

# UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS

DETERMINACIÓN DEL EFECTO BACTERICIDA DE DIEZ ANTIBIÓTICOS  
APLICADOS EN ENFERMEDADES DE VACAS LECHERAS



TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

CON ESPECIALIDAD EN:

BIOTECNOLOGÍA

PRESENTA:

FERNANDA PATRICIA ALVARADO PÉREZ

Hermosillo, Sonora

septiembre 2019

# Repositorio Institucional UNISON



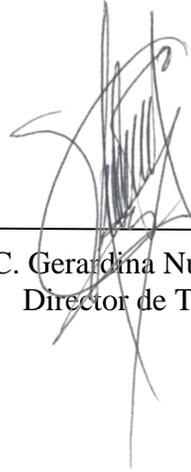
**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## APROBACIÓN DE TESIS

Los miembros del Comité de Tesis designado para revisar la Tesis de Fernanda Patricia Alvarado Pérez la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito para obtener el Título de Licenciado en Biología con Opción en Biotecnología.



---

M. C. Gerardina Nubes Ortiz  
Director de Tesis



---

Q.B. Ana María Pérez Villalba  
Sinodal Secretario



---

M. C. Nohelia Guadalupe Pacheco Hoyos  
Sinodal



---

M.V.Z. Carina García Bautista  
Suplente

## **DEDICATORIA**

A mis padres Pablo Alvarado Ledesma y Guadalupe Pérez Arce, por ser mi pilar y apoyo en mi formación académica. Muchos de mis logros han sido por ustedes en los que se incluye este.

A mis hermanos Paulina, Pablo y Nathalie por brindarme su apoyo y tiempo aun cuando tengamos nuestras discusiones y malos ratos.

A mis familiares, quienes me acompañaron en esta travesía y ser parte de mi vida.

Agradezco a mis profesores en la Licenciatura en Biología, quienes con su arduo trabajo y dedicación me ayudaron a llegar al punto en el que me encuentro. No ha sido sencillo, pero gracias por transmitirse sus conocimientos y experiencias a lo largo de este viaje que me permite finalizar con éxito mi tesis y obtener mi titulación.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Sonora en especial al Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (DICTUS) y a la Academia de Desarrollo Sustentable y Planeación Estratégica por brindarme la oportunidad de realizar mi tesis de licenciatura y formarme como profesionista. Gracias por las facilidades prestadas, las nuevas experiencias y el aprendizaje del que me acordaré siempre.

A mi directora de tesis M.C. Gerardina Nubes Ortiz por haberme brindado la oportunidad de realizar este proyecto, su disposición en la enseñanza de la microbiología y sus técnicas, su paciencia, apoyo, motivación a seguir y por creer en mí.

A la M.C. Nohelia Guadalupe García Pacheco Hoyos por su apoyo académico, sus explicaciones en el análisis estadístico, su paciencia y comentarios que me permitieron mejorar en mi formación universitaria.

A Q.B.C. Ana María Pérez Villalba por apoyo, ánimos, orientación y aportaciones para el desarrollo y mejoramiento de este proyecto.

A M.V.Z. Carina García Bautista por su apoyo y colaboración en mi formación profesional.

Al Laboratorio Acreditado del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. (CIAD, AC) y al Hospital General del Estado de Sonora "Ernesto Ramos Bours" por las cepas bacterianas utilizadas en el proyecto.

A Homero Alonso Durazo Vidal por apoyarme en todo, ser mi compañero, amigo y pareja por subirme los ánimos, tu ayuda cuando la he necesitado y motivarme a terminar con éxito este trabajo.

A Abish Deseret Enríquez Loustaunau por ser una gran amiga a lo largo de este camino. Que la amistad perdure por mucho tiempo.

A mis compañeros de universidad por su amistad y su compañía en este viaje.

## CONTENIDO

<b>FORMATO DE APROBACIÓN</b>	i
<b>DEDICATORIA</b>	ii
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	iii
<b>CONTENIDO</b>	iv
<b>LISTA DE TABLAS</b>	viii
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	x
<b>RESUMEN</b>	xi
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	12
<b>II. ANTECEDENTES</b>	13
II.1. Uso de antibióticos	13
II.2. Antibióticos	15
II.2.1. Clasificación de antibióticos	15
II.2.2. Mecanismos de acción antibiótica sobre los microorganismos	19
II.2.3. Antibiograma	21
II.3. Ganadería en Sonora	22
II.3.1. Características que definen la problemática en ganado lechero	25
II.3.2. Susceptibilidad de la ordeña	25

II.3.3. Microorganismos susceptibles por la ordeña	26
II.4. Resistencia bacteriana a los antibióticos	27
II.4.1. Tipos de resistencia	28
II.4.2. Mecanismos de resistencia generales	28
II.4.2.1. Mecanismos de resistencia en bacterias Gram negativas y Gram positivas	29
II.5. Actividad lechera en Sonora	30
II.5.1. Instituciones y/o ranchos lecheros	31
II.5.2. Principales enfermedades de los hatos lecheros de Sonora	35
II.5.3. Antibióticos utilizados en el ganado lechero	38
<b>III. JUSTIFICACIÓN</b>	43
<b>IV. HIPÓTESIS</b>	44
<b>V.OBJETIVOS</b>	45
V.1. Objetivo General	45
V.2. Objetivos Específicos	45
<b>VI. METODOLOGÍA</b>	46
VI.1. Diversidad De Antibióticos Utilizados en un Rancho Ganadero	46
VI.2. Organismos Bacterianos más Frecuentes en un Rancho Ganadero	47
VI.3. Adquisición de Cepas Bacterianas	49

VI.4. Selección de Medio de Cultivo	50
VI.5. Pruebas Analíticas	51
VI.6. Evaluación de la Actividad Antimicrobiana	52
VI.7. Análisis Estadístico	53
<b>VII. RESULTADOS</b>	<b>54</b>
VII.1. Selección de bacterias de estudio	54
VII.2. Verificación del Crecimiento Bacteriano en el Medio Seleccionado	54
VII.3. Efecto Bactericida de las Cepas a Probar	54
VII.3.1. Resultados de antibiogramas para <i>Staphylococcus aureus</i>	55
VII.3.2. Resultados de antibiogramas para <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	60
VII.3.3. Resultados de antibiogramas para <i>Salmonella choleraesuis</i>	65
VII.4. Evaluación de la Actividad Antimicrobiana	70
VII.5. Análisis Estadístico	71
<b>VIII. DISCUSIÓN</b>	<b>73</b>
VIII.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	73
VIII.2. <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 y <i>Salmonella choleraesuis</i>	75
<b>IX. CONCLUSIONES</b>	<b>80</b>
<b>X. RECOMENDACIONES</b>	<b>81</b>

<b>XI. LITERATURA CITADA</b>	83
<b>XII. APÉNDICE</b>	100
XII.1. Control de calidad para la sensibilidad antimicrobiana	100
XII.2. Referencias sobre pruebas de sensibilidad	101
XII.3. Valores de la prueba de normalidad	102

## LISTA DE TABLAS

Tabla I	Antibióticos, clasificación, efecto de acción y su estructura química	17
Tabla II	Mecanismos de acción de los antibióticos más utilizados	19
Tabla III	Enfermedades más frecuentes y su agente causal	24
Tabla IV	Principales mecanismos de resistencia	29
Tabla V	Características distintivas de razas de vacas en Sonora	33
Tabla VI	Enfermedades generales en Sonora, su origen y el agente causal	37
Tabla VII	Antibióticos más utilizados en un rancho ganadero, efecto sobre la especie bacteriana y acción biológica producida	39
Tabla VIII	Antibióticos de uso veterinario utilizados en el estudio	46
Tabla IX	Pruebas bioquímicas utilizadas para verificar la autenticidad del microorganismo	50
Tabla X	Clasificación la acción bactericida en cuanto a la sensibilidad y al diámetro de inhibición por Celikel N. y Kavas G., (2008)	52
Tabla XI	Medidas de los halos de inhibición en <i>Staphylococcus aureus</i> (medidas en milímetros, mm)	57
Tabla XII	Medidas de los halos de inhibición de la cepa <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 (medidas en milímetros, mm)	62
Tabla XIII	Medidas de los halos de inhibición de la cepa <i>Salmonella choleraesuis</i> (medidas en milímetros, mm)	67
Tabla XIV	Registro de halos de inhibición obtenidos contra <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 y <i>Salmonella choleraesuis</i>	70

Tabla XV	Valores de p obtenidos con la prueba T o Kolmogórov-Smirnov	72
Tabla XVI	Comportamiento y resultados de los controles de calidad	101
Tabla XVII	Valores de p obtenidos de la prueba de Shapiro-Wilk	102

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Razas de ganado disponible en Sonora y su distribución	32
Figura 2	Antibióticos proporcionados por el rancho ganadero	47
Figura 3	Cepas seleccionadas para el estudio	49
Figura 4	Medios de cultivo para la sensibilidad microbiana	51
Figura 5	Registro de halos de inhibición para <i>Staphylococcus aureus</i> ante los antibiogramas probados	55
Figura 6	Comportamiento analítico de <i>Staphylococcus aureus</i> como respuesta a los antibióticos probados	58
Figura 7	Estabilidad de los halos de inhibición en cada prueba de sensibilidad en <i>Staphylococcus aureus</i>	59
Figura 8	Registro de halos de inhibición para <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 ante los antibiogramas probados	60
Figura 9	Comportamiento analítico de <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 como respuesta a los antibióticos probados	63
Figura 10	Estabilidad de los halos de inhibición en cada prueba de sensibilidad en <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	64
Figura 11	Registro de halos de inhibición <i>Salmonella choleraesuis</i> ante los antibiogramas probados	65
Figura 12	Comportamiento analítico de <i>Salmonella choleraesuis</i> como respuesta a los antibióticos probados	68
Figura 13	Estabilidad de los halos de inhibición en cada prueba de sensibilidad en <i>Salmonella choleraesuis</i>	69

## RESUMEN

Los antibióticos son un elemento clave para combatir las enfermedades infecciosas y desde su aparición han permitido disminuir la morbimortalidad asociada a estas patologías de forma muy significativa. El objetivo de este estudio fue determinar el efecto bactericida de diez antibióticos utilizados en hatos lecheros sobre tres cepas bacterianas: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella choleraesuis* y *Staphylococcus aureus*, principales microorganismos reportados en un rancho ganadero. Los antibióticos utilizados en ese estudio pertenecen a ocho familias: macrólidos, quinolonas,  $\beta$ -lactámicos (cefalosporinas y penicilinas), tetraciclinas, sulfonamidas, trimetoprim, aminoglucósidos y bacitracina. La sensibilidad antimicrobiana de los antibióticos sobre las bacterias gram negativas (*Salmonella choleraesuis* y *Escherichia coli* ATCC 25922) y gram positivas (*Staphylococcus aureus*) fue determinada por el método de difusión en pozos (modificado). Al determinar la sensibilidad bacteriana se encontró que la familia de las enterobacterias es extremadamente sensible a la mayoría de los antibióticos, excepto rilexine. La cepa *S. aureus* resultó ser extremadamente sensible con excepción de rilexine y oxitetraciclinas. La acción bactericida más alta con base a los halos de inhibición obtenidos se presentó en el antibiótico enrofloxacin para *S. choleraesuis* y *E. coli* ATCC 25922. El antibiótico rilexine resultó ser el de menor poder bactericida para las tres cepas estudiadas. La familia de los antibióticos con mayor sensibilidad son quinolonas y la combinación de sulfonamidas con trimetoprim. Se presentó resistencia bacteriana en la familia de las tetraciclinas para *S. aureus* y en la familia sulfonamidas-trimetoprim para *E. coli* ATCC 25922. El microorganismo con mayor sensibilidad antibiótica fue *S. choleraesuis*. Se encontró que una misma familia de antibióticos no presenta un efecto bactericida para todos sus integrantes.

## I. INTRODUCCIÓN

El sector pecuario en Sonora juega un papel importante en la economía estatal y nacional por su respuesta a grandes desafíos, nueva tecnología de producción y organización. La actividad pecuaria es de gran importancia socioeconómica y forma parte de la industria agroalimentaria, aportando alimento, materia prima, empleo e ingresos al medio rural (Ayala F., et al, 2013). Sonora destaca a nivel nacional e internacional por el status sanitario en la ganadería con el fin de combatir plagas y enfermedades que acometen a los animales, plantas y los productos derivados (SAGARHPA, 2016).

Se han detectado microorganismos patógenos causantes de enfermedades en las vacas lecheras, tales como actinobacilosis, brucelosis, mastitis, listeriosis, entre otros. Lo anterior se relaciona con las malas prácticas agrícolas derivada de la mala capacitación y técnicas de manejo para el cuidado de los animales, así como las malas prácticas de ordeño; todos estos factores propician la presencia de enfermedades en el hato lechero. Con el fin de aminorar la presencia de microorganismos y sus efectos, se implementan en la ganadería el uso de antibióticos con el fin de contrarrestar los signos clínicos y/o la muerte.

Se definen como antibióticos a cualquier sustancia química producidos por microorganismos, para eliminar o inhibir el crecimiento de microorganismos infecciosos (Leza J., et al, 2008). Al hacer uso de estas sustancias es importante determinar la resistencia definida como la aparición de cepas opuestas al efecto bacteriostático y bactericida de los antibióticos (Oromí-Durich J., 2000). Por lo tanto, se pone en riesgo al sector ganadero, por defunciones y transmisión de enfermedades entre vacas y trabajadores. Como punto importante, se sabe que la leche forma parte de la canasta básica, entonces de no implementarse medidas de sanidad pertinentes, dicho alimento pondría en riesgo la salud del consumidor. Para este estudio se probaron diez antibióticos utilizados en un rancho ganadero de la localidad, con el fin de determinar el efecto bactericida sobre tres cepas bacterianas con efecto en la ganadería sonoreense.

## **II. ANTECEDENTES**

### **II.1. Uso de antibióticos**

El objetivo de la terapia antibiótica es obtener los mejores resultados en el paciente (animal) al usar los antibióticos adecuados con menos efectos adversos y menos costos. La duración del tratamiento permite curar o prevenir una enfermedad y su uso contribuye a la reducción y/o muerte de los microorganismos causantes del efecto. El uso racional de antibióticos debe contemplar lo siguiente: usar antibióticos sólo cuando es necesario; usar el/los antibióticos apropiados de acuerdo al agente afectivo; usar la dosis, vía y el tiempo adecuado; utilizar el agente de espectro más específico y el producto menos tóxico (efectos adversos e interacciones) además solicitar el antibiótico menos inductor de resistencias y el producto menos costoso (Vera-Carrasco O., 2012).

Los antibióticos (agentes antimicrobianos) son utilizados con tres fines: con fines profilácticos, siendo usados en aquellos casos para prevenir una infección al realizar una actividad ganadera. Con fines terapéuticos, como tratamiento a una infección diagnosticada, con la identificación del germen causal, “normalmente se comienzan tratamientos en casos de sospecha de una infección sin realizar cultivos previos para la valorización de la eficacia de los antibióticos administrados” (Cancho-Grande B.; et al, 2000). Con fines estimulantes de crecimiento, usados en concentraciones subterapéuticas para el mejoramiento de conversión alimenticia o promotores de crecimiento. No obstante, esta práctica de estimulación está prohibida en algunos países por dejar residuos y por la aparición de resistencia bacteriana y daño al ecosistema (Londoño-Arango J., et al, 2003).

El uso inadecuado de antibióticos puede provocar su llegada al medio ambiente, el efecto que provoca es variable desde la eliminación de microorganismos en los diversos sustratos, la eliminación de flora nativa, flora indispensable para algunas plantas, hasta originar el desarrollo y la resistencia de otros microorganismos. Los antibióticos administrados con fines terapéuticos, se emplean en un corto periodo de tiempo (1-7 días) y en dosis altas. Si son empleados como promotores de crecimiento, se administran en dosis bajas y periodos largos de vida de los

animales. Los antibióticos terapéuticos deben cumplir ciertas especificaciones como: ser muy eficaz, permitir la inmunidad, alcanzar altas concentraciones en los tejidos infectados y con el uso adecuado, la no presencia de residuos en productos derivados (Lamana J., 2016; Londoño-Arango J., et al, 2003).

Los antibióticos deben emplearse de acuerdo a las recomendaciones de la ficha técnica y prospecto (precauciones y dosificación y administración adecuadas). Esto con la finalidad de garantizar la seguridad de los animales, del usuario y el éxito del tratamiento (Badiola J., 2017). Por otro lado, la resistencia antimicrobiana se ha convertido en un problema en la ganadería a partir de las prácticas agropecuarias con el uso de antibióticos de amplio espectro para contrarrestar la infección bacteriana (Alulema M., et al, 2014).

La prescripción de antibióticos, dispensación y autoatención, la calidad y seguridad de los antibióticos son problemas detectados sobre el uso de antibióticos en México. La prescripción inadecuada está vinculada con la deficiencia en la educación médica, falta de información independiente sobre los medicamentos, influencia por la industria farmacéutica y el predominio de normas erróneas de tratamiento. Asimismo, la falta de seguimiento al tratamiento resulta en otro problema de gran relevancia. La autoatención y automedicación son formas fáciles de atender cualquier problema de salud donde no se requiere receta médica y sin información acerca del tipo de antibiótico, dosis y duración del tratamiento. La comercialización de productos de baja calidad, falsificados o en combinaciones ilógicas (antibióticos con antidiarreicos, por ejemplo) está relacionado con la calidad y la seguridad del medicamento. Lo anterior perjudica la eficacia del tratamiento e incrementa el riesgo a reacciones adversas y al desarrollo de resistencia bacteriana. Sin embargo, en México no se cuenta con la información científica publicada acerca de la calidad, bioequivalencia, seguridad de todos los antibióticos comercializados. El uso inadecuado de antibióticos conlleva altos gastos, resistencia bacteriana y daños en la salud (reacciones adversas y falla terapéutica) (Corbett K., et al, 2008). En vacas lecheras da como resultado la contaminación de la leche, lo que lo hará no apta para el consumo humano al no retenerla por un tiempo suficiente para permitir que los residuos del antibiótico disminuyan hasta un nivel inocuo (Carmona G. y Vindas S., 2013).

## **II.2. Antibióticos**

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos (bacterias y hongos), con una actividad antimicrobiana, que puede inhibir el crecimiento o destruir a otros microorganismos (Patiño D., 2003). Por ello, las sustancias que se obtienen y se purifican a partir de otros microorganismos son denominados antibióticos mientras que otros son sintetizados por medios químicos. Al conjunto de las sustancias naturales y sintéticas se les llama agentes antimicrobianos, o simplemente antimicrobianos y de acuerdo al tipo de microorganismo que ataca se les denomina como antibacterianos, antimicóticos, antiparasitarios o antivirales (Brooks G., et al, 2011). Son uno de los descubrimientos más importantes de la medicina desde el descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming, ha sido la medida terapéutica más importante en la disminución de los porcentajes de mortalidad tanto en humanos como en animales (Belloso W., 2009). Sin embargo, no son siempre empleados como es debido, ya que su uso está indicado para la prevención y tratamiento de enfermedades producidas por bacterias, y no son efectivos ni se deben administrar en el tratamiento de patologías como la gripe, que son causadas por virus (Paredes F. y Roca J. 2004).

### **II.2.1. Clasificación de antibióticos**

Los antibióticos habitualmente se obtienen a partir de un cultivo de microorganismos como bacterias y hongos; es decir, de una forma natural y biológica. Algunas características químicas son modificadas para aumentar sus propiedades como el ampliar su espectro de acción, facilitar su administración, disminuir los efectos secundarios y mejorar su actividad; entonces nos referimos a antibióticos semisintéticos (Paredes F. y Roca J. 2004).

Los antibióticos por su amplio espectro de actividad se han clasificado de diversas formas; por su efecto de acción, mecanismo de acción, por su estructura química y espectro bacteriano. El mecanismo de acción consiste en las vías o estructuras dentro de la célula que son atacadas por el antibiótico como la síntesis de la pared celular (peptidoglucano); la síntesis de proteínas donde actúan en la subunidad 30S y en la subunidad 50S del ribosoma; la síntesis de

ADN y ARN; las vías metabólicas (vía del ácido fólico), y la membrana celular (Forbes B., et al, 2009).

La acción de los antibióticos sobre las bacterias puede generar dos posibilidades: bacteriostática y bactericida. Los primeros impiden el desarrollo y la multiplicación de los microorganismos, pero no destruyen las membranas celulares (lisis), por ello, no son erradicadas en su totalidad y tienen un efecto reversible. El efecto bactericida provoca la muerte de los microorganismos y, en consecuencia, su efecto es irreversible (Leza J., et al, 2008).

El espectro bacteriano de los antibióticos se refiere al tipo de microorganismos sobre el cual tienen actividad (antibacterianos, antivíricos, antifúngicos y anti protozoarios y al número de clases o especies bacterianas en las cuales actúa el antibiótico clasificándose en amplio, intermedio y/o reducido (Leza J., et al, 2008). Los antibióticos de amplio espectro son efectivos contra un gran número de bacterias grampositivas y gramnegativas y a aquellos que no están incluidos dentro de estos grupos como rickettsias, chlamydias, legionellas, hongos y protozoos. Por otra parte, los antibióticos de espectro menos amplio o intermedio actúan frente a un número más limitado de especies, donde se incluyen la mayoría de los antibióticos. Finalmente, los antibióticos de espectro reducido son únicamente útiles frente a un grupo y/o tipo de bacterias, es decir, eficaces contra un número limitado de especies (De Ahumada-Vázquez, et al, 2002). La Tabla I presenta la familia de los antibióticos, su clasificación, efecto de acción y la estructura química a la cual pertenece.

**Tabla I.** Antibióticos, clasificación, efecto de acción y su estructura química (Alós J., et al, 2004; Ateka O., et al, 2009; Blumenthal D., et al, 2009; Cordero E., et al, 2009; González-Saldaña N. y Saltigeral-Simental P., 2011; Gudiol F. y Suárez C., 2009; Pachón J., y Palomino J., 2003)

<b>FAMILIA DE LOS ANTIBIÓTICOS</b>	<b>EFEECTO DE ACCIÓN</b>	<b>MECANISMO DE ACCIÓN</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>ANTIBIÓTICOS COMUNES</b>
<b>β-lactámicos</b>	Bactericida	Síntesis de la pared celular	Anillo betalactámico junto a otros radicales (otros anillos) formando diferentes grupos	Penicilina, carbapenémicos, monobactámicos, cefalosporinas
<b>Aminoglucósidos</b>	Bactericida	Síntesis de proteínas	Aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un núcleo de hexosa con grupos amino (aminociclitol)	Aminoglucósido con estreptidina (estreptomina). Aminociclitol con desoxiestreptamina (kanamicina, gentamicina, neomicina paromomicina). Aminociclitol sin aminoglucósido (espectinomicina)
<b>Cloranfenicol</b>	Bacteriostático		Ácido dicloroacético con una fracción de nitrobenzeno	Cloranfenicol
<b>Lincosamidas</b>	Bacteriostático		Aminoácido más un carbohidrato aminado	Lincomicina y clindamicina
<b>Macrólidos</b>	Bacteriostático		Anillo lactónico macrocíclico y en la cadena lateral se añaden carbohidratos variables	Eritromicina (más importante), claritromicina, roxitromicina, azitromicina, espiramicina, josamicina, midecamicina
<b>Polimixina</b>	Bactericida	Síntesis de la pared celular	Péptidos básicos	Polimixina B y colistina (polimixina E)

**Tabla I.** Antibióticos, clasificación, efecto de acción y su estructura química (Continuación)

FAMILIA DE LOS ANTIBIÓTICOS	EFEECTO DE ACCIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN	ESTRUCTURA	ANTIBIÓTICOS COMUNES
<b>Quinolonas</b>	Bactericida	Replicación de ADN	4-oxo-1,4-dihidroquinoleína; como núcleo central 7-piperazino-4-quinolona	Ácido nalidíxico, ofloxacino, moxifloxacina, entre otras
<b>Rifamicina</b>	Bactericida	Síntesis de ARN	Macrocíclicos por un grupo naftohidroquinona cromóforo con un puente alifático	Rifampicina
<b>Sulfonamida</b>	Bacteriostático	Antimetabolitos	<i>Para</i> -aminobencensulfonamida	Sulfamidas
<b>Tetraciclina</b>	Bacteriostático	Síntesis de proteínas	Estructura tetracíclica lineal compuesta de 4 anillos fusionados	Oxitetraciclina, doxiciclina, metaciclina, etcétera
<b>Trimetoprim</b>	Bacteriostático	Antimetabolitos	Trimetoxibenzilpirimidina del grupo de las diaminopiridina	Trimetoprim
<b>Glucopéptidos</b>	Bactericida	Síntesis de la pared celular	Heptapéptido unido a distintos azúcares y residuos de aminoácidos, algunos aromáticos	Vancomicina y teicoplanina

## II.2.2. Mecanismo de acción antibiótica sobre los microorganismos

La actividad de un agente antiinfeccioso está definida por su espectro antibacteriano, por el conjunto de microorganismos patógenos que se ven afectados por las concentraciones del antibiótico utilizado sin causarle toxicidad. El hecho de que un agente tenga un efecto de acción no depende solo de su estructura, si no también contribuyen paralelamente otros factores como la concentración alcanzada en el sitio de la infección, el tipo de germen, el tamaño del inóculo, el tiempo de acción y la fase de crecimiento de la bacteria, principalmente (Paredes F. y Roca J. 2004).

La principal actividad de un agente infeccioso al actuar sobre un organismo biológico es sobre su pared celular, su membrana celular, síntesis proteica, síntesis de DNA y otros procesos metabólicos. De esta manera, la efectividad del agente infeccioso define la clasificación de bacterias por Gram, así se tiene diferente acción antibiótica sobre bacterias gram negativas y gram positivas. La Tabla II presenta los diversos mecanismos de acción de los antibióticos y su actividad al Gram.

**Tabla II.** Mecanismos de acción de los antibióticos más utilizados (Ausina-Ruiz V. y Moreno-Guillén S., 2005; Brooks G., et al, 2011; Colomer M., 2004; Forbes B., et al, 2009; Mendoza-Patiño N., 2008; Romero-Cabello R., 2007)

<b>ANTIBIÓTICOS CONTRA LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR</b>		
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>MECANISMOS DE ACCIÓN</b>	<b>ACCIÓN</b>
<b><math>\beta</math>-lactámicos</b>	Síntesis de la pared celular e inhibición de las enzimas PBP (proteínas de unión a la penicilina)	Gram positivas
<b>Glucopéptidos</b>	Unión a los precursores de la síntesis de la pared celular. en la porción de D-alanil-D-alanina terminal de las cadenas de pentapéptidos	Gram positivas

**Tabla II.** Mecanismos de acción de los antibióticos más utilizados (Continuación)

<b>ANTIBIÓTICOS CONTRA LA FUNCIÓN DE LA MEMBRANA CELULAR</b>		
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>MECANISMOS DE ACCIÓN</b>	<b>ACCIÓN</b>
<b>Daptomicina</b>	Formación de canales iónicos en la membrana citoplasmática	Gram positivas
<b>Ionóforos</b>	Formación de canales permeables a iones a través de la membrana	Gram negativas
<b>Polimixinas</b>	Interactúan los fosfolípidos (unión a los radicales fosfatos) y lipopolisacáridos, modificando la membrana y rompiéndola	Gram negativas
<b>ANTIBIÓTICOS CONTRA LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS</b>		
<b>Aminoglucósidos</b>	Inhibición de la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 30S	Gram negativas
<b>Cetólidos</b>	Inhibición de la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad 50S	Gram positivas Gram negativas
<b>Cloranfenicol</b>	Inhibición de la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad 50S del ribosoma	Gram negativas Gram positivas
<b>Glicilciclinas</b>	Inhibición de la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad 30S del ribosoma	Gram positivas Gram negativas
<b>Macrólidos-lincosamida-estreptograminas (MLS)</b>	Inhibición de la síntesis de proteínas por la unión del antibiótico a la subunidad 50S del ribosoma	Gram positivas
<b>Oxazolidinonas</b>	Inhibición de la síntesis de proteínas de la subunidad 50S del ribosoma al impedir la formación del complejo de iniciación	Gram positivas
<b>Tetraciclinas</b>	Inhibición de la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 30S	Gram positivas Gram negativas

**Tabla II.** Mecanismos de acción de los antibióticos más utilizados (Continuación)

<b>ANTIBIÓTICOS CONTRA LA SÍNTESIS DE DNA Y RNA</b>		
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>MECANISMOS DE ACCIÓN</b>	<b>ACCIÓN</b>
<b>Nitroimidazoles</b>	Se desconoce el mecanismo exacto, pero se cree que influye en el DNA provocando las rupturas de las cadenas del mismo	Gram negativas anaerobias
<b>Quinolonas</b>	Inhibición de la separación de las cadenas de DNA en la síntesis del mismo	Gram negativas
<b>Rifamicina</b>	Inhibición de la síntesis del RNA al unirse a la enzima RNA polimerasa dependiente del DNA	Gram positivas
<b>ANTIBIÓTICOS CONTRA OTROS PROCESOS METABÓLICOS</b>		
<b>Sulfonamidas</b>	Inhibición de la síntesis del ácido fólico al ser inhibidores competitivos del ácido p-aminobenzoico	Gram positivas Gram negativas
<b>Trimetoprim</b>	Inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa componente esencial en la síntesis del ácido fólico	Gram positivas Gram negativas

### II.2.3. Antibiograma

El antibiograma es una técnica *in vitro* sencilla, en donde bajo determinadas condiciones estándares, un microorganismo es sometido a un antibiótico, observando y anotando el efecto después de un tiempo determinado (Soriano F., 2002). Los objetivos de esta técnica son el permitir guiar al clínico a la elección del tratamiento más adecuado, el monitorear la evolución de la resistencia bacteriana, revisar el espectro de acción y en dado caso, emplear nuevos tratamientos (Cercenado E. y Saavedra-Lozano J., 2009) y clasificar los resultados en sensibles, intermedios y resistentes, es decir, de forma cualitativa. El resultado sensible significa cuando los microorganismos son inhibidos *in vitro* por una concentración conocida del antibiótico (Cantón R., 2010) y con una alta probabilidad de éxito. Cuando un aislado bacteriano es inhibido *in vitro* en concentraciones superiores del antibiótico en comparación a las dosis habituales (Sacaquispe R. y Velásquez-Pomar J., 2002) y el éxito del tratamiento es incierto, se presenta la resistencia intermedia. La inhibición ocurre siempre y cuando se administren altas dosis de

antibiótico y/o se concentre en el sitio de infección (Taroco R., et al, 2006). Finalmente, el resultado resistente se presenta cuando el aislado bacteriano no es inhibido en las dosis normales, presenta mecanismos de resistencia contra el antibiótico probado (Palavecino-Rosales E., 1997) y con lleva a una alta posibilidad de fracaso del tratamiento (Taroco R., et al, 2006).

La forma cuantitativa del antibiograma permite determinar el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI), que es la mínima concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento de un microorganismo (Camacho A., et al, 2013).

La información obtenida a partir del antibiograma, los valores del CMI o halos de inhibición y la interpretación en sensible, intermedio o resistente, conforman el fenotipo de sensibilidad y sugiere la presencia de mecanismos de resistencias, facilita el tratamiento adecuado y el control de los antibióticos (Gimeno-Cardona C., et al, 2008).

### **II.3. Ganadería en Sonora**

El estado de Sonora ha ocupado históricamente el segundo lugar en la república por su participación en el desarrollo de la ganadería, teniendo énfasis en la exportación de ganado en pie y la producción lechera (Álvarez M, et al, 2015). A partir de 1980, Sonora tiende a incrementar su participación con una tendencia ascendente en esta actividad. La ganadería se especializa en la cría con una serie de cambios en las formas de producción inducidas por las necesidades de la industria de engorda a dónde se destina la cría. Estos cambios han llevado al ingreso acelerado del sector ejidal de algunas entidades norteñas a la actividad ganadera como criadores de becerros desde semintensiva hasta extensiva y han desarrollado la introducción de cambios de material genético, el uso de insumos químicos como implantes hormonales y sustancias químicas para acelerar el crecimiento de las reses. Está transformación de la ganadería sonoreense se ha convertido en una actividad tradicional a una en la que predomina una estructura de unidades de producción especializadas en alguna o algunas de las fases de la producción de reses, con especial énfasis en la actividad criadora para la exportación (Camou H. y Pérez L., 1998).

Con el cambio del material genético se originaron problemas en la ganadería sonorense los nuevos animales difícilmente podrían subsistir en los áridos agostaderos norteños y en las condiciones de libre pastoreo que aún rigen en el estado. Por estos motivos se han hecho necesarias las mejoras en los potreros, la siembra de pastos inducidos, la adopción de prácticas de manejo de los animales, inseminación artificial, el uso de antibióticos y de compuestos químicos estimulantes vienen a apoyar la cría y el desarrollo de la ganadería en el estado, entre otros (Camou H. y Pérez L., 1998).

Los cambios por los que ha pasado la ganadería han desarrollado la presencia de diversas enfermedades en el hato ganadero y en su producción y con ello, el uso desmedido e ineficiente de los antibióticos para contrarrestar los efectos. Las principales enfermedades zoonóticas que se registran en el estado de Sonora corresponden a: tuberculosis, neumonía bovina o síndrome respiratorio bovino, rinotraqueítis infecciosa bovina, fiebre de embarque o pasteurelosis neumónica, gabarro o podredumbre de la pezuña, estomatitis vesicular, rabia parálitica bovina, listeriosis, mastitis, metritis o piometra, entre otras. La Tabla III describe las enfermedades más frecuentes y el agente causal en la ganadería.

**Tabla III.** Enfermedades más frecuentes y su agente causal (Ausina-Ruiz V., et al, 2017; Calderón A. y Rodríguez V., 2008; Campos-Ruelas R., 2005; Díaz-Peñate D., 2008; Elika, 2006; Fajardo R., et al, 1987; Karizoo, 2016; MAG., 2014 y Romero-Salas D., 2012)

ENFERMEDAD	AGENTE CAUSAL
<b>Tuberculosis</b>	<i>Mycobacterium bovis</i>
<b>Neumonía bovina/ Síndrome respiratorio bovino</b>	<b>Virus:</b> Respiratorio Sincitial, PI3, Rinotraqueítis Infecciosa Bovina, diarrea Bovina (BVD). <b>Bacterias:</b> <i>Pasteurella</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Mycoplasma</i> ; <i>Haemophilus somnus</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Rinotraqueítis infecciosa bovina</b>	Herpes virus de tipo 1 (BHV-1)
<b>Pododermatitis interdigital/ Podredumbre de la pezuña</b>	<i>Fusobacterium necrophorum</i> y <i>Bacteroides melaninogenicus</i> . Espiroquetas y posiblemente <i>Dichelobacter nodosus</i> y <i>Eikenella corrodens</i>
<b>Carbunco sintomático/ Mancha</b>	<i>Clostridium chauvoei</i>
<b>Edema maligno/ Gangrena gaseosa</b>	Diversas especies de <i>Clostridium</i>
<b>Tétanos</b>	<i>Clostridium tetani</i>
<b>Quijada hinchada/Actinomicosis</b>	<i>Actinomyces bovis</i>
<b>Lengua de madera/ Actinobasilosis</b>	<i>Actinobacillus lignieresii</i>
<b>Mastitis</b>	<i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Bacillus</i> y <i>Pasteurella</i> . <i>Corynebacterium bovis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Marcha en círculos/ Listeriosis</b>	<i>Listeria monocytogenes</i>

### **II.3.1. Características que definen la problemática en ganado lechero**

Una de las actividades preponderantes en la ganadería sonorense además de la obtención de carne es el sistema de ordeño para la obtención de leche comercializada. La actividad de la ordeña representa una vía de introducción de bacterias e influye en la salud del animal y por consiguiente los efectos sanitarios que llegan a la población consumidora. La salud de los hatos lecheros repercute en la calidad de los productos que se obtienen. La ordeña puede ser de forma manual y ejecutada por equipo industrial. El buen funcionamiento del equipo de ordeño permite la obtención de leche eficiente y sostenible conservando la higiene de las ubres y la calidad física, química y bacteriológica del producto. Una de las repercusiones de un mal ordeño sea cual fuese el medio utilizado, es la enfermedad denominada mastitis, la cual considera 6%- 20% de casos son causados por el equipo y el 80-94% se deriva de otras causas (Bautista-Bosio J., 2003).

El establo debe seguir estrictas condiciones de limpieza, un diseño de buen drenaje y ventilación para evitar cualquier lesión en el animal además de tener una dimensión adaptada al tamaño de la vaca. Las áreas deben estar limpias y secas, los pasillos deben ser revisados y limpiados continuamente para la remoción de estiércol (FAO, 2004).

### **II.3.2. Susceptibilidad de la ordeña**

En la etapa de la ordeña una de las vías de entrada de los organismos biológicos son los pezones por las heridas y agrietaciones que se causan por un mal manejo del equipo de ordeño el conectar por mucho tiempo la máquina, el no cortar el vacío de forma adecuada (Cabrera C., 2009) y olvidar la desinfección antes y después de la ordeña puede originar infección en la vaca y transmitir diversas enfermedades a otros animales (Bautista-Bosio J., 2003), donde además de la mastitis se presenta la cetosis, problemas con partos, cojeras, altos recuentos de células somáticas, alteración en la calidad y composición de la leche, entre otros. La falta de

mantenimiento, funcionamiento, manejo y limpieza de los equipos de ordeño elevan la cantidad de bacterias por mililitro cuando no hay control (Rossi J., 1996).

El ordeñador actúa como un vector de los agentes patógenos al estar en contacto con superficies y utensilios que han sido desinfectados, humedecimiento de las manos con los primeros chorros de leche, no lavar las pezoneras cuando han caído al suelo o antes de su colocación, la infraestructura, los problemas en la salud animal, la poca capacitación del personal, la falta de interés en las empresas ganaderas y un manejo inadecuado de la leche (Duarte-Corso S. y Duran-Pedraza J., 2009). Las malas prácticas de ordeño son la falta de limpieza del piso del corral, no lavar y secar los pezones, la falta de higiene del personal y entre vaca y vaca al realizar el ordeño, no se realiza el despunte y sellado de pezones, la separación del enrejado y ordeño en distintas áreas, las vacas enfermas no se ordeñan a lo último y el transporte incorrecto de la leche (López-Duartes J. y Suarez-Pérez J., 2014). El ordeño debe realizarse en condiciones higiénicas (FAO, 2004).

### **II.3.3. Microorganismos susceptibles por la ordeña**

En el ganado bovino se han identificado diversas zoonosis como la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*), aborto infeccioso (*Brucella suis*, *Brucella melitensis* y *Brucella abortus*), mastitis contagiosa (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus haemolyticus* y *Streptococcus epidemicus*), salmonelosis (diversas especies de *Salmonella*), cisticercosis bovina (*Cysticercus bovis*), entre otros (Velásquez J., 1939). Gädicke P. y Monti G., en el 2008, mencionan que otros de los problemas zoonóticos son los agentes parasitarios como la neosporosis, el virus de la diarrea viral bovina y la rinotraqueítis infecciosa bovina y miasis.

En el sector lechero, la leche y los productos lácteos pueden considerarse un peligro para el ser humano por la presencia de agentes patógenos y las sustancias tóxicas producidos por los mismos. Los más importantes dentro de la higiene son los producidos por los estafilococos y las principales especies patógenas en la leche comprenden la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*), la brucelosis (*Brucella abortus*), los estafilococos hemolíticos (*Staphylococcus*

*aureus*), los estreptococos (*Streptococcus agalactiae*), las enterobacterias (salmonelas; *Escherichia coli*; *Yersinia enterocolitica*) y *Coxiella burnetti* (Alais C., 1985).

Para contrarrestar el efecto de las enfermedades infecciosas y parasitarias, en la entidad sonoreense se han utilizado diversos antibióticos entre ellos encontramos al grupo de las sulfamidas, macrólidos, trimetoprim,  $\beta$ -lactámicos, tetraciclinas, quinolonas y aminoglucósidos. Cada uno de ellos actúa como bacteriostático y bactericida.

#### **II.4. Resistencia bacteriana a los antibióticos**

La resistencia bacteriana ante sustancias químicas es un fenómeno biológico natural que puede ser incrementado o acelerado por una variedad de factores, entre ellos las prácticas humanas. Uno de los más importantes es el uso inadecuado de los antibióticos que incluye su uso y consumo para el tratamiento de enfermedades de origen no bacteriano como las infecciones virales (gripe), otra causa es la administración inadecuada, la cual cuando se usa por períodos demasiado breves o en una dosis muy baja o cuando se suspende el tratamiento ante la mejoría de los síntomas, la automedicación es otra de las causas de la resistencia bacteriana y una de las más importantes es el abuso de estos medicamentos. Existen otros factores que influyen en la generación de resistencia como son el uso irracional de antibióticos en la industria alimentaria, agropecuaria y ganadera, las prácticas inadecuadas de higiene al interior de instituciones hospitalarias e industriales (Germen, 2017).

La resistencia es el mecanismo por el cual una bacteria puede disminuir la acción de los antibióticos (Fernández-Riverón F., et al., 2003). Las bacterias gram negativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomona aeruginosa* fueron identificadas como las primeras en presentar resistencia a los antibióticos y después, las bacterias gram positivas (Grados-Torres P., et al, 2013).

#### **II.4.1. Tipos de resistencia**

Se presentan dos tipos de resistencia antimicrobiana; la resistencia natural o intrínseca y la resistencia adquirida. La resistencia natural es específica en las bacterias y se ha demostrado a partir del aislamiento de bacterias resistentes de una edad aproximada de 2000 años. Las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos, teniendo ventaja competitiva contra otras bacterias y poder sobrevivir cuando se emplee el antibiótico. La resistencia adquirida se produce mediante las mutaciones (cambio en la secuencia de bases de cromosoma) y por la transferencia de material genético extracromosómico que proviene de otras bacterias. La resistencia ocurre de dos formas: se transmite de generación en generación (forma vertical) y de forma horizontal a través de plásmidos o elementos móviles dentro del ADN como integrones y transposones, permitiendo la transferencia hacia otras especies bacterianas y no solo de generación en generación. Por ello, la resistencia a los antibióticos se adquiere aun cuando la bacteria no ha estado en contacto con ellos (Fernández-Riverón F., et al., 2003).

#### **II.4.2. Mecanismos generales de resistencia a antibióticos**

Los mecanismos de resistencia se pueden agrupar de diversas formas: Pérez-Cano H. y Robles-Contreras A., en el 2013 reportan que la resistencia puede agruparse de tres formas: la modificación o inactivación del antibiótico, la alteración del sitio blanco del antibiótico y la alteración de las barreras de permeabilidad. Sin embargo, hay otros autores que incluyen una forma más, la de bombas de eflujo, las cuales se caracterizan por el transporte de las sustancias al exterior de la célula sin afectar el organismo biológico. La Tabla IV presenta los mecanismos de resistencia más importantes. Los efectos de resistencia se manifiestan de diferente forma en bacterias gram positiva y gram negativas donde la pared celular y la membrana celular juegan el papel principal.

**Tabla IV.** Principales mecanismos de resistencia (Beltrán C., et al, 2009; Džidić S., et al, 2008; Lapeña S., 1999; Tafur J., et al, 2008)

<b>MECANISMO DE RESISTENCIA</b>	<b>EFECTO CAUSAL</b>
<b>Enzimas hidrolíticas</b>	Hidrolización del antibiótico
<b>Modificación del sitio activo</b>	Alteraciones en el sitio activo mediante cambios de un aminoácido, alteraciones en ribosomas y metilación que disminuyen la afinidad de unión con el antibiótico
<b>Disminución de la permeabilidad de la pared celular</b>	Modificación en el diámetro y/o número de porinas que bloquean la entrada del antibiótico al microorganismo. No permite la acumulación suficiente del antibiótico para su efectividad
<b>Bombas de eflujo</b>	Transportan al antibiótico al exterior de la célula, sin efectos en la bacteria

#### **II.4.2.1. Mecanismos de resistencia en bacterias Gram negativas y Gram positivas**

Las bacterias gram negativas presentan diversos mecanismos de resistencia, enzimáticos, la expulsión del antibiótico y cambios en la permeabilidad, esto conlleva a generar cambios en la bicapa lipídica y la permeabilidad de la membrana se modifica, principalmente se presentan en las proteínas. Una de las proteínas que presentan este efecto son las porinas, estas crean canales llenos de agua en la membrana externa y regulan la entrada de diversos componentes, entre ellos los antibióticos (Tafur J., et al, 2008). Las bacterias gram negativas de gran importancia clínica son *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, especies de *Enterobacter* y *Salmonella* (Fariñas M. y Martínez L., 2013).

La resistencia en las bacterias gram positivas sobresale el cambio estructural en la pared celular o en componentes en el citosol como los ribosomas (Fica A., 2014). Estas bacterias presentan los siguientes mecanismos de resistencia como: inactivación del antibiótico por la producción de enzimas de origen plasmídico, de origen inducible y extracelulares

(Balagurusamy N., et al, 2016), de alteración del sitio de acción, en donde las bacterias modifican el sitio de unión del antibiótico y detiene alguna función vital para el microorganismo (este mecanismo es el más importante en las bacterias gram positivas) (Tafur J., et al, 2008) y los sistemas de expulsión (Sierra J. y Vila J., 2013). Las bacterias gram positivas de mayor importancia clínica pertenecen a los géneros *Staphylococcus*, destacando *Staphylococcus aureus* y diferentes especies de estafilococos coagulasa negativa, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* y varias especies de *Streptococcus*, principalmente *Streptococcus pneumoniae* (Ardanuy C., et al, 2012).

## II.5. Actividad lechera en Sonora

La ganadería es la crianza de animales para la obtención de diversos productos alimenticios como carne, leche, huevos, miel y derivados como cuero y lana, así como utensilios elaborados con hueso y astas. Las ganaderías más importantes en el mundo son la bovina, ovina y porcina. No obstante, en diversas partes hay otras especies de importancia como el caprino y equino y especies locales como los renos (Guarnera E., 2013).

En México se estimó que la producción del 2017 sería de 11 mil 804 millones de litros, un incremento de 1.7% en comparación con el 2016. A diciembre de 2016, se produjeron 11 mil 607 millones 493 mil litros de leche, 32 millones de litros por día (SAGARHPA, 2016). La producción acumulada al final del año 2017 fue de 11'807,557 miles de litros equivalentes a 12'155,880 toneladas en México (LACTODATA, 2018). Se estima que, en el 2018, la producción será de 12 mil 26 millones de litros (México) (SAGARPA, 2017). En Sonora la producción lechera alcanza los 116 millones 714 mil litros con un valor de 744 millones 823 mil pesos, atribuyendo 4.2% del valor del sector ganadero en el 2016. En el 2015 se reportó un volumen de 110 millones 231 mil litros de leche que generaron 688 millones 953 mil pesos con una producción total de 54 millones 700 mil 387 litros de leche (SAGARHPA, 2016).

### **II.5.1. Instituciones y/o ranchos lecheros**

En Sonora, la leche que se designa a plantas de pasteurización, procede de establos especializados generada por 51 productores organizados en tres Asociaciones Locales que se localizan en Caborca, Hermosillo y Ciudad Obregón. Existen 75 establos lecheros y cuatro plantas pasteurizadoras con una capacidad de producción de 500,000 litros de leche (Feuchter, 2018). Entre las afectaciones para la actividad lechera encontramos la utilización de razas no adaptables a las condiciones físicas y climatológicas de cada región. En México se encuentran varias razas bovinas orientadas a la producción de leche, las de mayor presencia son: Holstein-Freisian, Jersey, seguidas de Pardo Suiza Americana, Ayrshire, Guernsey, Shorthorn Lechera, Montbeliarde, Normada y las escandinavas (sueca, noruega y danesa) (Rural F., 2009). Entre las razas con problemas de adaptación se encuentra la Holstein y la Pardo Suizo, sus exigencias estriban en el clima, tipo de alimento y el sol principalmente (Ballina A., et al, 2010; Torres-Hernández J., 2003).

En el noroeste de Sonora, el ganado más utilizado es el Criollo, Charolais y Simmental y en la Sierra, el Criollo, Brangus y Charolais. Las razas criollas corresponden a la raza Cebú con cruza de la raza Brahman, Charolais, Jersey, Pardo Suizo o Simmental. Se emplean estas razas por su tolerancia al calor, altas temperaturas e infestaciones por parásitos externos e internos. Al sur de Sonora, el ganado más utilizado es la raza pura Holstein. Cabe destacar que en el municipio de Cananea se maneja la raza Balancer principalmente, en el resto de la parte norte del estado de Sonora predominan el ganado criollo o cruzado, en su mayoría con una línea genética cebuina y Beefmaster (Aguilar-Trejo C., et al, 2010). En el centro de Sonora se manejan las razas Brangus, Pardo Suizo de tipo europeo, Breefmaster, Charbray, Charolais y la Romagnola. Las razas Simmental, Simbrah, Gelbvieh y Limousin son escasas (Paz-Pellat R., 2009).

En la Figura 1, se muestran las diversas razas de ganado disponible en Sonora y su distribución. La Tabla V manifiesta las características de adaptación y resistencia a enfermedades.



**Figura 1.** Razas de ganado disponible en Sonora y su distribución. Fuente: Aguilar-Trejo C., et al, 2010 y Paz-Pellat R., 2009

**Tabla V.** Características distintivas de razas de vacas en Sonora (AMCGB, 2018; Asocharolaise, 2018; Ballina A., et al, 2010; Blanco-Ochoa M., 2001; González K., 2017; Paz-Pellat R., 2009; Torres-Hernández J., 2003; Swisshgenetics., 2018)

<b>RAZA</b>	<b>ORIGEN</b>	<b>COLOR</b>	<b>ADAPTACIÓN AL MEDIO AMBIENTE</b>	<b>RESISTENCIA A ENFERMEDADES</b>
<b>Holstein</b>	Norte de Holanda	Negro y blanco	Exigente (calor, sed, falta de alimento)	Baja
<b>Jersey</b>	Inglaterra y Francia	Leonado (rubio oscuro) a casi negro	Fácil adaptación (calor), exigente (falta de alimento, climas severos)	Alta
<b>Pardo-Suizo</b>	Suiza	Pardo a gris claro	Exigente (falta de agua, sol, hambre)	Baja
<b>Balancer</b>	Angus de Escocia y Gelbvieh de Alemania (dos razas)	Rojo oscuro y claro hasta negro	Fácil adaptación (calor)	Alta
<b>Brahman</b>	Texas	Gris; el color rojo es aceptado	Fácil adaptación (altas temperaturas)	Alta
<b>Bragus</b>	Oklahoma	Negro o rojo	Fácil adaptación (calor)	Alta

**Tabla V.** Características distintivas de razas de vacas en Sonora (Continuación)

<b>RAZA</b>	<b>ORIGEN</b>	<b>COLOR</b>	<b>ADAPTACIÓN AL MEDIO AMBIENTE</b>	<b>RESISTENCIA A ENFERMEDADES</b>
<b>Braunvieh/ Pardo Suizo Europeo</b>	Suiza	Café claro, gris hasta café oscuro	Fácil adaptación (radiación solar, zonas altas, varios climas)	Alta
<b>Beefmaster</b>	Texas	Rojo castaño	Fácil adaptación (varios climas como zonas frías, desérticas, húmedas, etc)	Alta
<b>Charbray</b>	Texas	Blanco a rojo suave	Fácil adaptación (calor, humedad, varios climas)	Alta
<b>Charolais</b>	Francia	Blanco o blanco cremoso	Fácil adaptación (varios climas)	Alta
<b>Gyrbeliarde</b>	México (Sonora; cruza de razas Gyr con Montbeliarde y Simmental)	Rojo con matices blancos	Fácil adaptación (varios climas)	Alta
<b>Romagnola</b>	Italia	Gris con matices más oscuros	Fácil adaptación (aprovechamiento o de forrajes)	Alta

## **II.5.2. Principales enfermedades de los hatos lecheros de Sonora**

La salud y la enfermedad en un hato lechero puede ser el resultado de tres factores que interactúan y son independientes de cada uno: el huésped, el agente infeccioso y el ambiente. En un hato lechero, la salud del animal se puede definir como la capacidad del animal o de la población animal para interactuar con su ambiente, y se denota por la óptima producción que de este se puede generar. Por lo tanto, en un hato lechero, una enfermedad es la pérdida de la productividad animal en un ambiente determinado. La enfermedad se reconoce cuando hay bajas en la producción, baja actividad motora, pérdida de apetito, mortalidad de uno o varios individuos, depresión, pérdida de pelo o agrietaciones en la piel, temperatura, secreciones y/o enrojecimiento (nariz, ano, oído, boca, ojos y vulva), respiraciones inadecuadas, rugir del abdomen, entre otras. Una de las más importantes es la diarrea, las cuales se pueden presentar de forma aislada y por periodos cortos de tiempo o de forma consecutiva. Todos estos síntomas pueden desencadenar enfermedades infecciosas o parasitarias, que afectan al animal de manera general o en algún órgano en particular (González K., 2018).

Con la presencia de enfermedades los avances en la rama de la biotecnología y genética animal, han posibilitado la mejora en las condiciones de los animales y con ello, una producción lechera de buena calidad. Sin embargo, se presenta el surgimiento de agentes virales emergentes y reemergentes que afectan nuevamente la salud animal, productividad y rentabilidad de las empresas ganaderas. Las prácticas de alimentación, el medio ambiente, los procesos infecciosos, la genética y el comportamiento animal y humano, son factores de riesgo que originan las claudicaciones, que son las cojeras a causa de una atrofia muscular o lesión de los nervios motores (Tadich N., 2008). Los padecimientos podales son uno de los principales problemas en relación al bienestar animal, en vista de que las vacas necesitan moverse libremente, levantarse y echarse sin dolor y con ello, acceder a la comida y agua (De Torres E., 2018).

Los altos niveles de energía y la baja porción de fibra en la dieta, son factores de origen nutricional que provocan acidosis ruminal, en consecuencia, la presencia de laminitis (inflamación de la lámina podal) y posteriormente la presencia de cojeras dado a úlceras

plantares y abscesos de la línea blanca. Las deficiencias de minerales como el zinc y el cobre, son otro tipo de factores de tipo nutricional (Hettich E., et al, 2007).

Existen diversas enfermedades en un hato lechero como reproductivas, metabólicas, digestivas, del sistema nervioso, del sistema respiratorio, del sistema osteo-muscular, parásitos internos y ectoparásitos además de las de origen bacteriano (Hettich E., et al, 2007). En esta ocasión, por nuestro trabajo sólo haremos énfasis en la de origen bacteriano.

De las enfermedades generales que más se describen, Sonora presenta 11 de ellas, las cuales se presentan en la Tabla VI definiendo su origen y su agente causal.

**Tabla VI.** Enfermedades generales en Sonora, su origen y el agente causal (Aguilar-Romero F., et al, 1999; Bonetto C., 2014; Campero C., et al, 2012; Cerquera-Gallego J., et al, 2012; CFSPH, 2005; Cisneros-Puebla M., et al, 2002; Cordero L. y Salas J., 1999; Íñiguez F., 2011; Mateus G., 1983; Moreno B., 2003; Narváez-Chango M., 2014; Palmer C., 2007; Patraca-Rosas A., 2015)

ENFERMEDAD	ORIGEN	AGENTE CAUSAL
<b>Tuberculosis</b>	Bacteriano	<i>Mycobacterium bovis</i>
<b>Neumonía bovina/ Síndrome respiratorio bovino</b>	Vírico Bacteriano	Virus Respiratorio Sincitial, PI3, Rinotraqueitis Infecciosa Bovina, Diarrea Bovina (BVD). <i>Pasteurella</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Mycoplasma</i> ; <i>Haemophilus somnus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Leptospirosis</b>	Bacteriano	<i>Leptospira interrogans</i>
<b>Tiña</b>	Micótico	<i>Microsporum</i> y <i>Trichophyton</i>
<b>Sarna</b>	Parasítico	<i>Sarcoptes</i> , <i>Psoroptes</i> y <i>Chorioptes</i> ; <i>Demodex bovis</i>
<b>Triquinosis</b>	Parasítico	<i>Trichinella spiralis</i>
<b>Mastitis</b>	Bacteriano	<i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Mycoplasma</i> y <i>Enterococcus</i> . <i>Corynebacterium bovis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , estafilococos coagulasa negativos. <i>Actinomyces</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Bacillus</i> y <i>Pasteurella</i>
<b>Listeriosis/ Marcha en círculos</b>	Bacteriano	<i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Brucelosis</b>	Bacteriano	<i>Brucella abortus</i>
<b>Metritis</b>	Bacteriano	<i>Arcanobacterium pyogenes</i> , <i>Fusobacterium necrophorum</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Prevotella melaninogenicus</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus somnus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i> y <i>Mannheimia haemolytica</i>
<b>Diarrea infecciosa de los becerros/ Diarrea neonatal</b>	Vírico Bacteriano	Rotavirus, Coronavirus. <i>Escherichia coli</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> y <i>Salmonella Dublin</i>

Con la presencia de estas enfermedades, los ganaderos de la región han utilizado una serie de sustancias químicas o antibióticos para contrarrestar la salud de los animales, estas sustancias en grupos químicos encontrando principalmente familias del grupo quinolonas, betalactámicos, aminoglucósidos, sulfonamidas, tetraciclinas, entre otros. Cada uno de estos grupos de familia de antibióticos actúan de diferente forma en el organismo biológico: algunos de ellos tienen su acción en la pared celular, otros lo presentan en la membrana celular, también presentan efecto en la síntesis de proteínas, en la síntesis de ADN y ARN y en otros procesos metabólicos como la síntesis de ácido fólico. Estos efectos se presentan desde la inhibición de la formación de enzimas, como en la inhibición de su acción, también evitan la síntesis de los precursores de la pared celular, algunos evitan la permeabilidad de la membrana, la modifican y producen lisis, así como también se permite la inhibición la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad 50S y 30S, entre otros efectos (Ausina-Ruiz V. y Moreno-Guillén S., 2005).

### **II. 5.3. Antibióticos utilizados en el ganado lechero**

De la información recabada por trabajadores del rancho ganadero los antibióticos más utilizados suman 10, entre ellos encontramos espiromicina, enrofloxacin, ceftiofur, penicilina, oxitetraciclina, sulfonamidas/trimetoprim, masticilin, mastijet, bovigam y rilexine. El uso de cada uno de ellos hace alusión a padecimientos que presentan una gran gama de microorganismos de diversa morfología, destacando los gram positivos y gram negativos. Las bacterias que predominan son del género cocáceo y de la familia de las enterobacterias. La Tabla VII describe los antibióticos más utilizados en un rancho ganadero, el efecto sobre la especie bacteriana y la acción biológica producida.

**Tabla VII.** Antibióticos más utilizados en un rancho ganadero, efecto sobre la especie bacteriana y acción biológica producida (Álvarez-Hernández D., et al, 2015; Araújo-Praderes L., et al, 1998; Areu A., et al, 1998; Burckhalter J. y Korolkovas A., 1983; Cárceles-García C., 2016; Cué- Brugueras M., et al, 2003; Errecalde J., et al, 2007; González-Saldaña N. y Saltigeral- Simental P., 2004; Gudiol F. y Suárez C., 2009; Leza J., et al, 2008; Mendoza-Patiño N. y Campos-Sepúlveda, A., 2008; Pachón J., y Palomino J., 2003; Petri W., 2007)

CLASE DE ANTIBIÓTICO	ESPECTRO ANTIBACTERIANO		EFECTO DE ACCIÓN
	ACTIVIDAD	MICROORGANISMO	
<b>Sulfamidas</b>	Cocos gram positivos	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bacteriostático
	Bacilos gram positivos	<i>Bacillus anthracis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Corynebacterium diphtheria</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Nocardia</i> spp y <i>Actinomyces</i> spp	
	Cocos gram negativos	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> y <i>Chlamydia trachomatis</i>	
	Bacilos gram negativos	<i>Yersinia pestis</i> , <i>Shigella</i> spp, <i>Salmonella</i> spp, <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Salmonella schottmuelleri</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Brucella melitensis</i> , <i>Brucella abortus</i> , <i>Brucella abortus</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Klebsiella granulomatis</i>	
<b>Trimetoprim</b>	Cocos gram positivos	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bacteriostático
	Bacilos gram positivos	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
	Cocobacilos gram negativos	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Brucella</i> spp y <i>Pasteurella multocida</i>	
	Bacilos gram negativos	<i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Proteus</i> spp y <i>Vibrio cholerae</i>	

**Tabla VII.** Antibióticos más utilizados en un rancho ganadero, efecto sobre la especie bacteriana y acción biológica producida (Continuación)

CLASE DE ANTIBIÓTICO	ESPECTRO ANTIBACTERIANO		EFECTO DE ACCIÓN
	ACTIVIDAD	MICROORGANISMO	
<b>Bacitracina</b>	Cocos gram positivos	<i>Streptococcus</i> spp (excepto grupo D), <i>Staphylococcus</i> spp y <i>Enterococcus</i> spp	Bactericida
	Bacilos gram positivos	<i>Corynebacterium diphtheria</i> y <i>Clostridium</i> spp	
	Cocos gram negativos	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
	Bacilos gram negativos	Flavobacteria, <i>Haemophilus influenzae</i>	
<b>Cefalosporina</b>	Cocos gram positivos	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumonia</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina y <i>Staphylococcus intermedius</i>	Bactericida
	Bacilos gram positivos	<i>Corynebacterium</i> spp y <i>Nocardia</i> spp	
	Cocos gram negativos	<i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> y <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
	Bacilos gram negativos	<i>Escherichia coli</i> y productoras de $\beta$ -lactamasas, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> no productor de $\beta$ -lactamasas e indol negativo hiperproductoras de cefalosporinasas, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Proteus</i> spp, <i>Serratia marcescens</i> , <i>Citrobacter</i> spp, <i>Morganella</i> spp, <i>Providencia</i> spp, <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Actinobacillus</i> spp y <i>Pasteurella</i> spp	

**Tabla VII.** Antibióticos más utilizados en un rancho ganadero, efecto sobre la especie bacteriana y acción biológica producida (Continuación)

CLASE DE ANTIBIÓTICO	ESPECTRO ANTIBACTERIANO		EFECTO DE ACCIÓN
	ACTIVIDAD	MICROORGANISMO	
Quinolona	Cocos gram positivos	<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>S. aureus</i> resistente a penicilina, <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pneumonia</i> y <i>Streptococcus pyogenes</i>	Bactericida
	Bacilos gram positivos	<i>Clostridium</i> spp y <i>Mycobacterium</i> spp	
	Cocos gram negativos	<i>Moraxella catarrhalis</i> y <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
	Bacilos gram negativos	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Serratia</i> spp, <i>Citrobacter</i> spp, <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Campylobacter</i> spp, <i>Bacteroides</i> spp, <i>Campylobacter</i> spp, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Legionella</i> spp, <i>Brucella</i> spp	
Macrólido	Cocos gram positivos	<i>Staphylococcus</i> spp y <i>Streptococcus</i> spp	Bacteriostático
	Bacilos gram positivos	<i>Bacillus</i> spp, <i>Corynebacterium</i> spp, <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Listeria</i> spp, <i>Actinomyces</i> spp y <i>Clostridium</i> spp	
	Cocos gram negativos	-----	
	Bacilos gram negativos	<i>Actinobacillus</i> spp, <i>Brucella</i> spp, <i>Campylobacter</i> spp, <i>Haemophilus</i> spp, <i>Bacteroides</i> spp (excepto <i>B. fragilis</i> ) y <i>Fusobacterium</i> spp	

**Tabla VII.** Antibióticos más utilizados en un rancho ganadero, efecto sobre la especie bacteriana y acción biológica producida (Continuación)

CLASE DE ANTIBIÓTICO	ESPECTRO ANTIBACTERIANO		EFECTO DE ACCIÓN
	ACTIVIDAD	MICROORGANISMO	
Aminoglucósido	Cocos gram positivos	<i>Staphylococcus aureus</i> sensibles a meticilina	Bactericida
	Cocos gram negativos	<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Proteus</i> spp, <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Serratia</i> spp,	
	Bacilos gram negativos	Familia <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>Haemophilus</i> spp y <i>Legionella</i> spp	
Tetraciclina	Cocos gram positivos	<i>Peptostreptococcus</i> spp, <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> productor de $\beta$ -lactamasas	Bacteriostático
	Bacilos gram positivos	<i>Propionibacterium</i> spp, <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Clostridium tetani</i> y <i>Clostridium perfringens</i>	
	Cocos gram negativos	<i>Rickettsia</i> spp y <i>Neisseria</i> spp	
	Bacilos gram negativos	<i>Rickettsia</i> spp, <i>Chlamydia</i> spp, <i>Brucella</i> spp, <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Pseudomona pseudomallei</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Klebsiella granulomatis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Francisella matularensis</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Bacteroides</i> spp y <i>Haemophilus i.</i>	
$\beta$ -lactámico	Cocos gram positivos	<i>Staphylococcus</i> spp, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus viridians</i> y <i>Streptococcus faecalis</i>	Bactericida
	Bacilos gram positivos	<i>Clostridium tetani</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Actinomyces israelii</i> y <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	
	Cocos gram negativos	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> y <i>Neisseria meningitidis</i>	
	Bacilos gram negativos	<i>Streptobacillus moniliformis</i> y <i>Pasteurella multocida</i>	

### III. JUSTIFICACIÓN

Los antibióticos son la medida terapéutica más utilizada contra los microorganismos infecciosos en el sector ganadero, estos han contribuido con un enorme avance a la hora de mejorar la salud y bienestar animal, siendo elementos indispensables para el tratamiento y control de las infecciones bacterianas. Sin embargo, el uso desmedido de los antibióticos en la producción animal y en la medicina humana, ha conducido a que muchos de ellos hayan perdido eficacia y a que hayan surgido bacterias multirresistentes frente a los que no existe ningún tratamiento eficaz, destacando *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Salmonella choleraesuis*. La pérdida de sensibilidad ante los antibióticos mediante el uso inadecuado, la suspensión del tratamiento sin cumplir el tiempo establecido y el exceso de prescripción de los antimicrobianos ha causado esta resistencia. Lo anterior afecta a la salud animal, a los productos derivados y a la salud humana. Existen una amplia variedad de antibióticos capaces de eliminar a los microorganismos patógenos, por lo que es de vital importancia verificar que dichos antibióticos cumplan su función bactericida, y así mejorar la calidad de vida tanto del animal como en el ser humano. En la ganadería el uso de los antibióticos se ha generalizado de forma profiláctica por lo que la erradicación de enfermedades ha complicado la estabilidad de salud animal, la economía del ganadero y la contaminación del hato lechero y su producto. El veterinario responsable del rancho ganadero debe conocer todos los medicamentos administrados a los animales con el fin de poder evitar reacciones adversas. La administración de medicamentos debe de ser sujeta a prescripción veterinaria y sólo debe iniciarse tras la aprobación formal de un diagnóstico, siguiendo escrupulosamente las indicaciones relacionadas con la dosis y pauta de administración. Por tal motivo con este trabajo se brindará la oportunidad de conocer el efecto bactericida de diez antibióticos en tres microorganismos de importancia veterinaria.

#### **IV. HIPÓTESIS**

Los antibióticos estudiados tienen efecto bactericida sobre las cepas bacterianas probadas

## **V. OBJETIVOS**

### **V.1. Objetivo general**

Determinar el efecto bactericida de diez antibióticos utilizados en hatos lecheros sobre tres cepas bacterianas “*Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella choleraesuis* y *Staphylococcus aureus*” (principales microorganismos reportados en un rancho ganadero).

### **V.2. Objetivos específicos**

- Determinar el efecto bactericida de los antibióticos utilizados en organismos Gram negativos (*Salmonella choleraesuis* y *Escherichia coli* ATCC 25922), organismos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*)
- Determinar la sensibilidad antimicrobiana de los antibióticos seleccionados

## VI. METODOLOGÍA

### VI.1. Diversidad De Antibióticos Utilizados en un Rancho Ganadero

Para verificar el efecto bactericida de los antibióticos se visitó un rancho ganadero de la localidad donde, su principal actividad es la producción de leche. Los antibióticos más utilizados en este lugar corresponden a ocho familias, siendo estas: la familia de los macrólidos, las quinolonas, los betalactámicos, los aminoglucósidos, las tetraciclinas, las sulfonamidas y los correspondientes a trimetoprim. Todos ellos en aplicación de diversidad bacteriana. La Tabla VIII presenta los antibióticos de mayor uso que fueron seleccionados para el estudio y la Figura 2 muestra la presentación comercial.

**Tabla VIII.** Antibióticos de uso veterinario utilizados en el estudio

NOMBRE	FAMILIA	CONCENTRACIÓN
Bovigam	Sulfonamidas Trimetoprim	Sulfadiazina (200mg/8g) Trimetoprim (40mg/8g)
Ceftiofur	$\beta$ -lactámico (cefalosporina)	50 mg/ml
Enrofloxacin	Fluoroquinolonas	Enrofloxacin (100mg/ml)
Espiramicina	Macrólidos	17.63 g/100ml (60, 000,000 UI)
Masticilin	Aminoglucósidos	Gentamicina (180mg/10ml) Neomicina (300mg/10ml) Flumetasona (0.25mg/10ml)
Mastijet Combinación de antibióticos	Tetraciclina, aminoglucósido y bacitracina	Tetraciclina (200mg/8g) Neomicina (250g/8g) Prednisolona (10mg/8g) Bacitracina (200UI)
Oxitetraciclina	Tetraciclinas	200mg/ml
Penicilina	$\beta$ -lactámico	3.000.000 UI
Rilexine	$\beta$ -lactámico	Cefalexina (100mg/10ml) Neomicina (100mg/10ml) Prednisolona (10mg/10ml)
Sulfonamidas	Sulfonamidas	-
Trimetoprim	Trimetoprim	-



**Figura 2.** Antibióticos proporcionados por el rancho ganadero

Todos ellos fueron aplicados a las cepas bacterianas seleccionadas según la información recabada sobre la proliferación de enfermedades con mayor frecuencia y persistentes en este hato lechero.

## **VI.2. Organismos Bacterianos más Frecuentes en un Rancho Ganadero**

Según la encuesta de comunicación verbal sostenida con personal del rancho ganadero participante en el estudio, las enfermedades más frecuentes y que persisten en el ganado, en las crías obtenidas, desde su lactancia, destete hasta la edad adulta son neumonía bovina, tuberculosis, mastitis, listeriosis, metritis, diarrea infecciosa de los becerros, entre otras. En estas enfermedades los organismos biológicos causantes pertenecen principalmente al grupo de las enterobacterias y a grupos de origen infeccioso, entre ellos encontramos a *Salmonella choleraesuis*, *Escherichia coli* y el grupo estafilococos; microorganismos comunes que afectan el estado de salud animal y que repercuten en los productos que se obtienen de su desarrollo.

La selección de bacterias para este estudio fue determinada de acuerdo la prevalencia y permanencia de éstas en el hato lechero. De acuerdo a Slingenbergh, et al, 2004, se han identificado alrededor de 1,415 especies de agentes infecciosos con carácter patogénico en la ganadería bovina (Cervantes P., et al, 2016). Principalmente, se reconoció que los microorganismos pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae*, un grupo diverso de bacilos gram negativos que tienen como hábitat natural el intestino del hombre y de varias especies de animales, incluido el ganado bovino. Se encuentran en el agua y en el medio ambiente, algunos son patógenos de plantas e insectos (Romero-Cabello R., 2007). Los géneros de enterobacterias con importancia clínica son principalmente *Escherichia* (*E. coli*, *E. alberti* y *E. alvei*) y *Salmonella* (*S. choleraesuis*); otros géneros son *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Hafnia spp*, *Citrobacter spp*, *Yersinia spp*, *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Morganella spp*, *Shigella spp*, *Plesiomonas spp*, *Edwardsiella spp* y *Ewingella spp* (Mateos F. y Puerta A. 2010).

Las bacterias del género *Staphylococcus* son cocos gram positivos y lo conforman alrededor de 30 especies, de las cuales destacan *S. aureus*, *S. saprophyticus* y *S. epidermidis*. *Staphylococcus aureus* es la principal especie de su género, posee un alto grado de patogenicidad y es agente causal de diversas enfermedades, principalmente mastitis bovina (Bustos J., et al, 2006). La presencia de este patógeno se debe a las precarias condiciones de higiene y de manejo sanitario que posibilita el desarrollo de enfermedades de importancia sanitaria y económica en el ganado bovino (Alonso M., et al, 2012).

Para realizar el estudio se adquirieron las tres cepas bacteriológicas más importantes de estos organismos frecuentes en el hato lechero ganadero participante.

### VI.3. Adquisición de Cepas Bacterianas

Las cepas bacterianas utilizadas para probar el efecto bactericida de los antibióticos seleccionados fueron proporcionadas por el laboratorio acreditado de microbiología del Centro



de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. (CIAD, AC), Hermosillo, Sonora, México y del Hospital General del Estado de Sonora Dr. Ernesto Ramos Bours. Las cepas de control utilizadas en estas instituciones para el desarrollo de los análisis respectivos (Figura 3). Las cepas corresponden a:

- *Salmonella choleraesuis*
- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *Staphylococcus aureus*

**Figura 3.** Cepas seleccionadas para el estudio

Cada una de las cepas proporcionadas fue analizada bioquímicamente (Tabla IX) para verificar la autenticidad del organismo y certificar su crecimiento y desarrollo en el medio seleccionado. Las pruebas seleccionadas fueron con base a la función bioquímica de cada una de las cepas.

**Tabla IX.** Pruebas bioquímicas utilizadas para verificar la autenticidad del microorganismo

<b>PRUEBA BIOQUÍMICA</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>PRUEBA BIOQUÍMICA</b>	<b>FUNCIÓN</b>
<b>TSI</b>	Fermentación lactosa/sacarosa Fermentación de la glucosa Gas Producción H <sub>2</sub> S	<b>SIM</b>	Movilidad
<b>MIO</b>	Movilidad Indol Descarboxilación de ornitina	<b>RMVP</b>	Productos ácidos (ácido láctico, acético y fórmico) Productos neutros (acetil metil carbinol)
<b>LIA</b>	Acidez H <sub>2</sub> S Descarboxilación de lisina	<b>Maltosa/ Glucosa</b>	Producción de ácido
<b>Oxidasa</b>	Enzimas oxidasas	<b>Prueba de manitol</b>	Fermentación de manitol
<b>Catalasa</b>	Enzimas catalasa		

#### **VI.4. Selección de Medio de Cultivo**

Se seleccionó el medio de cultivo agar Mueller Hinton por ser componente principal en la determinación de la sensibilidad microbiana a los antibióticos y un medio de cultivo no selectivo que permite el desarrollo microbiano (Figura 4). Gracias a su composición (infusión de carne, peptona ácida de caseína, almidón y concentraciones definidas de CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub> y ZnCl<sub>2</sub>) ha sido recomendado para ser utilizado en la realización de pruebas de sensibilidad microbiana, debido a su buena reproducibilidad, bajo contenido de inhibidores de sulfonamidas, trimetoprim y tetraciclina y la mayoría de patógenos microbianos crecen adecuadamente (Britania, 2018; Calderón-Racines M., 2016 y CLSI, 2015).



**Figura 4.** Medios de cultivo para la sensibilidad microbiana

## VI.5. Pruebas Analíticas

Se determinó el efecto bactericida de los antibióticos contra bacterias gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) y Gram-negativas (*Salmonella choleraesuis* y *Escherichia coli* ATCC 25922), utilizando la técnica de difusión en pozo del Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI, 2009) y recomendada por Herrera M., 1999 e Ignacimuthu S., et al, 2006, ver Apéndice XII.2. Las bacterias fueron reactivadas en un cultivo de caldo Mueller Hinton (M.H.) por 18 h a 37°C, y se ajustaron a  $1.5 \times 10^8$  UFC/ml con solución salina estéril y se sembró de forma masiva en placas de Agar Mueller Hinton de forma independiente, utilizando un hisopo de algodón estéril para conseguir un crecimiento microbiano uniforme, posteriormente se hicieron los pozos sobre la superficie del agar con ayuda de una punta de micropipeta de 1000  $\mu$ L estéril.

Se agregaron 50  $\mu$ L de cada antibiótico a probar en cada uno de los pozos, realizándose por duplicado en cada antibiograma y con ocho series repetitivas, del mismo modo se utilizó DMSO al 10% con Tween 80 al 0.5% v/v como control negativo y Ciprofloxacina como control positivo (5mg/10mL de agua destilada), ver Apéndice XII.1.

Se dejaron las placas por 30 minutos a temperatura ambiente para permitir la difusión del antibiótico, luego fueron incubadas a 37°C por 18-24 h. Después de la incubación, se midieron y registraron los halos de inhibición, teniendo en cuenta que el método de difusión en pozo no toma en cuenta el diámetro de la abertura del pozo (0.6 mm).

### VI.6. Evaluación de la Actividad Antimicrobiana

La sensibilidad a cada uno de los antibióticos se clasificó de acuerdo al diámetro de inhibición de crecimiento con base a las especificaciones descritas por Celikel N. y Kavas G., (2008): esta metodología se basa en la impregnación del antibiótico con la superficie húmeda del agar donde éste se difunde a través del espesor del agar formando un gradiente de concentración. Transcurridas entre 18 a 24 horas de incubación aparecen zonas de inhibición las cuales se clasifican de acuerdo al diámetro obtenido y según la sensibilidad de cada microorganismo ante cada antibiótico a probar (Tabla X).

**Tabla X.** Clasificación la acción bactericida en cuanto a la sensibilidad y al diámetro de inhibición por Celikel N. y Kavas G., (2008)

CATEGORÍA	SIMBOLOGÍA	HALO DE INHIBICIÓN
No sensible	-	Diámetro de inhibición menor de 8 mm
Sensible	+	Diámetro de inhibición entre 9-14 mm
Altamente sensible	++	Diámetro de inhibición entre 15-19 mm
Extremadamente sensible	+++	Diámetro de inhibición mayor a 20 mm

## **VI.7. Análisis Estadístico**

Para evaluar la dispersión de los datos se realizó una prueba de normalidad de Shapiro Wilk considerando los valores de N inferiores a 20 por set de datos. Con base a estos resultados se presenta la evaluación de la diferenciación estadística por especie y antibiótico según la prueba T de Student o prueba de Kolmogorov Smirnof. Este análisis se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics V25.0.

Los resultados cuyo valor de  $p < 0.05$  indican que los valores promedio del diámetro del halo de inhibición registrado presentan diferencias significativas entre ellos. Por otro lado, cuando  $p > 0.05$  no se presentan diferencias significativas en los valores promedio registrados de los halos de inhibición, por lo tanto, son homogéneos y representan un valor similar y constante en cada medición.

## **VII.RESULTADOS**

### **VII.1. Selección de Bacterias de Estudio**

Para determinar la efectividad bactericida de los antibióticos utilizados en un rancho ganadero de la región, se seleccionaron aquellas bacterias que se registran con mayor frecuencia y permanencia en este establecimiento y que responden morfológica y bioquímicamente a las enfermedades que se presentan con mayor susceptibilidad en el hato lechero. Cabe recordar la solicitud del estudio por este rancho ganadero de la región del estado de Sonora. Las bacterias correspondientes al estudio pertenecen a la familia de las enterobacterias y al género cocáceo; siendo estas *Salmonella choleraesuis*, *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Staphylococcus aureus*, bacterias seleccionadas por su frecuencia, permanencia y la facilidad de obtener la cepa correspondiente.

### **VII.2. Verificación del Crecimiento Bacteriano en el Medio Seleccionado**

La verificación del crecimiento bacteriano en cada una de las cepas seleccionadas para el estudio, se llevó a cabo en el medio Mueller Hinton para la observación del crecimiento, morfología, su Gram y las pruebas bioquímicas aplicadas. Los resultados obtenidos respondieron a un crecimiento en 24 horas con buena respuesta al crecimiento y a la reacción efectiva de las pruebas bioquímicas correspondientes.

### **VII.3. Efecto Bactericida de las Cepas a Probar**

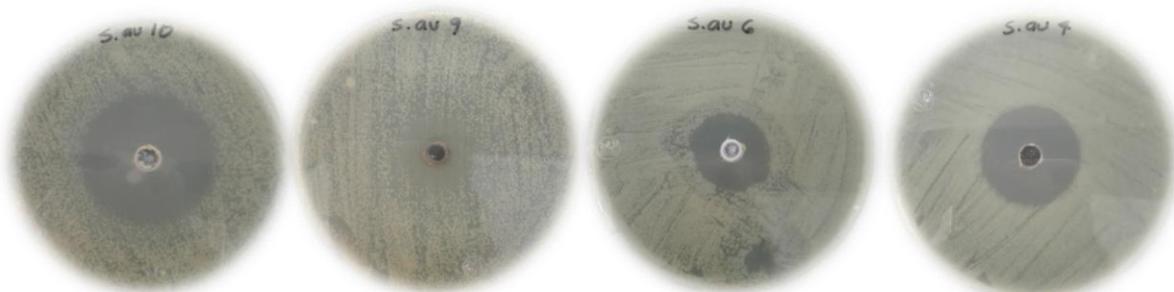
El medio Mueller Hinton al ser un medio de cultivo no selectivo permite el crecimiento de los microorganismos de una forma sencilla y rápida, teniendo efectividad en desarrollo y crecimiento en el tiempo esperado.

Los resultados obtenidos de la evaluación del efecto bactericida en las cepas empleadas se muestran en las Tablas XI, XII y XIII. El análisis de los resultados se presenta para cada cepa estudiada individualmente, los valores observados son promedio de cada repetición efectuada (análisis por duplicado). Los resultados plasman el comportamiento general con respecto a los antibióticos probados y posteriormente de manera individual.

### VII.3.1. Resultados de antibiogramas para *Staphylococcus aureus*

La Tabla XI presenta los valores promedio de cada antibiograma aplicado a la cepa de *Staphylococcus aureus*. En esta tabla podemos observar que los rangos en los halos de inhibición al crecimiento bacteriano se encontraron entre 2.63 a 38.75 mm de diámetro para todos los antibióticos probados.

Todos los antibióticos con excepción de oxitetraciclina presentan respuesta positiva a la cepa de *S. aureus* (Figura 5). Durante el estudio las dimensiones de los halos de inhibición se presentan de forma variada. De los diez antibióticos probados para la cepa *S. aureus*, cinco de ellos mantienen rangos de estabilidad en los halos de inhibición que registra cada uno. El resto de los antibióticos presentan al menos en dos ocasiones grandes fluctuaciones en sus halos de inhibición que van desde los 10 a los 20 mm en relación al valor menor registrado.



**Figura 5.** Registro de halos de inhibición para *Staphylococcus aureus* ante los antibiogramas probados. Los números marcados corresponden a los antibióticos enrofloxacina (10), oxitetraciclina (9), penicilina (6) y masticilin (4).

La mayor estabilidad en cuanto al comportamiento analítico se detecta en ceftiofur y mastijet; seguido de sulfonamidas/trimetoprim, bovigam, rilexine y enrofloxacin. Los antibióticos espiromicina, penicilina y masticilin presentan mayor fluctuación. La Figura 6 presenta el comportamiento analítico de cada uno de los antibióticos probados para *S. aureus*.

De todos los antibióticos probados seis de ellos presentan la mayor sensibilidad, dos adquieren el mayor halo de inhibición siendo enrofloxacin (38.75 mm) y sulfonamidas/trimetoprim (34.50 mm); seguido por un comportamiento similar con halos de inhibición entre 20 y 30 unidades milimétricas, entre estos antibióticos se encuentran espiromicina (21.25 mm), ceftiofur (25.75 mm), penicilina (29.13 mm), masticilin (27.63 mm), mastijet (21.51 mm) y bovigam (28.50 mm). Sólo un antibiótico registra halos menores a 20 mm de inhibición bacteriana y el antibiótico oxitetraciclina no otorga respuesta bactericida para esta cepa (Celikel N. y Kavas G., 2008). La figura 7 muestra en gráfica de barras la estabilidad de los halos de inhibición en cada prueba de sensibilidad para todos los antibióticos probados. En ella se denota claramente el antibiótico que presenta mayor efecto bactericida en relación al tamaño del halo de inhibición para esta cepa.

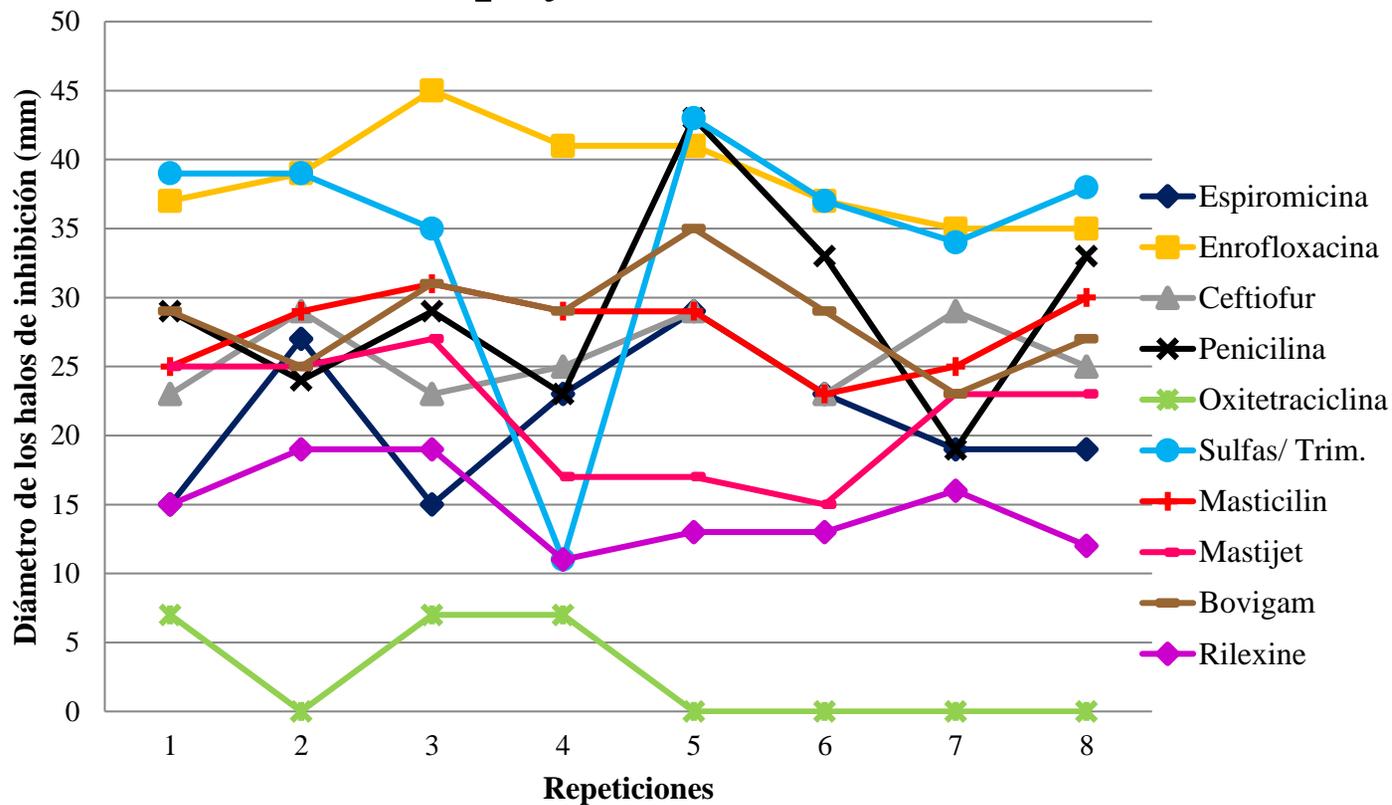
Según la evaluación bactericida de Celikel N. y Kavas G., (2008), de los diez probados, cinco de ellos presentan la mayor sensibilidad de acuerdo al diámetro de los halos de inhibición obtenidos, el antibiótico enrofloxacin (38.75 mm) y la combinación de sulfonamidas con trimetoprim (34.50 mm) presentan los mayores halos de inhibición, seguido de penicilina (29.13 mm), bovigam (28.50 mm), masticilin (27.63 mm), ceftiofur (25.75 mm), después se encuentra mastijet (21.50 mm) y espiromicina (21.25 mm). El antibiótico rilexine (14.75 mm) se registró como sensible y oxitetraciclina (2.63 mm) como no sensible al no presentar halo de inhibición en la cepa.

De acuerdo a los diámetros de halos de inhibición obtenidos en este estudio, el antibiótico con el mayor efecto bactericida para *S. aureus* es enrofloxacin (38.75 mm), seguido de la combinación de sulfonamidas con trimetoprim (34.50 mm), penicilina (29.13 mm), bovigam (28.50 mm), masticilin (27.63 mm), ceftiofur (25.75 mm), mastijet (21.50 mm) y espiromicina (21.50 mm). Sólo el antibiótico rilexine presentó un efecto bacteriostático y la cepa es resistente a la familia de las tetraciclinas (oxitetraciclina).

**Tabla XI.** Medidas de los halos de inhibición en *Staphylococcus aureus* (medidas en milímetros, mm)

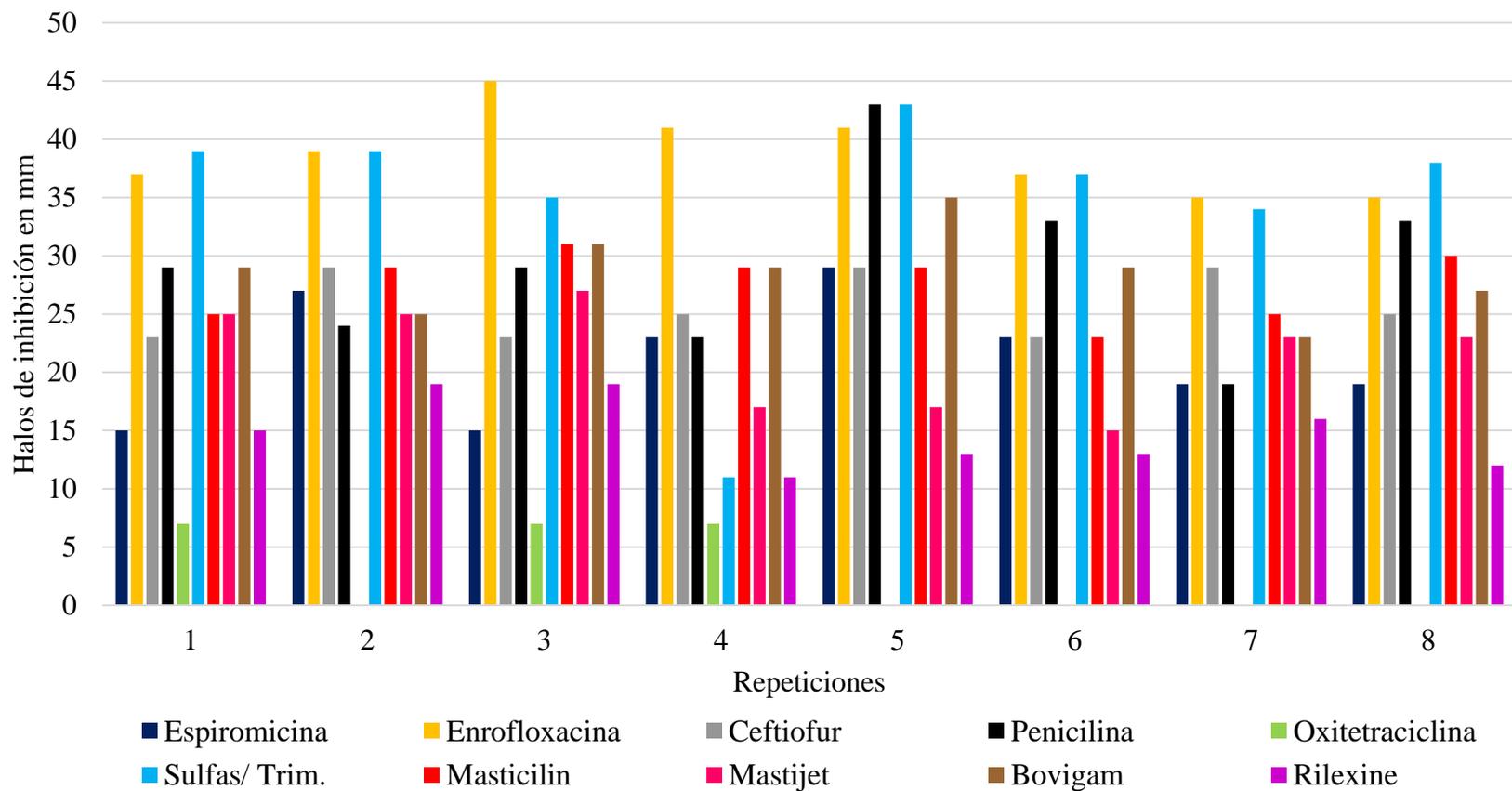
ANTIBIÓTICOS	ANTIBIOGRAMAS								$\bar{x}$	$\sigma$
	1	2	3	4	5	6	7	8		
<b>Espiromicina</b>	15	27	15	23	29	23	19	19	21.25	5.2
<b>Enrofloxacina</b>	37	39	45	41	41	37	35	35	38.75	3.5
<b>Ceftiofur</b>	23	29	23	25	29	23	29	25	25.75	2.8
<b>Penicilina</b>	29	24	29	23	43	33	19	33	29.13	7.5
<b>Oxitetraciclina</b>	7	0	7	7	0	0	0	0	2.63	3.6
<b>Sulfas/ Trim.</b>	39	39	35	11	43	37	34	38	34.50	9.9
<b>Masticilin</b>	25	29	31	29	29	23	25	30	27.63	2.9
<b>Mastijet</b>	25	25	27	17	17	15	23	23	21.50	4.5
<b>Bovigam</b>	29	25	31	29	35	29	23	27	28.50	3.7
<b>Rilexine</b>	15	19	19	11	13	13	16	12	14.75	3.1

## *Staphylococcus aureus*



**Figura 6.** Comportamiento analítico de *Staphylococcus aureus* como respuesta a los antibióticos probados

## Estabilidad de las pruebas de sensibilidad de *Staphylococcus aureus* ante los antibiogramas probados

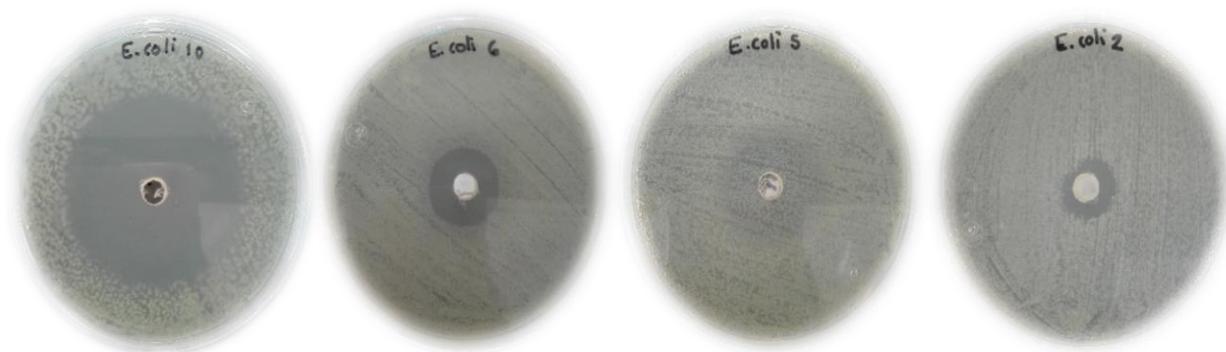


**Figura 7.** Estabilidad de los halos de inhibición en cada prueba de sensibilidad en *S. aureus*

### VII.3.2. Resultados de antibiogramas para *Escherichia coli* ATCC 25922

Los rangos de inhibición bacteriana obtenidos en los antibióticos probados con la cepa *Escherichia coli* ATCC 25922, oscilan entre 2.88 mm a 40.50 mm de diámetro en los halos manifestados. Estos diámetros de inhibición obtenidos se registran en la Tabla XII, donde se pueden observar:

En los inicios de las pruebas de antibiogramas aplicados para la cepa *E. coli*, los halos de inhibición se presentan en diámetros altos en cinco de los antibióticos probados, esta situación es única, no registrándose en las siete repeticiones posteriores. Los valores registrados mantienen una estabilidad por el resto del periodo del estudio. Independientemente del primer análisis, la estabilidad medida en milímetros por su halo de inhibición varía para cada antibiótico, la mayor estabilidad en cuanto al comportamiento analítico la presenta enrofloxacina, seguido de ceftiofur y los que registran inestabilidad en la diferencia en los halos de inhibición detectados son mastijet, bovigam y oxitetraciclina. El antibiótico sulfonamidas mezclado con trimetoprim es el único que no registra halos de inhibición sobre la cepa *Escherichia coli* (Figura 8). El comportamiento analítico de los antibióticos probados en *Escherichia coli* se presentan en la Figura 9. La estabilidad de los halos de inhibición obtenidos en cada prueba para cada antibiótico en la cepa se presenta en la Figura 10. En dicha figura, se muestra el antibiótico que presenta los mayores halos de inhibición y, por lo tanto, su efecto bactericida en *E. coli*.



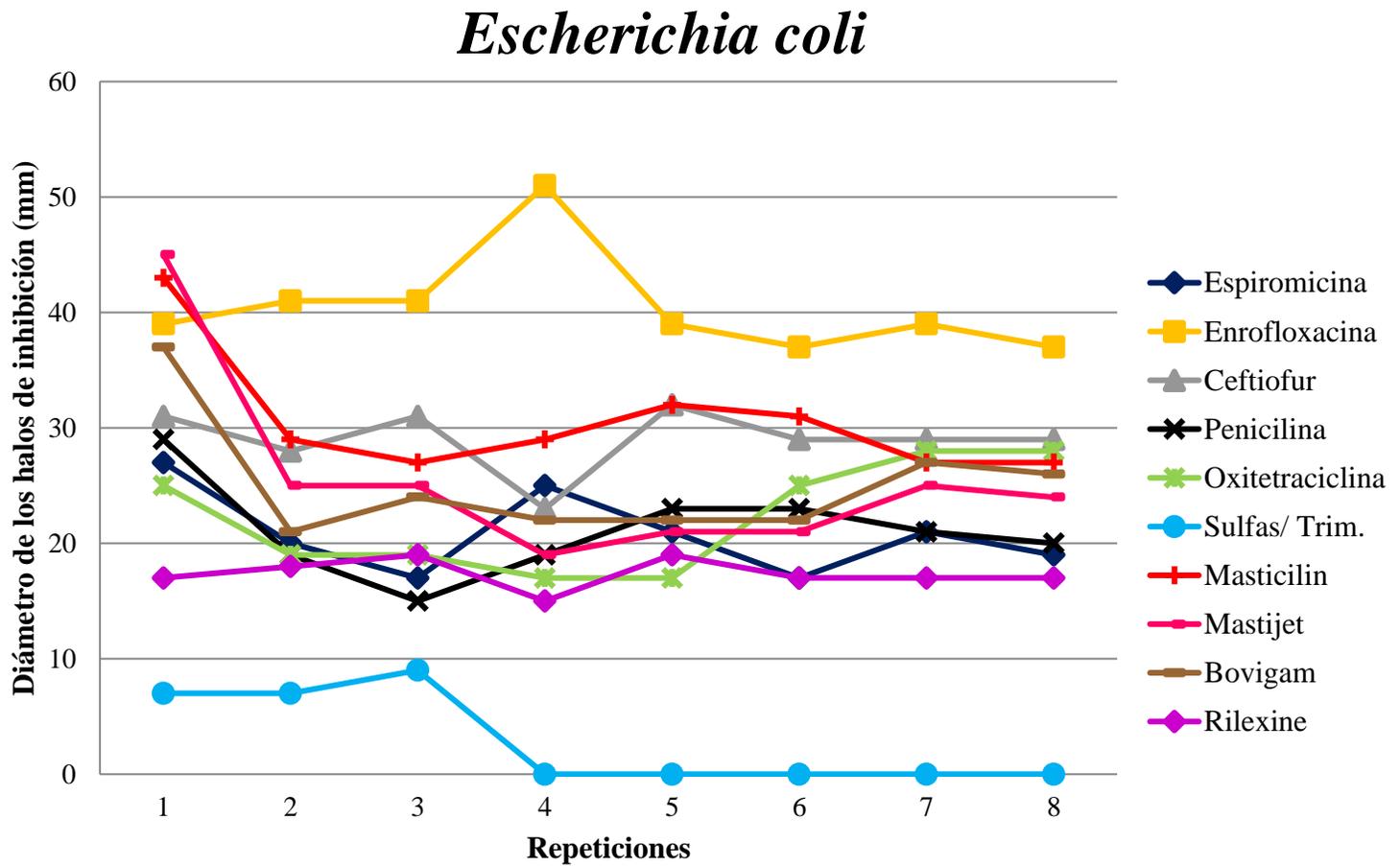
**Figura 8.** Registro de halos de inhibición para *Escherichia coli* ATCC 25922 ante los antibiogramas probados. Los números marcados corresponden a los antibióticos enrofloxacina (10), penicilina (6), bovigam (5) y rilexine (2).

En la evaluación bactericida según Celikel N. y Kavas G., (2008); de los diez antibióticos probados, cinco de ellos manifiestan la mayor sensibilidad al diámetro en cuanto a los halos de inhibición registrados; dos de ellos con los mayores halos de inhibición correspondientes a enrofloxacina (40.50 mm) y masticilin (30.63 mm); en seguida con una conducta similar los antibióticos que presentan halos entre 20.00 y 29.00 unidades milimétricas corresponden a espiromicina (20.88 mm), penicilina (21.13 mm), oxitetraciclina (22.25 mm), bovigam (25.13 mm), mastijet (25.63 mm) y ceftiofur (29.00 mm). El antibiótico rilexine (17.38 mm) se registró como muy sensible y sulfonamidas/trimetoprim (2.88 mm) como no sensible, al no presentar halo de inhibición en la cepa.

Según los halos de inhibición registrados en *E. coli* y el efecto de acción que presentan los antibióticos (bacteriostático y bactericida), el antibiótico enrofloxacina (40.50 mm) y masticilin (30.63 mm) presentan el mayor efecto en la cepa, seguido de ceftiofur (29.00 mm), mastijet (25.63 mm), bovigam (25.13 mm), oxitetraciclina (22.25 mm), penicilina (21.13 mm), espiromicina (20.00 mm) y rilexine (17.38 mm). La sensibilidad antibacteriana de *E. coli* ante sulfonamidas-trimetoprim se registra como resistente.

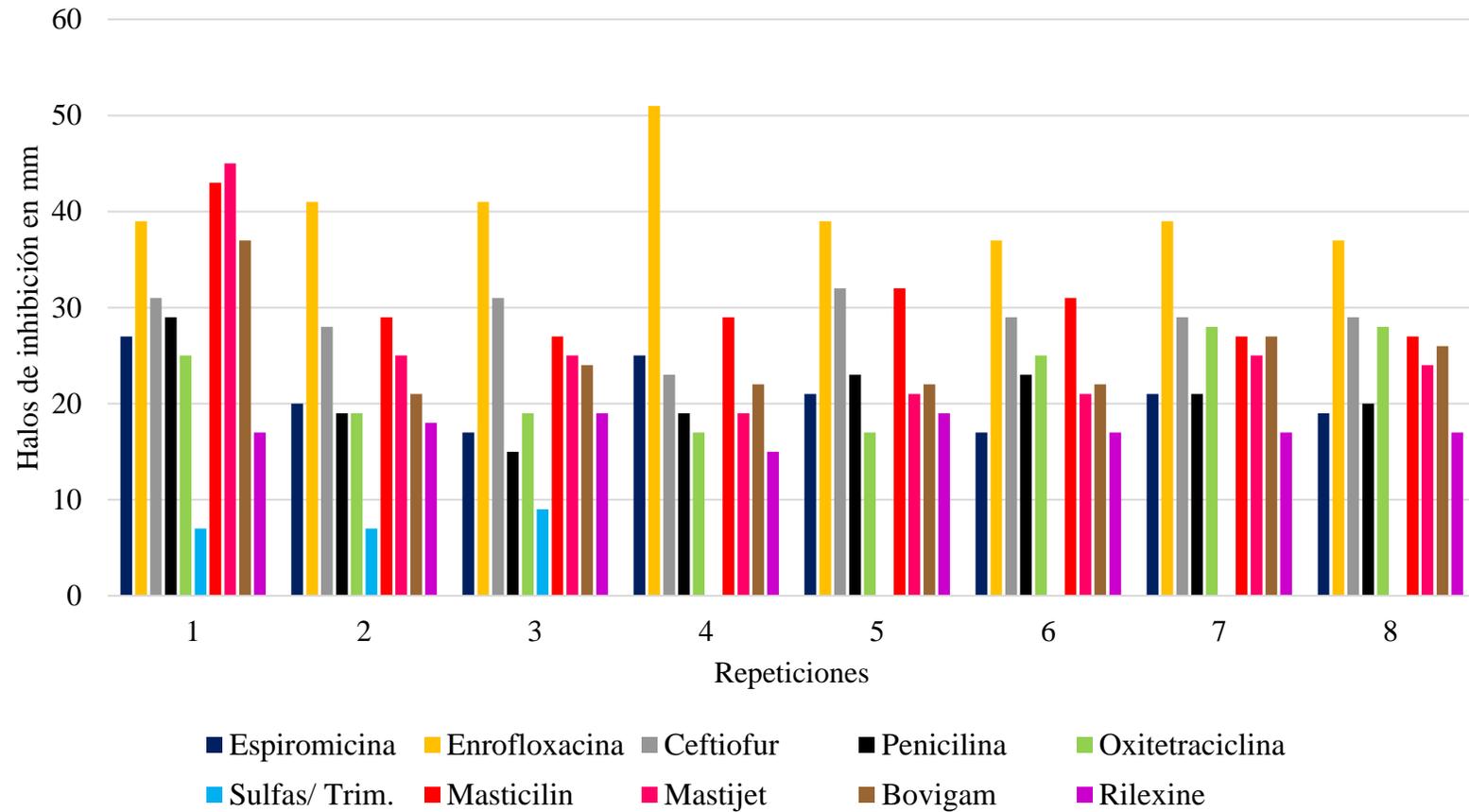
**Tabla XII.** Medidas de los halos de inhibición de la cepa *Escherichia coli* ATCC 25922 (medidas en milímetros, mm)

ANTIBIÓTICOS	ANTIBIOGRAMAS								$\bar{x}$	$\sigma$
	1	2	3	4	5	6	7	8		
<b>Espiromicina</b>	27	20	17	25	21	17	21	19	20.88	3.6
<b>Enrofloxacina</b>	39	41	41	51	39	37	39	37	40.50	4.5
<b>Ceftiofur</b>	31	28	31	23	32	29	29	29	29.00	2.8
<b>Penicilina</b>	29	19	15	19	23	23	21	20	21.13	4.1
<b>Oxitetraciclina</b>	25	19	19	17	17	25	28	28	22.25	4.7
<b>Sulfas/ Trim.</b>	7	7	9	0	0	0	0	0	2.88	4.0
<b>Masticilin</b>	43	29	27	29	32	31	27	27	30.63	5.3
<b>Mastijet</b>	45	25	25	19	21	21	25	24	25.63	8.2
<b>Bovigam</b>	37	21	24	22	22	22	27	26	25.13	5.2
<b>Rilexine</b>	17	18	19	15	19	17	17	17	17.38	1.3



**Figura 9.** Comportamiento analítico de *Escherichia coli* ATCC 25922 como respuesta a los antibióticos probados

## Estabilidad de las pruebas de sensibilidad de *Escherichia coli* ante los antibióticos probados

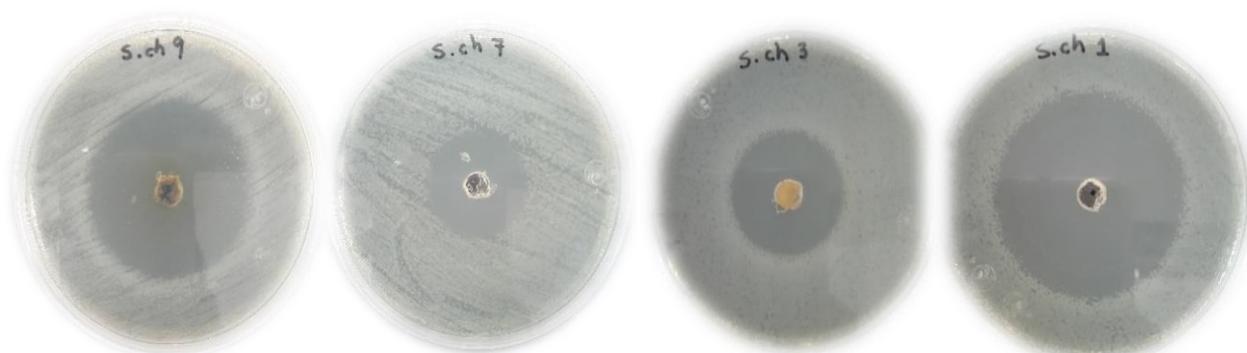


**Figura 10.** Estabilidad de los halos de inhibición en cada prueba de sensibilidad en *E. coli* ATCC 25922

### VII.3.3. Resultados de antibiogramas para *Salmonella choleraesuis*

Los rangos de los halos de inhibición de crecimiento bacteriano van de 17.63 a 40.75 mm de diámetro en la cepa *Salmonella choleraesuis*.

Los antibióticos probados con la cepa bacteriana *S. choleraesuis* presentan respuesta positiva a la efectividad bactericida, seis de ellos registran estabilidades analíticas similares en sus resultados como: penicilina, oxitetraciclina, composición de sulfonamidas con trimetoprim, masticilin, mastijet y rilexine seguido de ceftiofur y enrofloxacina (Figura 11). Independientemente de la desviación estándar, la mayor variación analítica al menos por una vez se registra en los antibióticos denominados bovigam y espiromicina. De esta variación penicilina (dos ocasiones), oxitetraciclina y la composición de sulfonamidas-trimetoprim (por una vez) presentan fluctuaciones muy superiores con respecto al valor menor detectado, denotándose por arriba de 10 unidades milimétricas (Figura 12).



**Figura 11.** Registro de halos de inhibición para *Salmonella choleraesuis* ante los antibiogramas probados. Los números marcados corresponden a los antibióticos oxitetraciclina (9), espiromicina (7), mastijet (3) y sulfonamidas/trimetoprim (1).

La Tabla XIII expone las medidas de los halos de inhibición en los antibiogramas efectuados. De los diez antibióticos probados, dos de ellos presentan el mayor halo de inhibición superior a 35 mm (enrofloxacina y sulfonamidas/trimetoprim). Seis antibióticos registran diámetros mayores entre 20 y 30 mm (ceftiofur, penicilina, oxitetraciclina, masticilin, mastijet y bovigam). El diámetro menor detectado lo presentan espiromicina y rilexine.

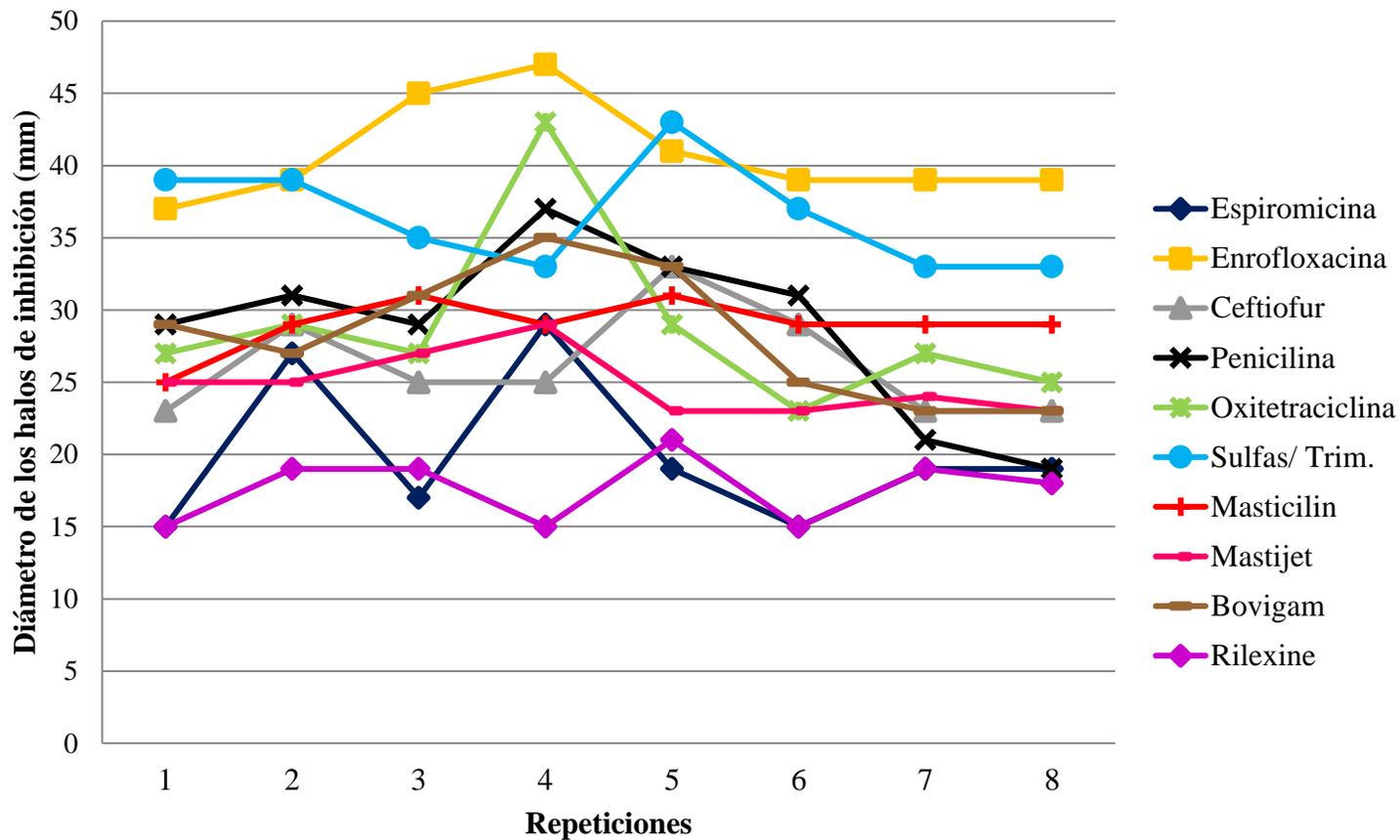
Los tamaños de los halos de inhibición producto de los antibióticos en la cepa y su estabilidad se expone en la Figura 13. En esta figura, se presentan los antibióticos con mayor efecto inhibitorio en el crecimiento bacteriano en *Salmonella choleraesuis*.

Con base en los halos de inhibición obtenidos y el efecto de acción de los antibióticos (bacteriostático y bactericida), en *S. choleraesuis* la enrofloxacin y la combinación de sulfonamidas con trimetoprim presentan el mayor efecto bactericida, seguido de masticilin (29.00 mm), penicilina (28.75 mm), oxitetraciclina (28.75 mm), bovigam (28.25 mm), ceftiofur (26.25 mm), mastijet (24.88 mm) y espiromicina (20.00 mm). El antibiótico rilexine (17.63 mm) presenta un efecto bacteriostático en la cepa.

**Tabla XIII.** Medidas de los halos de inhibición de la cepa *Salmonella choleraesuis* (medidas en milímetros, mm)

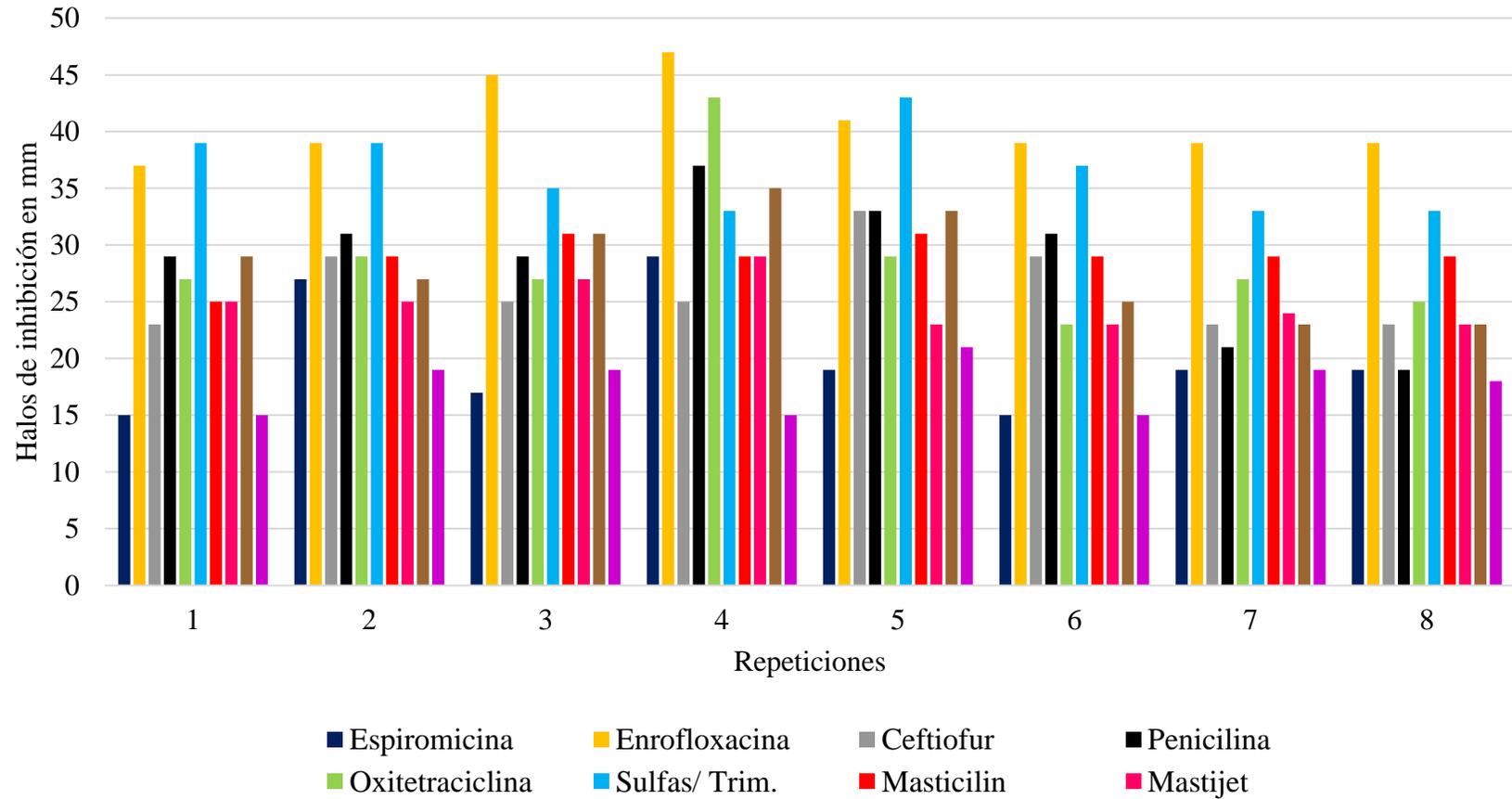
ANTIBIÓTICOS	ANTIBIOGRAMAS								$\bar{x}$	$\sigma$
	1	2	3	4	5	6	7	8		
<b>Espiromicina</b>	15	27	17	29	19	15	19	19	20.00	5.24
<b>Enrofloxacina</b>	37	39	45	47	41	39	39	39	40.75	3.45
<b>Ceftiofur</b>	23	29	25	25	33	29	23	23	26.25	3.69
<b>Penicilina</b>	29	31	29	37	33	31	21	19	28.75	5.99
<b>Oxitetraciclina</b>	27	29	27	43	29	23	27	25	28.75	6.09
<b>Sulfas/ Trim.</b>	39	39	35	33	43	37	33	33	36.50	3.66
<b>Masticilin</b>	25	29	31	29	31	29	29	29	29.00	1.85
<b>Mastijet</b>	25	25	27	29	23	23	24	23	24.88	2.17
<b>Bovigam</b>	29	27	31	35	33	25	23	23	28.25	4.53
<b>Rilexine</b>	15	19	19	15	21	15	19	18	17.63	2.33

## *Salmonella choleraesuis*



**Figura 12.** Comportamiento analítico de *Salmonella choleraesuis* como respuesta a los antibióticos probados

### Estabilidad de las pruebas de sensibilidad de *Salmonella choleraesuis* ante los antibioticos probados



**Figura 13.** Estabilidad de los halos de inhibición en cada prueba de sensibilidad en *S. choleraesuis*

#### VII.4. Evaluación de la Actividad Antimicrobiana

Siguiendo las especificaciones de Celikel N. y Kavas G., (2008) para determinar la respuesta bactericida de cepas bacterianas, los resultados obtenidos de este estudio en cuanto al registro de diámetros de halos de inhibición se presentan con base a su sensibilidad en la Tabla XIV.

**Tabla XIV.** Registro de halos de inhibición obtenidos contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Salmonella choleraesuis*

MEDICAMENTOS	PROMEDIO		
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>S. choleraesuis</i>
<b>Espiromicina</b>	21.25 (+++)	20.88 (+++)	20.00 (+++)
<b>Enrofloxacina</b>	38.75 (+++)	40.50 (+++)	40.75 (+++)
<b>Ceftiofur</b>	25.75 (+++)	29.00 (+++)	26.25 (+++)
<b>Penicilina</b>	29.13 (+++)	21.13 (+++)	28.75 (+++)
<b>Oxitetraciclina</b>	2.63 (-)	22.25 (+++)	28.75 (+++)
<b>Sulfas/ Trim.</b>	34.50 (+++)	2.88 (-)	36.50 (+++)
<b>Masticilin</b>	27.63 (+++)	30.63 (+++)	29.00 (+++)
<b>Mastijet</b>	21.50 (+++)	25.63 (+++)	24.88 (+++)
<b>Bovigam</b>	28.50 (+++)	25.13 (+++)	28.25 (+++)
<b>Rilexine</b>	14.75 (+)	17.38 (++)	17.63 (++)

Valoración con base a Celikel N. y Kavas G., (2008)

No sensible (-); sensible (+); altamente sensible (++) y extremadamente sensible (+++)

La cepa *Staphylococcus aureus* da una respuesta de extremadamente sensible ante ocho antibióticos probados, con excepción de rilexine clasificado como altamente sensible y

oxitetraciclina como no sensible. Con respecto a *Escherichia coli* ATCC 25922, ocho de los antibióticos probados da respuesta a extremadamente sensible y ante rilexine se presenta como altamente sensible y no sensible para sulfonamidas-trimetoprim. En relación a *Salmonella choleraesuis*, presenta sensibilidad extrema ante nueve de los antibióticos probados, siendo afectado como altamente sensible por rilexine

Para las tres cepas probadas, rilexine es el de menor acción bactericida. La mezcla de sulfonamidas con trimetoprim para *E. coli* resultó no tener acción bactericida mientras que para *S. aureus* la oxitetraciclina no presenta respuesta inhibitoria

Ante los resultados obtenidos y según la clasificación de Celikel N. y Kavas G., (2008) se puede predecir a manera general que los antibióticos probados en el rancho ganadero en estudio con respecto a vacas lecheras resultan en el mayor de los casos extremadamente sensibles con excepción de rilexine, sulfonamidas-trimetoprim y oxitetraciclina.

## VII.5. Análisis Estadístico

En la Tabla XV se presentan los valores de p (valor de probabilidad) según la prueba T de Student o prueba de Kolmogórov-Smirnov de acuerdo a los resultados de la prueba Shapiro-Wilk (ver Apéndice XII.3).

La mayoría de los antibióticos probados presentan diferencias significativas en sus halos de inhibición en las tres cepas analizadas, siendo su totalidad para la especie *Salmonella choleraesuis*. Para la especie *Staphylococcus aureus* sólo ceftiofur y oxitetraciclina registran valores similares en sus halos de inhibición. Este comportamiento lo presenta también *Escherichia coli* en masticilin y bovigam.

Este comportamiento corrobora los resultados biológicos generados donde se observa la variación en el diámetro de los halos de inhibición obtenidos en cada cepa y para antibiótico probado.

**Tabla XV.** Valores de p obtenidos con la prueba T y Kolmogórov-Smirnov

<b>ANTIBIÓTICO</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Salmonella choleraesuis</i>
<b>Espiromicina</b>	0.000	0.000	0.000
<b>Enrofloxacina</b>	0.000	0.010	0.000
<b>Ceftiofur</b>	0.150	0.000	0.000
<b>Penicilina</b>	0.000	0.000	0.000
<b>Oxitetraciclina</b>	0.139	0.000	0.003
<b>Sulfas/Trimetoprim</b>	0.001	0.001	0.000
<b>Masticilin</b>	0.000	0.080	0.001
<b>Mastijet</b>	0.000	0.000	0.000
<b>Bovigam</b>	0.000	0.20	0.000
<b>Rilexine</b>	0.000	0.000	0.000

## VIII. DISCUSIÓN

### VIII.1. *Staphylococcus aureus*

De acuerdo a los resultados obtenidos se presenta una variación en la sensibilidad a la respuesta de halos de inhibición para todos los antibióticos estudiados. Según la clasificación de Celikel N. y Kavas G., (2008), ocho de los antibióticos probados se registran como extremadamente sensibles (enrofloxacin, sulfonamidas/trimetoprim, penicilina, bovigam masticilin, ceftiofur, mastijet y espiromicina). Sólo el antibiótico rilexine se registra como sensible y oxitetraciclina ofrece resistencia. De los antibióticos con sensibilidad positiva, aun cuando la mayoría se clasifican como extremadamente sensibles, los rangos en diámetros de inhibición son muy variables.

Según la bibliografía algunos autores inciden en que la cepa de *Staphylococcus aureus* presenta un amplio rango de resistencia a los antibióticos. Esta resistencia se presenta mediante el intercambio de manera horizontal de genes por elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones (Tn) y secuencias de inserción (IS), también registran que el antibiótico oxitetraciclina es el que denota mayor resistencia a esta bacteria y reportan que los genes *tetK* y *tetL*, son los que participan en la resistencia en aislados de humanos y bovinos, los cuales se encuentran en plásmidos de la familia pT181 (Bustos M., et al, 2006; Agüero H., et al, 2002; Aranaga-Natera V., et al, 2011 y Cruz-Carillo A., et al, 2018).

Autores como Fernández-Silva J., et al, (2018), Araujo L., et al, (2016) y Armenteros M., (2006) en sus estudios reportan alta sensibilidad para el antibiótico de cefalexina, una cefalosporina de primera generación y compuesto principal en el tratamiento rilexine.

Los resultados obtenidos en este trabajo concuerdan con lo reportado por estos autores la cepa de *S. aureus* registra sensibilidad alta a la mayoría de los antibióticos y al igual ofrece resistencia (mínima sensibilidad) al antibiótico rilexine. La bibliografía infiere la existencia de una cepa resistente y/o resistentes a la meticilina, puesto que es sinónimo a la resistencia de todos los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos) y asociándose a una

resistencia múltiple a antibacterianos no asociados estructuralmente como tetraciclinas, macrólidos, quinolonas y aminoglucósidos (Miranda-Novales M., 2011).

La resistencia a los  $\beta$ -lactámicos en el género *Staphylococcus* se debe a dos mecanismos: 1) mediada por enzimas  $\beta$ -lactamasas y 2) mediada por PBP2a (*penicillin binding protein 2A*, proteínas unidoras de penicilina), proteínas que participan en la síntesis de peptidoglucano y son sitio de acción de los  $\beta$ -lactámicos (Juliet L., 2002). La baja sensibilidad a rilexine (cefalosporina) y oxitetraciclinas demuestra que las formulaciones de los antibióticos no son aptas como tratamiento para este microorganismo.

Aun cuando la sensibilidad a la mayoría de los antibióticos probados se registre de forma extrema, las fluctuaciones altas en el antibiótico penicilina detectadas por *S. aureus*, este debe su efecto bactericida, a que sólo actúa en la fase de crecimiento al ejercer su mecanismo de acción en las proteínas de unión a penicilinas (PBPs), que se localizan en la zona externa de la membrana citoplasmática y una vez ahí, las desactivan al unirse covalentemente. Su eficacia también es tiempo-dependiente donde la concentración del antibiótico debe de estar por arriba de la concentración mínima inhibitoria (CMI) durante el mayor tiempo posible (Azanza J., et al, 2007; Díaz-Madriz J. y Garro-Zamora L., 2016; García-Vázquez E., et al, 2015; Lacueva-Arnedo M., 2017). Este mismo comportamiento se presenta en la combinación sulfonamidas con trimetoprim con fluctuaciones extremas y valores que clasifican en extremadamente sensible, por su actividad variable contra microorganismos gram positivos y gram negativos. Estos antibióticos tienen efecto bacteriostático y pueden convertirse en bactericidas al crecer en un medio pobre de timina (inhibidor) y al actuar en dos etapas de la síntesis de ácido fólico (Calvo J. y Martínez-Martínez L., 2009; Leza J., et al, 2008).

La misma respuesta se presenta para enrofloxacin, los resultados obtenidos en el estudio manifiestan grandes diámetros en los halos de inhibición, clasificándose como extremadamente sensible. Este suceso concuerda con la sensibilidad reportada por Ball K., et al, (2011) en donde se infiere que la respuesta rápida bactericida se debe al mecanismo de acción de las fluoroquinolonas sobre el DNA, esto ocasiona una acción rápida bactericida con bajas concentraciones y con un efecto post antibiótico (Errecalde J., et al, 2001). Sin embargo, hay autores que reportan cepas resistentes a este antibiótico con sensibilidad variada (Briñez W., et al, 2010).

### VIII.2 *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Salmonella choleraesuis*

Las cepas *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Salmonella choleraesuis* presentan una respuesta diferente a todos los antibióticos probados con base a los diámetros de los halos de inhibición obtenidos. Los antibióticos enrofloxacin, masticilin, ceftiofur, oxitetraciclina, mastijet, bovigam, penicilina y espiromicina resultaron extremadamente sensibles para ambos microorganismos. El antibiótico rilexine se registró como altamente sensible en ambos casos, mientras que sulfonamidas en combinación con trimetoprim ejerce resistencia en la cepa *E. coli* (Celikel N. y Kavas G., 2008). Los diámetros en los halos de inhibición son variables en todos los antibióticos a pesar de registrar un efecto bactericida.

Los antibióticos a base de sulfonamidas actúan como bacteriostáticos, es decir, sólo detienen el crecimiento de las colonias bacterianas y su acción tiene efecto tanto en bacterias gram positivas como gram negativas. Estos compuestos combinados con otras sustancias convierten su acción bacteriostática a bactericida. La susceptibilidad de las sulfonamidas se basa en la presencia del ácido para-aminobenzoico extracelular

La resistencia detectada en el estudio por sulfonamidas también la manifiestan algunos autores, los cuales reportan que la combinación de sulfonamidas con trimetoprim genera resistencia en *E. coli* (Bauer J., et al, 2011; Figueroa-Mery M., 2004; González-Pasayo R., et al, 2015. Márquez T., et al, 2001). La respuesta a este efecto se debe a que las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas del ácido para-aminobenzoico, su efecto de acción es bacteriostático cuando se administra solo e interfiere como inhibidores metabólicos, al reprimir la síntesis de ácido fólico necesario para el crecimiento y multiplicación bacteriana, por lo tanto, son sensibles aquellos microorganismos que deban sintetizar su propio ácido fólico. Al inhibirse su formación, se ven afectadas la síntesis de ácidos nucleicos (timina y purina), de proteínas y los mecanismos de replicación (Viedma-López A., 2015). El trimetoprim es un antibiótico bacteriostático y actúa de la misma forma que las sulfonamidas inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa e interfiere en la producción de nucleótidos, en especial de timina. La combinación farmacológica de sulfonamidas y trimetoprim es sinérgica y al actuar mediante dos mecanismos diferentes ejercen un efecto bactericida (Chicaiza-Ayala S., 2005).

El mecanismo de resistencia a sulfonamidas y trimetoprim pueden dividirse en cromosómicos y plasmídicos. En los mecanismos cromosómicos la resistencia a trimetoprim se debe a mutaciones en el gen *dhfr* codificando una mayor producción de la enzima dihidrofolato reductasa con menor afinidad al antibiótico; en tanto a las sulfonamidas consiste en mutaciones en el gen *folP*, como producto la enzima mutada (dihidropteroato sintasa) y tiene menor afinidad al antibiótico. En los mecanismos plasmídicos la resistencia se debe a la incorporación de nuevos genes, que codifican enzimas alternativas las enzimas blanco cromosómicas. El mecanismo de resistencia a sulfonamidas se debe a la presencia de los genes *sul1*, *sul2* y *sul3*, y los genes *dhfr* para trimetoprim. Otros mecanismos de resistencia consisten en la sobreproducción de ácido para-aminobenzoico (PABA) y alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular (Bado I., et al, 2007; Bauer J., et al, 2011; Garção-Curião T., 2014).

La cepa *Escherichia coli* presenta una respuesta antimicrobiana diferente al antibiótico bovigam (combinación de sulfadiazina y trimetoprim). Nuestros resultados registran que *E. coli* es extremadamente sensible al antibiótico, concordando con el estudio de Pedraza G., et al, (1995).

La diferencia en la sensibilidad bacteriana de sulfonamidas/trimetoprim y bovigam se relaciona con la presentación del antibiótico. En el primer caso (sulfonamidas/trimetoprim) es un antibiótico inyectable, de consistencia líquida, baja densidad y de fácil administración y control en la cantidad liberada en la prueba; por otro lado, bovigam tiene una consistencia espesa, mantiene alta densidad, difícil manejo de administración por consiguiente al aplicar la dosis se pueden liberar altas concentraciones del antibiótico y estas puede manifestar falsos positivos o negativos interfiriendo con la actividad antibacteriana. Este hecho pudo ocasionar los resultados obtenidos.

Por lo anterior puede destacarse que, los antibióticos rilexine y sulfonamidas en combinación con trimetoprim no son potentes bactericidas contra la cepa *E. coli*.

Por otra parte, tanto en aspecto veterinario como en humanos, las fluoroquinolonas tienen mayor poder bactericida detectándose a enrofloxacin como uno de los más potentes para *Escherichia coli* y el género *Salmonella* (UNAM, 2016). Este efecto se refleja en el estudio, donde enrofloxacin fue un excelente bactericida para ambos microorganismos presentando una

sensibilidad extrema según la clasificación por Celikel N. y Kavas G., (2008). La sensibilidad de *E. coli* al antibiótico enrofloxacin ha sido registrado UNAM, (2016); Calderón A., et al, (2010), en el cual, caracterizan una buena actividad antimicrobiana, una absorción casi completa y una distribución tisular que garantiza concentraciones inhibitorias mínimas frente a diversos microorganismos. Otras de las manifestaciones que otorgan estos autores indican que estos antibióticos quinolónicos pueden administrarse sin mayores problemas en terapias combinadas con otros medicamentos dado, que presenta estabilidad a diversas variables físicas, químicas y ambientales (Grübaum-Blanch F., 2011; UNAM, 2016)

La familia de los aminoglucósidos actúa sobre bacterias gram negativas, poseen elevada actividad para la mayoría de las enterobacterias. Los antibióticos masticilin (gentamicina y neomicina) y mastijet (neomicina, tetraciclina y bacitracina), al detectarse como extremadamente sensibles durante el estudio responde a lo encontrado en la bibliografía (Giacoboni G., et al, 2010; Aguilar S., 2014). La resistencia de estos organismos puede originarse por la presencia de enzimas que modifican al aminoglucósido (Grübaum-Blanch F., 2011). Su actividad antimicrobiana es favorecida en medios alcalinos y reduce esta actividad en presencia de acidez, ausencia de oxígeno y iones calcio. A mayor concentración del antibiótico el efecto post antibiótico se acentúa clasificándose su actividad con base a la dosis dependiente (Rodríguez-Álvarez M., 2002).

Los picos de fluctuación que se obtuvieron durante los análisis de antibiogramas pueden deberse a factores físicos, químicos y biológicos como el pH del medio, densidad del inóculo, temperatura y tiempo de incubación, grosor del agar, tiempo de crecimiento de la cepa, infraestructura, personal, entre otros (Seija V., et al, 2006).

En vista de las observaciones reportadas en los estudios mencionados anteriormente, puede afirmarse que el antibiótico enrofloxacin y masticilin son un tratamiento adecuado contra la cepa *E. coli* y *Salmonella choleraesuis* por la extrema sensibilidad detectada. Sin embargo, la baja sensibilidad a rilexine por los organismos biológicos probados, la resistencia a oxitetraciclinas para *S. aureus* y sulfonamidas-trimetoprim para *E. coli* demuestran que las formulaciones de los antibióticos no son aptas como tratamiento para este microorganismo

Estudios recientes emplean la clasificación con base a los diámetros de los halos de inhibición propuestos por Celikel N. y Kavas G., (2008) para determinar la actividad antimicrobiana de los antibióticos. Sin embargo, únicamente el NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) presenta valores de referencia para la interpretación de los resultados categorizando la cepa estudiada en sensible, intermedia o resistente. Sus resultados se fundamentan en las pruebas de difusión por disco, método dilución en agar, épsilon test y concentración mínima inhibitoria (CMI). Los datos proporcionados por NCCLS no pueden ser tomados como referencia para este trabajo dado que son principalmente desarrollados para su aplicación en medicina humana, sin embargo, aunque son utilizados en laboratorios de diagnóstico veterinario, los métodos no presentan su correcta validación para el patógeno veterinario estudiado (FAO, 2016). Por otra parte, son microorganismos epidemiológicamente importantes en la salud humana, los criterios de interpretación se basan en concentraciones definidas de inhibición para cada patógeno y la prueba difusión en disco de papel se realizan con concentraciones estandarizadas del principio activo. En este trabajo se utiliza el método de difusión en pozo por su alta sensibilidad (Ginocchio C., 2002).

El uso de tablas que muestran la clasificación bactericida basada en los halos de inhibición se ha realizado para aceites esenciales probados con antibióticos destinados para la salud humana, y en veterinaria las tablas utilizadas con esta clasificación son realizadas en estudios que utilizan antibióticos con uso veterinario, pero con cepas microbianas del sector salud humano. El desarrollo de los microorganismos diversifica sus etapas de crecimiento y metabolismo según el hábitat donde se desenvuelva y según los nutrientes a los cuales tenga acceso.

En consecuencia, es necesario generar escalas estandarizadas, estimar puntos de corte de los diámetros de halos de inhibición que indican la CMI y categorizar las cepas en sensible (S), intermedio (I) y resistente (R) e implementarlos en los diferentes métodos de prueba de susceptibilidad para bacterias importantes en medicina veterinaria. Las interpretaciones de estas pruebas en medicina veterinaria son cuestionadas al basarse en microorganismos patógenos y con características farmacocinéticas obtenidas en seres humanos (Russi N., 2008).

En este trabajo no se demuestra una preferencia bactericida por familia dado que antibióticos de una misma familia pueden presentar alta y baja sensibilidad. Los antibióticos

ceftiofur y rilexine pertenecen a la familia de los  $\beta$ -lactámicos y al grupo de las cefalosporinas, donde se obtuvieron halos de inhibición diferentes en cada cepa. Lo anterior se debe a que pertenecen a generaciones diferentes, rilexine a la primera y ceftiofur a la tercera generación. Cada generación está en función de su espectro de actividad, los antibióticos de primera generación son eficaces principalmente contra bacterias gram positivas y en las siguientes generaciones se amplía su actividad frente a bacterias gramnegativas, mejoran su comportamiento en relación al principal mecanismo de resistencia (betalactamasas) y son activas contra *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (Martín-Aragón, S. 2011).

## IX. CONCLUSIONES

- La hipótesis planteada se acepta, con excepción del antibiótico rilexine
- De los antibióticos probados las familias que resultaron con extrema sensibilidad son quinolonas y la combinación de sulfonamidas con trimetoprim.
- El microorganismo que presenta sensibilidad a todos los antibióticos probados fue *S. choleraesuis*.
- La mayoría de los antibióticos presentan efecto bactericida con excepción de oxitetraciclinas y rilexine para *Staphylococcus aureus* y la combinación de sulfonamidas con trimetoprim para *Escherichia coli* ATCC 25922
- La acción bactericida más alta con base al halo de inhibición tanto para *Salmonella choleraesuis*, *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Staphylococcus aureus* se presentó en el antibiótico enrofloxacina.
- La resistencia bacteriana la presentan dos organismos biológicos, *S. aureus* en el antibiótico de oxitetraciclina y *E. coli* ATCC 25922 la presenta en la combinación de sulfonamidas con trimetoprim.
- Según la clasificación por Celikel y Kavas, 2008, el antibiótico que presenta efecto bacteriostático corresponde a rilexine. El resto de los antibióticos probados se clasifica como bactericidas para los tres organismos biológicos estudiados.

## X. RECOMENDACIONES

- Se recomienda el uso de enrofloxacin y sulfonamidas/trimetoprim como antibiótico para el tratamiento en enfermedades bovinas causadas por *Staphylococcus aureus* y *Salmonella choleraesuis*.
- Se recomienda el uso de enrofloxacin y masticilin como antibiótico para el tratamiento en enfermedades bovinas causadas por *Escherichia coli* ATCC 25922.
- El uso de rilexine para las tres cepas, oxitetraciclina para *S. aureus* y sulfonamidas-trimetoprim para *Escherichia coli* ATCC 25922, no son recomendables por su baja respuesta bactericida.
- Se recomienda el uso de antibióticos de nueva generación dado que los antibióticos denominados como primera generación presentan menor efectividad bactericida.
- Realizar estudios para determinar una escala estándar de sensibilidad para organismos biológicos zoonóticos.
- Se recomienda poner énfasis en el uso de los antibióticos para las diversas enfermedades que se generan en el ganado lechero, ya que el uso indiscriminado y su abuso puede generar resistencia y causar daños en la salud del ganado y a la economía de la institución.
- Continuar con este tipo de estudios, considerar las variables físicas, químicas y biológicas que pueden afectar los resultados obtenidos y con ello, confirmar lo obtenido.
- Con los resultados obtenidos en el estudio se recomienda sean utilizados los antibióticos de manera terapéutica y no con fines de prevención.
- En el uso de antibióticos deben tomarse en cuenta el espectro de acción del antibiótico sobre el agente para obtener mayor efectividad bactericida y menor daño fisiológico al animal.
- Realizar estudios de sensibilidad bactericida en antibióticos correspondientes a la misma familia con la finalidad de determinar su efecto de acción.

- Una vez probada la sensibilidad de estos antibióticos, podría ser determinada la concentración mínima inhibitoria con el fin de lograr la efectividad en su aplicación.
- Por lo que respecta a las acciones en salud animal, se deben promover las medidas de higiene y bienestar animal con el fin de prevenir infecciones sin recurrir a la profilaxis antibiótica.

## XI. LITERATURA CITADA

- Agüero H., Borie C., Espinoza S., Iragüen D., Kruze J., Leon B., Morales M., Puga J. y San-Martin B. 2002. Bacterial resistance of mastitis pathogens isolated from dairy cows in the Vth Region, Metropolitan Region and Xth Region, Chile. *Archivos de medicina veterinaria* 34(2): 221-234.
- Aguilar-Romero F., Morales-Alvarez J. y Pijoan-Aguade P. 1999. Caracterización de los procesos neumónicos en becerros lecheros de la región de Tijuana, Baja California, México. *Vet. Mex.* 30(2):149–155.
- Aguilar S. 2014. Resistencia a  $\beta$ -lactámicos y quinolonas en aislamientos de *Escherichia coli* obtenidos de canales de bovinos en el estado de México y Jalisco. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.
- Aguilar-Trejo C., Arce-Vega R., Beltrán-Leyva L., Beltrán-Leyva M., Flores-Moseley A., González- Ortiz A., Gutiérrez- Martínez C., Vendrell- Zambrano L. y Zazueta- Quijada S. 2010. Evaluación de proyectos productivos en ganado bovino otorgados al sector social en el estado de Sonora, México del 2003 al 2007. *Revista Científica UDO Agrícola* 10(1): 115-118.
- Alais C. 1985. Ciencias de la leche: principio de técnica lechera. 1ª edición. Ed. Reverté. España.
- Alonso M., Barbabosa A., Díaz S., Gutiérrez A., Manjarrez A., Salazar F., Talavera M., Valladares B. y Velázquez V. 2012. Identificación de biotipos de *Staphylococcus aureus* en vacas lecheras de producción familiar con mastitis subclínica en la región centro-este del Estado de México. *Revista mexicana de ciencias pecuarias* 3(2): 265-274).
- Alós J., Arias-Silgo F., Egocheaga-Cabello I., Gómez-Garcés J., López-Madroño C., Marmesat-Guerrero F., Oteo-Iglesias J., Pérez-Gómez A. y Ripoll-Lozano M. 2004. Telitromicina: un nuevo antibiótico. *Revista de la SEMG* 60: 33-8.

- Alulema M., Chico P., Gestal M. y Villacís J. 2014. De la granja a la mesa. Implicaciones del uso de antibióticos en la crianza de animales para la resistencia microbiana y la salud. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición* 24(1): 129-139.
- Álvarez M., Cyrenne Y., Ibarra-Flores F., Martín-Rivera M., Moreno-Medina S., Retes-López R. 2015. Análisis Del Mercado Internacional De Los Becerros Producidos En Sonora, México. *Revista Mexicana de Agronegocios* 37(1345-2016-104479): 78-88.
- Álvarez-Hernández D., Garza-Mayén G., y Vázquez-López R. 2015. Quinolonas. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Rev. Chilena Infectol* 32(5): 499–504.
- AMCGB (Asociación Mexicana de Criadores de Ganado Beefmaster). 2018. Raza Beefmaster. Recuperado de: <http://www.beefmaster.org.mx/raza.html#>
- Aranaga-Natera V., Atencio-Bracho L., Mujica I., Navarro-Ocando C., Rivera-Salazar J. y Zabala-Díaz I. 2011. *Staphylococcus aureus* procedentes de quesos: susceptibilidad a antibióticos y su relación con plásmidos. *Revista Científica* 21(3): 202-210.
- Ardanuy C., Cercenado E., Morosini M., y Torres C. 2012. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 30(6): 325-332.
- Araujo L., Calvino L., Gianre V. y Neder V. 2016. Susceptibilidad a antibióticos de *Staphylococcus aureus* aislados de mastitis bovina en lecherías de la cuenca central de Argentina. *REDVET* 17(9): 1-9.
- Araújo-Praderes L., Herrera-Torres Ma., Larrondo-Muguercia H., Lozano-Valdés D., Rivero-Arias E. y Zamora-Marín R. 1998. Penicilinas. *ACTA MEDICA* 8(1): 28-39.
- Areu A., Barreto-Penié J., González-Piñera J., Lim-Alonso N., Pardo-Núñez A. y Rodríguez-Rodríguez M. 1998. Tetraciclinas. *ACTA MEDICA* 8(1): 75-9.
- Armenteros M., Capdevila J., Hernández R., Ponce P. y Zaldivar V. 2006. Prevalencia de mastitis en vacas lecheras de primer parto y patrón de sensibilidad de las bacterias aisladas en una lechería especializada. *Rev Salud Anim* 28(1): 8-12.

- Asocharolaise. 2018. CHAROLAIS/APTITUDES. Recuperado de: <http://asocharolaise-charbray.com/charolais-aptitudes/>
- Ateka O., Cobos-Trigueros N., Pitart C. y Vila J. 2009. Macrólidos y cetólidos. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica 27(7): 412-418.
- Ausina-Ruiz V., Domínguez-Benítez J. y Prat-Aymerich C. 2017. *Mycobacterium bovis*. Recuperado de: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micobacterias/Mbovis.pdf>
- Ausina-Ruiz V. y Moreno-Guillén S. 2005. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.
- Ayala F., Ibarra F., Denogean F., Martín M., Moreno S. y Retes R. 2013. LA GANADERÍA BOVINA PARA CARNE EN SONORA, MÉXICO EN LA ACTUALIDAD. XXVI Congreso Internacional en Administración de Empresas Agropecuarias. Recuperado de: <http://www.agricultura.uson.mx/publicaciones/congresos/XXVI%20CONGRESO%20INTERNACIONAL%20EN%20ADMINISTRACION/LA%20GANADER%20C3%8DA%20BOVINA.pdf>
- Azanza J., Domínguez-Gil a., García J., Gatell J., Jiménez de Anta M., Mensa J. y Prats G. 2007. Guía de terapéutica antimicrobiana. 18ª edición. Elsevier Doyma. Barcelona, España.
- Badiola J. 2017. Guía de uso responsable de medicamentos veterinarios. Recuperado de: <https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/Gu%C3%ADa-de-Uso-Responsable-de-Medicamentos-Veterinarios-bovino.pdf>.
- Bado I., Cordeiro N., García V., Robino L., Seija V. y Vignoli R. 2006. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. Temas de Bacteriología y Virología Médica. 2ª ed. corregida. Oficina del Libro FEFMUR. Uruguay.
- Bahaley P., Desai K., Joshi P., Kothari V., Lawani D., Patel D. y Wadhvani T. 2009. Effect of various solvents on bacterial growth in context of determining MIC of various antimicrobials. The Internet Journal of Microbiology 7(1).

- Balagurusamy N., Loera-Valenzuela P., López-Ortiz C., Luévanos-Escareño M. y Romero-Vela C. 2016. Mecanismos De Resistencia Intrínseca y Adquirida a Antibióticos En Bacterias. *Medicina De Torreón* 8(2): 67-76.
- Ball K., Chirino-Trejo M. y Rubin J. 2011. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from various animals. *The Canadian Veterinary Journal = La revue veterinaire canadienne* 52(2):153–157.
- Ballina A., Hurtado A. y Mejía L. 2010. Manejo Sanitario Eficiente del Ganado Bovino: Principales Enfermedades. Nicaragua: Instituto Nicaragüense de Tecnología Agropecuaria (INTA). Programa Especial para la Seguridad Alimentaria.
- Bauer, J., Mosquito S., Ochoa T. y Ruiz J. 2011. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública* 28: 648-656.
- Bautista-Bosio J. 2003. Mantenimiento del equipo de ordeño. *Despertar Lechero* 21: 33-50. Medellín, Colombia.
- Belloso W. 2009. Historia de los antibióticos. *Rev Hosp Ital B Aires* 29: 102-111.
- Beltrán C., González E. y Moreno C. 2009. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello* 69(2): 185-192.
- Blanco-Ochoa M. 2001. Zootecnia en bovinos productores de leche. Departamento de producción animal: rumiantes. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. México.
- Blumenthal D., Brunton L., Buxton I. y Parker K. 2009. Goodman & Gilman: Manual de Farmacología y Terapéutica. 1ª edición. Ed. McGraw- Hill Interamericana. D.F., México.
- Bonetto C. 2014. Mastitis bovina causada por *Staphylococcus coagulasa* negativos. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional de La Plata. Departamento de Microbiología e Inmunología. La Plata, Argentina.

- Botero A., Fonseca M., Pineda G., Tejada H. y Vásquez D: 2017. Efecto del Tween® 80 sobre la bioprecipitación de carbonato de calcio por *Bacillus cereus*. Revista Colombiana de Biotecnología 19(1): 116-123.
- Briñez W., Boscán L., Colina G., Olivares Y., Perozo A., Valbuena E. y Valero K. 2010. Susceptibilidad a los agentes antimicrobianos en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en leche de bovinos con mastitis subclínica y leche de tanque. Revista Científica 20(4): 367-376.
- Britania. 2018. Mueller Hinton Agar. Recuperado de: [https://www.britanialab.com/back/public/upload/productos/upl\\_5a2843836ddd8.pdf](https://www.britanialab.com/back/public/upload/productos/upl_5a2843836ddd8.pdf)
- Brooks G., Butel J., Carrol K., Mietzner T. y Morse S. 2011. Microbiología médica. 25ª edición. Ed. McGraw- Hill Interamericana. D.F. México.
- Burckhalter J. y Korolkovas A. 1983. Compendio esencial de química farmacéutica. Ed. Reverté. Barcelona, España.
- Bustos J., Hamdan A. y Gutiérrez M. 2006. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. Rev Biomed 17: 287-305.
- Bustos M., Gutiérrez M., Hamdan A. y Jaime, A. 2006. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. Rev Biomed 17:287-305.
- Cabrera C. 2009. Mastitis y el equipo de ordeño. Despertar Lechero 30: 55-59. Medellín, Colombia.
- Calderón A. y Rodríguez V. 2008. Prevalencia de mastitis bovina y su etiología infecciosa en sistemas especializados en producción de leche en el altiplano cundiboyacense (Colombia). Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias 21(4): 582-589.
- Calderón A., Rodríguez V. y Taborda R. 2010. Implementación de una asociación antibiótica intramamaria al secado como control de la mastitis bovina en sistemas doble propósito. Revista UDCA Actualidad & Divulgación Científica,13(1): 49-56.

- Calderón-Racines, M. 2016. Evaluación de la eficacia de una intervención administrativa sobre los procesos de preparación del agar Mueller Hinton en el Hospital General de las Fuerzas Armadas del Ecuador y en el Hospital Pablo Arturo Suárez. Tesis de Maestría. Universidad Central de Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas. Quito, Ecuador.
- Calvo J. y Martínez-Martínez L. 2009. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 27(1): 44-52.
- Camacho A., Gamazo C. y Sánchez S. 2013. *Microbiología basada en la experimentación*. Ed. Elsevier. Barcelona, España.
- Camou H. y Pérez L. 1998. La ganadería sonorensis: Especialización productiva y mercado internacional. Centro de Investigación e Alimentación y Desarrollo, A. C. Hermosillo, Sonora, México. Recuperado de: <http://agrinet.tamu.edu/trade/papers/camou.pdf>
- Campero C., Cantón G., Lischinsky L., Margineda C. A. y Moreira A. 2012. Listeriosis en bovinos de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. *Revista veterinaria* 23(1): 32-37.
- Campos-Ruelas R. 2005. Manejo sanitario del ganado: Diagnóstico y tratamiento de algunas enfermedades de los bovinos. Administración de medicamentos y recomendaciones sanitarias prácticas. Recuperado de: <http://simorg.geocyt.com/pdfs/SALUD-Y-CUIDADOS-DE-LOS-ANIMALES/Manejo%20Sanitario%20del%20hato%20ganadero.pdf>
- Cancho-Grande B.; García-Falcón M.; Simal-Gándara J. 2000. El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual. *Ciencia y Tecnología Alimentaria* 3(1): 39-47.
- Cantón R. 2010. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 28(6): 375-385.
- Cárceles-García C. 2016. Estudio Farmacocinético de Formulaciones Poliméricas de Liberación Controlada y Excreción en Leche de Ceftiofur en Caprino. Tesis de Doctorado. Universidad de Murcia. Departamento de Farmacología. Murcia, España.

- Carmona G. y Vindas S. 2013. Uso racional de medicamentos veterinarios en ganado bovino. Recuperado de: [https://images.engormix.com/s\\_articles/carmonasolano\\_medicamentos.pdf](https://images.engormix.com/s_articles/carmonasolano_medicamentos.pdf)
- Carrillo-Alduenda J., Flores-Murrieta F. y Rodríguez-Alcocer A. 2018. Update on the prescription of fluoroquinolones. *Medicina interna de México* 34(1): 89-105.
- Celikel N. y Kavas G. 2008. Antimicrobial properties of some essential oils against some pathogenic microorganisms. *Czech Journal of Food Sciences* 26: 174-181.
- Cercenado E. y Saavedra-Lozano J. 2009. Desde el laboratorio a la clínica. El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). *An Pediatr Contin* 7(4): 214-217.
- Cerquera-Gallego J., Fernández-Bolaños O., Granja-Salcedo Y., Peña-Cabrera J. y Trujillo-Graffe J. 2012. Mastitis bovina: Generalidades y métodos de diagnóstico. *Revista electrónica de Veterinaria (REDVET)* 13(11): 1-11.
- Cervantes P., Domínguez B., Hernández A., Lamothe C., Muñoz S. y Salazar S. 2016. La ganadería bovina: vulnerabilidad y mitigación. Recuperado de: <https://www.uv.mx/veracruz/cienciaanimal/files/2013/01/LA-GANADERIA-BOVINA.pdf>
- CFSPH. 2005. Dermatofitosis. Recuperado de: <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/dermatofitosis.pdf>
- Chicaiza-Ayala S. 2005. ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES PROTOZOARICAS GASTROINTESTINALES EN BOVINOS PERTENECIENTES A LAS COMUNIDADES DEL PROYECTO MICUNI. Tesis de Licenciatura. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias Pecuarias.
- Cisneros-Puebla M., Gavaldón-Rosas D., Moles-Cervantes L., Rojas-Serranía N. y Torres-Barranca J. 2002. Estudio serológico de leptospirosis bovina en México. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 54(1): 24-27.
- CLSI. 2015. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. 15ª edición. CLSI document M02-A12. 32(1): 1-73.

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2009. Métodos para Pruebas de Sensibilidad a los antimicrobianos por dilución para bacterias que crecen en condiciones aeróbicas. Estándar aprobado—8ª Edición. Documento CLSI M07-A8. Wayne, PA.
- Colomer M. 2004. Telitromicina: Ketólido para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. *Offarm: farmacia y sociedad*, 23(11): 132-134.
- Corbett K., Dreser A., Echániz G. y Wirtz V. 2008. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud pública de México* 50: 480-487.
- Cordero E., Molina J., Pachón J. y Palomino, J. 2009. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 27(3): 178-188.
- Cordero L. y Salas J. 1999. *Enfermedades de los animales domésticos*. Ed. EUNED.
- Cruz-Carillo A., Estepa C., Hernández-Lizarazo J. y Sanabria-Villate J. 2018. Identificación de bacterias causantes de Mastitis bovina y su resistencia ante algunos antibacterianos. *Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica* 10(1): 81-91.
- Cué-Brugueras M., Morejón-García M. y Salup-Díaz R. 2003. Actualización en tetraciclinas. *Rev. Cubana Farm* 37(3): 1-1.
- De Ahumada-Vázquez J., Santana-Falcón M. y Serrano-Molina J. 2002. *Farmacología práctica para las diplomaturas en Ciencias de la Salud*. 1ª edición. Ediciones Díaz de Santos, S. A. Madrid, España.
- De Torres E. 2018. SALUD Y BIENESTAR EN EL GANADO LECHERO. Recuperado de: [http://www.bienestaranimal.org.uy/files/Elena%20de%20Torres\\_2.pdf](http://www.bienestaranimal.org.uy/files/Elena%20de%20Torres_2.pdf)
- Díaz-Madriz J. y Garro-Zamora L. 2016. Infusiones extendidas de antibióticos: una revisión. *Rev. OFIL* 26(4): 314-321.
- Díaz-Peñate D. 2008. *Enfermedades del ganado bovino*. Recuperado de: [https://juanagro.files.wordpress.com/2010/08/enfermedades\\_del\\_ganado\\_bovino.pdf](https://juanagro.files.wordpress.com/2010/08/enfermedades_del_ganado_bovino.pdf)
- Duarte-Corso S. y Duran-Pedraza J. 2009. DISEÑO Y APLICACIÓN DE UN PROGRAMA DE BUENAS PRÁCTICAS DE ORDEÑO PARA MEJORAR LA CALIDAD

HIGIÉNICA DE LA LECHE EN HATOS DE LA SABANA DE BOGOTÁ. Tesis de Licenciatura. Universidad de La Salle. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Bogotá, Colombia.

Džidić S., Kos B. y Šušković J. 2008. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. *Food Technology & Biotechnology* 46(1): 11-21.

Elika. 2006. *Listeria monocytogenes*. Recuperado de: <http://www.elika.net/datos/riesgos/Archivo21/Listeria.pdf>

Errecalde J., Mestorino O., y Otero J. 2001. Enrofloxacin: una fluorquinolona de uso exclusivo en veterinaria. *Analecta Veterinaria*, 21(1): 31-41.

Errecalde J., Lucas M. y Mestorino O. 2007. Macrólidos: novedades de un clásico grupo de antimicrobianos. *Analecta Veterinaria* 27: 36-45.

Evans E. y Abdullah A. 2012. Effect of Surfactant Inclusions on the Yield and Characteristics of Protease from *Bacillus subtilis*. The Publishing House of the Romanian Academy, Series B, 2: 108–112.

Fajardo R., Larios F., Tenorio V. y Valero G. 1987. Estudio de un brote de pododermatitis infecciosa severa bovina. *Tec. Pec. Méx* 25: 99-102.

FAO. 2004. Sanidad Animal. Recuperado de: <http://www.fao.org/docrep/008/y5224s/y5224s05.htm#bm5.1>

FAO. 2016. ¿Cuáles son y qué proveen las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana? Recuperado de: <http://www.fao.org/3/y5468s/y5468s07.htm>

Fariñas M. y Martínez L. 2013. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 31(6): 402-409.

Fauci A., Hauser S., Jamenson J., Kasper D., Longo D. y Loscalzo J. 2012. Harrison: principios de medicina interna. 18ª edición. Ed. McGraw- Hill Interamericana. D.F., México.

- Fernández-Riverón F., López-Hernández J., Machado-Betarte C. y Ponce-Martínez L. 2003. Resistencia Bacteriana. Rev. Cubana Med Milit 32(1): 44-48.
- Fernández-Silva J., Palacio G. y Ramírez-Vásquez N. 2018. Tasa de incidencia de mastitis clínica y susceptibilidad antibiótica de patógenos productores de mastitis en ganado lechero del norte de Antioquia, Colombia. Revista de Medicina Veterinaria (36): 75-87.
- Feuchter. 2018. Diagnóstico 2018 de la Ganadería en Sonora. Recuperado de: <https://www.inforural.com.mx/diagnostico-2018-de-la-ganaderia-en-sonora/>
- Fica A. 2014. Resistencia Antibiótica en Bacilos Gramnegativos, Cocáceas Grampositivas y Anaerobios. Implicancias terapéuticas. REV. MED. CLIN. CONDES 25(3): 432–444.
- Figuroa-Mery M. 2004. *Escherichia coli* como bacteria indicadora en el monitoreo de la resistencia a antimicrobianos de uso en ganado bovino”. Tesis de Licenciatura. Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Santiago, Chile.
- Forbes B., Sahm D. y Weissfeld A. 2009. Diagnóstico microbiológico. 12ª edición. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.
- Gädicke P. y Monti G. 2008. Aspectos epidemiológicos y de análisis del síndrome de aborto bovino. Arch Med Vet 40: 223-234.
- Garção-Curião T. 2014. Análisis fenotípico, genómico y bioinformático de los elementos genéticos asociados a resistencia a antibióticos y biocidas en enterobacterias. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Departamento de Microbiología II. Madrid.
- García-Vázquez E., Gómez J. y Hernández-Torres A. 2015. Los betalactámicos en la práctica clínica. Rev Esp Quimioter 28(1): 1-9.
- Germen. 2017. ¿Cuáles son las causas de la resistencia a los antimicrobianos? Recuperado de: <http://www.grupogermen.org/comunidad-en-general/cuales-son-las-causas-de-la-resistencia-bacteriana.html>

- Giacoboni G., Moredo F., Pantozzi F. y Vigo G. 2010. Resistencia a los antimicrobianos en bacterias indicadoras y zoonóticas aisladas de animales domésticos en Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*: 42 (1): 49-52.
- Gimeno-Cardona C., Pemán-García J., Salavert-Lletí M. y Zaragoza-Crespo R. 2008. *Microbiología aplicada al paciente crítico*. Ed. Médica Panamericana. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- Ginocchio C. 2002. Role of NCCLS in antimicrobial susceptibility testing and monitoring. *American Journal of Health-System Pharmacy* 59(3): 7-11.
- González K. 2017. La raza de ganado Brangus. Recuperado de: <https://zoovetespasion.com/ganaderia/razas-bovina/la-raza-de-ganado-brangus>
- González K. 2018. Zootecnia y Veterinaria. Es mi pasión: Enfermedades de los bovinos. Recuperado de: [https://zoovetespasion.com/ganaderia/enfermedades-de-los-bovinos/#como\\_reconocer\\_un\\_animal\\_enfermo](https://zoovetespasion.com/ganaderia/enfermedades-de-los-bovinos/#como_reconocer_un_animal_enfermo)
- González-Pasayo R., Louge-Uriarte E., Malena R., Moreira A. y Spetter L. 2015. Estudio retrospectivo de multiresistencia antimicrobiana en aislamientos de *Escherichia coli* de terneros con diarrea neonatal= Retrospective study of multiple antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from neonatal calves with diarrhea. *Rev. Med. Vet. (B Aires)* 92(2): 4-9.
- González-Saldaña N. y Saltigeral-Simental P. 2004. *Antimicrobianos, Antivirales, Antiparasitarios, Antimicóticos e Inmunomoduladores*. 6ª edición. Ed. McGraw- Hill Interamericana. D. F., México.
- González-Saldaña N. y Saltigeral-Simental P. 2011. *Antimicrobianos, Antivirales, Antiparasitarios, Antimicóticos e Inmunomoduladores*. 9ª edición. Nieto Editores. México.
- Grados-Torres P., Maguiña-Vargas C., Montes-Delgado M., Montiel-Gonzales M. y Villena-Vizcarra J. 2013. Uso adecuado y racional de antibióticos, 11-21. En Magaña- Vargas C. (Eds). *Uso racional de antibióticos*. Lima, Perú.

- Grübaum-Blanch F. 2011. “Resistencia a aminoglucósidos en *Enterobacteriaceae*”. Tesis de Doctorado. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España.
- Guarnera E. 2013. Aspectos esenciales de la interfase de las zoonosis parasitarias. 1ª edición. Ed. Dunken. Buenos Aires, Argentina.
- Gudiol F. y Suárez C. 2009. Antibióticos betalactámicos. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica 27(2): 116-129.
- Herrera M. 1999. Pruebas de sensibilidad antimicrobiana: metodología de laboratorio. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera 34: 33-41.
- Hettich E., Hinojosa F., Tadich N. y Van Schaik G. 2007. Factores asociados a la presentación de cojeras en 50 rebaños lecheros de la X Región, Chile. Archivos de Medicina Veterinaria 39(3): 247-253).
- Ignacimuthu S., Jayakumar M. y Prabuseenivasan S. 2006. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. BMC Complementary Altern. Med., 6: 39.
- Ingraham C. e Ingraham J. 1998. Introducción a la microbiología. Ed. Reverté. Barcelona, España.
- Íñiguez F. 2011. Diarrea neonatal bovina. Virbac al día 19: 1-8.
- Juliet L. 2002. Evaluación de susceptibilidad in vitro de *Staphylococcus* spp. Revista chilena de infectología 19: 116-118.
- Karizoo. 2016. Las 2 armas para la batalla contra la NEUMONÍA BOVINA. Recuperado de: <http://www.karizoo.com/arxius/productes/fcf6307c783c67cb5bf78cb7f2f04948.pdf>
- LACTODATA. 2018. Indicadores de producción de leche de bovino. Recuperado de: <http://lactodata.info/boletin/produccion-de-leche-de-vaca/>
- Lacueva-Arnedo M. 2017. Resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus*. Evolución y perspectiva actual. Tesis de Maestría. Universidad Complutense. Facultad de Farmacia. España.

- Lamana J. 2016. El problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos: Un reto para la salud pública y la ganadería de la UE. *Revista de Medicina Veterinaria* 8(47): 46-50.
- Lapeña S. 1999. Resistencias a antibióticos en nuestro medio. Visión global del problema. *Bol Pediatr* 39: 243-247.
- Leza J., Lizasoain I., Lorenzo P., Moreno A., Moro A. y Portolés A. 2008. *Farmacología básica y clínica*. 18ª edición. Ed. Médica Panamericana. Madrid, España.
- Londoño-Arango J., Parra-Trujillo M., Peláez-Suárez L., Pérez-Almario N. y Rengifo-Benítez G. 2003. Los residuos de medicamentos en la leche problemática y estrategias para su control. Colombia: Editorial Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria: 27-69)
- López-Duartes J. y Suarez-Pérez J. 2014. Diagnóstico zoonosario del hato lechero en el Centro Integral de Investigación, Innovación, Producción, Extensión y Enseñanza Agropecuaria las Lomas durante el periodo de marzo-junio 2014. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Agraria. Camoapa, Boaco, Nicaragua.
- MAG. 2014. Enfermedades del ganado bovino. Recuperado de: <http://www.mag.go.cr/bibliotecavirtual/a00166.pdf>
- Márquez T., Máttar S. y Piedrahita D. 2001. Detección de *Escherichia coli* 0157: H7 en poblaciones porcinas, canal bovina y productos cárnicos en el departamento de Córdoba. *Revista MVZ Córdoba* 6(2): 119-126.
- Martín-Aragón, S. (2011). Antibióticos de última generación: Revisión. *Offarm: farmacia y sociedad*, 30(6), 58-63.
- Mateos F. y Puerta A. 2010. Enterobacterias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 10(51): 3426-3431.
- Mateus G. 1983. Mastitis en Bovinos. Centro Agronómico Tropical de Investigación y Enseñanza, Departamento de Producción Animal. Turrialba, Costa Rica.

- Mendoza-Patiño N. y Campos-Sepúlveda A. 2008. Tetracyclins. Revista de la Facultad de Medicina UNAM 51(1): 29-32.
- Miranda-Navales M. 2011. Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* en México. Boletín médico del Hospital Infantil de México 68(4): 262-270.
- Miyata K., Mizuguchi M. y Nakahara Y. 1979. Effects of surfactants on CaCO<sub>3</sub> spheres prepared by interfacial reaction method. Journal of Colloid and Interface Science, 68(3), 401-407.
- Moreno B. 2003. Higiene e inspección de carnes, Volumen II. Ed. Díaz de Santos. Madrid, España.
- Narváez-Chango M. 2014. Prevalencia de brucelosis en ganado bovino de la parroquia Salinas del cantón Guaranda provincia Bolívar. Tesis de Licenciatura. Universidad Estatal de Bolívar. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Guaranda. Ecuador.
- Oromí-Durich J. 2000. Resistencia bacteriana a los antibióticos. Medicina integral 36(10): 367-369.
- Pachón J., y Palomino J. 2003. Aminoglucósidos. Enf. Infec. Microbiol. Clin. 21 (2): 105-115.
- Palavecino-Rosales E. 1997. Interpretación de los estudios de susceptibilidad antimicrobiana. ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas 26(3):1-10.
- Palmer C. 2007. Metritis postparto en vacas lecheras. Taurus 9(36): 20-37.
- Paredes F. y Roca J. 2004. Perspectiva de la medicación antimicrobiana. Ámbito Farmacéutico: Farmacología 23(3): 116-124.
- Patiño D. 2003. ¿Por qué las bacterias se hacen resistentes a la acción de los antibióticos? Umbral Científico (3): 48-56.
- Patraca-Rosas A. 2015. Tuberculosis bovina: análisis retrospectivo (2011-2013) de muestras nacionales remitidas al laboratorio Central Regional de Monterrey, AC para el diagnóstico de tuberculosis. Tesis de Maestría. Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Agronomía. Escobedo, Nuevo León, México.

- Paz-Pellat R. 2009. Guía de razas de ganado disponibles en Sonora. Recuperado de: <http://patrocipes.org.mx/publicaciones/guia%20de%20razas.pdf>
- Pedraza G., Hermosilla R., Morales B. y Zurich Z. 1995. Tratamiento de mastitis subclínica grado 3 con penicilina G sódica y trimetoprim - sulfadiazina en vacas durante la lactancia. Estudio preliminar. *Avances en Ciencias Veterinarias* 10(1).
- Pérez-Cano H. y Robles- Contreras A. 2013. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista Médica MD* 4(3): 186-191.
- Petri W. 2007. Penicilinas, Cefalosporinas y otros antibióticos lactámicos  $\beta$ . 1127-1153 p. En Goodman y Gilman. 2007. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ª edición. Ed. McGraw- Hill Interamericana. D.F., México.
- Rodríguez-Álvarez M. 2002. Aminoglucósidos. *Enfermedades infecciosas y microbiología*, 22(1): 20-30.
- Romero-Cabello R. 2007. *Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias*. 3ª edición. Ed. Médica Panamericana. D.F., México.
- Romero-Salas D. 2012. *Enfermedades que causan abortos en la ganadería bovina*. Universidad Veracruzana. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Folleto Técnico No.1: 1-44 pp. Veracruz, México.
- Rossi J. 1996. Aprocal: no se olvide de verificar su equipo. Recuperado de: [http://www.aprocal.com.ar/wp-content/uploads/verificar\\_ordeniadora.htm.pdf](http://www.aprocal.com.ar/wp-content/uploads/verificar_ordeniadora.htm.pdf)
- Rural F. 2009. Bovinos y sus derivados. FINRURAL. Recuperado de: <http://www.gbcbiotech.com/bovinos/industria/Bovino%20y%20sus%20derivados%20Financiera%20Rural%202012.pdf>
- Russi N. 2008. *SUSCEPTIBILIDAD A ANTIBIOTICOS DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS AISLADOS DE MASTITIS BOVINA*. Tesis de Maestría. Universidad Nacional del Litoral. Facultad de Ciencias Veterinarias. Esperanza, Argentina.

- Sacsquispe R. y Velásquez-Pomar J. 2002. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS PARA LA PRUEBA DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA POR EL MÉTODO DE DISCO DIFUSIÓN. Serie de Normas Técnicas N. ° 30. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. pág.: 9-68.
- SAGARHPA. 2016. Programa de Mediano Plazo de Desarrollo Pecuario 2016 – 2021. Recuperado de: [http://sagarhpa.sonora.gob.mx/portal\\_sagarhpa/images/archivos/PMP/PMPGANADERIA20162021.pdf](http://sagarhpa.sonora.gob.mx/portal_sagarhpa/images/archivos/PMP/PMPGANADERIA20162021.pdf)
- SAGARPA. 2017. Panorama de la leche en México. Recuperado de: <https://www.inforural.com.mx/panorama-de-la-leche-en-mexico-2/>
- Seija V., Taroco R. y Vignoli R. 2006. Métodos de estudio de la sensibilidad antibiótica. Temas de Bacteriología y Virología Médica, Oficina del libro FEFMUR, Uruguay 36(1): 665-668.
- Sierra J. y Vila J. 2013. Mecanismo de acción y de resistencia a los antimicrobianos en bacterias Grampositivas. Servicio de Microbiología, Hospital Clinic. Centro de Diagnóstico Biomédico IDIBAPS. Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona. Recuperado de: [http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2419/02.JMSO\\_ARTICLE\\_I.pdf;jsessionid=F2A15CED287B35B55B6C85C2BF1454A2.tdx1?sequence=2](http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2419/02.JMSO_ARTICLE_I.pdf;jsessionid=F2A15CED287B35B55B6C85C2BF1454A2.tdx1?sequence=2)
- Slingenbergh J., Gilbert K. y Wint W. 2004. “Ecological sources of zoonotic diseases”. Revue Scientifique et Technique de l’Office International des Épizooties 23: 467-484.
- Soriano F. 2002. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. Enferm Infecc Microbiol Clin 20(8): 407-12.
- Swissgenetics. 2018. Original Braunvieh. Recuperado de: <https://swissgenetics.com/es/genetica/informaciones-especificas-sobre-las-razas/original-braunvieh/>
- Tadich N. 2008. Claudicaciones en la vaca lechera y su relación con el bienestar animal. Revista Electrónica de Veterinaria (REDVET) 9(10B): 1695-7504.

- Tafur J., Torres J., y Villegas M. 2008. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gramnegativas. *Infectio* 12: 217-226.
- Taroco R., Seija V., y Vignoli R. 2006. Métodos de estudio de la sensibilidad antibiótica. *Temas de bacteriología y Virología Médica Cim* 663-672 pp.
- Torres-Hernández J. 2003. LA PRODUCCION DE LECHE DE GANADO BOVINO EN MEXICO 1990-2001. Tesis de Licenciatura. Universidad Autónoma Agraria “Antonio Narro”. Departamento De Economía Agrícola. Coahuila, México.
- UNAM. 2016. PRIMER ANTIBACTERIANO LATINOAMERICANO PARA USO VETERINARIO. Recuperado de: [https://www.redinnovagro.in/docs/cidunam\\_anti.pdf](https://www.redinnovagro.in/docs/cidunam_anti.pdf)
- Velásquez J. 1939. Enfermedades de los animales trasmisibles al hombre. *Revista de Med. Veterinaria* 74: 253-270.
- Vera-Carrasco O. 2012. Normas y estrategias para el uso racional de antibióticos. *Revista Médica La Paz* 18(1): 73-81.
- Viedma-López A. 2015. “Validación de un método para la determinación de sulfonamidas en leche mediante cromatografía líquida con detección fluorescente”. Tesis de Maestría. Universidad de Granada. Departamento de Química Analítica. Granada, España.

## **XII. APÉNDICE**

### **XII.1. Control de calidad para la sensibilidad antimicrobiana**

Los controles de calidad utilizados en las pruebas dieron resultados aceptables para el estudio. Las tres bacterias utilizadas fueron sensibles. El control negativo (DMSO/Tween 80) no presentó actividad inhibitoria. La Tabla XV presenta el comportamiento y resultados obtenidos.

El antibiótico utilizado como control positivo para las pruebas de sensibilidad fue ciprofloxacina considerado de amplio espectro para inhibir el crecimiento en bacterias Gram positivas como Gram negativas. Este antibiótico pertenece al grupo de las fluoroquinolonas y su efecto es bactericida. El modo de acción se basa en el detenimiento de la replicación bacteriana del ADN al unirse a la enzima ADN girasa, quedando bloqueada (Carrillo-Alduenda J., et al, 2018).

El DMSO/Tweet 80 fue utilizado como control negativo; ya que se reporta que Tweet 80 no inhibe el crecimiento bacteriano e incluso puede contribuir a que las células presenten una mayor estabilidad térmica de las enzimas dentro de este microorganismo (Evans E. y Abdullah A., 2012; Miyata K., et al., 1979; Botero A., et al, 2017). El dimetilsulfóxido (DMSO) es un líquido orgánico utilizado como disolvente y en bajas concentraciones no afecta en el crecimiento bacteriano de forma significativa (Bahaley P., et al, 2009). En cada prueba de sensibilidad antimicrobiana se realizó el control de calidad.

**Tabla XVI.** Comportamiento y resultados de los controles de calidad

<b>CONTROL DE CALIDAD</b>	<b>CONTROL POSITIVO</b>	<b>CONTROL NEGATIVO</b>
<b>Ciprofloxacina (5mg/10mL de agua destilada)</b>	Inhibición de crecimiento al 100% alrededor del halo de inhibición	
<b>DMSO al 10% con Tween 80 al 0.5% v/v</b>		Crecimiento masivo, sin halo de inhibición

## **XII.2. Referencias sobre pruebas de sensibilidad**

Las referencias bibliográficas utilizadas para las pruebas de sensibilidad fueron tomadas del Instituto Estándar de Laboratorio Clínico (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2009)) que especifica diferentes metodologías para la detectar la sensibilidad bacteriana.

Herrera M., 1999 e Ignacimuthu S., et al, 2006 son estudios que siguen las recomendaciones de esta metodología. Herrera M., 1999 describe diversos métodos para detectar la resistencia relevante de un microorganismo. Ignacimuthu S., et al, 2006 probo la actividad antimicrobiana de aceites vegetales utilizando esta metodología. A continuación, se enlista los links para su consulta.

1. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). 2009. Métodos para Pruebas de Sensibilidad a los antimicrobianos por dilución para bacterias que crecen en condiciones aeróbicas. Estándar aprobado—8ª Edición. Documento CLSI M07-A8. Wayne, PA.
2. <https://bmccomplementaltermmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-6-39>
3. [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1017-85461999000100010](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461999000100010)

### XII.3. Valores de la prueba de normalidad

Los valores de la prueba de normalidad para este trabajo (Tabla XVII) fueron obtenidos con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics V25.0, según la prueba de Shapiro-Wilk. Los resultados con un valor de  $p < 0.05$  denota un análisis no paramétrico, no hay una normalidad en los datos y se realizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov (también prueba K-S). Por el contrario, si el valor de  $p > 0.05$  la distribución de los datos es paramétrico, existe una normalidad y se utilizó prueba T de Student para su diferenciación estadística.

**Tabla XVII.** Valores de p obtenidos de la prueba de Shapiro-Wilk

<b>ANTIBIÓTICO</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Salmonella choleraesuis</i>
<b>Espiromicina</b>	0.501	0.346	0.058
<b>Enrofloxacina</b>	0.425	0.003	0.052
<b>Ceftiofur</b>	0.017	0.08	0.091
<b>Penicilina</b>	0.751	0.631	0.373
<b>Oxitetraciclina</b>	0.0001	0.081	0.004
<b>Sulfas/Trimetoprim</b>	0.002	0.002	0.202
<b>Masticilin</b>	0.174	0.003	0.01
<b>Mastijet</b>	0.197	0.001	0.107
<b>Bovigam</b>	0.828	0.01	0.569
<b>Rilexine</b>	0.311	0.178	0.082