



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO Y ACTUALIZACIÓN DE LA
MASTITIS CAUSADA POR *Nocardia spp.* EN BOVINOS
PRODUCTORES DE LECHE. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

VÍCTOR MANUEL PÉREZ ROSALES

ASESOR:

MVZ. JAVIER HERNÁNDEZ BALDERAS

COASESOR:

MVZ. JESÚS DE N. ZAVALETA HERNÁNDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos
comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Atribución al Estado y Actualización de la Mastitis
causada por *Staphylococcus* spp. en Bovinos Productores de Le
che. Revisión Bibliográfica.
que presenta el pasante: Víctor Manuel Pérez Rosales
con número de cuenta: 0109424-5 para obtener el título de:
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en
el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Mex. a 7 de Abril de 2008

PRESIDENTE MVZ. Roberto Javier Hernández Belserán

VOCAL MVZ. Sigifredo Ángel Pérez Ortega

SECRETARIO MVZ. Heriberto Contreras Angeles

PRIMER SUPLENTE MVZ. Silvestre Trejo Nuñez

SEGUNDO SUPLENTE M.C. Ma. Magdalena Guerrero Cruz

A DIOS:

EL SER SUPREMO QUE ME CONCEDIÓ EL DON DE LA VIDA Y ME PERMITIÓ VER TERMINADO ESTE PROYECTO.

A MIS PADRES:

QUE NO DUDARON EN BRINDARME LAS HERRAMIENTAS PARA SALIR ADELANTE Y HACER DE MI UNA PERSONA DE BIEN Y PORQUE GRACIAS A SU APOYO Y CONSEJO HE LLEGADO A REALIZAR LA MÁS GRANDE DE MIS METAS, LA CUAL CONSTITUYE LA HERENCIA MÁS VALIOSA QUE PUDIERA RECIBIR.

A MIS HIJAS Y ESPOSA:

COMO UN TESTIMONIO DE GRATITUD ILIMITADA, A MIS HIJAS,
PORQUE SU PRESENCIA HA SIDO Y SERÁ SIEMPRE EL MOTIVO MÁS
GRANDE QUE ME HA IMPULSADO PARA LOGRAR ESTA META, A MI
ESPOSA POR SU COMPRENSIÓN Y TOLERANCIA.

A MIS ASESORES:

GRACIAS: POR DEDICARME Y COMPARTIR SU TIEMPO Y PERMITIRME SER PARTE DE SU VIDA, POR SU EJEMPLO DE SUPERACIÓN INCASABLE, POR SU COMPRENSIÓN Y CONFIANZA, AMISTAD INCONDICIONAL, PORQUE SIN SU APOYO NO HUBIERA SIDO POSIBLE LA CULMINACIÓN DE MI CARRERA PROFESIONAL.

A MIS PROFESORES:

POR TODOS LOS CONOCIMIENTOS QUE ME PUDIERON APORTAR, UNA HERENCIA INVALUABLE, FRUTO DE LA INMENSA SABIDURÍA Y CONFIANZA QUE EN MI DEPOSITARON PARA QUE LOS ESFUERZOS Y SACRIFICIOS HECHOS POR MÍ NO FUERAN EN VANO. CON ADMIRACIÓN Y RESPETO.

A MIS AMIGOS:

COMO UN PEQUEÑO TESTIMONIO POR EL GRAN APOYO QUE ME BRINDARON DURANTE LOS AÑOS QUE ESTUVIMOS EN LA ESCUELA, QUE SON LOS MÁS DIFÍCILES Y MÁS FELICES DE MI VIDA. GRACIAS A TI: VANIA, AIDEÉ, LETICIA, ÁNGEL, LUIS ABRAHAM, ALEJANDRO, GONZALO, VÍCTOR HUGO, ISRAEL, CÉSAR BRITO, DAVID, JAIME, CARLOS, EDUARDO, JESUS, JAVIER, FRANCISCO, OSCAR, Y TODOS LOS DEMÁS QUE ME ACOMPAÑARON.

ÍNDICE

	PÁG.
I. RESUMEN	1
II. OBJETIVOS	3
OBJETIVO GENERAL	
OBJETIVO ESPECÍFICO	
III. MATERIALES Y MÉTODOS	4
IV. DESARROLLO	5
INTRODUCCIÓN	5
FISIOPATOLOGÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA	8
DEFINICIÓN DE MASTITIS	13
TIPOS DE MASTITIS	14
MASTITIS POR <i>Nocardia spp.</i>	19
HISTORIA DEL GÉNERO DE <i>Nocardia spp.</i>	20
SINONÍMIAS	24
DEFINICIÓN	24
ESPECIES AFECTADAS	24
EPIZOOTIOLOGÍA	25
ETIOLOGÍA	28
PATOGENIA	37
TRANSMISIÓN	39
SIGNOS CLÍNICOS	39
LESIONES	43
DIAGNÓSTICO	43
TRATAMIENTO	49
PREVENCIÓN Y CONTROL	50
SALUD PÚBLICA	53
V. DISCUSIÓN	57
VI. CONCLUSIONES	60
VII. FUENTES DE CONSULTA	61

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivos la revisión, recopilación y organización de información escrita y fotográfica, relevante de la mastitis causada por *Nocardia spp.* Este organismo fue aislado por E. I. Nocard en 1888. En 1889 Trevisan crea el género de *Nocardia* con *Nocardia farcinica* como especie tipo, en 1980 Gordon y Minh propusieron *Nocardia asteroides* para especie tipo, reemplazando a *N. farcinica*. Las nocardias pertenecen al orden: *Actinomycetales*, familia: *Nocardiaceae* del género: *Nocardia*, son bacilos ramificados, Gram positivos, parcialmente ácido-alcohol resistente, aerobias. Forman parte de la microbiota normal del suelo y están presentes en la descomposición de la materia orgánica. Las infecciones por *Nocardia spp.* en los animales son responsables de enfermedades severas y se ha aislado en casos de mastitis en todo el mundo. En bovinos de leche, la infección de la glándula mamaria es importante, esta enfermedad se adquiere durante el periodo seco y en la mayoría de los casos es atribuido con frecuencia a las malas prácticas de ordeño y a la aplicación de infusiones sépticas, se presenta de forma aguda, subaguda o crónica produciendo granulomas. La ubre se encuentra edematizada, caliente y hay dolor a la palpación, además de salida de grumos y exudado purulento así como áreas diseminadas de fibrosis. La mastitis por *Nocardia* es esporádica, se presenta dentro del hato en uno o dos animales y es refractaria al tratamiento. Se presume también que es un patógeno oportunista y el diagnóstico de laboratorio se hace por medio del cultivo bacteriológico, la tinción de Gram, Grocott, Ziehl-Neelsen, las pruebas bioquímicas sirven para la identificación de la especie y se destacan los

avances en biología molecular para el diagnóstico y recientes trabajos de investigación realizados en el país. El control y la profilaxis se basan en la separación y eliminación de los animales positivos, también una estricta higiene en los establos y una correcta utilización de las infusiones intramamarias. Hoy en día no es tomada en cuenta en las normas de salud de varios países. Finalmente ***Nocardia asteroides sensu stricto*** tipo IV es la que mas se ha aislado en los bovinos de leche.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Elaboración de un documento que le permita a los médicos veterinarios, estudiantes, ganaderos y demás personas relacionadas a la producción láctea, tener información reciente y actualizada acerca de la enfermedad mastitis por *Nocardia asteroides*.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Recolectar información escrita actualizada de la enfermedad de mastitis por *Nocardia asteroides*.
- II. Recolectar la información gráfica de las lesiones más importantes ocasionadas por *Nocardia asteroides* en la glándula mamaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

- I. Se procedió a hacer una revisión detallada de la información relacionada con la mastitis por ***Nocardia asteroides*** en bases de datos, libros, memorias de congresos, revistas arbitradas, periódicos y páginas web. Posteriormente la información se organizó de acuerdo al programa de la asignatura de enfermedades infecciosas I (poligástricos) en el siguiente orden: nombre de la enfermedad, sinonimias, definición, epizootiología, etiología, patogenia, signos clínicos, lesiones, diagnóstico, tratamiento, control, profilaxis y aspectos de salud pública.
- II. Al mismo tiempo se realizó una selección de las imágenes gráficas las cuales ilustraron de manera complementaria la revisión bibliográfica para su mejor entendimiento.
- III. Se llevó a cabo una consulta con médicos veterinarios y laboratoristas clínicos, especialistas en producción animal de bovinos en relación a la mastitis por ***Nocardia asteroides***.

DESARROLLO

INTRODUCCIÓN

Producción Láctea

La leche es uno de los alimentos más importantes para la nutrición humana. Desde que el hombre se volvió sedentario utilizó la agricultura y la ganadería para proveerse de pieles para el vestido, carne y leche para su alimentación. Dadas sus características nutricionales, vitamínicas, proteicas y de aminoácidos esenciales hace que organismos como la UNESCO y la FAO, recomienden ampliamente la utilización de ésta en la nutrición humana en especial la de los niños (Castro, 2003).



Fig. 1 Gráfica de la Producción de Leche en México, Fuente SIAP (SAGARPA).

En América latina fueron los españoles los que introdujeron, en el siglo XVI, los primeros bovinos, desarrollándose así la ganadería en las haciendas coloniales, destinándose la producción de carne y leche al consumo humano.

Al principio del Siglo XX se empieza a importar ganado especializado en la producción láctea a México, sin embargo no es sino hasta la década de los 40's cuando se desarrolla la Industria y se expande el Mercado Nacional (Gráfica 1) (Castro, 2003). La leche se destina al consumo directo y al procesamiento de diversos productos (Fig. 2) (Villamar, 2004).

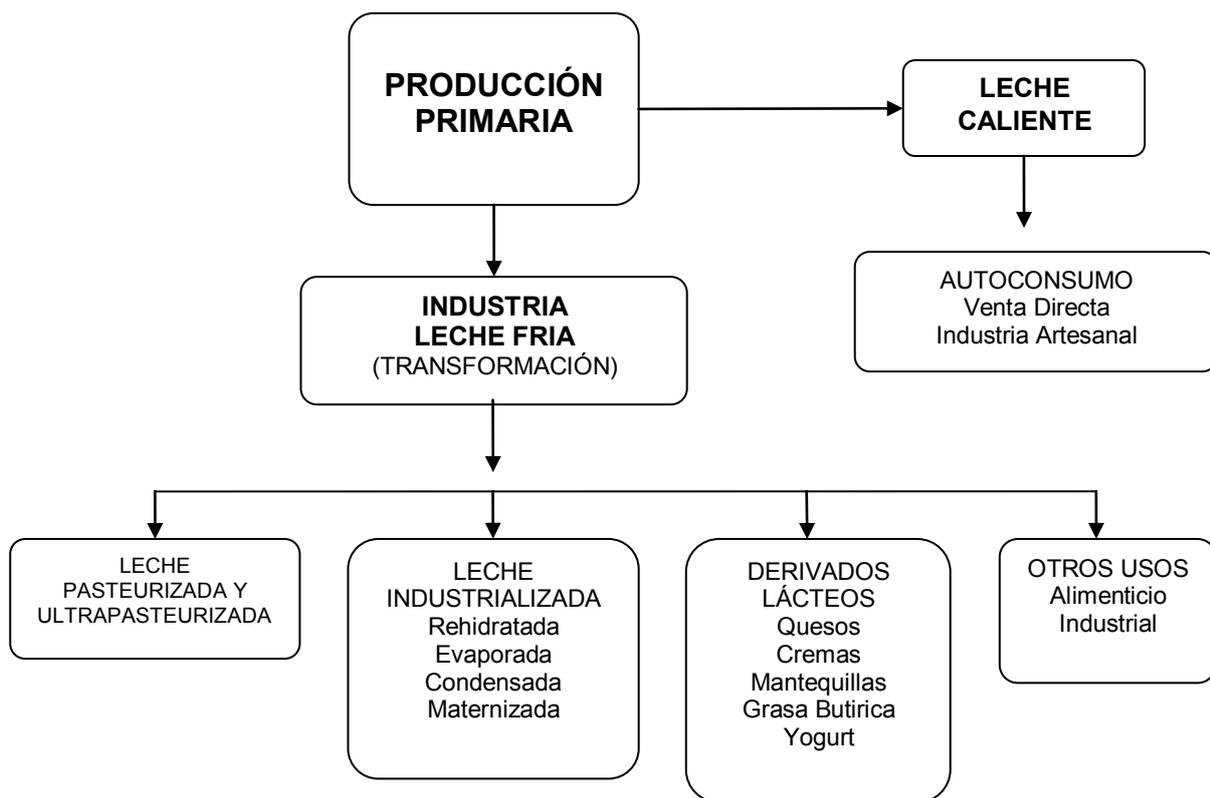


Fig. 2 Diagrama de flujo de la producción de leche en México (Villamar, 2004)

En México se practican diferentes sistemas de producción que se caracterizan por la variedad de insumos que se utilizan para la producción y manejo de los hatos que determinan los costos de producción. Así mismo se presentan diferentes formas de comercialización que define los precios del producto principal que es la leche (Ávila y Gutiérrez, 2003).

El sistema especializado se caracteriza por la utilización de ganado de raza Holstein-Friesian, Pardo Suizo y Jersey. También se utiliza tecnología de punta y se localiza en Durango, Coahuila, Saltillo, Guanajuato, Jalisco, Aguascalientes, Chihuahua, México, San Luís Potosí, Hidalgo, Querétaro y Baja California. El sistema semiespecializado utiliza razas Holstein-Friesian y Pardo Suizo sin llegar a los niveles de producción del sistema especializado, se mantiene en pequeñas extensiones de terreno y la mayoría carece de equipo propio de enfriamiento, la alimentación se basa en forraje y pastoreo (Villamar, 2004).

La producción familiar o de traspatio se hace en pequeñas extensiones de terreno, con animales de buenas cruzas, en instalaciones rudimentarias, predomina la ordeña manual y la alimentación es basada en pastoreo. La producción de doble propósito se desarrolla en regiones tropicales utilizando razas cebuínas y cruzas con ganado especializado; cuenta con instalaciones adaptadas empleando materiales de la región (Villamar, 2004).

Países desarrollados como Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea producen grandes volúmenes de leche por lo cual los excedentes terminan en el mercado internacional con grandes subsidios distorsionando fuertemente los precios del producto (Ávila y Gutiérrez, 2003). La mejor perspectiva en nuestro país es lograr que se desarrollen las industrias locales, para lo cual habría que apoyar proyectos que consideren la integración con los productores, mejorando la calidad y distribuyendo el valor adicional del producto final (Castro, 2003).

Fisiopatología de la Glándula Mamaria

La glándula mamaria es una glándula sudorípara modificada. Los animales que pertenecen a la clase mammalia tienen el cuerpo cubierto de pelo. Ponen crías vivas y alimentan a sus crías con una estructura denominada glándula mamaria (Park y Jacobson, 1997). La glándula mamaria se origina del ectodermo embrionario. El crecimiento inicial del botón mamario está controlado por el mesénquima embrionario, si se transplanta el mesénquima mamario hacia otra área entonces en el sitio de implantación se forma un botón mamario (Cunningham, 1999). El crecimiento de la glándula mamaria se lleva a cabo durante diferentes etapas, empieza en la prenatal y continúa hasta la lactación temprana. El desarrollo fetal de la glándula mamaria se encuentra bajo el control genético y endocrino. El mayor crecimiento mamario ocurre durante la gestación desarrollándose plenamente durante la lactación para posteriormente presentar una regresión después del pico de la producción láctea (Ruckebush *et al.*, 1994).

Las células secretoras de la leche de la glándula mamaria se desarrollan por la proliferación de las células epiteliales, estas forman huecos llamados más tarde alveolos (Fig. 3) (Cunningham, 1999). La glándula mamaria de los bovinos se localiza en la región inguinal y por ser la más importante ya que influye directamente en la alimentación de los humanos es la que más se ha estudiado. Los bovinos tienen cuatro pezones y cuatro glándulas funcionales. Los sistemas de conductos conectan a los alvéolos con el pezón. Los

conductos pueden conectarse y formar un conducto de mayor calibre (Ruckebush *et al.*, 1994).

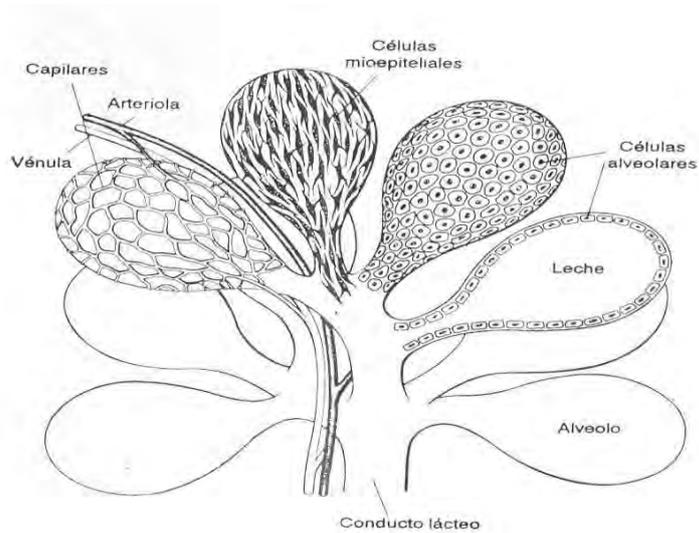


Fig. 3 Diagrama de un alveolo de la glándula mamaria (Cunningham, 1999).

La vaca tiene cisternas que le permite transportar grandes cantidades de leche antes de que se presente el amamantamiento u ordeño (Fig. 4). También cuenta con un sistema suspensorio que esta diseñado para soportar el peso de la ubre, este sistema se encuentra formado por un ligamento suspensorio medial el cual esta compuesto por tejido conectivo elástico que se origina en la túnica abdominal. El ligamento suspensorio lateral no elástico que se inicia en los ligamentos prepúbicos y subpúbicos y entran a la glándula por la parte lateral a diferentes niveles para transformarse a la parte de la trama de tejido conectivo intersticial (Ruckebush *et al.*, 1994).

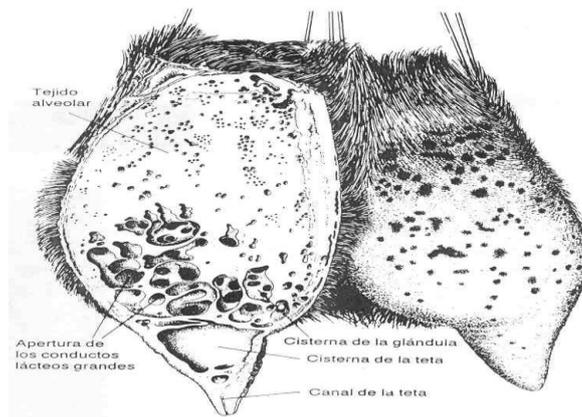


Fig. 4 Corte longitudinal de una ubre de una cabra (Cunningham, 1999).

El aporte sanguíneo esta distribuido por la aorta caudal, las arterias iliacas primitivas, derecha e izquierda, arteria iliaca externa y arteria pudenda externa. Las arterias mamarias que se originan de las arterias pudendas externas formando ramas craneal y caudal que abastecen la porción craneal y caudal respectivamente. El retorno venoso de la ubre al corazón se realiza por medio de las venas que siguen casi el mismo trayecto, la sangre pasa a través de las venas pudendas externas, las venas iliacas externas y la vena cava caudal (Weber, 1977). La inervación en los bovinos está dada por nervios sensitivos y motores. Los nervios sensitivos están formados por ramas ventrales del primer y segundo nervio lumbar. El nervio inguinal formado por las ramas ventrales del segundo, tercer y cuarto nervio lumbar y el nervio perineal superficial que es una rama del nervio pudendo. La glándula mamaria está formada por los alveolos que se reconocen en general como las unidades funcionales básicas de la glándula mamaria en lactación. Los alvéolos están agrupados en unidades conocidas como lobulillos, estos se encuentran rodeados por células mioepiteliales contráctiles que participan en el reflejo de la expulsión de la leche (Fig. 5) (Weber, 1977).

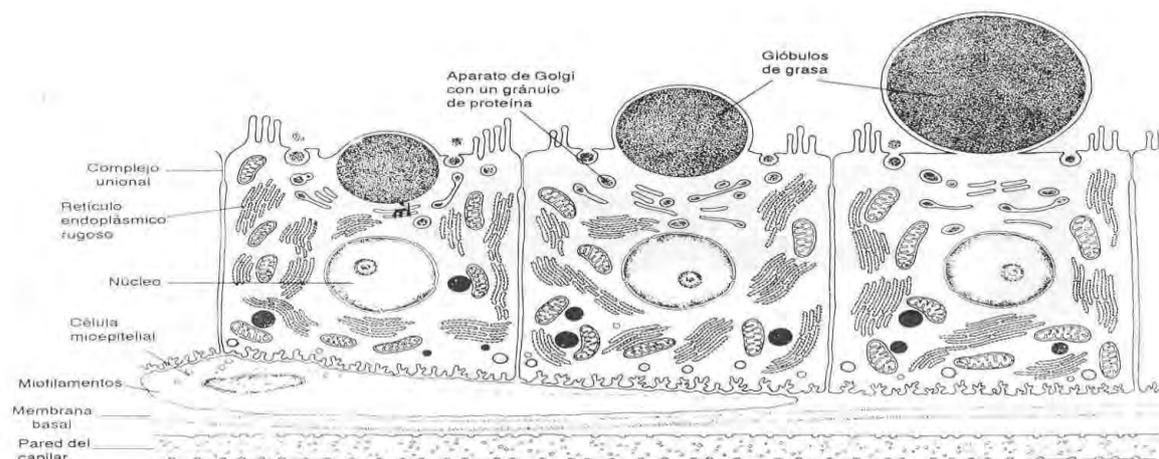


Fig 5. Diagrama ultraestructural las células alveolares y una mioepitelial. (Cunningham, 1999)

Las hormonas regulan el crecimiento, desarrollo y diferenciación de la glándula mamaria. Las glándulas endocrinas que están relacionadas con la función mamaria son la hipófisis, hipotálamo, ovario y placenta. El crecimiento de la glándula mamaria se lleva a cabo durante las diferentes etapas reproductivas. El crecimiento y desarrollo de la glándula mamaria está influenciado por los cambios hormonales de la pubertad, gestación y lactación (Ruckebush *et al.*, 1994)

Al nacimiento la becerro ya tiene formada en su totalidad la ubre, en un conjunto de cuatro glándulas mamarias íntimamente unidas pero separadas por membranas específicas lo que da origen a cuatro cuartos cada uno con su propio conjunto de ductos que conducirán la leche hasta el seno lactífero glandular. En la preñez se hace evidente el desarrollo de la ubre, llevándose a cabo hacia la mitad de la gestación por estímulos de los estrógenos del ovario y prolactina y somatotropina de la adenohipófisis, el cuerpo lúteo produce progesterona y esta actúa en sinergia con estrógenos, prolactina y somatotropina para estimular el crecimiento y la diferenciación de los conductos mamarios hacia un sistema lobuloalveolar (Cunningham, 1999).

El calostro es una secreción que se forma antes del parto, sin embargo la lactación no puede desarrollarse por completo hasta que termine la preñez. Este efecto se debe a la acción inhibitoria de la progesterona y los estrógenos sobre la secreción de leche (Cunningham, 1999). La lactogénesis es un

proceso de diferenciación por medio del cual las células alveolares adquieren capacidad de secretar leche. Durante la lactogénesis la prolactina es liberada al momento de la estimulación del pezón a través de la ordeña o durante el amamantamiento, los estímulos sensoriales son enviados hacia el hipotálamo donde se bloquea la síntesis de dopamina principal inhibidor de la prolactina (Ruckebush *et al.*, 1994), mientras las neuronas del núcleo paraventricular son estimuladas para producir el péptido intestinal vasoactivo que es un estimulante de la prolactina. La galactopoyesis se caracteriza por mantener al tejido mamario en producción. Los componentes principales de la leche son grasa en forma de triglicéridos compuestos de una gran proporción de cadena corta, proteínas como son la caseína, beta-lactoglobulina, alfa-lactalbumina y kappa-caseína. La lactosa es un disacárido compuesto por glucosa y galactosa y minerales como calcio, fósforo, potasio, cloro y magnesio. También se producen inmunoglobulinas de tipo IgA secretora por las células plasmáticas como resultado de la exposición de la madre a ciertos microorganismos (Cunningham, 1999).

La remoción de la leche de la glándula mamaria depende de un reflejo neurohormonal que trae como resultado la expulsión de la leche. Los estímulos mecánicos en los pezones, visuales, auditivos, el amamantar o durante la ordeña inicia este reflejo. Estos estímulos son llevados de la teta a la médula espinal, a los núcleos hipotalámicos, paraventricular y supraóptico y después a la neurohipófisis donde se libera la oxitocina hacia la sangre y se une a los receptores de las células mioepiteliales y permite la contracción de los alveolos para la expulsión de la leche (Park y Jacobson, 1997).

El pico de producción láctea es a los 90 días posparto en el ganado lechero, seguido de una disminución gradual en la producción láctea, usualmente la ordeña se detiene a los 305 días de lactación para que el animal pueda preparar la glándula para una nueva lactación (período seco) (Fig 6) (Whitemore, 1984).

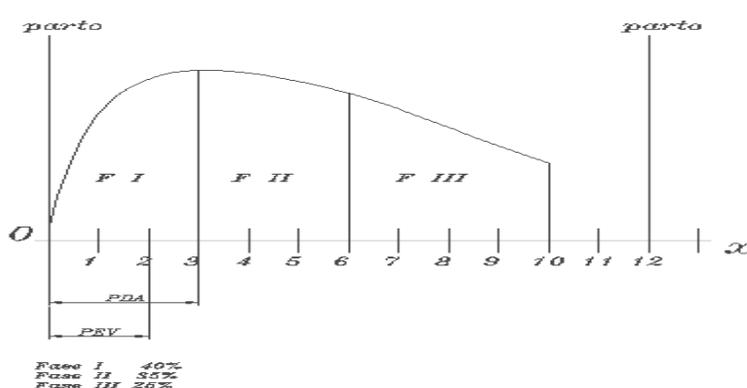


Fig. 6 Curva de producción láctea en los bovinos de leche (Whitemore, 1984).

La importancia de la leche en nuestros días radica en la necesidad de cubrir una demanda exagerada disminuyendo los costos de producción y manejo (Castro, 2003) Para desarrollar el potencial productivo en los animales es necesario implementar un programa de manejo, mejoramiento genético, reproductivo, alimentación, sanidad e instalaciones de acuerdo a cada etapa fisiológica de las vacas (Trevor y Ohnstad, 2002). En los bovinos de leche, algunas características como el largo del pezón, el diámetro y tono del esfínter tienen gran importancia en la producción debido a su posición y uso esta sujeto a muchas lesiones mecánicas, por la vegetación, alambres de púas, mordidas de animales y pisotones por otras vacas (Trigo, 1998).

Definición de Mastitis

La mastitis es el nombre técnico que se le da al proceso de inflamación de la ubre y proviene del griego **mastós-glándula** y del sufijo **itis-inflamación**. Esta inflamación se desarrolla producto de la acción de diferentes mediadores químicos o algún otro estímulo en el interior de la ubre (Dood *et al*, 1977), lo cual va de la mano con un aumento en el número de leucocitos por la presencia de bacterias en el interior de la glándula (Harmon, 1994).

No existe una flora normal en el interior de la ubre, la leche de una vaca sana no contiene bacterias. Por lo tanto, en condiciones de un muestreo correcto, cualquier microorganismo aislado en el cultivo es susceptible de ser considerado como causante de la infección.

Tipos De Mastitis

En general las mastitis se asocian a infecciones de tipo bacteriana, hongos, levaduras, algas y virus (Trigo, 1998), esta infección puede entrar por vía hemática o por el esfínter del pezón en la mayor parte de los casos (Ávila y Gutiérrez, 2003).

Las mastitis se presentan alrededor del mundo causando grandes pérdidas a los productores (McDougall, 2002). Esto permite que se inviertan en la

investigación cantidades económicas considerables así como de esfuerzos por controlar esta enfermedad (Jones *et al.*, 1984).

La descripción clásica de la mastitis es la siguiente: es un proceso en el que hay aumento en el tamaño, calor, enrojecimiento, dolor y pérdida de la función como respuesta del tejido a diversos factores. La función de este proceso es la remoción del agente patógeno y la reparación del tejido afectado. El proceso incluye la infiltración leucocitaria, produciendo una continua elevación de células somáticas acompañado de una reacción positiva a las pruebas de diagnóstico de mastitis (Carroll, 1977).

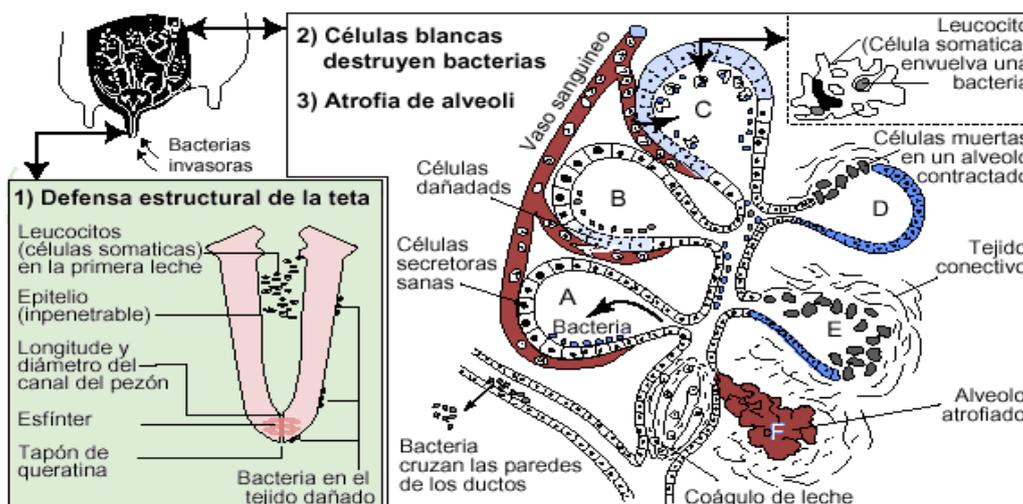


Fig. 7 Desarrollo de la mastitis y defensa del tejido mamario contra la infección. Modificado del Instituto Babcock Universidad de Wisconsin-Madison

Las toxinas bacterianas, enzimas y componentes de la membrana celular tienen efecto directo en la función del tejido glandular pero también estimula la liberación de diferentes mediadores químicos responsables de la inflamación como son: prostaglandinas, leucotrienos, histamina, serotonina, interleucinas, Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y otras citocinas (Fig. 7) (Harmon, 1994).

La inflamación es el resultado de la introducción y multiplicación de uno o varios microorganismos patógenos en la glándula mamaria a través del canal del pezón y trae como consecuencia una serie de cambios químicos y patológicos en el tejido además de una elevación el conteo de células somáticas (CCS) (Myllys, 1995).

Las mastitis clínicas es un proceso inflamatorio que se clasifica de la siguiente manera tomando en cuenta la sinología (Cuadro 1) (Kowalski 1977; Medway *et al.*, 1977).

- | | |
|--|--|
| I) Por el grado de severidad (sobre la base de la cantidad de tejido lesionado y de respuesta inflamatoria). | IV) Por el tipo de Proceso: |
| A) Leve | A) Exudativa (generalmente relacionada con el curso agudo) |
| B) Moderada | B) Proliferativa (relacionada con el curso crónico) |
| C) Severa o Grave | |
| II) Por su Distribución: | V) Por el tipo de Exudado: |
| A) Focal | A) Serosa |
| B) Multifocal | B) Fibrinosa |
| C) Difusa | C) Hemorrágica |
| D) Localmente extensiva | D) Granulomatosa |
| | E) Purulenta |
| | F) Mixta |
| III) Por la velocidad de presentación Curso: | VI) por la Etiología: |
| A) Hiperaguda o Sobreaguda (de segundos a minutos). | A) Mastitis por Bacterias |
| B) Aguda (de minutos a horas) | B) “ por Hongos |
| C) Subaguda (de días a semanas) | C) “ por Levaduras |
| D) Crónica (de semanas a meses o años). | D) “ por Algas |
| | E) “ por Virus |

Cuadro 1. Clasificación de las mastitis según su signología. (Kowalski 1977; Medway *et al.*, 1977).

La clasificación de las mastitis por etiologías se ha incluido porque se puede sospechar en algunos casos por los signos clínicos (Kowalski, 1977; Nagal, 1999). Sin embargo el aislamiento, cultivo e identificación en el laboratorio aunque lento y costoso, es lo que nos indicara el diagnóstico definitivo (McDougall, 2002).

En el siguiente cuadro se exponen algunos de los agentes causales más comunes que se aíslan de muestras de leches provenientes de animales enfermos.

Nombre Del Agente	Tipo de Agente	Forma Clínica De Mastitis
<i>Acholeplasma laidlawii</i>	Bacteria	Dudosa patogenicidad
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Hongo	Aguda Formación de Abscesos
<i>Aspergillus nidulans</i>	Hongo	Aguda Formación de Abscesos
<i>Bacillus cereus</i>	Bacteria	Gangrenosa Sobreaguda Aguda
<i>Bacteroides funduliformis</i>	Bacteria	Aguda
<i>Brucella abortus</i>	Bacteria	Crónica
<i>Candida sp.</i>	Levadura	Aguda
<i>Corynebacterium bovis</i>	Bacteria	Subaguda
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	Bacteria	sobreaguda
<i>Corynebacterium ulcerans</i>	Bacteria	Subaguda
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Levadura	Aguda
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Bacteria	Sobreaguda
<i>Escherichia coli</i>	Bacteria	Sobreaguda
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Bacteria	Supurativa Subaguda
<i>Kleibselia sp.</i>	Bacteria	Sobreaguda
<i>Leptospira hardjo</i>	Bacteria	Aguda todos los cuartos
<i>Leptospira pomona</i>	Bacteria	Aguda
<i>Mycobacterium bovis</i>	Bacteria	Crónica
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	Bacteria	Aguda

<i>Mycoplasma alkalescens</i>	Bacteria	Aguda todos Los cuartos	Nombre del Agente	Tipo de agente	Forma Clínica de Mastitis
<i>Mycoplasma bovigenitalum</i>	Bacteria	Aguda todos Los cuartos	<i>Nocardia asteroides</i>	Bacteria	Aguda Subaguda
<i>Mycoplasma agalactiae var. bovis</i>	Bacteria	Aguda , todos los cuartos	<i>Nocardia brasiliensis</i>	Bacteria	Aguda Subaguda
			<i>Nocardia farcinica</i>	Bacteria	Aguda Subaguda
			<i>Mannheimia haemolytica</i>	Bacteria	Sobreaguda
			<i>Pasteurella multocida</i>	Bacteria	Sobreaguda
			<i>Pichia sp.</i>	Hongo	Aguda
			<i>Prototheca trispora</i>	Alga	Crónica
			<i>Prototheca sopfi</i>	Alga	Crónica
			<i>Pseudomona aeruginosa (pyocyanea)</i>	Bacteria	Sobreaguda
			<i>Saccharomyces sp.</i>	Levadura	Sobreaguda (mastitis de verano)
			<i>Serratia marcescens</i>	Bacteria	Esporádica
			<i>Sthapylococcus aureus</i>	Bacteria	Sobreaguda, Sobreaguda Crónica
			<i>Sthapylococcus epidermidis</i>	Bacteria	Subaguda
			<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bacteria	Aguda, Subaguda
			<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Bacteria	Aguda
			<i>Enterococcus sp.</i>	Bacteria	Aguda
			<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bacteria	Sobreaguda
			<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bacteria	Aguda
			<i>Streptococcus uberis</i>	Bacteria	Aguda
			<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	Bacteria	Subaguda Crónica
			<i>Torulopsis sp.</i>	Levadura	Aguda
			<i>Trichoporum sp.</i>	hongo	Aguda

Cuadro 2 Principales microorganismos aislados de muestras de leche en la mastitis bovina. Modificado de Blood D. C., Studdert, V. P. 1994

La inflamación de la glándula mamaria se caracteriza por los signos cardinales de ésta, los cuales son tumor, rubor, dolor, calor y pérdida o disminución de la función (Trigo, 1998), además de un aumento en la permeabilidad vascular, vasodilatación, edema, migración de neutrófilos hacia el tejido glandular y una disminución en la producción láctea (Schalm, 1977).

La proteína es alterada drásticamente. El nivel de caseína, la proteína de mayor calidad nutricional para humanos, disminuye a cambio del incremento en el nivel de otras proteínas (suero, albúmina, lactoferrina, inmunoglobulinas) que afectan negativamente la calidad y el sabor de los productos lácteos como la cantidad de queso producida. La albúmina, inmunoglobulinas, transferrina y otras proteínas del suero sanguíneo son secretadas en la leche debido a que la permeabilidad vascular en el tejido mamario cambia (Harmon, 1994).

La lactoferrina, la mayor proteína de ligamiento de hierro en secreciones mamarias, además de contribuir como mecanismo de defensa contra la mastitis, incrementa su concentración porque su producción en el tejido mamario es mayor. La concentración del potasio, el mineral de más alta concentración en la leche disminuye. Dado que la mayoría del calcio está asociado con la caseína, la destrucción de esta proteína significa que el nivel del calcio en la leche también disminuye (Smith *et al*, 1977).

La infección en el hospedero es causada por el patógeno involucrado, etapa de la lactación, estado inmunológico, estrés, estado nutricional, jerarquía y factores medioambientales (Fig. 8) (Harmon, 1994). El incremento del Conteo de Células Somáticas (CCS) por arriba de los 100,000 permite sospechar de un inicio de la inflamación en la glándula mamaria (Myllys *et al.*, 1995) además de que el CCS en el invierno es bajo y alto durante la primavera (Harmon, 1994). Además de las mastitis antes mencionadas es posible hallar mastitis granulomatosas en vacas por infecciones con ***Nocardia spp.*** (McNeil y Brown,

1994). El género de *Nocardia asteroides* es uno de los más importantes gérmenes que ocasionan mastitis agudas, subagudas y crónicas dentro de los animales en producción, causando graves pérdidas a los productores y disminuyendo la cantidad de leche disponible. Así como la producción de lesiones granulomatosas en la ubre (Al Bassam *et al.*, 1989).

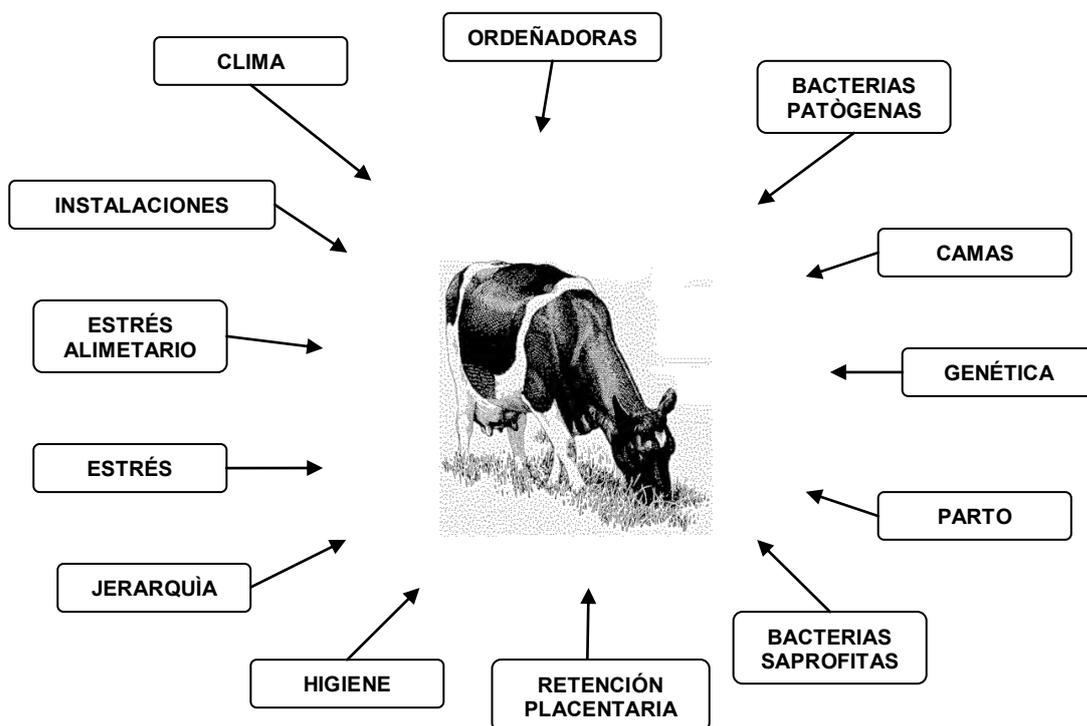


Fig. 8 Principales factores que influyen en la presentación de la mastitis bovina Modificado de Instituto Babcock Universidad de Wisconsin-Madison.

Mastitis por *Nocardia spp.*

Con frecuencia la mastitis bovina causada por *Nocardia spp.* se debe a la administración de infusiones intramamarias contaminadas con la bacteria así como malas prácticas de higiene en el ordeño (Ferns *et al.*, 1993), se presenta también cuando la vaca ha dejado de producir leche (período seco) (Dohoo, 1991), o bien durante la aplicación de las infusiones intramamarias (Merchant y

Packer,1980). La mastitis aguda se desencadena cuando al iniciarse la lactación el agente causal pasa a través del sistema de conductos galactóforos desde focos circunscritos (Biberstein, 1990).

Nocardia asteroides forma parte de la microbiota normal del suelo y por lo tanto es de distribución cosmopolita, McNeil y Brown (1994) mencionan que también puede interactuar activamente en la descomposición de la materia orgánica del suelo, aunque se presenta en los bovinos en forma de mastitis de manera oportunista (Merchant y Packer 1980; Oliver, 1988; Smith, 1985b).

Historia del Género *Nocardia*.

Pier *et al.*, en 1958, describen que el primer reporte que se tiene registrado es del año 1888, cuando en Francia Edmond Isidore E. Nocard (1850–1903), identifica un actinomiceto ligeramente ácido alcohol resistente proveniente de un caso de pododermatitis en ganado bovino (**Foto 1**) (Moss, 1956), lo siguiente que hace es enviar una nota al Instituto Pasteur a la ciudad de Paris en Francia para reportar su hallazgo (Nocard, 1888). Lo que Nocard no sabía en ese momento, es que se encontraba frente a dos descubrimientos fascinantes, el primero fue el identificar a un grupo de bacterias que le deben su nombre original Bacilos de Nocard (Pier, *et al.*, 1958; Moss, 1956) que después se sabría que era ***Nocardia farcinica***, y el segundo fue describir la farcinosis bovina o muermo bovino (“*farcin de boeuf*”) un padecimiento caracterizado por una linfadenitis y linfangitis purulentas del ganado vacuno, en donde las lesiones inician en los miembros posteriores llegándose a

extender a los pulmones provocando lesiones granulomatosas similares a las producidas por *Mycobacterium bovis*. (Awad, 1960; Radostits *et al.*, 2002).

En 1891 Eppinger reportó organismos muy similares que fueron aislados de abscesos de cerebros humanos, y actualmente se sabe que fue *Nocardia asteroides* el agente identificado. (Pier *et al.*, 1958). A partir de ese momento se inicio una oleada de reportes, tanto en medicina humana como en pequeñas especies, en 1918 Evans reportó la identificación de *Streptothrix hominis III* en muestras de leche, que no era sino *Nocardia asteroides* que así se le llamaba en aquellos tiempos (Pier *et al.*, 1958). En 1935 Gray reporta un caso de mastitis clínica aguda en Inglaterra en el cual el agente involucrado se parecía a *Nocardia farcinica* y el cuadro clínico descrito es el que hasta hoy día se conoce (Pier *et al.*, 1958).

Ya con el agente bacteriano identificado y con la idea del cuadro clínico que causaba en las vacas lecheras los reportes se intensificaron continuando con Sporza en 1946 en Italia (Jungerman, 1977); Barnum y Fuller en 1956 en Canadá, Munch–Peterson (1954) en Australia; Pier en Hawai y California 1957 (Pier *et al.*, 1957); Jungerman en Texas en 1958 (Jungerman, 1958); Hillermark en 1960 en Alemania (Hillermark, 1960); y en Sudán (Awad, 1960).

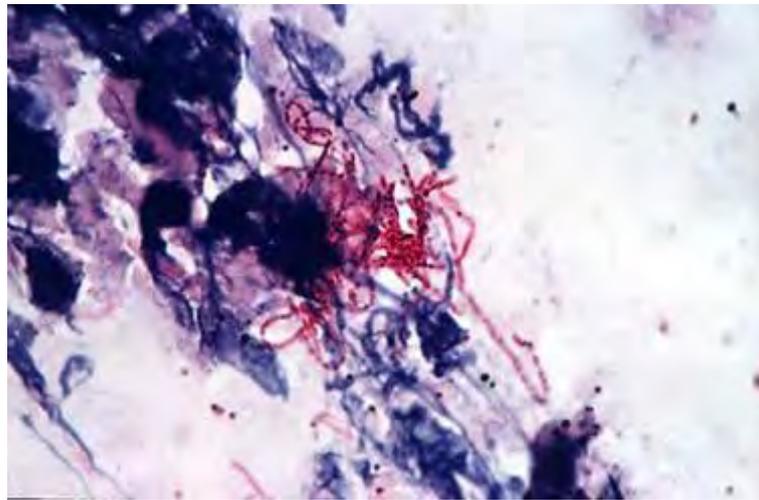


Foto 1 *Nocardia asteroides* aparece como una larga cadena roja. Tinción Acido-Alcohol modificada. Fotografía de Dr. Carlton Gyles

En México los trabajos reportados acerca de mastitis por *Nocardia asteroides* han sido pocos pero relevantes, como el de Zavala (1967) que realizó aislamientos de diferentes cepas de *Nocardia* de casos clínicos de mastitis en establos lecheros ubicados en el Distrito Federal y el Estado de México. También Chavira (1981) reporta grandes brotes en una explotación lechera de Chalco, Estado de México, la cual tuvo que cerrar por las grandes pérdidas que causaron esta enfermedad y la frecuencia de este tipo de mastitis como causa de eliminación de unidades productivas. Así como los trabajos de Arroyo en 1987 donde menciona los tratamientos sugeridos de acuerdo a la susceptibilidad demostrada en el antibiograma y la prueba de susceptibilidad Villalobos y cols., (1992) en donde a una cepa de *Nocardia spp.* se le desafió a la combinación amoxicilina y ácido clavulánico presentando sensibilidad *in vitro* a estos dos antimicrobianos. Recientemente Zavaleta (2006) realizó el aislamiento e identificación de *Nocardia asteroides* y la evaluación de la sensibilidad *in vitro*

a diferentes antimicrobianos en animales pertenecientes a trece establos de la Cuenca lechera de Tizayuca.

La mastitis clínica causada por ***Nocardia asteroides*** es un padecimiento que en la mayoría de las veces se muestra como un proceso inflamatorio agudo o subagudo o crónico poco común (Pellerin *et al.*, 1987), que provoca una destrucción extensa del tejido glandular dando origen a lesiones granulomatosas, sin embargo este microorganismo también llega a estar involucrado en las mastitis crónicas (Cook y Holliman, 2004). Es importante dar a conocer este tipo de mastitis, que si bien no es muy común, es de relevancia cuando se presenta en los establos y se disemina con mucha facilidad a todo el hato (McNeil y Brown, 1994), provocando auténticas epizootias, y a últimas fechas ha retomado importancia por ser un problema recurrente en los diferentes hatos lecheros bovinos y caprinos de diferentes partes del mundo (Bassam y Hasso, 1997; Maldonado *et al.*, 2004).

En cabras se ha identificado ***Nocardia farcinica*** y ***Nocardia asteroides*** provocando lesiones granulomatosas muy similares a las provocadas en la glándula mamaria de los bovinos. (Bassam y Hasso, 1997; Maldonado *et al.*, 2004). Incluso Awad (1960) en un reporte de mastitis por ***Nocardia*** en Sudán afirma la presentación de nocardiosis en los testículos de un toro; así como también se ha reportado la presencia de nocardiosis uterina en dos vacas repetidoras de Canadá (Harvey *et al.*, 1993). Así, es necesario evidenciar la existencia de esta enfermedad en el país (Hernández y cols., 2004), para la cual hoy en día no se ha podido encontrar una droga capaz de eliminar a la bacteria dentro del hospedero (Cook y Holliman, 2004), con el fin de poder

contrarrestar las grandes pérdidas económicas que puede ocasionar (McDougall, 2002). Es importante observar que este microorganismo afecta a los seres humanos provocando nocardiosis (Acha, 2003) y en los animales farcinosis (Nocard, 1888) y mastitis en los bovinos (Tarabla *et al.*, 1993) siendo importante aclarar puntualmente sus características y manifestaciones en cada uno de los casos, debido a que es común que este padecimiento en particular se confunda con otro tipo de mastitis (Seedek, 2002).

Sinonímias

El primer reporte de la enfermedad se hace en 1888 por el veterinario francés Edmon I. Nocard, a quien se le debe el nombre de bacilos de **Nocard**, mastitis por **Nocardia** (Pier *et al.*, 1957), mastitis nocardial (Much-Peterson, 1954), mastitis fúngica (Jungerman, 1958), mastitis nocardica (Runnells *et al.*, 1968), nocardiose mammaire bovine (Pellerin *et al.*, 1987), nocardiosis bovina (Dohoo, 1989).

Definición

La mastitis nocardica bovina se define como un trastorno inflamatorio de la ubre agudo, subagudo o crónico con reacciones granulomatosas (Pellerin *et al.*, 1987) y se debe a la administración de infusiones contaminadas en el tratamiento de las mastitis o bien durante el periodo seco (Muirhead, 1989), se caracteriza por los signos cardinales de la inflamación, fiebre, depresión,

anorexia (Trigo, 1998) y una disminución en la producción láctea, es refractaria al tratamiento (Cook y Holliman, 2004).

Especies Afectadas

Desde el reporte original por E. I. Nocard en 1888 en Francia los actinomicetos aerobios causan enfermedades en los animales domésticos (Pier *et al.*, 1958), principalmente en la especie *Bos taurus*, que tuvo su origen en Europa e incluye la mayoría de las variedades modernas de ganado lechero y de carne, y *Bos indicus*, que se desarrollo en la India y se caracteriza por una joroba en la cruz (entre los hombros) (Castro, 2003), siendo mas susceptibles de contraer la enfermedad en forma de mastitis la raza Holstein-Friesian (*Bos taurus*), (Pier *et al.*, 1958) así como las cabras productoras de leche dadas sus características de explotación a las que se encuentran sometidos (Bassam y Hasso, 1997; Contreras *et al.*, 2003)

Esta lista incluye a los animales domésticos tales como: bovinos, caninos, felinos, equinos, porcinos, caprinos y ovinos así como de los animales silvestres: mapaches, antílopes, gacelas, ballenas, delfines, focas, venados, macacos armadillos, zorros, búfalos de agua y una variedad de pájaros, varios peces y ostras; *N. seriolae* produce abscesos en peces, *N. crassostreae* produce lesiones en ostras y *N. vaccinii* causa la acidificación de las zarzamoras. *N. brevicatena* y *N. carnea* han sido aisladas a partir de material quirúrgico, pero sus roles dentro de la enfermedad no han sido establecidos y

la recientemente llamada ***N. flavorosea*** no está asociada con la enfermedad (Baeman y Baeman 1994; Beaman, 2000; Contreras *et al.*, 2003).

Epizootiología

Aunque las nocardias se encuentran ampliamente distribuidas en toda la tierra, la mastitis por ***Nocardia*** es una enfermedad rara y esporádica (Quinn *et al.*, 2002; Smith, 1985b). A estas bacterias se les ha aislado de los suelos de establos, agua, aire, de la piel de los animales y son miembros comunes de la microbiota del suelo en donde desempeñan un papel activo en la descomposición de la materia orgánica, (Baeman *et al.*, 1976; Llorenç y Ferreruela, 2006; Koneman, 1999). Es por esto que al microorganismo se le considera cosmopolita pues se han reportado casos en los cinco continentes (Dwight, 1999), con mayor frecuencia en países donde la explotación de ganado lechero se realiza de manera intensiva con el ganado estabulado, con malas prácticas de ordeño e higiene (Cook y Holliman, 2004). Pero parece haber una diferencia en la distribución de las especies. ***N. asteroides*** se ha identificado en todo el mundo (Fig. 9), mientras que ***N. brasiliensis*** se presenta sobre todo en los climas tropicales y subtropicales de América del Norte, Central y Sur. ***N. otitidiscaviarum*** predomina en el suelo de los Estados Unidos, (Baeman *et al.*, 1976) India, Japón, México, (Acha, 2003) Túnez y Sudán. Se ha observado que las condiciones climáticas que están presentes en las explotaciones lecheras juegan un rol muy importante en la concentración del microorganismo incrementando drásticamente el riesgo de contaminación hacia otros animales (Bassam y Hasso, 1997; Ferns, *et al.*, 1993).

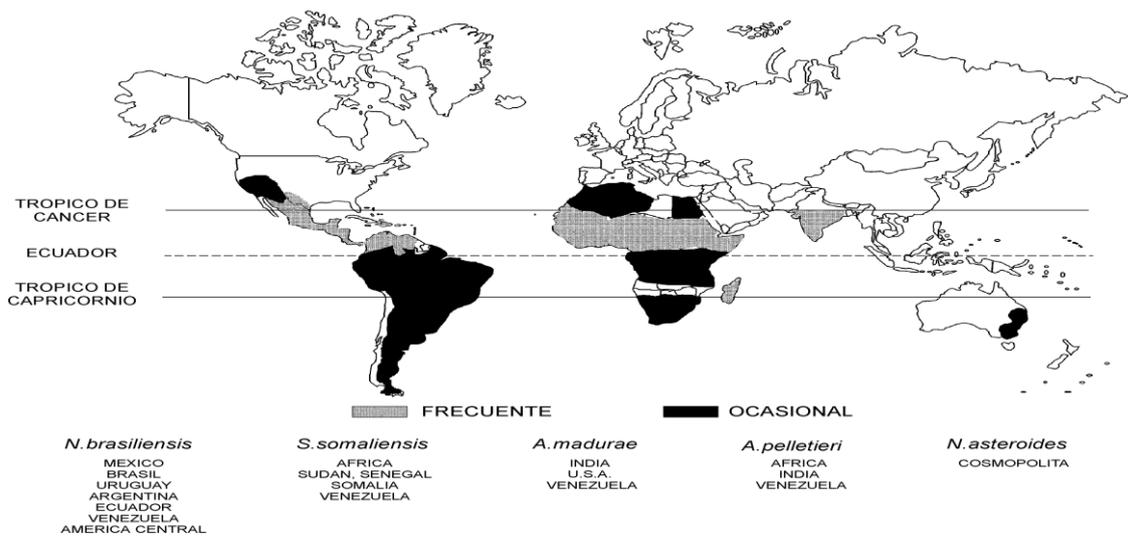


Fig. 9 Distribución de *Nocardia spp.* Tomado de Serrano y Sandoval, 2005.

La mastitis por *Nocardia* es una enfermedad exógena, esporádica, afecta a uno o dos ejemplares del hato, a menos que se haya registrado introducción accidental de los gérmenes causales de la enfermedad en las ubres de las vacas al administrar infusiones contaminadas (Savalía *et al.*, 1990), que es cuando algunos autores mencionan que se presenta como epizootia (Seedek, 2002) ya que el microorganismo ha sido aislado de los corrales, cánulas, jeringuillas, frascos de antibióticos y mezclas de éstos, en donde se ha encontrado viable hasta por siete semanas después de haber sido usados (Zavaleta, 2006). Este hecho nos manifiesta la capacidad de resistencia que tiene esta bacteria. Muirhead, en 1989, afirma que todos los antimicrobianos de grupo de los aminoglucósidos son un factor de riesgo para la presentación de la mastitis por *Nocardia*, al ser utilizados durante la terapia intramamaria del secado de las vacas en Canadá (Ferns *et al.*, 1993; Dohoo, 1991; Stark y Anderson, 1990).

La enfermedad es grave ya que produce una destrucción amplia del tejido mamario, una pérdida importante de la producción láctea y en ocasiones hasta la muerte del animal. (Seedek, 2002; Stark y Anderson, 1990). En el caso del ser humano estos microorganismos pueden producir nocardiosis (Ángeles y Sugar, 1987), a pesar de que su sistema inmunológico posee un alto grado de resistencia innata (Davis *et al.*, 1978), en los casos donde el estado inmunocompetente del individuo se encuentra comprometido (en pacientes convalecientes, o que han recibido transplantes de órganos o enfermedades inmunosupresoras), el microorganismo ocasiona el desarrollo de la nocardiosis de una manera aguda (Acha, 2003; Baeman *et al.*, 1976).

Etiología

El agente causal de este tipo de mastitis es una bacteria del Orden: **Actinomycetales**, Familia: **Nocardiaceae**, Género: **Nocardia**, (Cowan & Steel 1979; Koneman *et al.*, 1999) Se han descrito diferentes especies de **Nocardia** de las cuales se consideran patógenas para el humano y los animales las siguientes: **Nocardia asteroides**, **Nocardia brasiliensis**, **Nocardia otitidiscaviarum (N. caviae)** **Nocardia farcinica**, **Nocardia nova**, **Nocardia pseudobrasiliensis** y **Nocardia transvalensis**. Siendo la primera de estas propuesta como especie tipo (Baeman y Baeman, 1994). La utilización de numerosos métodos taxonómicos, incluidos estudios de homología del DNA e inmunológicos, (Steingrube *et al.*, 1995) indican que **Nocardia asteroides** es marcadamente heterogénea y constituye un grupo de microorganismos (Kiska, *et al.*, 2002). Steingrube y cols., (1995) han definido cuatro grupos diferentes

designados en la actualidad como tipo I, tipo II, tipo IV y tipo VI. El tipo III y V se aísla de *N. nova* y *N. farcinica* y *N. asteroides* tipo IV representa un taxón desconocido pero estrechamente relacionado con *N. transvalensis*, sin embargo no está descrito válidamente como una nueva especie (Roth *et al.*, 2003; Wallace *et al.*, 1990). Aún debe determinarse la importancia clínica de estos grupos; sin embargo, muestran diferencias en lo que respecta a los perfiles de sensibilidad a antimicrobianos como amikacina, cefamandol así como los aminoglucósidos gentamicina, kanamicina y tobramicina. Wallace y cols., (1988) determinó los patrones de sensibilidad de acuerdo a lo siguiente:

- a) **tipo I** susceptible a la ampicilina, carbenicilina y cefalosporinas, pero resistente al ciprofloxacino.
- b) **tipo II** como el tipo I y susceptible al ciprofloxacino;
- c) **tipo III** susceptible a la ampicilina pero resistente a la carbencilina y susceptible a la eritromicina (*N. nova*);
- d) **tipo V** resistente a las penicilinas y cefalosporinas pero susceptible al ciprofloxacino (*N. farcinica*)
- e) **tipo VI** resistente a las penicilinas y ciprofloxacino pero susceptible a las cefalosporinas de amplio espectro.

El comportamiento de los microorganismos del género *Nocardia* se observa al cultivo de laboratorio, ya que crecen con facilidad a diferentes temperaturas, entre los 10 y 50° C, teniendo un óptimo de 30° a 37° C. (Stark y Anderson, 1990; Schoonderwoerd, 1990). Sin embargo *Nocardia asteroides* crece bien a 25° C, entre 35° y 37° C y entre 42 y 45° C esta última permite el desarrollo

de ***Nocardia asteroides*** (Fig 10), en tanto que muchas otras bacterias son inhibidas, crecen entre las 96 y 120 hrs. y su desarrollo es estimulado por la incubación con 10% de CO₂ (Llorenç y Ferreruela, 2006). Además, se desarrollan con facilidad en medios como la infusión cerebro-corazón (BHI), Agar Sangre y el Agar Sabouraud-Dextrosa (SDA) (**Foto 2 y 3**) (Baeman y Baeman, 1994; Ambaye *et al.*, 1997; Zavaleta, 2006). Este último es excelente para los hongos y su empleo ocasional para el cultivo de ***Nocardia*** hace pensar de primera mano el porque inicialmente se les incluyera en el grupo de los hongos a estos microorganismos. Lynch (1990) y Ferns y cols., en 1993, han recomendado la preparación del medio selectivo para ***Nocardia*** con agar trypticasa-soya suplementado con 5% volumen/volumen de sangre de bovino desfibrinada y sulfato de gentamicina (25 µg/ml).

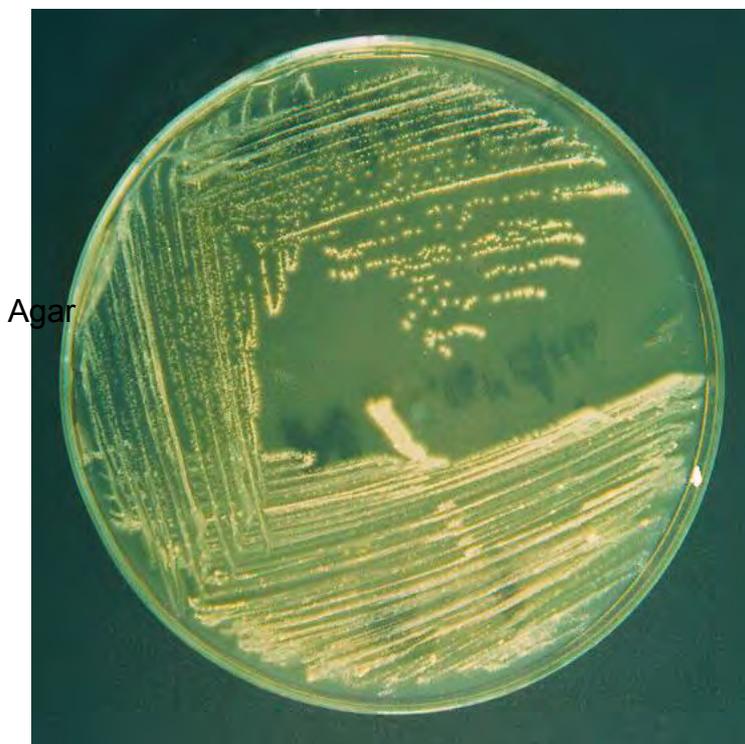


Foto 2 Crecimiento en Dextrosa Sabouraud. Cortesía M.V.Z. Jesús de N. Zavaleta Hernández.

Foto 3 Crecimiento en Agar Sangre. Cortesía M.V.Z. Jesús de N. Zavaleta Hernández.

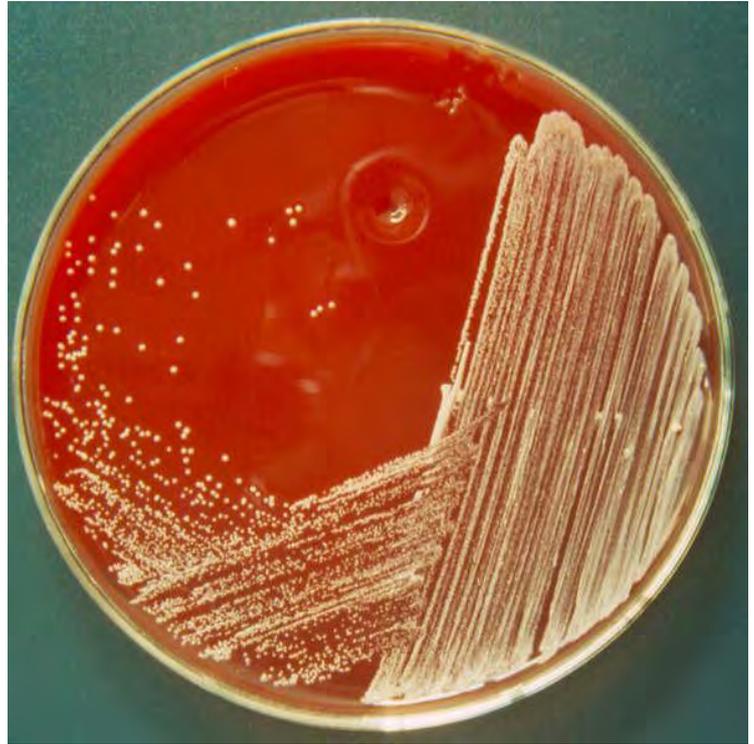


DIAGRAMA CARACTERISTICO ULTRAESTRUCTURAL DE CELULAS DE NOCARDIA

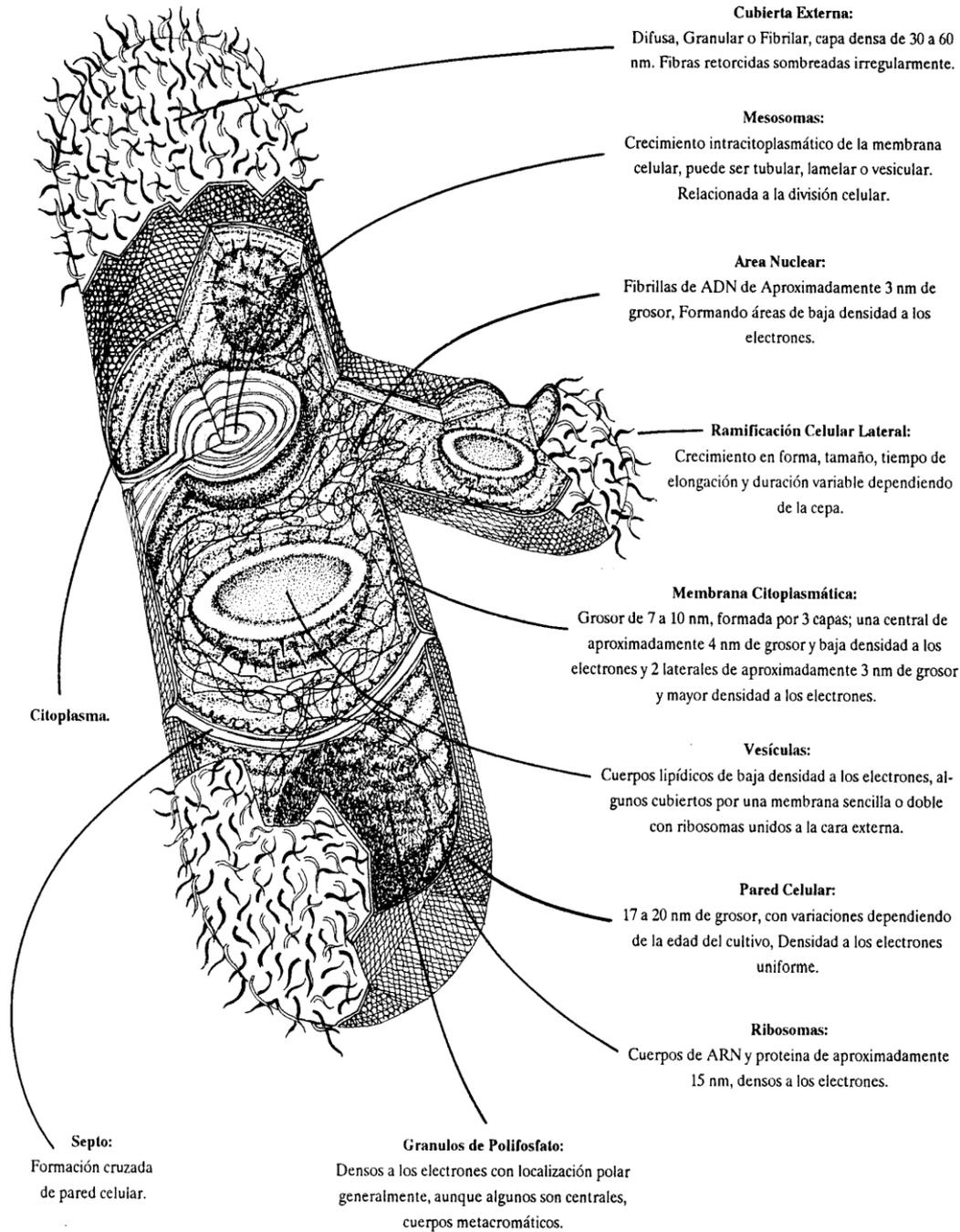
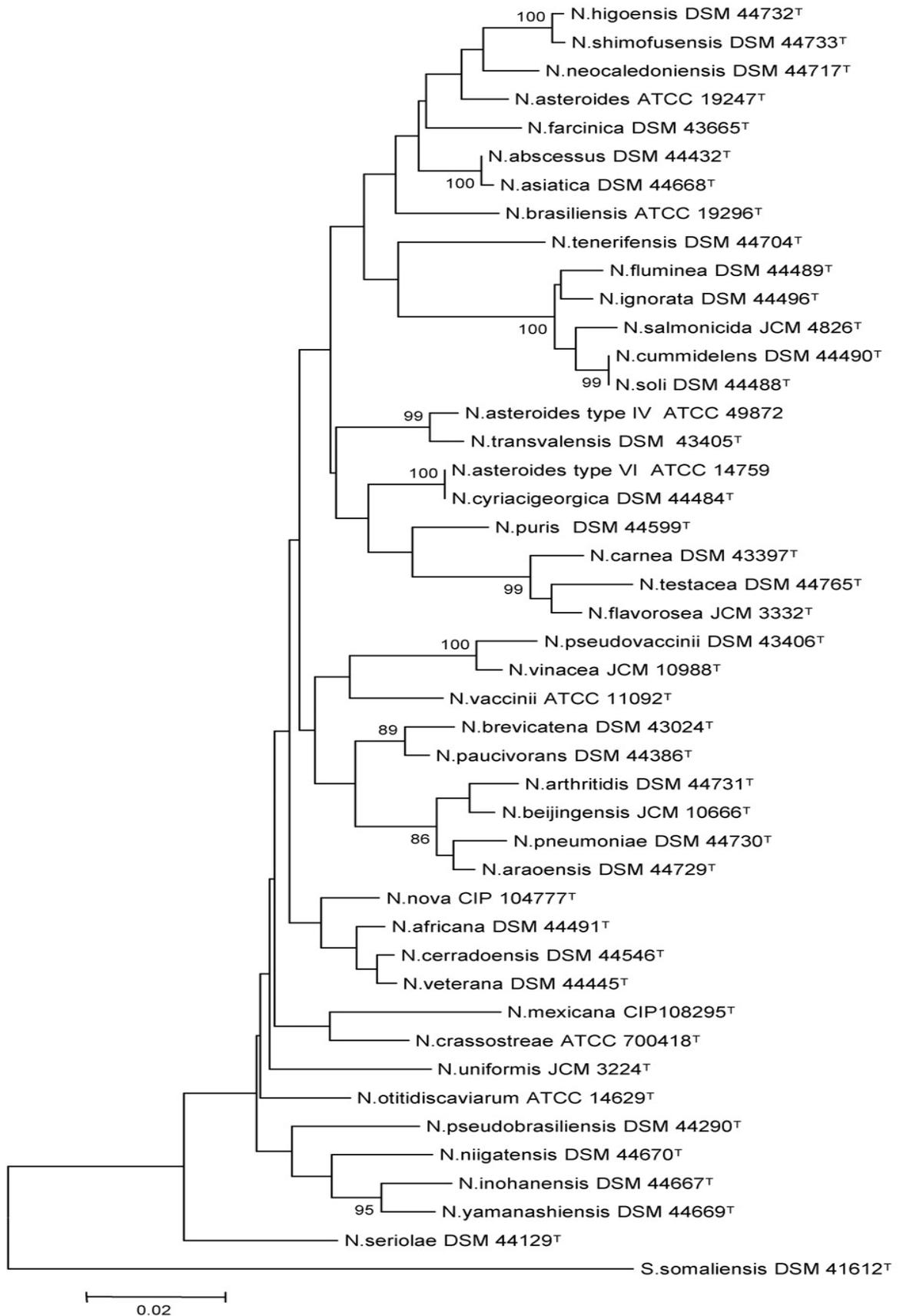


Fig. 10 Apariencia Microscópica: el micelo primario fragmenta rápidamente en cocos y bacilos. Tomado de Serrano y Sandoval, 2005.

Árbol filogenético de las Diferentes especies del género de *Nocardia* reconocido hasta la actualidad. Tomado de Rodriguez *et al.*, 2006.



Siguiendo las características y comportamiento de las nocardias en los cultivos de laboratorio es posible identificarlas de las siguientes maneras: Gram positivas, catalasa positivas, aerobias, de forma bacilar ramificada que al fragmentarse en elementos bacilares y cocoides constituye el modo de multiplicación de las bacterias, no forman esporas, desdoblan azúcares por oxidación, son parcialmente ácido resistentes (es decir, no se decoloran cuando se tratan con H₂SO₄ al 1% o HCl₂ al 3% en lugar del decolorante alcohol-ácido más activo utilizado en las coloraciones de Ziehl-Neelsen o de Kinyoun modificada). Se desarrollan como micelio aerobio vegetativo y en algunas cepas puede observarse un limitado micelio aéreo, formando colonias con pliegues irregulares, duras, muy adherentes, secas, lisas o rugosas de aspecto “algodonoso” con olor a humedad (mohoso), en algunos casos presentan pigmentación rosa, roja, naranja, pardo, grisáceas, amarillas o ausencia de pigmento (**Foto 4**); (Scalan, 1991) y no crecen cuando se cultivan en serie de anaerobiosis (Biberstein, 1990).



Foto 4 Micelo aéreo de *Nocardia asteroides*. Tomado de Teikyo University Institute of Medical Mycology, Tokyo, Japan.

Las formas "L" es una variante en la estructura intacta de la pared celular. Como consecuencia de este crecimiento y replicación es en paredes no rígidas y en un medio semisólido produce colonias características a "huevo frito". Típicamente las formas "L" son Gram negativas y osmòticamente frágiles en general se dividen en dos formas:

- a) formas estables, las cuales no regresan a su forma original.
- b) formas inestables, regresan a su forma original un vez inoculada dentro del hospedero.

Las formas "L" persistir dentro del hospedero por largo tiempo. ***Nocardia otiditiscaviarum*** puede persistir dentro del animal en esta forma por tiempo indefinido. Sin embargo las formas "L" juegan un papel importante en la presentación de la nocardiosis pulmonar y sistémica (Baeman y Baeman, 1994).

La arquitectura y los constituyentes de la pared son típicos del grupo corineforme (Dwight, 1999). La pared celular contiene ácido meso-diaminopimélico (DAP), Este ácido 2,6 diaminopimélico que pueden ser fácilmente reconocido por una muestra de cromatografía. Los carbohidratos principales son la arabinosa y galactosa (McNeil y Brown, 1994). Los ácidos micólicos α y β hidroxilados, de 46 a 60 carbonos en la pared celular (Laurent *et al.*, 1999), son únicos y son los que les confiere identidad al grupo corineforme además de ser los mas abundantes en la membrana celular, actualmente conocido como ácido nocardiomicólico al que debe su resistencia a la fagocitosis por los macrófagos además de la secreción de la enzima súper oxido dismutasa (SOD), producto de su metabolismo y los altos niveles de

catalasa intracitoplasmática, interfieren en la unión del fagosoma-lisosoma y le permite vivir como parásito intracelular en las células de defensa del organismo afectado (Baeman, 2000). En 1950 Bloch aisló un componente de ***Mycobacterium tuberculosis*** que es responsable del crecimiento y virulencia de esta bacteria, se le llamó "**factor cuerda**". También se ha estudiado muy recientemente el dimicolato de trehalosa que puede ser el glucolípido más activo de este grupo, se compone de dos moléculas de ácido micólico unidas por trehalosa para formar 6-6' dimicolato de trehalosa (TDM). Este 6-6' dimicolato de trehalosa, ha demostrado que tiene efecto tóxico e induce la formación de granulomas. Ambos son sinónimos y son dos términos que se utilizan muy recientemente (Baeman y Baeman, 1994).

Utilizan las siguientes sustancias como fuentes de carbono y energía: el ácido adípico, la D-fructosa, la D-glucosa, el glicerol, la maltosa, el manitol, la manosa, la parafina, el ácido sebácico, el acetato de sodio, el butirato de sodio, el malato-H de sodio, el propionato de sodio, el piruvato de sodio, el succinato de sodio y la testosterona (Serrano y Sandoval, 2005).

La utilización de distintos sustratos tales como la caseína, tirosina y xantina, análisis de ácidos micólicos, la sensibilidad a la lisozima y por producción de ácido con cientos azúcares y composición de DNA sirve para identificar las especies patógenas del género de ***Nocardia spp.*** (Poirel *et al.*, 2001). Esto les permite que existan semejanzas antigénicas entre los preparados de la pared celular del género de ***Nocardia, Mycobacterium, Corynebacterium, Rhodococcus, Tsukamurella y Gordona*** (Steingrube, 1997). ***Nocardia***

asteroides inhibe la fusión fagosoma - lisosoma, esto es atribuido a los lípidos de la superficie, sin embargo la fusión fagosoma - lisosoma es activada por la presencia de anticuerpos específicos y linfocitos T provenientes de animales preinmunizados (Beaman, 2000).

Durante más de 100 años no se conocían exotoxinas sin embargo se ha descubierto una toxina producida por **Nocardia**. En 1990 Mikami y cols., demostró que **Nocardia otitidiscaviarum** secretaba una potente toxina llamada HS-6 y en su fórmula química se descubrió que tenía 16 miembros compuestos macrocíclicos con una fórmula molecular $C_{43}H_{68}O_{12}$ y un peso molecular de 776. La DL_{50} para un ratón es de 1.25 mg/kg y la DE para un cultivo celular L1210 fue de 0.3 ng/ml. La toxina HS-6 secretada por **Nocardia otitidiscaviarum** causa un daño significativo en el corazón, hígado, riñón, intestino delgado, timo, páncreas (Baeman y Baeman, 1994).

Los miembros del género pueden ser divididos en 3 grupos morfológicos de acuerdo al grado de desarrollo micelial (Serrano y Sandoval, 2005; Lennette, 1991).

Grupo I: los miembros de este grupo tienen una cantidad limitada de desarrollo micelial debido al inicio de la fragmentación en el centro de la colonia. La textura de la colonia es blanda.

Grupo II: en los miembros de este grupo la fragmentación es retardada, así que se da una ramificación extensiva del micelio. No se produce micelio aéreo. La textura de las colonias tiende a ser escamosa.

Grupo III: en los miembros de este grupo la fragmentación es a menudo retardada por varios días permitiendo un abundante desarrollo micelial. El micelio aéreo es comúnmente producido por los miembros de este grupo, los cuales pueden fragmentar en elementos cocoides y bacilares.

El grupo III se divide además según la presencia o ausencia de madurosa.

Patogenia

Como se ha mencionado anteriormente, los diferentes tipos de nocardias se pueden aislar regularmente a partir del suelo de donde son componentes de la microbiota. Estos patógenos potenciales son mucho más virulentos en la fase de multiplicación logarítmica que en la fase estacionaria y se cree que las poblaciones del suelo o cepas de campo, que están en crecimiento activo serían más virulentas para el hombre y los animales (Acha, 2003) y (Baeman *et al.*, 1976). De acuerdo con lo arriba expuesto, existen dos formas del establecimiento de la infección de la glándula mamaria: 1) La bacteria puede alcanzar el interior del tejido mamario directamente del suelo o durante la práctica del ordeño, por material y equipo contaminado por otra vaca que está infectada y eliminando el microorganismo. 2) Al ser introducida de manera accidental por medio de infusiones intramamarias caseras con mezclas de antibióticos (Batting, 1990; Hernández *et al.*, 2004), se pueden infectar todos los cuartos y fácilmente difundir la enfermedad a todo el hato (Ávila y Gutiérrez, 2003; Zavaleta, 2006). Durante el período seco el animal es extremadamente susceptible a contraer una infección ambiental causada por ***Streptococcus***

spp. y **Nocardia spp.**, especialmente durante las primeras dos semanas y los últimos 7 a 10 días antes de parir o durante los primeros 7 a 10 días de lactancia (Merchant y Packer, 1980). Se desarrolla presentando inflamación de la parte alta del pezón y de las partes inferiores de la glándula lo que sugiere una invasión por el conducto glandular (Pier *et al.*, 1961; Ollis, 1962; Tarabla *et al.*, 1993).

La infección inicia como una pústula o nódulo de alrededor de 2.5 cm. de diámetro que después se endurece. Por lo general, hay ruptura del tejido con supuración y formación de abscesos a los conductos intercomunicados (Pier *et al.*, 1961). En la infección hay proliferación de macrófagos, células epitelioides, y fibroblastos los cuales producen colágena que forma una cápsula fibrosa de tejido conectivo y neovascularización ocasionando la pérdida de la función láctea. Por otra parte, puede haber focos infectados en los linfonodos supramamarios, mesentéricos y tejido pulmonar (Schoonderwoerd y Lynch, 1989).

El período de incubación no es conocido, lo más probable es que varíe con la virulencia y estado de multiplicación de la cepa de **Nocardia** y con la resistencia del huésped (Acha, 2003). El curso de la enfermedad puede oscilar entre dos y cuatro semanas y terminar con la muerte del animal (Ávila y Gutiérrez, 2003; Zavaleta, 2006). Los reportes de casos indican que al realizar biometrías hemáticas periódicamente en el curso de la infección, existe un incremento progresivo en el porcentaje de neutrófilos en banda de un 8% y la

presencia de un 60% neutrófilos segmentados a los diecisiete días post-infección (Pier *et al.*, 1958; Shigidi y Mamount, 1981).

Resulta difícil causar infecciones por ***Nocardia*** en los animales de laboratorio. La suspensión de los organismos en mucina gástrica parece aumentar su capacidad patógena, los cobayos inoculados con estas suspensiones desarrollan de modo regular abscesos y ocasionalmente, pueden morir (Davis *et al.*, 1978). Pero, sin lugar a dudas, el pionero en producir la enfermedad en bovinos reproduciendo la mastitis es Pier y cols., que en 1958 realizó pruebas en bovinos y cobayos, animales altamente susceptibles al padecimiento y recopiló excelentes resultados sobre las lesiones que producen estos microorganismos en los hospederos.

Transmisión

La infección en la glándula mamaria en los bovinos se adquiere de fuentes exógenas a través del canal del pezón (Ferns *et al.*, 1993). Se transmite principalmente por la introducción mecánica del germen a la glándula mamaria por medio del pezón con cánulas sépticas o por medio de infusiones intramamarias en la mayoría de los casos. Los suelos pueden intervenir como vehículos de la infección (Larocque *et al.*, 1992). La mastitis por ***Nocardia*** se considera no contagiosa, sin embargo, el personal, equipo e instalaciones y los medicamentos son los responsables de que se disemine la enfermedad y se distribuya la infección dentro del hato (Dwight, 1999).

La mastitis bovina por *Nocardia* se atribuye con frecuencia a las malas prácticas de higiene. Típicamente la infección se adquiere durante el "periodo seco" con el fin de realizar el tratamiento intramamario de la mastitis (Baeman y Baeman, 1994; Osteras *et al.*, 1991). La mastitis aguda se desencadena cuando, al iniciarse la lactación, el microorganismo pasa a través del sistema de conductos galactóforos desde focos circunscritos (Pier *et al.*, 1961).

Signos Clínicos

El mayor número de casos con esta enfermedad ocurre en vacas de más de dos lactancias y éstas llegan a presentarla de los dos a quince días post-parto (Pier *et al.*, 1961; Sears, 1986); pero también puede presentarse en vaquillas ya que al ser infundadas se inocula al microorganismo en el tejido mamario (Zavaleta, 2006). Se advierte la presencia de la enfermedad sobretodo durante el período seco (Schooderwoerd *et al.*, 1990), pero también se puede presentar a lo largo de la lactación por los malos manejos del ordeño. Se manifiesta con reacción general: pirexia frecuente y prolongada de 41.5° a 42° C (105° a 106.6 ° F), depresión, anorexia, pérdida en la condición corporal de hasta de 168 Kg. (370 lb.) en treinta días post-infección y una caída repentina de la producción de leche (Lynch, 1988; Seedek, 2002). La ubre se siente caliente y edematizada, descrita por algunos autores como con aspecto o textura de "madera" (woody) ya que hay descamación de la piel (**Foto 5**) (Pier *et al.*, 1961; Hernández y cols., 2004).



Foto 5 Descamación de la piel de la ubre. Aspecto de madera “woody”. Cortesía de M.V.Z. R. Javier Hernández Balderas.

A la palpación hay hiperestesia del cuarto afectado, que se encuentra aumentado de tamaño hasta en un 60%, endurecido y con áreas fibrosas difusas similares a las observadas en las vacas en donde se presentan otras infecciones crónicas de la ubre (Pier *et al.*, 1958). Estas nodulaciones presentan un tamaño de alrededor de 2.5 cm. con procesos granulomatosos, tejido glandular rojo pardo con impregnación edematosa (Pier *et al.*, 1961), y con una pérdida casi total de la producción. Como consecuencia de la destrucción gradual del tejido glandular, se presenta la formación de fístulas que drenan al exterior (**Foto 6**). La linfadenopatía es frecuente y los linfonodos supramamarios están aumentados en un 50% a la palpación (**Foto 7**) (Pellerin *et al.*, 1987), debido a la diseminación linfática y hematógena posibilitando problemas en otros órganos como los pulmones, corazón, medula ósea y otros órganos (Beaman, 2000).



Foto 6 Fístula producida por *N. asteroides* en el cuarto posterior derecho. Cortesía M.V.Z. R. Javier Hernández Balderas

Foto 7 Linfonodo aumentado de tamaño por *N. asteroides*. Cortesía M.V.Z. R. Javier Hernández Balderas



La secreción láctea es de aspecto purulento o teñido con sangre, viscosa grisácea y con grumos blanquecinos (microcolonias) (**Foto 8**). Se ha reportado una reacción muy severa de esta enfermedad en su forma aguda en la cual de un 5 a 10% de las vacas mueren 12 horas después de haber manifestado la signología clínica (**Foto 9**) (Hernández *et al.*, 2004; Pier *et al.*, 1961).

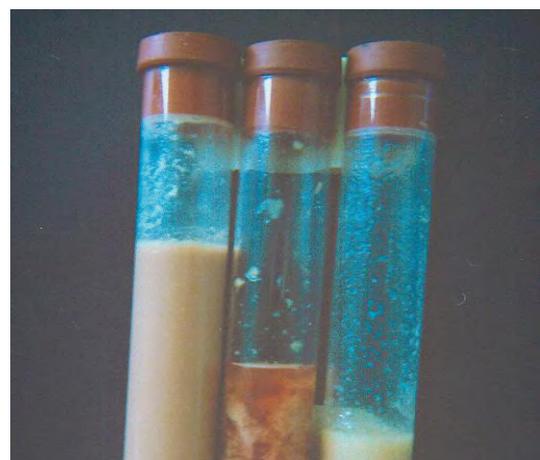


Foto 8 Leche proveniente de una vaca con mastitis por ***Nocardia asteroides***. Cortesía M.V.Z. Jesús de N. Zavaleta Hernández

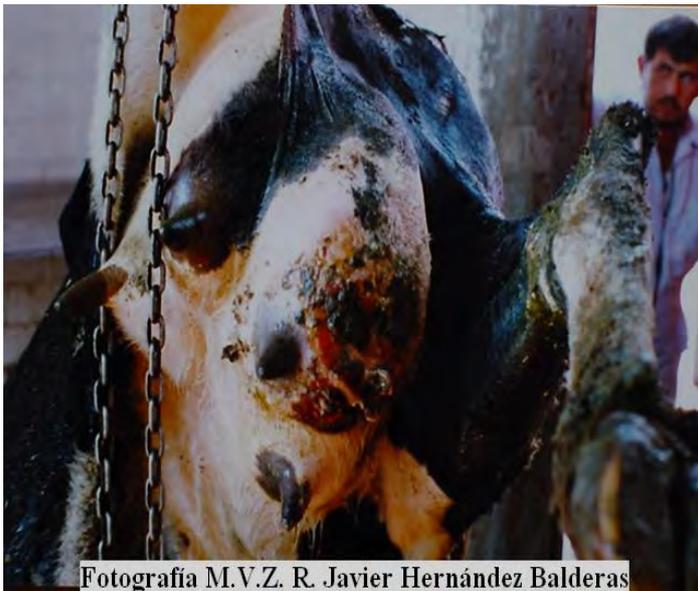


Foto 9. Necropsia de una vaca por mastitis ***N. asteroides*** Cortesía de M.V.Z. R. Javier Hernández Balderas

Lesiones

A la palpación hay hiperestesia del cuarto afectado, que se encuentra aumentado de tamaño hasta en un 60%, endurecido y con áreas fibrosas difusas similares a las observadas en las vacas en donde se presentan otras infecciones crónicas de la ubre (Pier *et al.*, 1958; Hernández *et al.*, 2004).

Los casos crónicos de mastitis por ***Nocardia spp.*** consisten en una marcada fibrosis, abscesos, presencia de granulomas (los cuales contienen las bacterias), el revestimiento de los conductos galactóforos y el seno del pezón

se encuentran engrosados (Radostits *et al.*, 2002) presencia de bacterias patógenas secundarias, hiperplasia de los linfonodos supramamarios y embolia neumónica (Schoonderwoerd y Lynch, 1989; Hernández *et al.*, 2004).

La revisión de microscópica de las laminillas con tinción H-E se observan las siguientes lesiones: pocos neutrófilos, abundantes macrófagos, presencia de células gigantes, reacción hipertrófica de conductos y acines (Quinn *et al.*, 2002),

Diagnóstico

El diagnóstico clínico esta basado en los signos (Pier, *et al.*, 1958) pero debe ser apoyado rigurosamente con cultivo bacteriológico repitiendo la prueba para la confirmación de éste y realizando un muestreo general a todo el hato (Ávila 2003; Mc Dougall, 2002). En la mastitis por ***Nocardia*** el diagnóstico diferencial deberá ser realizado para descartar a otros agentes que producen mastitis granulomatosas como: ***Mycobacterium bovis***, ***Arcanobacterium sp***, ***Cryptococcus neoformans*** (levadura), ***Candida albicans*** (levadura) (Contreras *et al.*, 2003; Pier *et al.*, 1968).

Al realizar el muestreo en los hatos donde se tienen animales positivos, éstos pueden llegar a revelar casos subclínicos o crónicos (Contreras *et al.*, 2003), que se caracterizan por estadios intermitentes y deberán ser eliminados de la explotación. (Cook y Holliman, 2004). Es necesario confirmar el diagnostico, al obtener tejido modificado, exudado purulento, líquido pulmonar (Pier *et al.*,

1958) o leche obtenida directamente de los animales sospechosos o tomando muestras de los tanques colectivos de leche de donde también a sido aislado el microorganismo (Schonderwoerder *et al.*, 1990). Weissenbock y cols., (1995) sugiere la punción con aguja fina (PAF) para la realización de una biopsia de la glándula mamaria, a la par con el muestreo de leche realizando el cultivo bacteriológico en ambas (Schonderwoerder *et al.*, 1990). Es posible realizar el examen microscópico ya que, al ser ligeramente acidorresistente la tinción de Ziehl-Neelsen, se recomienda se realice modificada (Nicolette, 1985). La tinción de Kinyou se debe realiza con una modificación en el periodo de la decoloración realizándolo con acido-alcohol o de preferencia con acido sulfúrico al 1% (Carter, 1969; Tarabla *et al.*, 1993).

Foto 10 Se observan cadenas de los micelos aéreos de ***N. asteroides*** Tomado de Dr. Lucille K. Georg. También se utilizan las pruebas bioquímicas de especificidad con el fin de identificar la especie de ***Nocardia***. Una de pruebas consiste en el análisis de la ausencia o presencia de hidrólisis de caseína, de tirosina, xantina hipoxantina y urea (Bassam y Hasso 1997; Biberstein, 1990; Valenzuela, 2005).

	Caseína	Tirosina	Xantina	Urea
<i>N. asteroides</i>	↑	↑	↑	+
<i>N. brasiliensis</i>	+	+	↑	↑

<i>N. otitidiscaviarum</i>	↑	↑	+	↑
-----------------------------------	---	---	---	---

Cuadro 3: Identificación bioquímica de la especie de ***Nocardia spp.*** Modificado de Cowan & Steel (1979).

Las nocardias son bacterias aerobias estrictas y crecen en medios sencillos. Las muestras recolectadas no se han de refrigerar ni congelar y a pesar de que crecen en un rango amplio de temperatura (10-50 °C) se deben de incubar a 35 °C de preferencia (Kiska *et al.*, 2002), para el caso de aislar a ***Nocardia*** a partir del suelo se recomienda hacerlo en el medio Sohnger (Pier *et al.*, 1958). Las muestras de biopsia, necropsia, exudado, leche, pus y raspados de úlceras deben entregarse en frascos estériles, sellados herméticamente para evitar la contaminación, evitando la desecación de las mismas, no se recomiendan líquidos para su preservación (**Foto 10**) (Lennette, 1991).

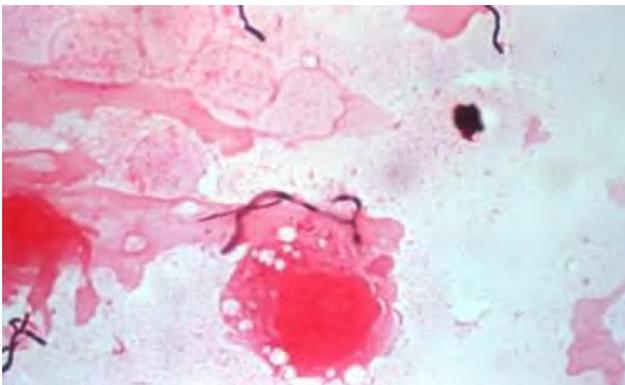


Foto 10 Tinción de Gram. Leche proveniente de una vaca con mastitis por ***Nocardia asteroides***. Se observan los filamentos. Fotografía de Dr. John Prescott

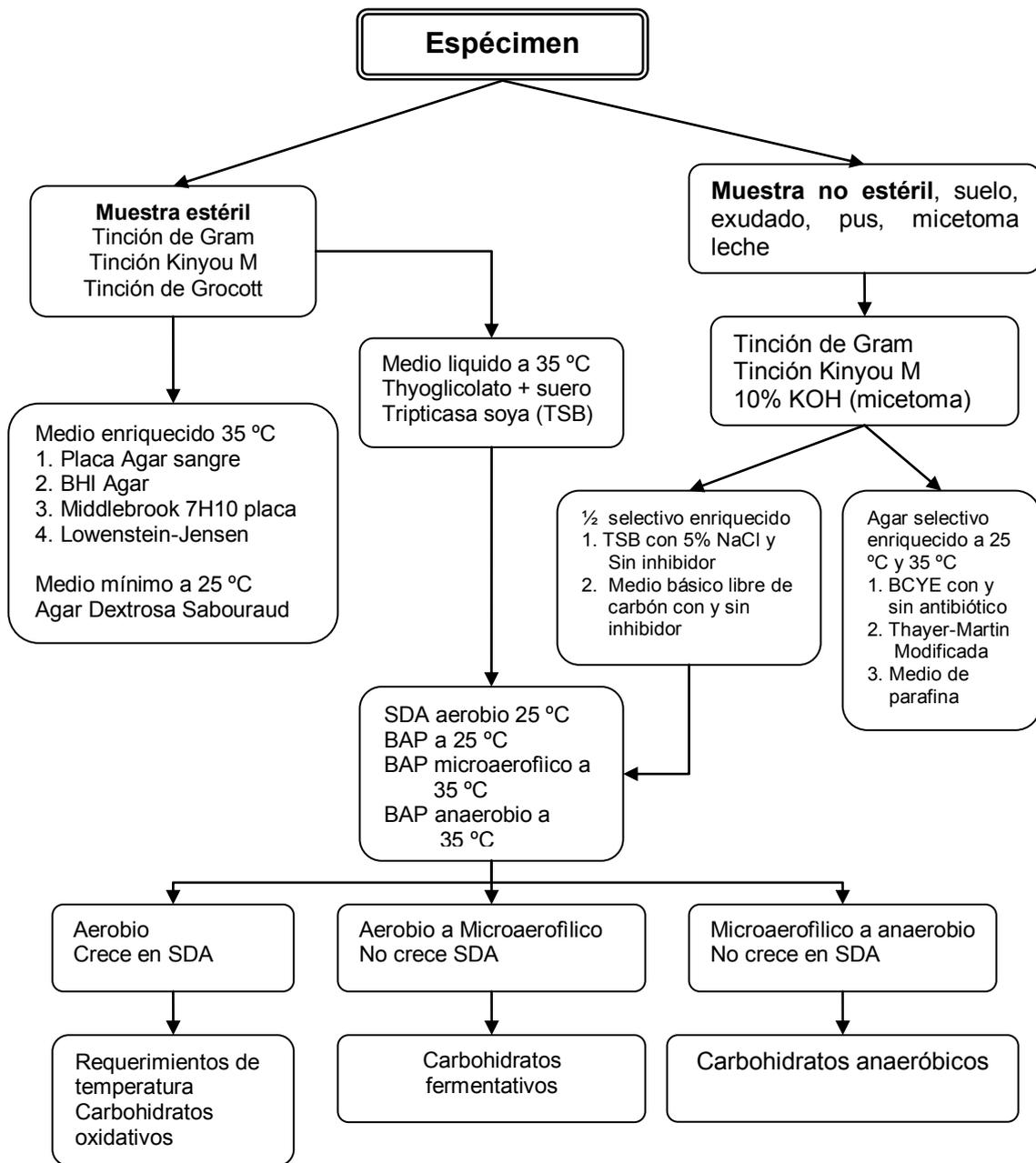


Fig. 11 Diagrama de flujo para el aislamiento de actinomicetos (Baeman y Baeman, 1994)

El diagnóstico rápido se puede realizar con impronta de los linfonodos regionales o abscesos con la tinción de Grocott; así como también la tinción de Gram (**Foto 12**). El uso de pruebas inmunológicas no queda descartado sin embargo son de dudosa fiabilidad (Ángeles y Sugar, 1987). Es posible detectar

la inmunidad celular al realizar la hipersensibilidad cutánea (Pier *et al.*, 1962; Shalman *et al.*, 1981), o la inmunidad humoral con la prueba de fijación de complemento (Dwight, 1999), siempre que el animal solo lleve de 2 a 5 semanas de infección, mostrando títulos de 1:32, también debe considerarse el gran número de reacciones serológicas cruzadas (aglutinación y fijación del complemento) con antisueros frente a micobacterias y nocardias en donde en el caso de ***N. asteroides*** puede servir como sustituto eficaz de las micobacterias o para estimular la inmunogenicidad contra diversos microorganismos (Pier *et al.*, 1968). Es por esto que siempre deben tomar en cuenta las características inmunológicas que comparten nocardias y micobacterias para el diagnóstico (Pier *et al.*, 1961).



Foto 11 Aspecto de las microcolonias de ***N. asteroides***. Fotografía de Koichi Makimura, Teikyo University Institute of Medical Mycology.



Foto 12 Apariencia microscópica de los filamentos de ***N. asteroides*** con la Tinción de Gram. Fotografía de Dr. Charles Prober.

Pese a estas semejanzas no es difícil distinguir entre ambos grupos: las nocardias crecen más rápidamente (Beaman, 2000), tienden a formar ramificaciones y son parcialmente acidorresistentes (**Foto 11**) (Wauters *et al.*, 2005). A últimas fechas el serodiagnóstico en medicina humana ha tomado mayor importancia ya que la repercusión de la nocardiosis se ha mostrado alta en los pacientes inmunodeficientes y se han logrado diseñar varias pruebas serológicas en donde los inmunoensayos con una proteína de 65-kilodaltones (kDa) obtenida por diálisis y liofilización de las bacterias con una posterior centrifugación, suspensión y purificación de la proteína antigénica, ha tenido buenos resultados de sensibilidad así como de especificidad para el diagnóstico (Ángeles y Sugar, 1987). Otras pruebas que se están realizando recientemente son: la rápida opacidad blanco lechosa que se crea al inocular ***Nocardia farcinica*** en el agar Middlebrook 7H10 se incuba por 5 días a 35° C y sirve para la diferenciación de algunas especies del complejo de ***Nocardia asteroides*** (Kiska *et al.*, 2002), el análisis de los ácidos micólicos específicos de la pared celular de las nocardias (nocardiomicolados) se realiza por medio del análisis de cromatografía (TLC) (Beaman, 2000); la identificación por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por medio de la cual se ha sintetizado la secuencia 16S rDNA una región limitada de 1,469 nucleótidos que posee un 98.7% de certeza en el diagnóstico, siendo estos métodos rápidos y sensibles para diferenciar especies de ***Nocardia spp.*** pero aun restringidos a los laboratorios de investigación (Roth *et al.*, 2003; Steingrube *et al.*, 1995; Wilson *et al.*, 1998).

Tratamiento

Las interacciones *in vitro* de ***Nocardia*** con los monocitos, macrófagos y polimorfonucleares (PMN), ha sido estudiada extensivamente. Muchas de estas investigaciones han determinado la habilidad que tiene ***Nocardia*** contra los mecanismos de defensa del hospedero y el crecimiento dentro de los fagocitos. Esto le permite a la bacteria sobrevivir por largo tiempo en el hospedero, por lo que no es posible establecer una antibioterapia correcta contra la enfermedad (Beaman, 2000).

Por la severidad de la enfermedad se han realizado infinidad de tratamientos para controlarla o curarla, pero con raquíticos resultados (Quinn *et al.*, 2002) e incluso los tratamientos intramamarios mal administrados favorecen la diseminación de la enfermedad presentándose como epizootia (Larocque *et al.*, 1992). Esto se debe a la habilidad que posee el microorganismo de resistir la acción fagocítica de los macrófagos, monocitos y polimorfonucleares ya que inhibe la acción del fagosoma lisosoma sobreviviendo de manera intracelular (McNeil y Brown 1994). Se ha observado sensibilidad del microorganismo *in vitro* a diferentes antimicrobianos con los antibiogramas de diversos laboratorios comerciales (Wallace *et al.*, 1988). Las pruebas *in vitro* demuestran que ***N. asteroides*** es susceptible a los aminoglucósidos excepto a la kanamicina, tetraciclinas, sulfonamidas, y resistente a las fluorquinolonas, macrólidos fosfomicina y cloranfenicol (Poirel *et al.*, 2001; Brown-Elliott *et al.*, 2001). El uso de macrólidos en el tratamiento de ***Nocardia*** es nulo ya que son

inactivadas por la fosforilación, glucosilación, reducción, o bien por una combinación de estos (Yazawa *et al.*, 1994; Goldstein *et al.*, 1999). Todos los autores por experiencias propias han manifestado el problema de que ningún tratamiento es eficaz en este tipo de mastitis (Cook y Holliman, 2004; Weigt, 1984). El uso de una terapia antimicrobiana en casos complicados en humanos tanto en pulmón como en cerebro incluye el uso de sulfonamidas, sulfas-trimetroprima, amikacina, imipenem y ceftriaxona (Poirel *et al.*, 2001; Wallace y Steele, 1979). Sin embargo se están haciendo investigaciones con el uso del linezolid, la cual es una droga que inhibe la síntesis de proteína (Poirel *et al.*, 2001; Goldstein *et al.*, 1999), así como con una nueva desfluorquinolona (Garenoxacin) (Valera, 2002). El mecanismo es único y no ha habido cepas de ***Nocardia*** resistentes al agente como con otras drogas (Brown-Elliot *et al.*, 2001; Noskin *et al.*, 1999), tiene actividad bacteriostática (Daly *et al.*, 1988), es una oxazolidinona sin relación química con cualquier otro antimicrobiano (Dresser *et al.*, 1998).

Prevención y Control

El control deberá realizarse basados en la detección de los casos y diagnóstico confirmativo de laboratorio así como el sellado perfecto de las tetas después de cada ordeño, instituir una terapia de secado para todas la vacas al final de cada lactación, desechar los casos de mastitis crónicas del establo y mantenimiento periódico de los equipos de ordeño (Woolford *et al.*, 1998) y los ejemplares confirmados deben ser eliminados del hato para su sacrificio en rastro también no debe permitirse el acceso a la sala de ordeño a los animales positivos y

sospechosos (Tarabla *et al.*, 1993). Si son varios casos localizar la fuente de infección, eliminar por completo las malas prácticas de curación de los casos de mastitis, como la aplicación de infusiones intramamarias caseras, de mezclas de antibióticos con cánulas multidosis (Cook y Holliman, 2004; Owens, 1988).

Para evitar las infecciones se debe de realizar una higiene meticulosa del establo así como de las instalaciones (sala de ordeño, asoleaderos, echaderos) y realizar procedimientos sanitarios antes, durante y después de cada ordeño. (Trevor y Ohnstad, 2002). Sin lugar a dudas la limpieza y desinfección de los locales es la herramienta correcta para bajar a lo mínimo la concentración de este microorganismo de las explotaciones (Pier *et al.*, 1961) ya que se ha reportado que es susceptible al cloro (200 ppm) y al cloruro de benzalconio (400 ppm) (Pier *et al.*, 1958), pero resistente a la Lejía o Sosa (NaOH), los alcoholes y la clorhexidina, de la misma forma deben ser evaluados los selladores de barrera, que si bien son una excelente herramienta en el control de la mastitis deben evitarse los que contengan en su formulación los elementos anteriormente mencionados ya que no poseen actividad antimicrobiana frente a ***N. asteroides*** (Larocque *et al.*, 1992).

Aunque las infusiones intramamarias se recomiendan para el tratamiento de las mastitis, son altamente potenciales para que se presente y disemine la enfermedad dentro del hato (Eberhart, 1986; Weigt, 1984). Las prácticas antihigiénicas de las infusiones pueden introducir organismos ambientales resistentes a los antibióticos en la ubre (Smith *et al.*, 1985a). La infección con los microorganismos oportunistas, tales como ***Nocardia asteroides*** puede

causar un daño más extenso en la ubre que el organismo original para el cual el tratamiento era administrado (Oliver, 1988). La preparación adecuada del esfínter del pezón y los procedimientos cuidadosos para la terapia de secado de la vaca pueden reducir este riesgo (Woolford *et al.*, 1998; Osteras *et al.*, 1991; Leslie *et al.*, 1992). La importancia de estos procedimientos se ha demostrado durante un brote de mastitis de Canadá. En el período comprendido entre 1987 y 1989, hubo un aumento dramático en el índice del aislamiento de ***Nocardia spp.*** de muestras de leche tanto de anilales como de los tanques colectores de Canadá (Dohoo, 1991). Tres estudios separados han determinado los factores de riesgo asociados a este aumento en la mastitis de ***Nocardia spp.*** (Stark y Anderson, 1990; Ollis *et al.*, 1991; Ferns *et al.*, 1991). Cada uno de éstos ha mencionado que el uso de productos preparados a base de neomicina, era un factor de riesgo importante para la presentación de la mastitis por ***Nocardia spp.***

La implementación de un programa estricto en la terapia de secado de la vacas es extremadamente importante para el control de la mastitis (Mc Dougall, 2002). El período seco ofrece una oportunidad valiosa para mejorar la salud de la ubre, una vez concluida la lactación (Oliver y Sordillo, 1989; Bushe y Oliver, 1987). Por otra parte, el principio y el final del período seco representan épocas de riesgo creciente de una nueva infección intramamaria (Eberhart, 1986). El objetivo del período seco es tener pocos cuartos infectados como sea posible. Para alcanzar este objetivo se establecen como principios el identificar y eliminar la infección en la glándula mamaria al inicio del período seco (Cousins *et al.*, 1980; Osteras *et al.*, 1991). Además, el índice

de nuevas infecciones intramamarias durante el período seco debe ser reducido al mínimo. Si se alcanzan estos dos principios, las ubres estarán libres de la infección en el parto y se puede esperar tener una producción máxima de leche con un bajo Conteo de Células Somáticas (CCS) para la lactación siguiente (Woolford *et al.*, 1998; Jones *et al.*, 1984).

Una alimentación balanceada en la vaca durante el período seco es importante para asegurar la salud de la ubre. Además, los factores alimenticios específicos tienen papeles importantes en la resistencia a la mastitis, especialmente sobre el período seco (Eberhart, 1986). Se debe suplementar con vitamina E y selenio y otras vitaminas y minerales, las raciones ayudan a la preparar a la glándula mamaria en el período del parto y en la lactancia temprana (Weiss *et al.*, 1997; Harmon, 1994).

Se han producido bacterinas muertas para la inmunización del ganado vacuno lechero en el sureste de los Estados Unidos, donde la incidencia de esta enfermedad se ha reportado alta, pero la eficacia de esta vacuna no ha sido bien demostrada y no ha sido suficientemente estudiada en laboratorio, existiendo la posibilidad de llegar a producir la infección, además de producir reacción (Sears, 1986).

Salud Pública

Cabe destacar que, por si sola, la mastitis en general es un problema para la salud humana puesto que pone en peligro la salud de quienes consumen esta

leche contaminada por la diseminación de bacterias. Es notable la resistencia a los antimicrobianos presentes en la leche proveniente de estas ubres tratadas con antibioterapia y en el caso particular por este tipo de mastitis que es considerada una enfermedad zoonótica por algunos autores (Contreras *et al.*, 2003) y que hoy en día no esta tomada en cuenta en las normas de salud de varios países (Acha, 2003).

Por cualquier herida cutánea o inhalación de los bacilos aerotransportados puede llegarse a producir la enfermedad cuyas consecuencias resultan muy graves. Por la vía cutánea (más común) produciendo micetomas (Beaman, 2000; Saubolle y Sussland, 2003) las especies más comúnmente identificadas son el complejo de ***Nocardia asteroides***, ***Nocardia brasiliensis*** y ***Nocardia transvalensis*** y en los casos de nocardiosis pulmonar y nerviosa las especies más aisladas son ***Nocardia africana***, ***Nocardia asteroides***, ***Nocardia farcinica*** y ***Nocardia nova***, que al no ser tratada, evolucionan en ciertos casos como una enfermedad autolimitada en donde se forman abscesos (Hamid *et al.*, 2001; Valenzuela *et al.*, 2005), además Kalavathy y cols., (2004) menciona el uso de sulfas-trimetoprima de forma tópica para la keratitis por ***Nocardia asteroides*** con resultados alentadores. Actualmente estos casos se reportan como consecuencia de una enfermedad nosocomial de alta incidencia (Baeman y Baeman, 1994), sobre todo en los pacientes que han sido inmunocomprometidos por enfermedades como leucemias, lupus eritematoso linfomas malignos, tumores sólidos, asma, bronquiectasias, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hemocromatosis, colitis ulcerosa, alcoholismo, cirrosis y tratamiento con corticosteroides, los receptores de



trasplantes cardiacos y renales parecen tener un riesgo particular (**Fotos 13 y 14**) (Sugar y Schoolnik, 1985).

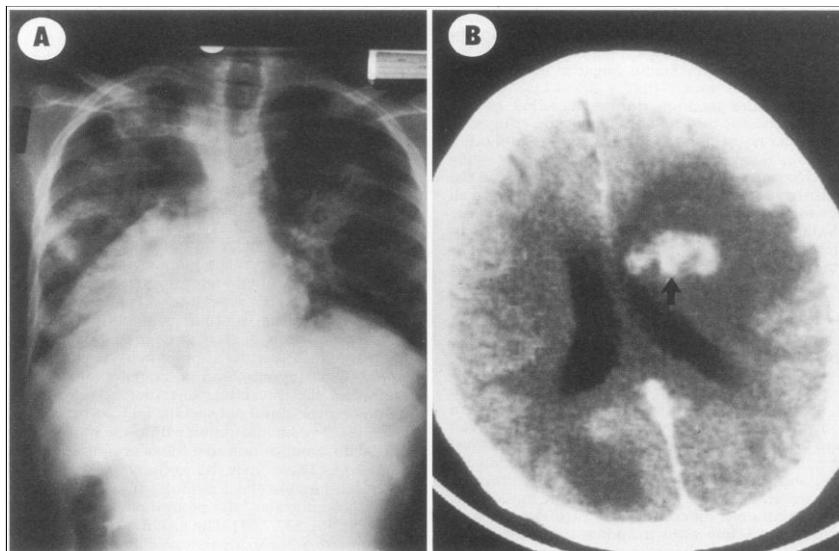


Foto 13 (A) Los Rayos X demuestran en un paciente con SIDA nocardiosis pulmonar progresiva. **Foto 14 (B)** Tomografía axial computarizada demuestra abscesos cerebrales en el Sistema Nervioso Central en un paciente con la enfermedad de Hodgkin. Fotografía de Mark Abbruzzese, Georgetown University Hospital, Washington, D.C.

Cuando la nocardiosis se manifiesta con signos clínicos definidos, la enfermedad tiende a ser progresiva y mortal, es por esto que aún con la administración de tratamientos intensos muere cerca del 50% de los pacientes (Poirel *et al.*, 2001). La terapéutica se realiza básicamente con la administración de Sulfonamidas (Sulfisoxazol o sulfadiazina) en dosis diarias de 6 a 8 g. con las que se han observado alentadores resultados (Goodman *et al.*, 2001; Wallace *et al.*, 1990). El problema es que este régimen es muy prolongado el tratamiento puede llevarse varios meses y costoso ya que se deben controlar todas las manifestaciones clínicas del paciente (Brown-Elliott *et al.*, 2001). El uso de una terapia antimicrobiana en casos complicados tanto en pulmón como en cerebro incluye el uso de sulfonamidas, sulfas-trimetoprima, amikacina, imipenem y ceftriaxona (Llorenç y Ferreruella, 2006; Fuentes *et al.*,

2006). Sin embargo se están haciendo investigaciones con el uso del linezolid, la cual es una droga que inhibe la síntesis de proteína (Poirel *et al.*, 2001), así como con una nueva desfluorquinolona (Garenoxacin) (Valera, 2002). Es importante apuntar que son siempre útiles la respuesta clínica y los resultados de las pruebas de sensibilidad que nos reporte el laboratorio para elegir un fármaco simultáneo (Wallace *et al.*, 1988). Además, es necesario llevar a cabo un drenaje de los abscesos auxiliados con la ubicación por radiología (Acha, 2003) **(Foto 15 y 16)**.



Foto 15 Nocardiosis cutánea en una mujer embarazada. Fotografía de Dr. Gary Lum, Royal Darwin Hospital, Darwin, Australia.



Foto 16 Micetoma por *Nocardia. N. brasiliensis* y *N. asteroides* fueron aislados del caso de una mujer presentado por Dr. José Serrano de la Universidad de los Andes, Mérida Venezuela. Fotografía de B. L. Baeman

DISCUSIÓN

Desde los reportes realizados por Nocard (1888), Gray (1935) y Pier y cols., (1958), así como los de Bassam y Hasso (1997) y Hernández y cols., (2004) y Zavaleta (2006), coinciden que el cuadro clínico no ha tenido cambios en la mastitis por ***Nocardia asteroides***, sin embargo estudios realizados por Awad (1960) reporta nocardiosis en los testículos de un toro y Harvey *et al.*, (1993) demuestra la presencia de nocardiosis uterina en vacas repetidoras en donde en ambos casos la signología es completamente distinta; además ***Nocardia asteroides*** es un género que continúa reclasificándose taxonómicamente (Laurent *et al.*, 1999); se han hecho pruebas de susceptibilidad (Wallace *et al.*, 1988), pruebas bioquímicas (Kiska *et al.*, 2002), ribotipificación (Laurent *et al.*, 1997) análisis de ácidos micólicos (Baeman y Baeman, 1994) y métodos moleculares que permiten la identificación más precisa dividiéndola en dos grupos (Steingrube *et al.*, 1995): ***Nocardia asteroides*** y ***Nocardia farcinica***; ***N. asteroides*** a su vez se divide en ***N. nova*** y ***N. asteroides sensu stricto*** que agrupa a los tipos I, II, IV y VI; el tipo III y V se aísla de ***N. nova*** y ***N. farcinica*** y ***N. asteroides*** tipo IV representa un taxón desconocido pero estrechamente relacionado con ***N. transvalensis***, sin embargo no está descrito válidamente como una nueva especie (Roth *et al.*, 2003; Wallace *et al.*, 1990). Dohoo (1991); Hernández y cols., (2004); Sears (1986); Smith (1985b) concuerdan en que el período más susceptible para contraer y diseminar la enfermedad es durante la terapia de secado y en la aplicación de infusiones intramamarias sépticas, sin embargo Owens y cols., (1988) refiere que se debe tener una higiene meticulosa en la selección, preparación y aplicación de las drogas

antimicrobianas porque la utilización de estos en el tratamiento de la mastitis por ***Nocardia*** ha sido nulo, ya que Yazawa y cols., (1994) menciona que ***N. asteroides*** inactiva a los macrólidos además a pesar de que las pruebas *in vitro* demuestran que ***N. asteroides*** es susceptible a los aminoglucósidos excepto a la kanamicina, tetraciclinas, sulfonamidas, y resistente a las fluorquinolonas, macrólidos fosfomicina y cloranfenicol (Poirel *et al.*, 2001; Brown-Elliott *et al.*, 2001), los estudios realizados en Canadá por Ferns y cols., (1991); Stark y Anderson, (1990); Ollis y cols., (1991), demostraron que los productos a base de aminoglucósidos son un factor de riesgo para la presentación de la mastitis. Larocque y cols., (1992) hizo un estudio en donde evaluó la utilización de clorhexidina con raquíticos resultados sin embargo estudios recientes *in vitro* de una nueva oxazolidinona (linezolid) de Brown-Elliott y cols., 2001; Dresser y cols., (1998); Goldstein y cols., 1999; Noskin y cols., (1999), han dado buenos resultados ya que es una droga sintética sin ninguna relación con las existentes, no obstante Trevor y Ohnstad (2002); McDougall (2002); Cook y Holliman (2003) y Tarabla y cols., (1993), recomienda para el control y profilaxis la detección y confirmación temprana de los casos, una estricta higiene en el establo, mantenimiento periódico a las maquinas de vacío, eliminar las malas prácticas de ordeño y en el periodo seco reducen al mínimo los posibles brotes. Actualmente estos casos se reportan en humanos como consecuencia de una enfermedad nosocomial de alta incidencia (Baeman y Baeman, 1994), sobre todo en los pacientes que han sido inmunocomprometidos por enfermedades como leucemias, lupus eritematoso linfomas malignos, tumores sólidos, asma, bronquiectasias, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hemocromatosis, colitis

ulcerosa, alcoholismo, cirrosis y tratamiento con corticosteroides, así como en los pacientes con trasplantes cardiacos y renales teniendo como agente etiológico a ***N. asteroides*** *sensu stricto* tipo II y VI (McNeil y Brown, 1994; Sugar y Schoolnik, 1985).

CONCLUSIONES

Se concluye que el agente causal de la mastitis por *Nocardia* spp. es *Nocardia asteroides sensu stricto* tipo IV ya que es el agente más aislado de casos de mastitis bovina. Se espera que de esta revisión se beneficien los médicos veterinarios, estudiantes, ganaderos y demás personas relacionadas con la producción láctea, al tener un documento con información reciente y actualizada acerca de la mastitis causada por *N. asteroides sensu stricto*, adicionalmente con la información expresada se pretende favorecer el informe de hallazgos de estos casos clínicos, con el fin de hacer cada vez más completo el conocimiento de la mastitis por *N. asteroides sensu stricto* tipo IV en el ganado bovino lechero.

FUENTES de CONSULTA

1. Acha, P. N y Szyfres, B. (2003) **Zoonosis y Enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Zoonosis Bacteriosis y Micosis**. Vol. I. 3ª edición. Ed. Organización Panamericana de la Salud. 212–216 pp.
2. Al Bassam, L. S; Kastandi, J. D; Kalampur, P. N. (1989. ***Nocardia asteroides* as a causative agent of mastitis in dairy cattle in Irak**). Indian Vet. J. No. 66, pp 10-12 pp.
3. Ambaye A; Kohner P.C; Wollan P.C; Roberts K.L; Roberts G.D; Cockerill F.R III. (1997) **Comparison of agar dilution, broth microdilution, disk diffusion, E-test, and BACTEC radiometric methods for antimicrobial susceptibility testing of clinical isolates of the *Nocardia asteroides* complex**. J. Clin. Microbiol. Vol. 35, 847-852 pp.
4. Angeles, A. M; Sugar, A.M. (1987) **Rapid Diagnosis of Nocardiosis with an Enzyme Immunoassay**. J. Infect. Dis., Vol. 55, No. 2, 292-296 pp.
5. Arroyo, G. G, Hernández, A. L, Pérez, D. M. (1987) **Aislamiento de *Nocardia asteroides* de un brote de mastitis y su sensibilidad. Memorias de la Reunión de Investigación Pecuaria en México, realizada del 1 al 4 de diciembre de 1987 en la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional IMSS**. 35 p.
6. Ávila, T. S y Gutiérrez, C. A. J. (2003). **Producción de Leche con Ganado Bovino**. F M V Z. U N A M. Consultado en septiembre de 2006. Disponible en: <http://www.fmvz.unam.mx/bibliwir/BvS1Lb/BvS1Pdf/Avila/index3v.pdf>
7. Awad, F. I. **Nocardiosis of the bovine udder and testis**. (1960) Vet. Rec. Vol. 72, No. 18, 341-342 pp.
8. Beaman, B. L. **The Pathogenesis of *Nocardia***. (2000) Fischetti, A. Gram Positive Pathogens. Washington, D. C. American Society for Microbiology. 594 – 605 pp.
9. Beaman, B. L; Beaman, L. (1994) ***Nocardia* species: Host-Parasite Relationships**. Clin. Microb. Rev, Vol. 7, No. 2. 213-264 pp.
10. Beaman, B. L; Burnside, J; Edwards, E; Causey, W. (1976) **Nocardial infections in the United States 1972-1974**. J. Infect. Dis, Vol. 134, No. 3, 286-289 pp.
11. Bassam, L. S; Hasso, S.A. (1997) **Mastitis in Goats caused by *Nocardia asteroides***. Small Ruminant Res, No. 26, 287-290 pp.

12. Batting, U; Wegmann, P; Meyer, B; Penseyres, J. H, (1990) ***Nocardia mastitis in cattle. 1. Clinical Observations and Diagnosis in 7 particular cases.*** Schweiz arch. Tierheilkd, Vol. 132, No. 6, 315-322 pp.
13. Biberstein E. L. (1990) **Tratado de Microbiología Veterinaria.** Ed. Acribia Zaragoza, España. 367-370 pp.
14. Brown-Elliot, B. A; Ward, S. C; Crist, C. J; Mann, L. B; Wilson, R. W; Wallace R. J. (2001) **In Vitro Activities of Linezolid against Multiple *Nocardia* Species.** Antimicrob. Agents Chemother, Vol. 45, No. 4, 1295-1297 pp.
15. Bushe, T; Oliver, P. S. (1987) **Natural protective factors in bovine mammary secretions following different methods of milk cessation.** J. Dairy Sci. No. 70: 696 p.
16. Carter, G. R. (1969) **Procedimientos de Diagnóstico en Bacteriología y Micología Veterinaria.** Ed. Acribia, Zaragoza, 155-156 pp.
17. Carroll, E. J. (1977) **Enviromental Factors in Bovine Mastitis.** J. Am. Vet. Med. Assoc, Vol. 170, No. 10; 1143 p.
18. Castro L.C; (2003) **Perspectivas de la red de Leche. Leche de bovino en Mexico.** FIRA. Banco de Mexico.
19. Chavira, S. F. J. (1981) **Frecuencia de mastitis por *Nocardia* en Vacas Holstein Friesian de Desecho.** Tesis de Licenciatura, México, UNAM Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
20. Contreras, A; Luengo, C; Sanchez, A; Corrales J. C. (2003) **The role intramammary Pathogens in Dairy Goats.** Livestock Prod. Sci., No. 79, 273-283 pp.
21. Cook, J. G.; Holliman, A. (2004) **Mastitis due to *Nocardia asteroides* in a UK dairy herd following restocking after FMD.** Vet. Rec. Feb. 28; 267-268 pp.
22. Cousins, C.L; Higgs, T.M; Jackson, E.R; Neave, F.K; Dodd, F.H. (1980) **Susceptibility of the bovine udder to bacterial infection in the dry period.** J. Dairy Res. Vol. 47:11 p.
23. Cowan, S. T & Steel, K. J. (1979) **Cowan and Steel's Manual for the Identification of Medical Bacteria.** 2º Ed. Cambridge University Press. Cambridge.
24. Cunningham, J. C. (1999) **Fisiología Veterinaria.** 2 Ed. McGraw-Hill Interamericana, Mexico, 542-560 pp.
25. Daly J.S., Eliopoulus, G.M., Reiszner E; Moellering R.C. Jr. (1978). **Activity and mechanism of action of DuP105 and DuP 721, news**

- oxalidones compounds** J. Antimicrob. Chemother. 1988, Vol. 21, 721-730 pp.
26. Davis, B. D; Dulbelcco, R; Eisen, H. N; Ginsberg, H. S; Wood, W. B. **Tratado de Microbiología con inclusión de Inmunología y Genética Molecular**, 2ª Ed. Salvat.
 27. Dodd, F.H; Westgarth, D. R; Griffin, T.K. (1977) **Strategy of Mastitis Control**. J. Am. Vet. Med. Assoc., Vol. 170, No. 10; 1124 p.
 28. Dohoo, I.R.(1989) **Nocardia sp. Mastitis in Canada**. Can.Vet. J, Vol. 30, 969 p.
 29. Dohoo, I. R. (1991); **Update on Nocardia sp. Mastitis in Canada**. Can. Vet. J, Vol. 32, 798 p.
 30. Dresser L. D., Rybak, M. J. (1998) **The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic Antimicrobials** Pharmacotherapy., Vol. 18 No. 3, 456-462 pp.
 31. Dwigth C. H.; Chung Zee, Yuan. (1999) **Veterinary Microbiology**. Ed. Blackwell Science Inc.. Massachuset, USA, 250-255 pp.
 32. Eberhart, R. J. (1986) **Management of Dry Cows to Reduce Mastitis** J. Dairy Sci. Vol. 69, 1721 p.
 33. Ferns, L; Dohoo, I. R; Donald, A. (1993) **A case control study of Nocardia mastitis in Nova Scotia Dairy herds**. Can. Vet. J, Vol. 32, 673-677 pp.
 34. Fuentes, A; Arenas, R; Reyes, M; Fernández, R. F; Zacarías, R. (2006) **Actinomycetoma por Nocardia sp. Informe de cinco casos tratados con imipenem solo o combinado con amikacina**. Gac Méd. Méx. Vol. 142 No. 3, 247-252 pp.
 35. Goldstein, E. J. C; Citron, D. M; Vreni, M. C. (1999) **Linezolid activity compared to those of selected macrolides and other agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissue bite infections in humans**. Antimicrob. Agents. Chemother. Vol. 39: No. 2, 65 – 73 pp.
 36. Goodman, G.A; Goodman, L.S; Gilman, A. (2001) **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol. I y II**. 9ª Ed. Ed. Mc Graw – Hill Interamericana
 37. Hamid, M. E; Maldonado, L; Sharaf Eldin, G. S; Mohamed, M. F; Saeed, N. S; Goodfellow, M. (2001) **Nocardia africana sp., a New Pathogen Isolated from Patients with Pulmonary Infections**. J. Clin. Microbiol. Vol. 39: No. 2, 625 – 630 pp.

38. Harmon, R. J. (1994) **Symposium: Mastitis and genetic evaluation for Somatic cells count. Physiology of Mastitis and factors affecting Somatic Cells Counts.** J. Dairy Sci, Vol. 77, No. 7, 2103-2112 pp.
39. Harvey, D; Descoteaux, L; Lamote, P; Higgins, R. (1993) **Uterine Nocardiosis in two repeat breeder cows.** Can. Vet. J. Vol. 34, 558-559 pp.
40. Hernández, B. R. J; Fausto, R. E; Martínez, V. D. (2004) **Mastitis por *Nocardia*.** Memorias del VI Congreso Nacional de Control de Mastitis, Calidad de la Leche y Producción Láctea. I Congreso Iberoamericano de Producción Animal., 19 – 23 pp.
41. Hillermark, K. V. (1960) ***Nocardia asteroides* als ursache boviner mastitis.** Acta Veterinaria Scandinavica. Vol. 1: 281 – 293 pp.
42. Jones, G. M; Pearson, R. E; Clabau, G. A; Heald, C. W. (1984) **Relationship between Somatic Cells count and Milk Production.** J. Dairy Sci., Vol. 67, No. 8, 1823-1831 pp.
43. Jungerman, P. (1958). **Fungus Mastitis. A Case Report.** Vet. Med, Vol. 53, No. 1, 53-54 pp.
44. Jungerman, P. F & Schwartzman, R. M. (1977) **Micología Médica Veterinaria.** 1ª ed. Ed. C. E. C. S. A. 205 – 218 p.
45. Kalavathy, C. M., Parmar, P., Ramalingam, K., Kaliamurthy, J., Jesudasan, N., Thomas, P. A. (2004) **Trimethoprim-sulphamethoxazole therapy in *Nocardia keratitis*** Clin. & Exp. Ophthal. Vol. 32, Issue 4, 424 p
46. Kiska, D. L; Hicks, K; Pettit, D. J. (2002) **Identification of medically relevant *Nocardia* Species with an abbreviated battery of tests.** J. Clin. Microbiol. Vol. 40, No. 4, 1346-1351 pp.
47. Koneman, W. E; Allen, S.D; Janda, W. M; Schereckenberger P. C; Winn W. C. (1999) **Diagnóstico Microbiológico. Texto y Atlas a Color.** 5ª Ed. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 631-679 pp.
48. Kowalski, J. J. (1977) **Microbial Agents and Bovine Mastitis.** J. Am. Vet. Med. Assoc. Vol. 170, No. 10; 1175 p.
49. Larocque, L; Malik, S. S; Landry, D. A; Pressealt, S; Sved, S; Maluta, T. (1992) **In Vitro germicidal activity of teat dips against *Nocardia asteroides* and other udder pathogens.** J. Dairy Sci., Vol. 75, No. 5, 1233-1240 pp.
50. Laurent, F. J; Provost, F; Boiron, P. (1999) **Rapid identification of clinically relevant *Nocardia* species to genus level by 16S rRNA Gene PCR.** J. Clin. Microbiol. Vol. 37, No. 1, 99-102 pp.

51. Laurent, F; Carlotti, A; Boiron, p; Villard, J; Freney, J. (1996) **Ribotyping: A tool for taxonomy and identification of the *Nocardia asteroides* complex species.** J. Clin. Microbiol, Vol. 34, No. 5, 1079-1082 pp.
52. Lennette, E. H. (1991) **Manual de Microbiología Clínica.** 4 Ed. Editorial Médica Panamericana, México, 319-330 pp.
53. Leslie, K.E., D.A. Barnum and K.D. Lissemore. (1992) **The role of pre-treatment teat-end preparation in the safety and efficacy of dry cow therapy.** Proc. 31st Nat. Mastitis Council.
54. Levinson, W. E.; Jawetz, E. (1998) **Microbiología e Inmunología, Autoevaluación y Repaso.** 2 Ed. El Manual Moderno, México, D. F. 198-199 pp.
55. Llorenç, B. V. y Ferreruela V. R. (2002) ***Nocardia asteroides*.** Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Consultado en septiembre de 2006. Disponible en: http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/pdf/nocardia.pdf
56. Lynch, A. J. (1988) **Nocardial Mastitis in Cattle.** Can. Vet. J, Vol. 29, 856 p.
57. Lynch, A. J. (1990) **Nocardial Mastitis selective medium.** Can. Vet. J. Vol. 31, No. 6, 417 p.
58. Maldonado, L. A; Hamid, M. E; El-Din, O. A. G; Goodfellow, M. (2004) ***Nocardia farcinica* - a significant cause of mastitis in goats in Sudan.** J. South African Vet. Assoc. Pretoria, South Africa. Vol. 75. No. 3,147–149 pp.
59. McDougall, S. (2002) **Bovine Mastitis: epidemiology, treatment and control.** N. Z. Vet. J, Vol. 50, No. 3 Supplement; 81-84 pp.
60. McNeil, M. M; Brown, J. M. (1994) **The Medically Important Aerobic Actinomycetes: Epidemiology and Microbiology.** Clin. Microb. Rev. Vol. 7, No. 3. 357-417 pp.
61. Medway, W; Prier, J. E; Wilkinson, J. S. (1973) **Patología Clínica Veterinaria.** 1ª Ed. Ed. UTEHA, Mexico.
62. Merchant, I. A; Packer, R. A. (1980) **Bacteriología y Virología Veterinaria.** Ed. Acribia Zaragoza 3ª Ed. 491-493 pp.
63. Mikami, Y; Yu, S. F; Yazawa, K; Fukushima, K; Maeda, A; Uno, J; Terao, N; Saito, N; Kubo, A; Suzuki, K. (1990) **A toxic substance produced by *Nocardia otitidiscaviarum* isolated from cutaneous nocardiosis.** Mycopathologia, Vol. 12, 113-118 pp.

64. Moss, C. L. (1956) **Nocardiosis (Actinomycosis) in the dog.** J. Am. Vet. Med. Assoc, Vol. 2, 143-148 pp.
65. Muirhead, S. (1989) **Aminoglycosides singled out as risk factors in nocardial mastitis.** Feedstuffs. Vol. 61: No. 28, pp.
66. Munch-Peterson, E.(1954) **Actinomyces (Nocardia) sp. From a Bovine Udder Infection.** Austral. Vet. J. 297 p.
67. Myllys, V; Rautala, H. (1995) **Characterization of Clinical mastitis in primiparous heifers.** J. Dairy Sci. Vol. 78, 538-545 pp.
68. Nagal, K. B.; Sharma, Mandeep; and Katoch, R. C. (1999) **Etiology of bovine mastitis in and around Palampur in Himachal Pradesh.** Indian J. Anim. Sci. Vol. 69 No.3, 150-152 pp.
69. Nicolet, J. (1985) **Compendio de Bacteriología Médica Veterinaria.** Ed Acribia Zaragoza, 197-198 pp.
70. Nocard, M. E. (1888) **Note sur la Maladie des Boeufs de la Guadeloupe Connue sous le Nom de Farcin.** Ann. Inst. Pasteur, No. 2: 293 – 302 pp.
71. Norma Oficial Mexicana NOM – 091 – SSAI – 1994. Bienes y Servicios. **Leche pasteurizada de vaca. Disposiciones y especificaciones sanitarias.** D.O.F. 21 de Febrero de 1996.
72. Noskin, G. A., Siddiqui, F., Stosor, V., Hacek, D., Peterson, L. C. (1999) **In vitro activities of Linezolid against important Gram Positive Bacterial pathogens including Vancomycin Resistant Enterococci** Antimicrob. Agents Chemother. Vol. 43, No. 8, 2059-2062 pp.
73. Oliver, S.P. (1988) **Frequency of isolation of environmental mastitis-causing pathogens and incidence of new intramammary infection during the nonlactating period.** Am. J. Vet. Res. Vol. 49, 1789 p.
74. Oliver, S.P; Sordillo, L.M. (1989) **Approaches to the manipulation of mammary involution.** J. Dairy Sci. Vol. 72, 1647 p.
75. Ollis, G. W; Schoonderwoerd, M; Schipper, C. (1991) **An investigation of risk factors for nocardial mastitis in central Alberta dairy herds.** Can. Vet. Vol. 32, No. 4, 227 – 231 pp.
76. Osteras, O., Sandvik, L; Aursjo, J; Gjul G.G; Jorstad, A. (1991) **Assessment of strategy in Selective dry cow therapy for mastitis control.** J. Vet. Med, Vol. 38: 513 p.
77. Owens, W. E; Watts, J.L; Boddie, R. L. (1988) **Antibiotic treatment of mastitis: Comparison of intramammary and intramammary plus intramuscular therapies.** J Dairy Sci. Vol. 71, 3143 p.

78. Park, C. S. y Jacobson, N. L. (1997) **Fisiología de los Animales Domésticos**. 2 ed. UTEHA, Noriega Editores, México, 711-727 pp.
79. Pellerin, J. L; Bodin, G; Rai el Balhaa; Lefort, T. (1987) **La Nocardiose mammaire bovine**. Rev. Med. Vet., 1987, Vol. 138, No. 11, 913-925 pp
80. Pier A. C; Enrigh, J. B. (1962) ***Nocardia asteroides* as mammary pathogen cattle III. Immunologic reactions of infected animals**. Am. J. Vet. Res. Vol. 23, 284-292 pp.
81. Pier A. C; Fossati, B. S; Gray D. M. (1958) ***Nocardia asteroides*: A newly recognized pathogen of the mastitis complex**. Am. J. Vet. Res. Vol. 19, 319-331 pp.
82. Pier A. C; Fossati, B. S; Gray D. M. (1957) ***Nocardia* infection of the bovine mammary gland – A preliminary report**. J. Am. Vet. Med. Assoc, Vol. 131, 327-328 pp.
83. Pier A. C; Mejia, M. J; Willeris, E. H. (1961) ***Nocardia asteroides* as a mammary pathogen of cattle II. The source of *Nocardia* infection and experimental reproduction disease**. Am. J. Vet. Res. Vol. 22, 698-703 pp.
84. Pier A. C; Thurson, J. R; Larsen, A. B. (1968) **A diagnostic antigen for Nocardiosis: Comparative test in cattle with Nocardiosis and Mycobacteriosis**. Am. J. Vet. Res. Vol. 29, No. 2, 397-403 pp.
85. Pier, A. C; Mejia, M. J; Willeris, E. H. (1961) ***Nocardia asteroides* as a mammary pathogen of cattle I. The disease in cattle and comparative virulence of 5 isolates**. Am. J. Vet. Res. Vol. 22, 502-517 pp.
86. Poirel, L; Laurent, F; Nass, T; Labia, R; Boiron, R; Nordmann, P. (2001) **Molecular and biochemical analyses of AST-1 a class A Beta-lactamasa from *Nocardia asteroides sensu stricto***. Antimicrob. Agents Chemother. Vol. 45, No. 3, 878-882 pp.
87. Quinn, P. J; Markey, B; Carter, M. E; Donnelly, W. S; Leonard, F. C. (2002) **Veterinary Microbiology and Microbial Disease**. 1ª Ed. Ed. Mosby, Edinburgh, England. 67-71 pp.
88. Radostits, O. M; Gay, C. C; Blood, D. C; Hinchcliff, K. W. (2002) **Medicina Veterinaria, Tratado de las Enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino**. Ed. McGraw–Hill. México, 9ª Ed. Vol. 775–777 pp.
89. Rodriguez, N.V; Couble, A; Devulder, G; Flandrois, J.P; Boiron, P; Laurent, F. (2006) **Use of PCR-restriction Enzyme Patterns analysis and Sequencing Database for *hsp65* Gene-Based Identification of *Nocardia* species**. J. Clin. Microbiol. Vol. 44, No. 2; 536-546 pp.

90. Roth, A; Andrees, S; Kroppenstedt, R. M; Harmsen, D; Mauch, H. (2003) **Phylogeny of the genus *Nocardia* based on reassessed 16S rRNA gene sequences reveals underspecifications and division of strains classified as *Nocardia asteroides* into three established species and two unnamed taxons.** J. Clin. Microbiol. Vol. 41, No. 2, 851-856 pp.
91. Ruckebush, Y; Phaneuf L. P; Dunlop, R. (1994) **Fisiología de Pequeñas y Grandes Especies.** El Manual Moderno, México, 769-781 pp.
92. Runnells, R. (1968) **Principios de Patología Veterinaria** Ed. Cía. Ed. Continental México, 670-674 pp.
93. Saubolle, M. A; Sussland, D. (2003) **Nocardiosis: Review of clinical and laboratory experience.** J. Clin. Microbiol. Vol. 41, No. 10, 4497-4501 pp.
94. Savalia, C. V; Jhala, M. K; Kher, H. N. (1990) **Incidence of nocardial mastitis in a cow.** Cheiron. Vol. 19, No. 5, 228 pp.
95. Serrano, J. A; Sandoval, T. A. H. (2005) **Identificación y Diagnostico de Actinomycetales Patógenos.** Ed. Venezolana. Venezuela. 73-129 pp.
96. Scalan M, C. (1991) **Introducción a la Bacteriología Veterinaria.** Ed. Acribia Zaragoza, 139-140 pp.
97. Schalm, O. W. (1977) **Pathologic Changes in the Milk and Udder of Cows with Mastitis.** J. Am. Vet. Med. Assoc, Vol. 170, No. 10; 1137 p.
98. Schoonderwoerd, M; Lynch, J. A. (1989) **A report of the bovine mastitis meeting.** Can. Vet. J. Vol. 30; 555-558 pp.
99. Schoonderwoerd, M; Mc Fazden, L. L; Mannein, K. I; Ollis, G. W. (1990) **Culturing of bulk tank for the presence of *Nocardia sp.*** Can. Vet. J, Vol. 31, 453-454 pp.
100. Schoonderwoerd, M; Plante-Jenkins, C. (1988) **Mastitis associated with suspected *Nocardia sp.*** Can. Vet. J. Vol. 29, 846-847 pp.
101. Sears, P. M. (1986) **Nocardial mastitis in cattle: diagnosis, treatment, and prevention.** Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. Vol. 8: No. 9, F41 – F46 pp.
102. Seedek, S. R. (2002) **Isolation of *Nocardia* from soil and mastitis milk of dairy cows (Fresian and Holstein) of different media on some governmental farms in assiut governatore.** Assiut Vet. Med. J, Vol. 46, No. 92, 72-83 pp.
103. Shalman, M. D; Bushnell, R. B; Pier A. C. (1981) **Determination on sensitivity specificity of the *Nocardia asteroides* skin test for detection of bovine mammary infections by *Nocardia asteroides* and *Nocardia caviae*.** Am. J. Vet. Res, 332-335 pp.

104. Shiguidi, M.T.A; Mamount, I.E. (1981) **Isolation of *Nocardia asteroides* from cattle with mastitis in the Sudan** Bull. Anim. Health Prod. Vol. 29, 275-278 pp.
105. Smith, K. L; Schambacher, F. L. (1977) **Lactoferrin as a Factor of Resistance to Infection of the Bovine Mammary Gland.** J. Am. Vet. Med. Assoc. Vol. 170, No. 10, 1224 p.
106. Smith, K.L; Todhunte. D.A; Schoenberger, P.S. (1985a) **Environmental Mastitis: Cause, Prevalence, Prevention.** J. Dairy Sci. Vol. 68, 1531 p.
107. Smith, K.L; Todhunter, D.A; Schoenberger, P.S. (1985b) **Environmental pathogens and intramammary infection during the dry period.** J. Dairy Sci. Vol. 68, 402 p.
108. Stark, D. A & Anderson, N. G. (1990) **A case-control study of *Nocardia* mastitis in Ontario dairy herds.** Can. Vet. J. Vol. 31. No.2, 197 – 201 pp.
109. Steingrube, V. A; Brown, B. A; Gibson, J. L; Brown, J; Blacklock, Z; Jost, K; Locke, S; Ulrich, R. F; Wallace, R. J. (1995) **DNA Amplification and Restriction Endonuclease Analysis for differentiation of 12 species and Taxa of *Nocardia asteroides* Including recognition of four new taxa within the *Nocardia asteroides* complex.** J. Clin. Microbiol. Vol. 33, No. 12, 3096-3101 pp.
110. Steingrube, V. A; Brown, B. A; Gibson, J. L; Brown, J; Blacklock, Z; Jost, K; Locke, S; Wallace, R. J. (1997) **Rapid Identification of clinical significant species and taxa of aerobic actinomycetes, including *Actinomadura*, *Gordona*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Streptomyces* and *Tsukamurella* isolates, by DNA amplification and restriction endonuclease analysis.** J. Clin. Microbiol. Vol. 35, No. 4, 817-822 pp.
111. Sugar, A.M; Schoolnik, G.K. (1985) **Antibody Response In Human Nocardiosis: Identification of Two Immunodominant Culture-Filtrate Antigens Derived from *Nocardia asteroides*.** J. Infec. Dis. Vol. 151; No. 5; 895-901 pp.
112. Tarabla, H. D; Zurbriggen M.D; Canavesio V. R; Vitulich, C. A. Calvino, L. F. (1993) ***Nocardia asteroides* mastitis in a small Argentinian herd.** Vet. Rec. 303 p.
113. Trevor, J; Ohnstad, I. (2002) **Milking procedures recommended for the control of bovine mastitis.** In Practice, Oct; 502-511 pp.
114. Trigo, T. F. (1998) **Patología Sistémica Veterinaria.** 3 Ed. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, México. 192-194 pp.

115. Valenzuela, T. J.F., Contreras, P. C., Shibayama, H., Chavez G., Vazquez, C. A., Olivera, H. (2005) **Biochemical identification and molecular characterization (PCR-RFLP) of *Nocardia* isolated from stupum** Arch. Med. Res. Vol. 36, No. 4, 356-361 pp.
116. Valera, L; Gradelski, E; Huczko, E; Washo, T; Yigit, H; Fung-Tomc, Joan. (2002) **In vitro activity of a novel des-fluoro (6) quinolona, garenoxacin (BMS-2843756), against rapidly growing mycobacteria and *Nocardia*** J. Antimicrob. Chemother, Vol. 50, 140-142 pp.
117. Villalobos, P. R; Alfonseca, S. E; Cervantes, O. R. A; Tapia, P. G. (1992) **Evaluación del uso de la combinación amoxicilina y ácido clavulánico contra cepas de *Staphylococcus*, *Nocardia* y *E. coli* resistentes a penicilinas *in vitro*.** Memorias del XVII Congreso Nacional de Buiatría. pp. 37 – 39.
118. Villamar A. L; Perez F. H; Olivera, C. E. (2004) **Situación Actual de la Producción de leche de bovino en Mexico.** Revista Claridades Agropecuarias 136; 3-32 pp.
119. Wallace J.R. Jr., Steele, L.C. (1988) **Susceptibility testing of *Nocardia* Species for the Clinical laboratory** Diagn. Microbiol. Infect. Dis. Vol. 9, No. 3, 155-166 pp.
120. Wallace, J. R; Septimus, E.J; Musher, D. M; Berger, M.B; Martin, R.R. (1979) **Treatment of Experimental Nocardiosis in Mice: Comparison of Amikacin and Sulfonamide.** J. Infect. Dis. Vol. 140; No. 2; 244-248 pp.
121. Wallace, J.R; Tsukamura, M; Brown, B.A; Brown, J; Steingrube, V.A; Zhang, Y; Nash, D.R. **Cefotaxime-Resistant *Nocardia asteroides* Strains Are Isolates of the Controversial Species *Nocardia Farcinica*.** J. Clin. Microbiol. 1990; Vol. 28, No. 12; 2624-2628 pp.
122. Wallace, RJ Jr., Steele LC, Sumter, G., Smith, J.M. (1988) **Antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia asteroides*** Antimicrob. Agents Chemother. Vol. 32, No. 12, 1776-1779 pp.
123. Wauters, G; Avesani, V; Charlier, J; Janssens, M; Vaneechoutte, M; Delmee, M. (2005) **Distribution of *Nocardia* species in Clinical samples and their Routine Rapid Identification in the Laboratory.** J. Clin. Microbiol. Vol. 43, No. 6, 2624-2628 pp.
124. Weber, A. F. (1977) **The bovine mammary Gland. Structure and Function** J. Am. Vet. Med. Assoc. Vol. 170, No. 10; 1133 p.
125. Weigt, U. (1984) **Bovine mastitis refractory to treatment.** Bull Group Techn Vet. Vol. 5: 37 – 45 pp.

126. Weiss, W.P; Hogan, J.S; Todhunter, D.A; Smith, K.L. (1997) **Effect of Vitamin E Supplementation in Diets with a Low Concentration of Selenium on Mammary Gland Health of Dairy Cows.** J. Dairy. Sci. Vol. 80:1728.
127. Weissenbock, H; Deinhofer, M; Schoder, G. (1995) **Fine-needle biopsy for diagnosing nocardial mastitis in cows.** Tierarztl Prax. Vol. 23, No. 2, 119 – 122 pp.
128. Wilson, R. W; Steingrube, A; Brown, B; Wallace, R. J. (1998) **Clinical Application of PCR_Restriction Enzyme Pattern Annalists for Rapid Identification of Aerobic Actinomycete isolates.** J. Clin. Microbiol. Vol. 36, No. 1, 148-152 pp.
129. Whitmore, C. T. (1984) **Lactación de la Vaca Lechera.** Cía. Ed. Continental, México. 85-91 pp.
130. Woolford, M.W; Williamson, J.H; Day, A.M; Copeman, P.J.A. (1998) **The prophylactic effect of a teat sealer on bovine mastitis during the dry period and the following lactation.** N. Z. Vet. J. Vol. 46:12 p.
131. Yazawa, K; Mikami, Y; Sakamoto, T; Ueno, Y; Morisaky, N; Iwasaky, S; Furihata, K; (1994) **Inactivation of the macrolides antibiotics erythromycin, midecamycin and rokitamycin by pathogenic *Nocardia* species** Antimicrob. Agents Chemother. Vol. 38, No. 9. 2197-2199 pp.
132. Zavala, S. M. (1967) **Aislamiento de *Nocardia asteroides* en mastitis Bovina** Tesis de Licenciatura, México, D.F. UNAM, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
133. Zavaleta, H. J. N. (2006) **Aislamiento de *Nocardia asteroides* de casos de mastitis granulomatosas en vacas lecheras (Holstein-Friesian) en una explotación de carácter intensivo y evaluación de la sensibilidad a los antibióticos *in vitro*.** Tesis de Licenciatura. UNAM. FESC. Estado de México.
134. Zavaleta, H. J. N; Hernández, B. R. J; García, V. S. E; Mendoza, S. M. A; Santa Cruz, A. M. B; Vázquez, G. J. A; García, U. D; Fausto, R. E. (2006b). **Aislamiento de *Nocardia asteroides* en casos de mastitis y evaluación de la sensibilidad a diferentes antimicrobianos.** Memorias del XXX Congreso Nacional de Buiatría. Realizado en el Centro Internacional Acapulco, del 10 al 12 de agosto del 2006. México (DF): Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas En Bovinos, AC.