mastitis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(5): 373-375.
- Mavrogianni, V., Cripps, P., Tzora, A., Skoufos, I., Fthenakis, G. (2006). Effects of hand milking on the bacterial flora of mammary gland and teat duct of ewes. *Journal of Dairy Research*, 73(3): 353-356.
- Mavrogianni, V., Menzies, P., Fragkou, I., Fthenakis, G. (2011). Principles of mastitis treatment in sheep and goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 27(1): 115-120.
- Mazzilli, M., Zecconi, A. (2010). Assessment of epithelial cells immune and inflammatory response to *Staphylococcus aureus* when exposed to a macrolide. *Journal of Dairy Research*, 77(4): 404-410.
- Mendoza, J., Martínez, I., López, R., Gutiérrez, L., Sumano, H. (2016). Concentrations of tilmicosin in mammary gland secretions of dairy cows following subcutaneous administration of one or two doses of an experimental preparation of tilmicosin and its efficacy against intramammary infections caused by *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Veterinary Research*, 77(9): 922-930.
- Menzies, P. I., & Ramanoon, S. Z. (2001). Mastitis of Sheep and Goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 17(2), 333–358.

- Mitiku, Y., Gizaw, Y., Kassa, T. (2017). The prevalence of bovine mastitis and associated risk factors in cross breed lactating dairy cows in Sebeta, Central Ethiopia. *European Journal of Biological Sciences*, 9(3): 106-112.
- Mohammadsadegh, M. (2017). Impact of intramammary tilmicosin infusion as a dry cow therapy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(1): 22-27.
- Naccari, F., Martino, D., Giofre, F., Passantino, A., De Montis, P. (2003). Therapeutic efficacy of tilmicosin in ovine mammary infections. *Small Ruminant Research*, 47(1): 1-9.
- Obaidat, M., Bani, S., Roess, A. (2017). High prevalence and antimicrobial resistance of mecA *Staphylococcus aureus* in dairy cattle, sheep, and goat bulk tank milk in Jordan. *Tropical Animal Health and Production*, 50(2): 405-412.
- Omaleki, L., Barber, S., Allen, J., Browning, G. (2010). Mannheimia species associated with ovine mastitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(9): 3419-3422.
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos*. Recuperado el 8 de octubre del 2018 de <file:///C:/Users/Niki/Downloads/plan%20mundial%20de%20resistencia%20antibacterianos%20OMS.pdf>
- Overesch, G., Stephan, R., Perreten, V. (2013). Antimicrobial susceptibility of gram-positive udder pathogens from bovine mastitis milk in Switzerland. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 155(6): 339-350.
- Papich, M. (2014). Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling and the rational selection of dosage regimes for the prudent use of antimicrobial drugs. *Veterinary Microbiology*, 171: 480-486.
- Papich, M. (2016). *Tildipirosin*. Saunders Handbook of Veterinary Drugs, 786-788.
- Petersson, C., Mullarky, I., Jones, G. (2010). *Staphylococcus aureus* mastitis: cause, detection, and control. *Virginia Cooperative Extension*, 404-229.
- Petridis, I., Fthenakis, G. (2013). Administration of antibiotics to ewes at the beginning of the dry-period. *Journal of Dairy Research*, 81(1): 9-15.

- Pyorala, S. (2009). Treatment of mastitis during lactation. *Irish Veterinary Journal*, 62(4): 40-44.
- Pyorala, S., Taponen, S. (2009). Coagulase-negative staphylococci- emerging mastitis pathogens. *Veterinary Microbiology*, 134(1-2): 3-8.
- Pyorala, S., Baptiste, K., Catry, B., Van Duijkeren, E., Greko, C., Moreno, M., Torneke, K. (2014). Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: use and development of antimicrobial resistance. *The Veterinary Journal*, 200(2): 230-239.
- Quintanilla, P., Beltrán, M., Peris, B., Rodríguez, M., Molina, M. (2018). Antibiotic residues in milk and cheeses after the off-label use of macrolides in dairy goats. *Small Ruminant Research*, 167: 55-60.
- Rajalaszultz, P., Torres, A., Degraives, F., Gebreyes, W., Patchanee, P. (2009). Antimicrobial resistance and genotypic characterization of coagulase-negative staphylococci over the dry period. *Veterinary Microbiology*, 134 (1-2)55-64.
- Rose, M., Pridmore, A., Shaw, A., Wilhelm, C., Menge, M., Kilp, S., Nurnberger, M. (2015). A microbiological assay to estimate the antimicrobial activity of parenteral tildipirosin against foodborne pathogens and commensals in the colon of beef cattle and pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(3): 277-286.
- Salaberry, S., Saidenberg, A., Zuniga, E, Gonsales, F., Melville, P., Benites, N. (2016). Microbiological analysis and sensitivity profile of *Staphylococcus* spp. In subclinical mastitis of dairy goats. *Brazilian Journal of Veterinary and Animal Science*, 68(2): 336-344.
- Sánchez, J., Montes, P., Jiménez, A., Andrés, S. (2007). Prevention of clinical mastitis with barium selenate in dairy goats form a selenium- deficient area. *Journal of Dairy Science*, 90(5): 2350-2354.
- Santman, I., Luttikholt, S., Brom, R., Schaik, G., Gonggrijp, M., Hage, H., Vellema, P. (2014). Estimation of the use of antibiotics in the small ruminant industry in the Netherlands in 2011 and 2012. *Plos One*, 9(8): e105052.

- Scaccabarozzi, L., Leoni, L., Ballarini, A., Barberio, A., Locatelli, C., Casula, A., Moroni, P. (2015). *Pseudomonas aeruginosa* in dairy goats: genotypic and phenotypic comparison of intramammary and environmental isolates. *Plos One*, 10(11)
- Sciascia, Q., Van der Linden, D., Sales, F., Wards, N., Blair, H., Pacheco, D., McCoard, S. (2019). Parenteral administration of l-arginine to twin-bearing Romney ewes during late pregnancy is associated with reduced milk somatic cell count during early lactation. *Journal of Dairy Science*, 102: 1-11.
- Scott, L., Menzies, O. (2011). Antimicrobial resistance and small ruminant veterinary practice. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 27(1): 23-32.
- Serrano, J., Cárceles, C., Cárceles, M., Gabarda, M., Serrano, J., Fernández, E. (2017). Susceptibility and PK/PD relationships of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the milk of sheep and goats with clinical mastitis of five veterinary fluoroquinolones. *Veterinary Record*, 180(15): 376-376.
- Sharif, A., Muhammed, G. (2009). Mastitis control in dairy animals. *Pakistan Veterinary Journal*, 29(3): 145-148.
- Sidhu, P., Landoni, M., Aliabadi, F., Lees, P. (2010). PK-PD integration and modeling of marbofloxacin in sheep. *Research in Veterinary Science*, 88: 134-141.
- Sugawara, A., Maruyama, H., Shibusawa, S., Matsui, H., Hirose, T., Tsutsui, A., Sunazuka, T. (2017). 5-O-Mycaminosyltylonolide antibacterial derivatives: design, synthesis and bioactivity. *The Journal of Antibiotics*, 70(8): 878-887.
- Simjee, S., Amedeo, J., Barletta, A. (2011). Use of Tylan 200 for the treatment of mastitis caused by *Staphylococcus aureus* and/or *Streptococcus uberis*. *Udder Health and Communication*, 295-295.
- Tel, O., Aslants, O., Keskin, O., Yilmaz, E., Demir, C. (2012). Investigation of the antibiotic resistance and biofilm formation of *Staphylococcus aureus* strains isolated from gangrenous mastitis of ewes. *Acta Veterinaria Hungarica*, 60(2): 189-197.

- Viridis, S., Scarano, C., Cossu, F., Spanu, V., Spanu, C., De Santis, E. (2010). Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and *Coagulase negative staphylococci* isolated from goats with subclinical mastitis. *Veterinary Medicine International*, 1-6.
- Wang, X., Zhang, S., Zhu, L., Xie, S., Dong, Z., Wang, Y., Zhou, W. (2012). Enhancement of antibacterial activity of tilmicosin against *Staphylococcus aureus* by solid lipid nanoparticles in vitro and in vivo. *The Veterinary Journal*, 191(1): 115-120.
- Wang, Y., Ma, Y., Bi, S., Ma, X., Guan, R., Wang, S., Hu, S. (2019). Therapeutic effect of ginsenoside Rg1 on mastitis experimentally induced by lipopolysaccharide in lactating goats. *Journal of Dairy Science*, 102: 1-10.
- Yuan, Y., Peng, Q., Gurunathan, S. (2017). Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from mastitis-infected goats: an alternative approach for antimicrobial therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3): 569.
- Zhu, L., Cao, X., Xu, Q., Su, J., Li, X., Zhou, W. (2018). Evaluation of the antibacterial activity of tilmicosin- SNL against *Streptococcus agalactiae*: in vitro and in vivo studies. *International Journal of Nanomedicine*, 13: 4747-4755.
- Zobel, G., Weary, D., Leslie, K., Keyserlingk. (2015). Invited review: cessation of lactation: effects on animal welfare. *Journal of Dairy Science*, 98(12): 8263-8277.