

***Streptococcus uberis* y su importancia como agente causal de la mastitis bovina**

Stempler, A.^{1,2}; Muñoz, A.J.^{1,2}; Lucas, M.F.¹

¹Fac. Cs. Agr. y Vet. Univ. Salvador, Pilar, Prov. Buenos Aires, Argentina.

²Fac. Cs. Vet. Univ. Buenos Aires, Argentina.

E-mail: mariana.lucas@usal.edu.ar

Resumen

Stempler, A.; Muñoz, A.J.; Lucas, M.F.: *Streptococcus uberis* y su importancia como agente causal de la mastitis bovina. *Rev. Vet. 33: 2, 192-201, 2022.* A nivel nacional e internacional, la prevalencia relativa de mastitis causada por *Streptococcus uberis* fue aumentando a lo largo del tiempo. *S. uberis* ha sido descrito como agente causal de mastitis bovina de origen ambiental, aunque se lo considera potencialmente contagioso. Los términos “cepas bien adaptadas” o “cepas poco adaptadas” al hospedador son utilizados para referirse a cepas contagiosas o ambientales, respectivamente. La incorporación de técnicas moleculares ha permitido caracterizar distintos perfiles genéticos de *S. uberis* como factores de virulencia asociados a su patogenicidad y en ese contexto, los genes SUAM y pauA demostraron un alto grado de conservación e inmunogenicidad. Aunque se identificaron diversos reservorios de *S. uberis* en el ambiente, las estrategias de prevención de este tipo de mastitis no solo se basan en la reducción de la exposición ambiental, sino que contemplan el riesgo de contagio durante el ordeño. En general los casos clínicos son tratados con antimicrobianos durante el período de lactancia, mientras que las mastitis subclínicas se combaten al momento del secado. Si bien se sabe que responden a la terapia local convencional, se ha probado que el uso de terapia extendida durante 5 a 8 días mejora significativamente los resultados en términos de cura bacteriológica. Existen reportes de resistencia a los antibióticos y aunque los niveles hallados para betalactámicos, fluoroquinolonas y macrólidos son relativamente bajos, a la fecha se ha detectado un incremento en la resistencia de *S. uberis* a tetraciclinas, llegando de niveles moderados a altos.

Palabras clave: *Streptococcus uberis*, mastitis bovina.

Abstract

Stempler, A.; Muñoz, A.J.; Lucas, M.F.: *Streptococcus uberis* and its importance as a causal agent of bovine mastitis. *Rev. Vet. 33: 2, 192-201, 2022.* Relative prevalence of mastitis caused by *Streptococcus uberis* has been increasing over time, both nationally and internationally. *S. uberis* has been described as an environmental mastitis causal, although it is considered potentially contagious. The terms “well-adapted strains” or “poorly adapted strains” to the host are used to refer to contagious or environmental strains, respectively. The molecular techniques incorporation has made it possible to characterize *S. uberis* genetic profiles as virulence factors associated with its pathogenicity. The SUAM and pauA genes showed a high degree of conservation and immunogenicity. Although various reservoirs of *S. uberis* have been identified in the environment, mastitis due to *S. uberis* must be prevented both by reducing environmental exposure and transmission linked to milking. In general, clinical cases are treated during lactation, while subclinical mastitis is preferably treated at drying off. It has been shown that, by using extended therapy for 5-8 days, significantly better results are achieved in terms of bacteriological cure.

There are reports of antimicrobial resistance and although the levels found for beta-lactams, fluoro-quinolones and macrolides are relatively low, to date an increase in the resistance of *S. uberis* to tetracyclines has been detected, reaching moderate to high levels.

Key words: *Streptococcus uberis*, bovine mastitis.

INTRODUCCIÓN

El propósito de esta revisión es describir las principales características de *S. uberis* como agente causal de mastitis bovina y las estrategias de prevención y control para reducir las pérdidas económicas vinculadas a la producción láctea.

Introducción

La mastitis bovina, o inflamación de la glándula mamaria, generalmente sucede como resultado de una infección intramamaria (IIM) causada por bacterias, aunque existen mastitis asociadas a otro tipo de microorganismos e incluso mastitis asépticas.

Es la enfermedad de mayor impacto sobre la industria lechera a nivel mundial, debido a la reducción en la calidad y la cantidad de la leche producida, y a los costos vinculados al tratamiento de los casos, incluyendo el descarte de leche asociado a la terapia, los gastos derivados de honorarios veterinarios y compra de medicamentos, el trabajo extra, el refugio de vacas crónicas, la ocurrencia de enfermedades concomitantes y las pérdidas por disminución en la tasa de concepción^{2, 19, 69}.

Un estudio llevado a cabo en Argentina (Cuenca Central de Córdoba) estimó que las pérdidas de las mastitis en promedio representaron alrededor de un 16,2% de los ingresos brutos del tambo en un día, con un 25% de tambos cuyo valor fue menor al 14% y otro 25% superior al 20,9%⁶⁹.

La extensión de la pérdida ocasionada por un caso de mastitis depende del agente causal, el momento en el cual se produce la IIM y el tipo de mastitis (clínica o subclínica). A partir de un estudio multiparamétrico, se estimó que el costo promedio de un caso de mastitis clínica causado por *Streptococcus* spp. fue UDS 157¹¹.

En los últimos años, especialmente en países con industrias lecheras más desarrolladas, la prevalencia de mastitis por agentes contagiosos ha disminuido considerablemente, aumentando la incidencia relativa de la mastitis ambiental^{22, 36, 65}. Este cambio se relaciona con la evolución de los sistemas de producción hacia un modelo con mayor intensificación y la consolidación del “plan de los 5 puntos para el control de la mastitis bovina”^{38, 44}. Este mismo patrón se observa en Argentina, donde

los últimos reportes muestran un incremento en la frecuencia de aislamiento de *S. uberis* a partir de muestras de mastitis clínicas de distintas cuencas lecheras de la Argentina, en detrimento de *S. aureus* o *Streptococcus agalactiae*⁹.

A partir de un estudio internacional, que incluyó 9 países de la Unión Europea durante el período 2009-2012, se reportó una prevalencia de *S. uberis* del 20%¹⁴. Las publicaciones norteamericanas en los últimos 15 años han reportado una frecuencia de distribución promedio de 20% (rango de 13 a 32) para estreptococos ambientales aislados de los casos clínicos, siendo la segunda causa más frecuente de mastitis después de coliformes (23%)²⁷.

Paralelamente, a nivel nacional, los estudios de prevalencia de microorganismos aislados a partir de muestras de mastitis clínicas provenientes de distintas cuencas lecheras entre el año 2007 y 2015, muestran que la frecuencia de aislamiento de estreptococos ambientales ha aumentado, llegando a un 44% de *S. uberis* sobre el total de muestras con aislamientos positivos⁹.

S. uberis se caracteriza por su comportamiento invasivo, asociado a IIM recurrentes, con buena respuesta terapéutica^{21, 35}. Sin embargo, existe una preocupación creciente acerca del origen de las IIM prolongadas en el rodeo, sobre su condición de persistencia o re-infección y sobre el rol de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) en estos casos.

Fuentes de infección: contagioso/ambiental

Con referencia a la mastitis bovina, los términos “cepas bien adaptadas” o “cepas poco adaptadas” al hospedador son utilizados para referirse a cepas contagiosas o ambientales, respectivamente.

S. uberis ha sido descrito como agente causal de mastitis bovina de origen ambiental, aunque se lo considera potencialmente contagioso^{51, 72}. Es omnipresente en el entorno de las vacas, con capacidad de sobrevivir en medios diversos, como el suelo, los forrajes, las heces y la piel de las vacas^{7, 13}. En consecuencia, las glándulas mamarias están expuestas continuamente a este patógeno, pero la mayor incidencia de nuevas IIM está vinculada al período de vaca seca y pre-parto.

Uno de los pilares sobre los cuales se basa la teoría de su comportamiento contagioso es el hecho de que las medidas de control aplicadas para evitar la

transmisión de IIMs entre cuartos mamarios y/o vacas han reducido la incidencia de mastitis por *S. uberis* ⁷⁴.

No obstante, aunque existen reportes sobre la eficacia de selladores post ordeño en el control de la mastitis por *S. uberis*, el uso de desinfectantes pre-ordeño, aplicados mayormente a combatir la mastitis ambiental, también resultó ser una medida eficaz ^{40,42}.

Es probable que, en algunos rebaños, la transmisión a través de la máquina de ordeño juegue un rol importante en la dinámica de las IIMs por *S. uberis*, lo cual podría estar asociado con cepas específicas ⁷³. Incluso, hay estudios epidemiológicos en los cuales los parámetros que evalúan la transmisión de *S. uberis* fueron superiores a los de *Streptococcus agalactiae* ²⁸.

La incorporación de las técnicas moleculares y su aporte a la epidemiología de las enfermedades infecciosas ha permitido caracterizar distintos perfiles genéticos de *S. uberis* aislados de vacas con mastitis en diversos rebaños lecheros a nivel mundial. La presencia de IIMs en vacas de un mismo rebaño con la misma cepa, o cepas estrechamente relacionadas de *S. uberis*, sería resultado de una transmisión por contagio ⁷⁴. Mientras que un alto grado de heterogeneidad entre dichas cepas indicaría que la fuente de infección es ambiental ^{51,71}.

Son de especial interés los casos en los cuales las vacas sufren una infección inicial en un cuarto mamario y durante la evolución de dicho caso surge un nuevo episodio en otro/s cuarto/s. Si varios cuartos de una misma vaca están infectados, las infecciones generalmente son causadas por la misma cepa, sugiriendo un comportamiento contagioso ^{51,73}.

La secuenciación completa del genoma bacteriano permitió identificar factores de virulencia en distintos aislamientos que podrían explicar parcialmente el comportamiento de *S. uberis* ⁶⁸. Se hallaron al menos dos genes (*lacA*, WP_000215993.1 y *lacB*, WP_000686149.1) asociados al metabolismo catabólico de la lactosa, principal carbohidrato presente en la secreción láctea, que explicarían la adaptación de *S. uberis* a los tejidos mamarios ⁶⁸.

A través de un ensayo de infección experimental, algunos lograron reproducir en vacas sanas, IIMs con las mismas características observadas en las vacas a partir de las cuales se habían aislado las cepas ⁶¹. Esto incluyó por un lado a una cepa adaptada con antecedentes de mastitis subclínica persistente y de larga duración, y por el otro lado a una cepa no adaptada aislada de vaquillonas periparto antes de su primer ordeño y con una infección transitoria de corta duración.

Los hallazgos de cepas con alta variabilidad genética en muestras de leche bovina son consistentes con la hipótesis de que el medio ambiente alberga

una gran variedad de cepas de *S. uberis* y actúa como fuente de infección ²⁹. Sin embargo, la evidencia de transmisión directa, la persistencia de la infección y el predominio de cepas particulares en algunos rebaños indican que las infecciones por *S. uberis* son epidemiológicamente complejas.

Patogénesis de la mastitis causada por *Streptococcus uberis*

S. uberis ingresa a la glándula mamaria a través del canal del pezón. A partir de allí las bacterias se diseminan rápidamente en el interior de la glándula mamaria y aparecen en la luz de los conductos y los alvéolos, pero también intracelularmente en macrófagos y neutrófilos ^{46,62}.

La respuesta clínica se caracteriza por una inflamación progresiva detectable a partir de las 4 horas post inoculación. La respuesta máxima, basada en un *score* clínico y evaluación de temperatura rectal, se da a las 11 horas post inoculación, momento en el cual se observan también cambios en la leche, la cual aparece como una secreción serosa y amarilla ⁴⁶.

Sin embargo, si bien las IIMs causadas por *S. uberis* pueden manifestarse clínicamente ^{49,67}, también se pueden presentar como infecciones subclínicas ^{5,59} y varían ampliamente en cuanto a la duración, desde episodios transitorios a mastitis recurrentes y crónicas con eficacias terapéuticas muy diversas ^{73,74}.

La respuesta inmune innata se da principalmente por la infiltración de los neutrófilos ⁶² que se manifiesta como un incremento en el recuento de células somáticas (RCS). El aumento del RCS comienza a las 7 horas post inoculación y responde al incremento de las principales proteínas de fase aguda (amiloide sérico A y haptoglobina) durante las primeras 6 horas de la infección ⁴⁶.

El amiloide sérico A es el principal biomarcador para la detección de mastitis aguda por *S. uberis*, detectándose en muestras lácteas y séricas a las 6 y a las 11 horas post infección, respectivamente. En forma paralela al aumento del RCS, se observa una reducción masiva del número total de monocitos y neutrófilos en sangre, que comienza 5 horas post inoculación y alcanza su mínimo en 4 horas ⁴⁶.

A nivel tisular, *S. uberis* invade la glándula y es factible aislar bacterias a partir del cultivo de muestras de parénquima. Adicionalmente se demostró que, a medida que la glándula es invadida por leucocitos, el número de bacterias en secreción disminuye, aunque se desconoce si dicha disminución se produce como consecuencia de la eliminación de las bacterias por el sistema inmune o por la dispersión de estas en la secreción

Macroscópicamente se pueden observar lesiones en la ubre a partir de las 4 horas post

infección, con presencia de edema subcutáneo, líquido amarillento y edema intersticial. Asimismo, los linfonódulos mamarios y los inguinales profundos se ven agrandados hasta 5 veces su tamaño normal⁴⁶.

Los hallazgos histopatológicos característicos muestran un aumento de neutrófilos en tejido conectivo intralobular, conductos galactóforos y acinos secretores. Pasadas 8 horas de la infección también se observa edema tisular, presencia de fibrina en conductos galactóforos y necrosis focal del epitelio mamario, tanto en conductos como a nivel alveolar.

Esto puede generar oclusión parcial o completa de los conductos, provocando retención de la secreción láctea y limitando el ingreso de los antimicrobianos que usualmente se aplican por la vía intra-mamaria. No obstante, las lesiones son locales y no se han hallado lesiones en tejidos extramamarios⁴⁶.

Respecto a la duración de las IIMs, se ha propuesto un período de 30 días como el de mayor duración para las mastitis causadas por *S. uberis*^{55, 65, 73}. Sin embargo, hay reportes de IIMs que alcanzaron los 370 días de duración. Algunos mencionan que las IIMs que comienzan como subclínicas son significativamente más largas que las que comienzan en forma clínica⁷³.

La menor duración podría deberse al diagnóstico y tratamiento más temprano de las mastitis clínicas por parte de los tamberos u ordeñadores, o a una mayor respuesta inmune que resulte en una eliminación más rápida⁷³. Sobre esto último, se ha demostrado de manera experimental que hay respuestas inmunológicas diferentes en vacas con mastitis clínica y subclínica por *S. uberis* y que las mastitis clínicas inducen una respuesta inmune pro-inflamatoria significativa en la glándula mamaria⁶¹.

Una preocupación creciente es el conocer si las IIMs prolongadas, y causadas por *S. uberis*, son debidas a infecciones persistentes o reinfecciones. En esta línea, hace tiempo se sabe que *S. uberis* es capaz de producir infecciones crónicas^{41, 70} y se ha sugerido que tales IIMs juegan un papel epidemiológico importante a través de la transmisión durante el ordeño.

En los últimos 20 años los factores de virulencia vinculados a la capacidad de colonización de la glándula mamaria, como el activador de plasminógeno A (pauA) y la molécula de adhesión de *S. uberis* (SUAM), han tomado gran relevancia en parte debido a su poder como inmunógenos⁴⁷.

PauA se ha relacionado con la colonización temprana de la glándula mamaria y es una proteasa capaz de activar la plasmina y de degradar proteínas, generando péptidos y aminoácidos disponibles para ser utilizados por las bacterias como fuente de nitrógeno²⁹. SUAM es una molécula relacionada

con la adherencia, la internalización a través de la lactoferrina y la permanencia del *S. uberis* en células del epitelio mamario¹.

Un estudio llevado a cabo en Argentina sobre aislamientos *S. uberis*³⁴ permitió demostrar que la prevalencia del gen SUAM fue 79.41%¹⁶. Previamente se habían analizado 137 aislamientos *S. uberis* obtenidos a partir de muestras de mastitis clínicas y subclínicas, y las prevalencias de los genes SUAM y pauA fueron 97,8% y 94,9%, respectivamente⁴⁷. La elevada prevalencia encontrada a pesar de la diversidad genética permitió sugerir que dichos factores podrían ser utilizados como componentes en el desarrollo de vacunas.

Respecto al comportamiento clínico o subclínico, al momento no se halló asociación con la presencia de SUAM y/o pauA. Incluso se ha reportado la presencia de SUAM en 12 aislamientos relacionados tanto a mastitis clínicas como subclínicas, y también en el genoma de cepas de referencia 0140 J, una típica cepa virulenta del Reino Unido y la cepa EF20, representativa de cepa avirulenta²³.

Existen reportes que indican que la edad de las vacas no afecta significativamente a la incidencia de IIM por *S. uberis*, a pesar de que se había encontrado mayor incidencia en animales menores a dos años³⁵. Incluso hay estudios posteriores que demostraron mayor frecuencia de aislamiento de *S. uberis* en vacas multíparas que en primíparas³¹. Por lo tanto, aún no está del todo claro el impacto del factor edad en la incidencia de este microorganismo.

Otros factores vinculados a las infecciones causadas por *S. uberis* son el hábitat donde se encuentran las vacas, siendo menor la frecuencia de aislamientos cuando las mismas se encuentran bajo un sistema pastoril en comparación con las épocas de encierro, especialmente en los sistemas parcialmente estabulados. Incluso se demostró que la frecuencia de IIM persistentes, causadas por *S. uberis*, es mayor hacia el final de la temporada de encierro en los galpones³¹.

Identificación de *Streptococcus uberis*

La identificación fenotípica de los *Streptococcus spp* causantes de mastitis bovina tiene como principal desventaja que un porcentaje relativamente bajo de aislamientos de *S. uberis* podrían no ser detectados. Estudios realizados sobre cepas ATCC de *S. uberis* han demostrado que existen algunas diferencias en los resultados obtenidos a través de las pruebas bioquímicas y la fermentación de azúcares.

Basándose en ello, algunos proponen utilizar como mínimo las siguientes pruebas: reacción de Camp, hidrólisis de arginina, esculina e hipurato de sodio, crecimiento en 6,5% de cloruro de sodio,

inulina, manitol, rafinosa, salicina y sorbitol³⁹. El esquema propuesto dio como resultado un número relativamente bajo de identificaciones erróneas y podría identificar tanto a las cepas de *S. uberis* típicas como atípicas³⁹.

Existen algunas especies de *Streptococcus* sp. y de *Enterococcus* sp. causales de mastitis bovina y fenotípicamente similares al *S. uberis*, que pueden afectar al correcto diagnóstico. Si bien *S. uberis* posee la habilidad de hidrolizar la esculina en un alto porcentaje, hay autores que la definen como esculina positiva o variable^{8,26} coincidiendo con otros agentes como *S. dysgalactiae*, *S. bovis*, *S. equinus* y *E. faecalis*, por lo que pueden confundirse durante la identificación de *S. uberis*^{20,33}.

Algunos proponen una clasificación convencional por 4 pruebas bioquímicas (hidrólisis de hipurato y de esculina, crecimiento en bilis y en cloruro de sodio al 6,5%) seguidas de la detección del gen pauA¹⁵. Este gen también fue utilizado por quienes demostraron que a partir de su detección se identificó al 100% de los aislamientos sobre un total de 40 *S. uberis* evaluados⁵⁷. Posteriormente, se comprobó que el mismo gen se encontraba en el 95% de los 137 *S. uberis* evaluados⁴⁷.

La técnica de espectrometría de masas (Maldi-Tof) es utilizada como prueba de oro para la identificación específica. Debido a los elevados costos de la misma, son muy pocos los laboratorios de diagnóstico que tienen esta tecnología disponible a nivel nacional.

Las técnicas de biología molecular, además de ser muy útiles para la identificación, son aplicadas al estudio epidemiológico de los aislamientos de *S. uberis* para discernir si existe o no un origen clonal en los casos estudiados y evaluar la genética de la población bacteriana asociada a la mastitis bovina en un lugar determinado.

La caracterización genotípica puede ser realizada por los siguientes métodos: VNTR (variable number of tandem repeats o número variable de repeticiones en tándem o mini satélites), MLVA (Multiple Loci VNTR Analysis o Análisis multi-locus de número variable de repeticiones en tándem), MLST (Multi Locus Sequencing typing o Tipificación secuencial multilocus), PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis o Electroforesis en gel de campo pulsado) y RAPD-PCR (Random Amplified Polymorphic DNA-PCR o amplificación aleatoria de ADN polimórfico).

La caracterización genotípica por PFGE resulta una técnica confiable para la resolución de relaciones clonales^{24,70,73}. Algunos identificaron 18 patrones de PFGE a partir de 32 cepas de *S. uberis* aislados de 195 vacas con mastitis subclínicas de 18 tambos de Argentina³⁹. Hasta el momento por la técnica del MLST

se encontraron 554 perfiles alélicos diferentes para *S. uberis* siendo Reino Unido, Nueva Zelanda y Italia, los tres países de mayor frecuencia de aislamientos analizados en la base de datos internacional https://pubmlst.org/bigsubdb?db=pubmlst_suberis_isolates²⁵.

Estrategias de prevención y control

Las medidas de control de la mastitis bovina tienen por objetivo reducir la duración de las infecciones existentes y prevenir la aparición de nuevas IIMs. Aunque se identificaron diversos reservorios de *S. uberis* en el ambiente, la significancia de estos y su asociación con la ocurrencia de mastitis en un rodeo es poco clara.

En consecuencia, a la luz de los conocimientos actuales, la mastitis por *S. uberis* debe prevenirse a través de todas las estrategias posibles, sea que apunten a reducir la exposición ambiental o a minimizar el contagio⁵¹.

Una alternativa poco difundida es el uso de vacunas para la prevención de la mastitis bovina. Con respecto a *S. uberis*, debido a la amplia variedad de cepas que se asocian con la enfermedad, cualquier vacuna debe mostrar una amplia protección cruzada.

La vacuna UBAC® *S. uberis* (Laboratorio Hipra, SA.Amir, Girona, España) es una vacuna a subunidades compuesta por ácido lipoteicoico (LTA) proveniente de componente de adhesión biofilm (BAC) de *S. uberis* cepa 5616. Esta vacuna redujo de manera significativa y en un 50% la incidencia de casos clínicos causados por *S. uberis* y aunque son necesarios más estudios en condiciones de campo para comprobar la eficacia de la vacuna, los resultados obtenidos fueron alentadores¹².

Otros candidatos vacunales propuestos como posibles inmunógenos son los factores de virulencia como pauA y SUAM, relacionados con la supervivencia y adherencia respectivamente de *S. uberis* en el tejido mamario. Los genes de estos factores demostraron una elevada prevalencia y una alta similitud de secuencias con las provenientes de diferentes áreas geográficas del mundo^{47,48}.

Uno de los pilares de cualquier programa de control de mastitis es la terapia antibiótica, utilizándose tanto para el tratamiento de los casos clínicos como subclínicos. En general los casos clínicos son tratados durante la lactancia, mientras que las mastitis subclínicas son preferentemente tratadas al momento del secado¹⁰. Sin embargo, el uso excesivo e inapropiado de fármacos antibacterianos ha llevado a un incremento en la RAM de *Streptococcus* sp afectando a la eficacia clínica y bacteriológica^{37,53}.

Los antibióticos β -lactámicos, especialmente la penicilina y las cefalosporinas, son los que se indican con mayor frecuencia para el tratamiento de

los casos clínicos^{37, 58}. Por lo general las especies del género *Streptococcus* son altamente sensibles, sin embargo, en los últimos años han aparecido reportes de subespecies con resistencia a este grupo de antibióticos^{18, 66}.

Respecto a la penicilina, los porcentajes de sensibilidad suelen ser elevados y cercanos al 100%^{50, 54} aunque hay estudios que reportaron un nivel de resistencia de hasta el 30%⁶³. También se ha reportado una alta sensibilidad frente a oxacilina, variando entre el 85 y 90 %^{3, 4, 37, 50}. Las cefalosporinas han demostrado un elevado nivel de actividad *in vitro*, con porcentajes de sensibilidad cercanos al 100%^{32, 37, 54, 63}.

En una publicación más reciente que incluye 71 aislamientos provenientes de establecimientos ubicados en Italia, se encontraron niveles de resistencia relativamente bajos frente a β -lactámicos. En este trabajo un 15,5% fue resistente a la penicilina, 4% a la oxacilina, sólo 1 aislamiento a las cefalosporinas de primera generación y 2 aislamientos resistentes a las cefalosporinas de tercera generación³⁷.

En consecuencia, la penicilina sigue siendo la primera opción terapéutica y los β -lactámicos en general son la segunda opción. Sin embargo, es necesario mantener la vigilancia epidemiológica sobre *S. uberis* y su correspondiente sensibilidad antibiótica.

Habitualmente los productos comerciales disponibles para la terapia de la mastitis bovina contienen aminoglucósidos como agente secundario, acompañando por lo general a β -lactámicos, macrólidos o lincosamidas. El género *Streptococcus* es naturalmente resistente a los aminoglucósidos y, en consecuencia, estos no serían un tratamiento de elección.

A partir de estudios de eficacia comparada entre penicilina sola y penicilina combinada con aminoglucósidos, se comprobó que no hubo diferencias en el tratamiento de la mastitis clínica por *S. uberis*³⁵. Tampoco detectó diferencia significativa al comparar el tratamiento intra-mamario de mastitis con una combinación de lincomicina y neomicina o penicilina y dihidroestreptomicina³⁴.

En cuanto a las tetraciclinas se observó un aumento de la resistencia a lo largo del tiempo, posiblemente debido al extenso uso de estos antibióticos en lechería³². Resultados publicados entre 2010 y 2018 indican un nivel de resistencia del 10% al 40%^{3, 4, 14, 18, 63}. Posteriormente, se halló un nivel de resistencia a tetraciclinas del 59%³² mientras que otros⁶⁴ reportaron resistencias en el 80% al 95% de los aislamientos evaluados^{37, 64}.

En relación con los antibióticos macrólidos se han reportado valores de resistencia que van desde niveles muy bajos^{37, 50} hasta un 15 o 20 %^{3, 4, 14, 18, 63}.

. Este grupo de compuestos se recomienda como la tercera línea de antibióticos para tratar infecciones por *S. uberis*, incluso los aislamientos que presentan fenotipo L, es decir resistentes a lincosamidas y sensibles a macrólidos¹⁷.

Las fluoroquinolonas son compuestos frente a los cuales el género *Streptococcus* presenta resistencia nula o muy baja, alcanzando un máximo de 8% entre los aislamientos evaluados^{4, 32, 37, 54}. Sin embargo, hay al menos dos estudios que encontraron un nivel de resistencia superior de alrededor del 40%^{3, 50}.

Además de los factores vinculados al antimicrobiano y la resistencia, existen factores dependientes del hospedador que han demostrado ser determinantes de la eficacia clínica en casos de mastitis en general. Está comprobado que la probabilidad de cura es mayor en vacas de primera y segunda parición mientras que a partir de la tercera lactancia disminuye.

Sobre esta observación se postuló que el aumento en el volumen de la ubre podría ser responsable de la baja tasa de cura a una misma dosis de antimicrobianos⁶⁰. Esto se relaciona con el efecto que ejerce el nivel de producción sobre la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) de los antimicrobianos luego de la aplicación intramamaria³⁰.

Asimismo, a mayor número de lactancias y a más días en leche, mayor probabilidad de cronicidad y menor cura bacteriológica. También se ha comprobado que la cura es mayor durante el tratamiento del primer caso en la lactancia versus los casos posteriores⁵² y que los casos clínicos responden mejor a la terapia cuando no han sido precedidos por manifestaciones de mastitis subclínica, es decir recuentos de células somáticas elevadas^{6, 35, 45, 52}.

Respecto a la duración de la terapia, se ha demostrado que mediante el uso de terapia extendida durante 5 a 8 días en lugar de 2 días, se logran resultados significativamente mejores en términos de cura bacteriológica⁴³. En consecuencia, para maximizar la eficacia, la duración del tratamiento convencional de la mastitis por *S. uberis* debería extenderse de manera rutinaria⁵⁶.

Conclusiones

La mastitis bovina tiene un fuerte impacto económico en la industria lechera a nivel mundial, debido a la reducción en la calidad y cantidad de leche producida y a los costos vinculados al tratamiento de los casos. *S. uberis*, el microorganismo aislado con mayor frecuencia en vaquillonas al pre y post parto, aunque pueden ocurrir casos en cualquier momento de la lactancia o el secado, tanto en vacas como en vaquillonas.

La identificación fenotípica del *S. uberis* es compleja y se requieren técnicas de biología molecular para confirmar su identificación. La incorporación de estas técnicas ha permitido caracterizar distintos perfiles genéticos demostrando cierta asociación entre dichos perfiles y datos observacionales a campo.

La presencia de IIMs en vacas de un mismo rebaño con la misma cepa, o cepas estrechamente relacionadas de *S. uberis*, ha sido asociada a un comportamiento contagioso, mientras que un alto grado de heterogeneidad se ha vinculado a una fuente de infección ambiental.

Esta característica de agente causal de origen ambiental con comportamiento contagioso impacta en las medidas de manejo recomendadas para su control. En cuanto a la terapia, los estudios de RAM indican una baja tasa de resistencia, por lo cual se recomiendan como primeras opciones terapéuticas a los β -lactámicos y se prioriza la terapia extendida por sobre la convencional.

Más allá de la baja resistencia actual, dada la relevancia del *S. uberis* como agente causal de mastitis y las pérdidas económicas asociadas a esta, es importante mantener una constante vigilancia de la RAM. De la misma manera se justifica trabajar en la prevención a través de las buenas prácticas de manejo y el desarrollo de una vacuna efectiva frente a la diversidad de cepas existentes, basada en la comprensión profunda de los procesos humorales y celulares, la inmunidad intramamaria y los rasgos de virulencia propios del *S. uberis*.

Agradecimientos

La presente revisión bibliográfica se llevó a cabo en el marco del proyecto PI80020200100001US del Instituto de Investigación en Veterinaria de la Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias de la USAL. Se agradece la colaboración de todo el equipo de investigadores: Eugenia Bosco Borgeat, Laura Marchetti, Laura Araujo, Nora Mestorino y Federico Sbrocco Pérez.

REFERENCIAS

1. Almeida RA, Luther DA, Park HM, Oliver SP. 2006. Identification, isolation, and partial characterization of a novel *Streptococcus uberis* adhesion molecule (SUA). *Veterinary Microbiology* 115: 1-3, 183-191.
2. Bartlett PC, Miller GY, Anderson CR, Kirk JH. 1990. Milk production and somatic cell count in Michigan dairy herds. *J Dairy Sci* 73: 10, 2794-2800.
3. Boireau C, Cazeau G, Jarrige N, Calavas D, Madec JY. 2018. Antimicrobial resistance in bacteria isolated from mastitis in dairy cattle in France, 2006-2016. *J Dairy Sci* 101: 10, 9451-9462.
4. Botrel MA et al. 2010. Distribution and antimicrobial resistance of clinical and subclinical mastitis pathogens in dairy cows in Rhône-Alpes, France. *Foodborne Pathog Dis* 7: 5, 479-487.
5. Bradley AJ, Leach KA, Breen JE, Green LE, Green MJ. 2007. Survey of the incidence rate and a etiology of mastitis on dairy farms in England and Wales. *Vet Rec* 160: 8, 253-257.
6. Bradley AJ, Green MJ. 2009. Factors affecting cure when treating bovine clinical mastitis with cephalosporin-based intra-mammary pre-parations. *J Dairy Sci* 92: 5, 1941-1953.
7. Bramley AJ. 1982. Sources of *Streptococcus uberis* in the dairy herd. I. Isolation from bovine faeces and from straw bedding of cattle. *J Dairy Res* 49: 3, 369-373.
8. Calvino L, Vitulich CA, Zurbriggen MA, Canavesio VR, Tarabla HD. 1991. Prevalencia de microorganismos patógenos de la ubre en rodeos de la cuenca lechera santafesina. *Therios* 10: 188-196.
9. Calvino L. 2017. Mastitis bovina: evolución del control en Argentina y nuevos horizontes de investigación. *Disertación en la Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria, Buenos Aires*.
10. Calvino L, Lucas M, Araujo L. 2017. Conceptos básicos sobre terapia antibiótica de la mastitis bovina. Recopilación Técnica. *Programa argentino de calidad de leche (PACL)*, Secretaría de Agroindustria, Ministerio de Producción y Trabajo, p. 33-43.
11. Cha E et al. 2014. Optimal insemination and replacement decisions to minimize the cost of pathogen-specific clinical mastitis in dairy cows. *J Dairy Sci* 97: 4, 2101-2117.
12. Collado R, Montbrau C, Sitjà M, Prenafeta A. 2018. Study of the efficacy of a *Streptococcus uberis* mastitis vaccine against an experimental intra-mammary infection with a heterologous strain in dairy cows. *J Dairy Sci* 101: 11, 10290-10302.
13. Cullen GA, Little TW. 1969. Isolation of *Streptococcus uberis* from the rumen of cows and from soil. *Vet Rec* 85: 115-118.
14. DeJong A et al. 2018. Monitoring of antimicrobial susceptibility of udder pathogens recovered from cases of clinical mastitis in dairy cows across Europe: vet path results. *Vet Microbiol* 213: 73-81.
15. Fessia AS, Dieser SA, Odierno LM. 2018. Identificación de *Streptococcus uberis* aislados de muestras de leche bovina. *Rev Científ FAV-UNRC* 1: 1, 110-115.

16. **Fessia AS, Dieser SA, Raspanti CG, Odierno LM.** 2019. Genotyping and study of adherence-related genes of *Streptococcus uberis* isolates from bovine mastitis. *Microbiol Pathog* 130: 295-301.
17. **Haenni M, Saras E, Chaussière S, Treilles M, Madec JY.** 2011. ErmB-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus uberis* from bovine mastitis. *Vet J* 189: 3, 356-358.
18. **Haenni M, Lupo A, Madec JY.** 2018. Antimicrobial resistance in *Streptococcus* spp. *Microbiol Spectr* 6: 2.
19. **Halasa T, Huijps K, Østerås O, Hogeveen H.** 2007. Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: a review. *Vet Q* 29: 1, 18-31.
20. **Hill AW, Leigh JA.** 1989. DNA fingerprinting of *Streptococcus uberis*: a useful tool for epidemiology of bovine mastitis. *Epidemiol Infect* 103: 1, 165-171.
21. **Hillerton JE, Berry EA.** 2003. The management and treatment of environmental streptococcal mastitis. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 19: 1, 157-169.
22. **Hogan J, Smith KL.** 2003. Coliform mastitis. *Vet Res* 34: 507-519.
23. **Hossain M et al.** 2015. Virulence related sequences: insights provided by comparative genomics of *Streptococcus uberis* of differing virulence. *BMC Genomics* 16: 1, 334.
24. **Jayarao BM, Doré JJ, Oliver SP.** 1992. Restriction fragment length polymorphism analysis of 16-S ribosomal DNA of *Streptococcus* and *Enterococcus* species of bovine origin. *J Clin Microbiol* 30: 9, 2235-2240.
25. **Jolley KA, Bray JE, Maiden MC.** 2018. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res* 3: 124.
26. **Khan IU et al.** 2003. Identification and epidemiological characterization of *Streptococcus uberis* isolated from bovine mastitis using conventional and molecular methods. *J Vet Sci* 4: 3, 213-214.
27. **Lago A, Godden SM.** 2018. Use of rapid culture systems to guide clinical mastitis treatment decisions. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 34: 3, 389-412.
28. **Leelahapongsathon K et al.** 2016. Comparison of transmission dynamics between *Streptococcus uberis* and *Streptococcus agalactiae* intramammary infections. *J Dairy Sci* 99: 2, 1418-1426.
29. **Leigh JA.** 1999. *Streptococcus uberis*: a permanent barrier to the control of bovine mastitis? *Vet J* 157: 3, 225-238.
30. **Lucas M.** 2009. Alternativas terapéuticas para el manejo racional de la mastitis subclínica por *Staphylococcus aureus*. Tesis. Dir: Mestorino, N.; Co-D: Errecalde, J. *Cátedra de Farmacología y Toxicología*, FCV, UNLP.
31. **Lundberg Å et al.** 2016. Udder infections with *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, and *Streptococcus uberis* at calving in dairy herds with suboptimal udder health. *J Dairy Sci* 99: 3, 2102-2117.
32. **Martins L et al.** 2021. Association between antimicrobial use and antimicrobial resistance of *Streptococcus uberis* causing clinical mastitis. *J Dairy Sci* 104: 11, 12030-12041.
33. **McDonald TJ, McDonald JS.** 1976. Streptococci isolated from bovine intramammary infections. *Am J Vet Res* 37: 4, 377-381.
34. **McDougall S.** 2003. Intramammary treatment of clinical mastitis of dairy cows with a combination of lincomycin and neomycin, or penicillin and dihydrostreptomycin. *N Z Vet J* 51: 3, 111-116.
35. **McDougall S, Arthur DG, Bryan MA, Vermunt JJ, Weir AM.** 2007. Clinical and bacteriological response to treatment of clinical mastitis with one of three intra-mammary antibiotics. *N Z Vet J* 55: 4, 161-170.
36. **Milne MH, Barrett DC, Fitzpatrick JL, Biggs AM.** 2002. Prevalence and etiology of clinical mastitis on dairy farms in Devon. *Vet Rec* 151: 8, 241-243.
37. **Monistero V et al.** 2021. Genotyping and antimicrobial susceptibility profiling of *Streptococcus uberis* isolated from a clinical bovine mastitis outbreak in a dairy farm. *Antibiotics (Basel)* 10: 6, 644.
38. **Neave FK, Dodd FH, Kingwill RG, Westgarth DR.** 1969. Control of mastitis in the dairy herd by hygiene and management. *J Dairy Sci* 52: 5, 696-707.
39. **Odierno L et al.** 2006. Conventional identification of *Streptococcus uberis* isolated from bovine mastitis in Argentinean dairy herds. *J Dairy Sci* 89: 10, 3886-3890.
40. **Oliver SP, Lewis MJ, Ingle TL, Gillespie BE, Matthews KR.** 1993. Prevention of bovine mastitis by a pre-milking teat disinfectant containing chlorous acid and chlorine dioxide. *J Dairy Sci* 76: 287-292.
41. **Oliver SP, Gillespie BE, Jayarao BM.** 1998. Detection of new and persistent *Streptococcus uberis* and *Streptococcus dysgalactiae* intramammary infections by polymer chain reaction-based DNA fingerprinting. *FEMS Microbiol Lett* 160: 1: 69-73.

42. **Oliver SP et al.** 1999. Evaluation of a post-milking teat disinfectant containing a phenolic combination for the prevention of mastitis in lactating dairy cows. *J Food Prot* 62: 11, 1354-1357.
43. **Oliver SP et al.** 2003. Efficacy of extended *pirlimycin* therapy for treatment of experimentally induced *Streptococcus uberis* intra-mammary infections in lactating dairy cattle. *Vet Ther* 4: 3, 299-308.
44. **PACL.** 2017. Recopilación técnica. Programa Argentino de Calidad de Leche (PACL) p. 33-43. *Secretaria de Agroindustria. Ministerio de Producción y Trabajo.*
45. **Paduch JH, Klocke D, Chao Y, Degen S, Krömker V.** 2014. Identification of incurable dairy cows on the basis of DHI-data. 39. Leipzig er Fortbildungsveranstaltung: Labordiagnostik in der Bestandsbetreuung. Leipzig, Germany. 2014: 19.
46. **Pedersen LH et al.** 2003. Early pathogenesis and inflammatory response in experimental bovine mastitis due to *S. uberis*. *J Comp Pathol* 128: 2-3, 156-164.
47. **Perrig MS et al.** 2015. Genotyping and study of the pau A and sua genes of *Streptococcus uberis* isolates from bovine mastitis. *Rev Argent Microb* 47: 4, :282-294.
48. **Perrig MS et al.** 2017. Assessment of the potential utility of different regions of *Streptococcus uberis* adhesion molecule (SUA) for mastitis subunit vaccine development. *Microb Pathog* 105: 273-279.
49. **Petrovski KR, Williamson NB, Lopez VN, Parkinson TJ, Tucker IG.** 2011. Culture results from milk samples submitted to veterinary diagnostic laboratories from August 2003 to December 2006 in New Zealand. *N Z Vet J* 59: 6, 317-322.
50. **Petrovski KR et al.** 2015. Susceptibility to antimicrobials of mastitis-causing *Staphylococcus aureus*, *S. uberis* and *S. dysgalactiae* from New Zealand and the USA as assessed by the disk diffusion test. *Aust Vet J* 93: 7, 227-233.
51. **Phuektes P et al.** 2020. Molecular epidemiology of *Streptococcus uberis* isolates from dairy cows with mastitis. *J Clin Microbiol* 39: 4, 1460-1466.
52. **Pinzón SC, Ruegg PL.** 2011. Risk factors associated with short-term post-treatment outcomes of clinical mastitis. *J Dairy Sci* 94: 7, 3397-3410.
53. **Pol M, Ruegg PL.** 2007. Treatment practices and quantification of antimicrobial drug usage in conventional and organic dairy farms. *J Dairy Sci* 90: 1, 249-261.
54. **Poutrel B, Bareille S, Lequeux G, Leboeuf F.** 2018. Prevalence of mastitis pathogens in France: antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* and *Escherichia coli*. *J Vet Sci Technol* 9: 2.
55. **Pullinger GD, Coffey TJ, Maiden MC, Leigh JA.** 2007. Multilocus-sequence typing analysis reveals similar populations of *Streptococcus uberis* are responsible for bovine intra-mammary infections of short and long duration. *Vet Microbiol* 119: 2-4, 194-204.
56. **Pyörälä S.** 2009. Treatment of mastitis during lactation. *Ir Vet J* 62: Suppl. 4, S40-44.
57. **Raemy A et al.** 2013. Phenotypic and genotypic identification of streptococci and related bacteria isolated from bovine infections. *Acta Vet Scand* 55: 1, 53.
58. **Saini V et al.** 2012. Antimicrobial use on Canadian dairy farms. *J Dairy Sci* 95: 3, 1209-1221.
59. **Sampimon O, Barkema HW, Berends I, Sol J, Lam T.** 2009. Prevalence of intramammary infection in Dutch dairy herds. *J Dairy Res* 76: 2, 129-136.
60. **Samson O, Gaudout N, Schmitt E, Schukken YH, Zadoks R.** 2016. Use of on-farm data to guide treatment and control mastitis caused by *Streptococcus uberis*. *J Dairy Sci* 99: 9, 7690-7699.
61. **Tassi R et al.** 2013. Strain-specific pathogenicity of putative host-adapted and non-adapted strains of *Streptococcus uberis* in dairy cattle. *J Dairy Sci* 96: 8, 5129-5145.
62. **Thomas LH, Haider W, Hill AW, Cook RS.** 1994. Pathologic findings of experimentally induced *Streptococcus uberis* infection in the mammary gland of cows. *Am J Vet Res* 55: 12, 1723-1728.
63. **Thomas V et al.** 2015. Antimicrobial susceptibility monitoring of mastitis pathogens isolated from acute cases of clinical mastitis in dairy cows across Europe: Vet Path results. *Int J Anti-microb Agents* 46: 1, 13-20.
64. **Tian XY et al.** 2019. Antimicrobial resistance and virulence genes of *Streptococcus* isolated from dairy cows with mastitis in China. *Microb Pathog* 131: 33-39.
65. **Todhunter DA, Smith KL, Hogan JS.** 1995. Environmental streptococcal intra mammary infections of the bovine mammary gland. *J Dairy Sci* 78: 2366-2374.
66. **Tomazi T et al.** 2019. Genotyping and antimicrobial resistance of *Streptococcus uberis* isolated from bovine clinical mastitis. *Plo Sone* 14: 10, e0223719.

67. **Verbeke J, Piepers S, Supré K, Devliegher S.** 2014. Pathogen-specific incidence rate of clinical mastitis in Flemish dairy herds, severity, and association with herd hygiene. *J Dairy Sci* 97: 11, 6926-6934.
68. **Vezina B et al.** 2021. Sequence characterisation and novel insights into bovine mastitis-associated *Streptococcus uberis* in dairy herds. *Sci Rep* 11: 1, 3046.
69. **Vissio C, Agüeroa D, Raspantib C, Odiernob L, Larriestra A.** 2015. Productive and economic daily losses due to mastitis and its control expenditures in dairy farms in Córdoba, Argentina. *Arch Med Vet* 47: 1, 7-14.
70. **Wang SM, Deighton MA, Capstick JA, Gerraty N.** 1999. Epidemiological typing of bovine streptococci by pulsed-field gel electrophoresis. *Epidem Infect* 123: 2, 317-324.
71. **Wieliczko RJ, Williamson JH, Cursons RT, Lacy SJ, Woolford MW.** 2002. Molecular typing of *Streptococcus uberis* strains isolated from cases of bovine mastitis. *J Dairy Sci* 85: 9, 2149-2154.
72. **Zadoks RN et al.** 2001. Analysis of an outbreak of *Streptococcus uberis* mastitis. *J Dairy Sci* 84: 3, 590-599.
73. **Zadoks RN et al.** 2003. Clinical, epidemiological, and molecular characteristics of *Streptococcus uberis* infections in dairy herds. *Epidemiol Infect* 130: 2, 335-349.
74. **Zadoks RN.** 2007. Sources and epidemiology of *Streptococcus uberis*, with special emphasis on mastitis in dairy cattle. *CAB Reviews Perspectives in Agriculture Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources* 2: 30.