

Resistencia y sensibilidad a los antibióticos en mastitis bovina¹

Cecil R. Peppel M.²

INTRODUCCION

A partir de 1925 se realizaron los primeros ensayos exitosos de tratamiento de mastitis mediante quimioterápicos. Ellos correspondieron al empleo de derivados acridínicos como "Prontosil", "Entozon", "Rivanol", etc. Estos colorantes fueron luego desplazados por las sulfonamidas, que a su vez pronto fueron sustituidas parcialmente por los antibióticos (10). Los antibióticos han llegado a ocupar tal lugar en la terapia moderna de las mastitis que no es imaginable combatir sin ellos las infecciones agudas y crónicas de la glándula mamaria bovina. Desde la utilización amplia de la penicilina en estas infecciones, las investigaciones han ampliado notablemente la gama de nuevos preparados, cada vez con un espectro antibacteriano más activo. La búsqueda de efectos cada vez más amplios y enérgicos condujo a la aplicación simultánea de dos o más quimioterápicos, con miras a aumentar los efectos de cada componente individual a través de una acción sinérgica. Actualmente la farmacia veterinaria ofrece numerosos preparados, simples o combinados; al postularse las ventajas de cada uno de ellos el énfasis se pone habitualmente en su capacidad para controlar o destruir una amplísima gama de gérmenes, a tal punto de ser muy pocos los cuadros patógenos que teóricamente escaparían a su acción.

Frente a este panorama optimista hay quienes estiman que el empleo indiscriminado de antibióticos de amplio espectro o de asociaciones de antibióticos, debe descartarse por principio, ya que "... hasta puede producirse un favorecimiento de la resistencia de la flora de la ubre o una sensibilización de la glándula" (7). En opinión del autor, si bien los antibióticos de espectro amplio y las asociaciones de antibióticos tienen un lugar destacado en la terapia de las mastitis, no se ha tenido una posición alerta para modificar y orientar adecuadamente los tratamientos fallidos. Ello pareciera reflejar un exceso de fe en algunos fármacos o bien un juicio demasiado benévolo para estimar las inflamaciones mamarías o el resultado de una terapia determi-

nada. El autor ha estimado de interés exponer en este trabajo las observaciones de tests *in vitro* de sensibilidad a los quimioterápicos más corrientemente usados. El efecto *in vivo* de los quimioterápicos probados en placa no ha sido considerado, ya que éste depende en gran medida de la característica anatómo-patológica de cada glándula. Aparte de la capacidad bacteriostática intrínseca de cada antibiótico, en su actividad *in vivo* influyen su capacidad de difusión, la existencia de sustancias inhibitoras y muy especialmente la calidad y cantidad del vehículo empleado (9). En las condiciones de terreno estos factores son responsables de muchos juicios que califican de "ineficaz" una droga determinada. Por otro lado, en muchos casos el vaciamiento reiterado y a fondo de la glándula, a veces ayudado por oxitócicos, es el verdadero agente del mejoramiento clínico, erróneamente atribuido al medicamento aplicado (10). Los tests de sensibilidad tienen, en general, un valor relativo y para juzgarlos adecuadamente es útil conocer las limitaciones prácticas mencionadas (7). Donde juegan su papel más útil es al señalar la resistencia de un cultivo a un determinado antibiótico, ya que evidentemente la ausencia de acción de estos últimos *in vitro* no tendrá mayor éxito *in vivo*. Este conocimiento permite descartar drogas ineficaces con el consiguiente ahorro de tiempo y dinero.

En la clínica de las mastitis bovinas el aislamiento e identificación de los agentes patógenos ocupa un lugar secundario si lo comparamos con la determinación de la sensibilidad de toda la flora presente al grupo de quimioterápicos disponible. En algunos tipos bien definidos de mastitis lo deseable es descartar, dentro del plazo más breve posible, las drogas probablemente menos útiles. Sin perjuicio de posteriores perfeccionamientos técnicos (importantes desde el punto de vista epidemiológico) que permiten el aislamiento e identificación de las cepas patógenas, una rápida determinación en el total de la muestra bacteriana enriquecida, de cuáles quimioterápicos serán posiblemente activos y cuáles con seguridad serán ineficaces, significa varias ventajas, tanto para el clínico como para el propietario del ganado. En primer lugar permite corregir terapias erróneas antes que el proceso anatómo patológico alcance etapas irreversibles;

¹ Recepción manuscrito: 18 de noviembre de 1968.

² Médico Veterinario, Cooperativa Lechera Bío-Bío Ltda., Los Angeles.

al orientar el tratamiento reduce el costo de la enfermedad acelerando el retorno a la producción normal y evitando el gasto en medicamentos inactivos. El instituir una quimioterapia adecuada reduce, por otro lado, el riesgo de producir desequilibrio en la flora por inhibir gérmenes banales con el consiguiente aumento de los patógenos, los que aparecen luego como resistentes a tal o cual antibiótico (5), (6), (8).

Un determinado germen puede desarrollar resistencia a un antibiótico al que antes fue susceptible, especialmente cuando las dosis iniciales del medicamento fueron demasiado bajas (10). Esta circunstancia, unida a la identificación, desde 1884, de aproximadamente 55 diferentes especies de bacterias y de unas 26 especies de microorganismos levaduriformes, como causantes de mastitis, explica la casi imposibilidad de establecer a priori, con certeza, la quimioterapia más adecuada sin recurrir a tests de sensibilidad (8).

Casi todos los informes nacionales sobre sensibilidad microbiana en mastitis corresponden a pruebas realizadas sobre cepas puras. En 1958, Abel y Pinochet (1) informaron de una elevada sensibilidad, entre 89 y 100 por ciento, de 100 cepas patógenas de *Staph. aureus* aisladas de casos clínicos de mastitis. En 1963, Godoy y Rivas (3) practicaron pruebas de sensibilidad en 23 cepas de *Staph. aureus* aisladas de mastitis; en este trabajo los porcentajes de sensibilidad citados fueron menores, alcanzando desde 30 por ciento para Neomicina hasta 52 por ciento para Penicilina y Tetraciclina. En 1964, Guerrero y Rivas (4) sometieron a test de sensibilidad 40 cepas de *Staph. aureus* aisladas de leche proveniente de ubres clínicamente sanas; la sensibilidad alcanzó desde 57,5 por ciento frente a Neomicina, hasta 82,5 por ciento para Penicilina y Tetraciclina. El Cloramfenicol, también probado, resultó activo en el 65 por ciento de las pruebas. Estas referencias, por corresponder a determinaciones de sensibilidad de una determinada especie microbiana, no nos permiten formarnos un cuadro de las posibilidades prácticas de control de las mastitis clínicas con toda la gama de antibióticos y otros quimioterápicos a los que es posible recurrir. Es con el objeto de contribuir a ir dando esta última imagen que se ha desarrollado este trabajo.

MATERIAL Y METODOS

Los tests de sensibilidad o antibiogramas fueron desarrollados sobre cultivos en placas, a 37°C, de 12 a 24 horas, de muestras de leche provenientes de vacas con mastitis clínicas o con diagnósticos de Whiteside o Negretti de valores +++ y ++++. Las mues-

tras de leche fueron todas enriquecidas por cultivo de 24 a 37°C, antes de ser sembradas. Como medio de cultivo se ha utilizado agar con lactosa, peptona y extracto de carne, según fórmula B.B.L. (2) para antibiogramas en placas. En cada placa se utilizaron seis diferentes "Sensi-Discos" de B.B.L. de la siguiente graduación:

P	Penicilina	10 unidades.
S	Estreptomicina	50 mcg.
N	Neomicina	30 mcg.
T	Terramicina	30 mcg.
Te	Tetraciclina	30 mcg.
A	Aureomicina	30 mcg.
C	Cloramfenicol	30 mcg.
SSS	Triple Sulfa	1 mg. (Sulfadiazina Sulfametazina y Sulfamerazina).
T-C	Tetraciclina	
	Cloramfenicol	30 mcg.

Las muestras de leche provinieron en algunos casos de la primera leche ordeñada y en otros de la leche intermedia o final. Las vacas muestreadas no habían recibido tratamientos antiinfecciosos por ninguna vía durante los seis días anteriores a la obtención de la muestra. La lectura de las siembras se realizó a las 12-24 horas. La siembra fue efectuada, extendiendo por toda la superficie de la placa la cantidad de sedimento de leche recogida con un asa acodada desde el frasco con la leche incubada; antes de destapar el frasco fue sometido a breves y enérgicos movimientos rotatorios de agitación. La colocación de los "Sensi-Discos" se practicó a continuación, no mediando intervalo superior a 15 minutos entre ambas operaciones. Para la valoración de la sensibilidad se utilizó como pautas las bases recomendadas por el Manual B. B. L. (2), según las cuales los resultados no tienen valor cuantitativo y, salvo para comparaciones, no interesa la medición del halo de inhibición alrededor de cada disco. La presencia de una zona definida de inhibición, mayor de 10 mm. de ancho, se califica como "Sensibilidad" de ese cultivo al antibiótico pertinente. Cuando ninguna zona de inhibición es visible el caso se califica como de "Resistencia". Halos de inhibición visibles, pero inferiores a 10 mm. de ancho, se califican como casos de "Sensibilidad Moderada". Para los efectos de calificar la acción *in vitro* de un antibiótico, en este trabajo las condiciones de "Sensibilidad" y "Sensibilidad Moderada" son sinónimos de actividad; los casos de "Resistencia" lo son por el contrario de inactividad. Aquellos casos en los cuales un tipo de colonias es inhibido mientras otro mantiene un crecimiento moderado alrededor del disco, son calificados, considerando siempre el cultivo en su totalidad, como "Resistencia" a ese antibiótico.

Las muestras cuyos resultados se analizaron fueron obtenidas entre noviembre de 1965 y julio de 1968 y en ellas se hicieron 2.329 pruebas de sensibilidad.

RESULTADOS

Observaciones Generales:

Los resultados obtenidos han sido expresados en el porcentaje con que se distribuyeron los casos de "Resistencia" ("R"), "Sensibilidad Moderada" ("SM") y "Sensibilidad" ("S") de cada agente con respecto al total de pruebas aplicadas con ese mismo fármaco. El porcentaje no expresa, por lo tanto, la distribución con relación al total de pruebas, sino, con respecto al número de tests aplicado con cada antibiótico en particular. El total de pruebas de sensibilidad realizadas fue de 2.329. Por razones de disponibilidad de material el

número de tests no ha sido el mismo para todas las drogas.

1) Penicilina.

Se hicieron 344 pruebas de este antibiótico. De ellas 174 indicaron Resistencia (50,5 por ciento), 84 indicaron Sensibilidad Moderada (24,4 por ciento) y 86 indicaron Sensibilidad (24,8 por ciento) (Figura 1).

2) Estreptomicina.

Sobre 264 pruebas, resultaron resistentes 92 (34,8 por ciento), moderadamente sensibles, 145 (54,9 por ciento) y sensibles 27 (10,2 por ciento) (Figura 2).

3) Neomicina.

Sobre 348 cultivos ensayados apareció Resistencia en 41 (11,7 por ciento), Sensibilidad Moderada en 242 (69,4 por ciento) y Sensibilidad en 65 (18,6 por ciento) (Figura 3).

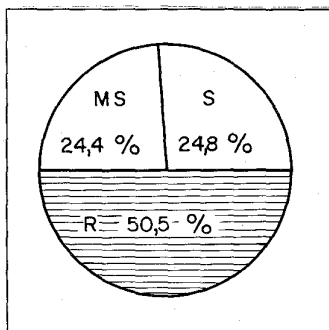


Figura 1- Distribución porcentual de sensibilidades "in vitro" a Penicilina. (Sobre 344 muestras de mastitis).

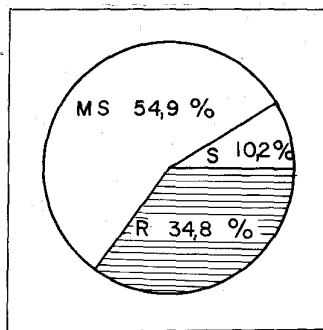


Figura 2- Distribución porcentual de sensibilidades "in vitro" a Estreptomicina. (Sobre 264 muestras de mastitis).

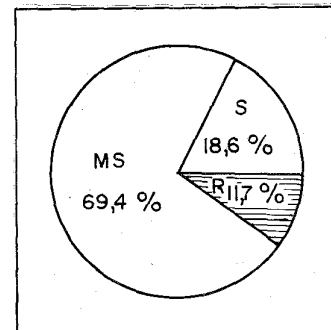


Figura 3- Distribución porcentual de sensibilidades "in vitro" a Neomicina. (Sobre 348 muestras de mastitis).

4) Terramicina (Oxitetraciclina).

Se utilizó en 260 ensayos, correspondiendo de ellos 116 a Resistencia (45,3 por ciento), 99 a Sensibilidad Moderada (38,0 por ciento), y 45 a Sensibilidad (17,3 por ciento) (Figura 4).

5) Tetraciclina.

Se usó en 371 tests, con los siguientes resultados: 60 casos de Resistencia (16,1 por ciento), 145 de Sensibilidad Moderada, (39,0 por ciento) y 166 de Sensibilidad (44,7 por ciento) (Figura 5).

6) Aureomicina (Clortetraciclina).

Se practicaron 186 controles de este antibiótico. Los cultivos probados mostraron Resistencia en 45 casos (24,1 por ciento). Sensibilidad Moderada en 141 casos (35,9 por

ciento) y Sensibilidad en 68 casos (36,5 por ciento) (Figura 6).

7) Cloramfenicol.

Sobre 392 tests con Cloramfenicol se han obtenido 94 casos de Resistencia (23,9 por ciento), 141 de Sensibilidad Moderada (56,0 por ciento) y 157 de Sensibilidad (39,9 por ciento) (Figura 7).

8) Además de los antibióticos señalados se realizaron ensayos de sensibilidad en menor número con discos de "Triple Sulfas" y de la Asociación Tetraciclina-Cloramfenicol. Con el primero de éstos (SSS) se hicieron 72 pruebas, de las cuales 50 (69,5 por ciento) fueron Resistentes, 20 resultaron moderadamente sensibles (27,7 por ciento) y sólo 2 fueror sensibles (2,7 por ciento) (Figura 8). Para Te

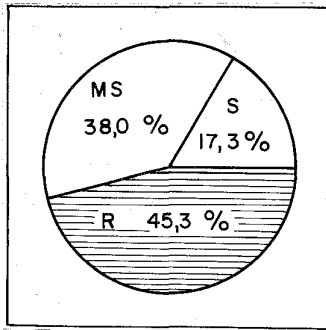


Figura 4— Distribución porcentual de sensibilidades "in vitro" a Terramicina. (Sobre 260 muestras de mastitis).

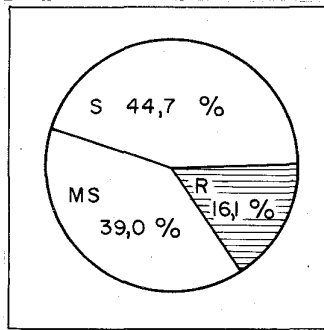


Figura 5— Distribución porcentual de sensibilidades "in vitro" a Tetraciclina. (Sobre 371 muestras de mastitis).

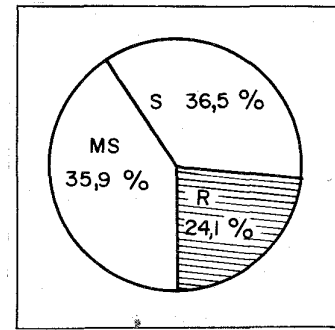


Figura 6— Distribución porcentual de sensibilidades "in vitro" a Aureomicina. (Sobre 186 muestras de mastitis).

traciclina - Cloramfenicol se practicaron 92 tests, resultando 3 (3,2 por ciento) con Resistencia, 17 (18,5 por ciento) con Sensibilidad Moderada y 72,5 (78,3 por ciento) con Sensibilidad (Figura 9).

DISCUSION

Por las observaciones expuestas puede confirmarse el hecho de no existir, al menos entre los quimioterápicos probados, ninguno al cual sean Sensibles todos los cultivos provenientes de mastitis; tampoco hubo, por otro lado, ningún antibiótico al cual todos los cultivos mostrasen siempre Resistencia. En general la actividad mostrada por las drogas probadas puede estimarse como baja. Es así como de ocho fármacos probados aisladamente sólo la mitad mostró menos de un 30 por ciento de casos de Resistencia microbiana. Esta fue la situación de Tetraciclina, Aureomicina, Neomicina y Cloramfenicol, en que la inactividad *in vitro* no pasó de la tercera parte de los ensayos. Los otros cuatro quimioterápicos probados (Penicilina, Estreptomina, Terra-

micina y Triple Sulfas) se mostraron inactivos *in vitro* en una frecuencia superior a las dos terceras partes de las pruebas. Generalizando y simplificando los términos, pareciera que puede concluirse que, al menos en estos casos de mastitis, el empleo de antibióticos del primer grupo da una chance entre tres de errar, mientras el empleo de fármacos del segundo grupo estaría dando dos chances entre tres de emplear medicamentos inactivos. En el caso de la asociación Tetraciclina-Cloramfenicol, el sinergismo entre ambos antibióticos se mostró como muy favorable *in vitro*, correspondiendo a esta combinación el mayor porcentaje relativo de inhibición de los cultivos de leche con mastitis (96,8 por ciento). El menor número de observaciones en el caso de esta asociación obliga, en todo caso, a esperar nuevos ensayos, ya que los actuales son obligadamente de un sector ambiental restringido. Podría entonces estimarse, abstracción hecha de la asociación T-C, que la elección casi obligatoriamente indiscriminada que debe hacerse de un antibiótico, implica, en el mejor de los casos, un 10 por ciento de posi-

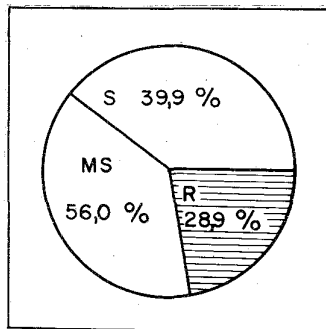


Figura 7— Distribución porcentual de sensibilidades "in vitro" a Cloramfenicol. (Sobre 392 muestras de mastitis).

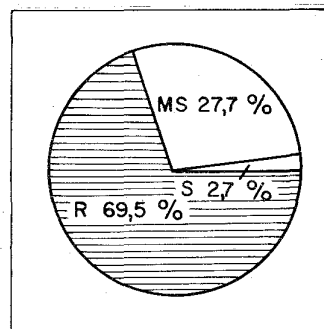


Figura 8— Distribución porcentual de sensibilidades "in vitro" a Sulfadiazina, Sulfametazina y Sulfamerazina "in vitro". (Sobre 72 muestras de mastitis).

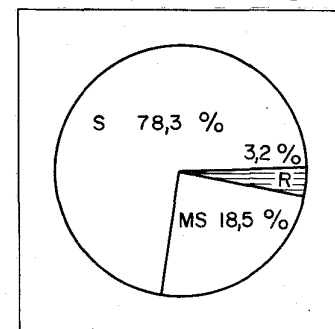


Figura 9— Distribución porcentual de sensibilidad "in vitro" a la asociación Cloramfenicol - Tetraciclina. (Sobre 92 muestras de mastitis).

bilidades de usar algún medicamento inactivo. En casos particulares, como los de la Penicilina y Terramicina, las posibilidades que se demostraron en estos ensayos de aplicar un fármaco que ya *in vivo* es ineficaz, son tan elevadas que alcanzan al 45 y 50 por ciento, respectivamente. El enjuiciamiento de estos antibióticos a través de este tipo de pruebas no posee, es claro, un gran valor bacteriológico, ya que se ha actuado frente a cultivos totales enriquecidos y no frente a gérmenes aislados. Estimamos que su mayor validez es la de servir de orientación para el clínico, por reflejar el peligro de usar agentes carentes de mayor poder bacteriológico. Se dijo más arriba que la eficiencia *in vitro* bajo ningún aspecto garantiza un similar comportamiento *in vivo*, pero, a igualdad de condiciones anatómo patológicas, parece más lógico aplicar un medicamento que al menos en placa ha sido activo, en lugar de uno que no lo fue en el laboratorio.

Mención especial puede merecer el espectro antimicrobiano de la Neomicina, antibiótico que, pese a mostrar la frecuencia más baja de Resistencia, exhibe un porcentaje más bien bajo de Sensibilidad y alto de Sensibilidad Moderada.

Esta circunstancia podría estar reflejando una escasa capacidad de difusión del antibiótico en el medio de cultivo o una dosificación insuficiente del mismo en el "Sensi-Disco". Algo similar, aunque en menor escala, ocurre para la Estreptomina.

Resistencia a todos los antibióticos probados.

El número total de antibiogramas analizados fue de 338. De ellos 13 (3,6 por ciento) mostraron desarrollo microbiano resistente a los seis antibióticos probados. Otros 13 ensayos mostraron Sensibilidad sólo a uno de los seis fármacos. De éstos los más frecuentes fueron Neomicina y Tetraciclina.

Comparación entre Tetraciclina y Cloramfenicol aislados y su asociación.

De las 92 pruebas llevadas a cabo con Tetraciclina-Cloramfenicol (T-C), se analizaron separadamente aquellas (75) en que simultáneamente el cultivo se probó a Cloramfenicol y Tetraciclina por separado. En el 72,6 por ciento de los casos la actividad de Cloramfenicol o Tetraciclina, o ambas por separado, fue inferior a la actividad mostrada, en la misma muestra, por la asociación T-C. En 4,6 por ciento de los tests la actividad de uno de estos dos antibióticos aislado fue superior a la de la asociación T-C. En el resto de los casos, comparados no hubo diferencia (22,8 por ciento). Como detalle particular puede señalarse que en dos casos Tetraciclina y Cloramfenicol

col por separado fueron totalmente inactivos, en tanto que la combinación sinérgica T-C mostró "Sensibilidad".

Comparación simultánea entre tres Tetraciclinas.

Los antibióticos de este grupo son en general considerados de "espectro amplio" y de una actividad bacteriostática bastante parecida. Su costo relativamente elevado tiende a estimular su empleo en dosis más bien reducidas, lo que puede hacer pensar en la posibilidad de resistencia a dichas drogas. Por ello se consideró de interés hacer una comparación de las tres Tetraciclinas empleadas en estas pruebas, frente a un mismo cultivo. Para esta comparación se aprovecharon 104 tests de sensibilidad. En el 28 por ciento de ellos (30), las tres Tetraciclinas probadas ("Aureomicina", "Terramicina" y "Tetraciclina") mostraron igual eficacia. En 31 casos (28 por ciento) hubo diferencia en la actividad comparada a favor de "Aureomicina" y en 31 casos (28 por ciento) las hubo para Tetraciclina. En 3 ocasiones (2,8 por ciento) las diferencias indicaron más actividad por parte de "Terramicina". En 9 de los 104 antibiogramas comparados (8,6 por ciento) no hubo "Sensibilidad" del cultivo frente a ninguna Tetraciclina, en tanto que sí la hubo frente a alguno de los otros antibióticos probados (éstos fueron respectivamente: C-PN-PN-N-N-C-N-SCN-SCN). En estas observaciones se repitió lo mostrado en las comparaciones individuales, en el sentido de encontrarse numerosos casos de "Resistencia" o menor sensibilidad a Terramicina cuando simultáneamente las otras Tetraciclinas actuaron satisfactoriamente.

CONCLUSIONES

Los niveles de actividades *in vitro* de los quimioterápicos más corrientemente usados en mastitis bovina fluctúan desde cerca de un 90 por ciento para la Neomicina hasta alrededor de 50 por ciento para la Penicilina y las combinaciones de Sulfas.

La resistencia a estos fármacos permite establecer niveles de inactividad *in vitro* en más del 30 por ciento de los casos para la Penicilina, Estreptomina, Terramicina y Sulfas, frente a márgenes de inactividad, de alrededor del 10 por ciento de los casos para la Tetraciclina, Aureomicina, Neomicina y Cloramfenicol.

En los brotes colectivos de mastitis la tendencia mostrada por los antibiogramas se inclina hacia la diversidad en la sensibilidad exhibida por las cepas atacantes.

Aun cuando los porcentajes de sensibilidad parecen favorecer a determinados antibióticos, nada permite prever con seguridad si la flora patógena se mostrará sensible o resistente a tal o cual quimioterápico. Esto es válido incluso ante pruebas sucesivas aplicadas a un mismo predio y hasta a las mismas vacas.

Desde el punto de vista clínico la calificación de la sensibilidad antibiótica de cepas patógenas aisladas tiene poco valor, ya que la mitad, aproximadamente, de las mastitis son inespecíficas. En aquellas mastitis específicas,

por otra parte, en cualquier momento puede modificarse la sensibilidad de la cepa actuante.

El principal valor pronóstico de los tests de sensibilidad en mastitis bovinas radica en la posibilidad de descartar fármacos a los cuales uno o más de los gérmenes atacantes es resistente. La recomendación de una droga por la sensibilidad observada *in vitro* no puede asegurarse y debe siempre considerarse como aleatoria, debido a una eventual morfología mamaria adversa.

RESUMEN

Se hace un análisis de los resultados obtenidos en 2.329 tests de sensibilidad a antibióticos y Sulfonamidas en muestras de leche provenientes de vacas con inflamaciones mamarias de variada intensidad. Las pruebas de sensibilidad fueron realizadas mediante antibiogramas en placa, con preincubación de la muestra y lectura a las 24 horas a 37°C. Se probaron siete antibióticos y tres sulfonamidos, no realizándose aislamiento de las cepas patógenas ya que la orientación principal de las pruebas estuvo dirigida a la terapia de los cuadros clínicos. Los resultados fueron expresados en tres categorías: "Resistencia", "Sensibilidad Moderada" y "Sensibilidad". La diferenciación entre ambos niveles de sensibilidad está basada en el diámetro del halo sin crecimiento microbiano alrededor del disco. Expresados en porcentajes del total de controles para cada droga, se registraron las siguientes cifras de "Resistencia": Penicilina 50,5 por ciento; Estreptomina 34,8 por ciento; Neomicina, 11,7 por ciento; Terramicina 45,3 por ciento; Tetraciclina 16,1 por ciento; Aureomicina, 24,1 por ciento; Cloramfenicol 23,9 por ciento; Triple Sulfas 69,5 por ciento y Tetraciclina-Cloramfenicol (asociados) 3,2 por ciento. En el total de controles hubo 3,6 por ciento de casos de resistencia a todos los fármacos probados. Se hacen además comparaciones en particular para las diferentes Tetraciclinas probadas (3) y para una asociación entre dos antibióticos y ambos por separado. Se destaca la constante variabilidad exhibida por la sensibilidad de los gérmenes productores de mastitis, tanto entre vacas de una misma lechería controladas en un mismo momento, como entre un mismo lote de vacas en muestreos sucesivos.

SUMMARY

Antibiotic and sulphamides sensitivity tests performed on milk samples obtained from cows showing variable grades of udder inflammation are analyzed. Tests were conducted by means of plate antibiograms of pre-incubated samples, with readings after 24 hrs. cultures at 37°C. Drugs tested were seven antibiotic and three sulfonamides, without previous isolation of pathogen strains, since the main objective of this routine controls was aimed to the correct therapy of clinical mastitis. The results of tests were expressed in three categories; "Resistance", "Moderate Sensibility" and "Sensibility". Different diameters of the halo of non-growth around the disc was the base to distinguish between both levels of sensibility. The following resistance levels were recorded, expressed in percent of the total of controls for each drug: Penicillin 50,5 per cent; Streptomycin 34,8 per cent; Neomycin 11,7 per cent; Terramycin 45,3 per cent; Tetracycline 16,1 per cent; Aureomycin 24,1 per cent; Chloramphenicol 23,9 per cent; Triple Sulphas 69,5 per cent; Tetracycline-Chloramphenicol (associated) 3,2 per cent. The total of controls registered 3,6 per cent of cases of resistance to all drugs tested. Particular comparisons are made between the three Tetracyclines tested and between the association of two antibiotics and each drug separately. Emphasis is pressed on the permanent variability of the sensibility showed by mastitis causing strains, these being exhibited between cows of the same farm at a given control and between the same group of cows in successive tests.

LITERATURA CITADA

1. ABEL, K. R. y PINOCHET, V. L. Sensibilidad a los antibióticos *in vitro* de cepas de *Staph. aureus* causantes de mastitis bovina. Rev. Soc. Méd. Vet. (Chile) 8 (4): 4-5. 1958.
2. BALTIMORE BIOLOGICAL LABORATORIES INC. MANUAL B. B. L. 1ª Ed. en español. México D F., Baltimore Biological Laboratories Inc., 1959. 120 p.
3. GODOY, B. P. y RIVAS, MARTA. Frecuencia de especies microbianas patógenas en leche de vacas con mastitis. Rev. Soc. Méd. Vet. (Chile) 8 (3-4): 11-13. 1963.
4. GUERRERO, A. y RIVAS, MARTA. Frecuencia de especies microbianas patógenas en leche de vacas sanas. Zootría (Chile) 5 (1-4): 85-95. 1964.
5. HAGAN y BRUNER. Enfermedades infecciosas de los animales domésticos. Prensa Médica Mexicana. 2ª Ed. México. 1961. 904 p.
6. MERCK and Co. Inc. Veterinary Manual. Rahway, N. J., Merck and Co. U.S.A. 1955. 1385 p.
7. OBIGER, K. Zur therapie der infektiösen mastitis und sanierung der milchviehbestände von den chronischen eutererkrankungen. Tierärztliche Umschau. (Alemania Occ.) 19: 117-124. 1964.
8. RENCK, W. Ethiology, pathogenesis and morphology of bovine mastitis. Vet. Med. Rev. (Alemania Occ.) 67 (1): 3-21. 1967.
9. SCHALM, O. W. and ZIV-SILBERMAN, G. The incidence of mastitis. Veterinary Record (G. Bretaña). 82: 184-187. 1968.
10. SCHIPPER, I. A. Quimioterapia de la mastitis. Not. Méd. Vet. (Alemania Occ.). 2-3: 170-185. 1967.