

**Universidad Autónoma Agraria
Antonio Narro**

Unidad Laguna

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**TUBERCULOSIS, ENFERMEDAD REGULADA EN EL TLC POR LA LEY DE
METROLOGÍA**

MONOGRAFÍA

POR

SANTOS LUNA SOTELO

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER
EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN COAHUILA

NOVIEMBRE DE 2007

**Universidad Autónoma Agraria
Antonio Narro**

Unidad Laguna



DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

**TUBERCULOSIS, ENFERMEDAD REGULADA POR EL TLC POR LA LEY
DE METROLOGIA**

MONOGRAFÍA

POR

SANTOS LUNA SOTELO

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER
EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR

**MC. JOSÉ DE JESÚS QUEZADA AGUIRRE
COLABORALERES**

IZ. JORGE HORACIO BORUNDA RAMOS

MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO

MVZ. CUAUHTÉMOC FÉLIZ ZORRILLA

TORREÓN COAHUILA

NOVIEMBRE DE 2007

**Universidad Autónoma Agraria
Antonio Narro**

Unidad Laguna

DIVISIÓN REGIONAL DE CIECIA ANIMAL

**TUBERCULOSIS, ENFERMEDAD REGULADA EN EL TLC POR LA
LEY DE METROLOGÍA**

MONOGRAFIA

APROBADO POR EL COMITÉ

PRESIDENTE DEL JURADO

MC. JOSÉ DE JESÚS QUEZADA AGUIRRE

**COORDINACIÓN DE LA DIVISION REGIONAL
DE CINCIA ANIMAL**

M.V.Z JOSE LUIS FCO SANDOVAL ELIAS

**Universidad Autónoma Agraria
Antonio Narro**

Unidad Laguna

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIECIA ANIMAL
TUBERCULOSIS, ENFERMEDAD REGULADA EN EL TLC POR LA
LEY DE METROLOGÍA**

MC. JOSÉ DE JESÚS QUEZADA AGUIRRE
PRESIDENE

I.Z. JORGE HORACIO BORUNDA RAMOS
VOCAL

M.V.Z RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO
VOCAL

M.V.Z CUAUHTÉMOC FÉLIX ZORRILLA
SUPLENTE

AGRADECIMEINTOS

A Dios por permitirme la dicha de haber realizado un sueño de terminar mi carrera como medico veterinario zootecnista.

A MI ALTA TERRA MATER por cobijarme un su seno de sabiduría y formarme como persona y profesionalmente.

A MIS PADRES por darme la oportunidad de realizar este sueño hecho realidad y toda su confianza cariño que tuvieron en mi y sus esfuerzos que hicieron por mí gracias papas.

A MI TIA TERESA SOTELO por su apoyo gracias tía por apoyarme en realizar este sueño.

A MIS HERMANOS y sobrinos por su apoyo en todos los momentos de mi vida en las buenas y las malas gracias por ser parte de mi vida.

A todas las familias Arenas Sotelo, Sotelo Popoca, Jiménez Sotelo, Flores Sotelo, Salgado Mérida y de mas por todos sus consejos y su poyo moral.

A todos los profesores que me portaron algo de su sabiduría para salir adelante como José Luis Prado, Margarita Y. Mendoza, Ramón Delgado, Jesús Gaeta, Manuel Hernández.

Al jurado por todo su apoyo en realizar este trabajo.

MC. JOSÉ DE JESÚS QUEZADA AGUIRRE

IZ. JORGE HORACIO BORUNDA RAMOS

MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO

MVZ. CUAUHTÉMOC FÉLIZ ZORRILLA

DEDICATORIA

A MIS PADRES

A LA SEÑORA GABINA SOTELO LOPEZ por toda su comprensión cariño confianza mil gracias mama por todo lo que me haz dado durante todo este tiempo.

AL SEÑOR JUVENAL LUNA LEYVA por toda tu comprensión cariño confianza mil gracias papa por todo tu esfuerzo que haz hecho por mi en todo este tiempo.

MIS HERMANOS Y ESPOSO (A) Y SOBRINOS RAQUEL, ALVARO, FRANCISCO, KARLA, EDGAR, ALAN ERANDI, ALEJANDRA, INGRID esto es para ustedes por todo su confianza cariño y comprensión que con esfuerzo dedicación y sacrificios se logra las metas que se propone uno.

A todos mis familiares que estuvieron conmigo en las buenas y males Lupe, Eduardo, Eve, Alejandro, Engracia, Martha, Yesenia, Noe, Malena, Tayde, Sinfo, Juan, Armando, Roberto, Paco, Pepe, Olga, Jorge, Carlos, Delia, Chela, Berta, Alberto, Daysi, Chucho, Mireya, Sebastián, Freddy, Iván, Lila, Leonel, Licha, Beto, Toño, Manuel, Luís, Roció, Chema, Mundo, Silvia, Juan Carlos, Rafa, Lucino, Laura,

A esas personas que se me adelantaron en el camino. SRA. REBECA SOTELO (+) EDGAR TAPIA (+) FRANCISCO PERDOMO (+) esto es para ustedes por ser unas personas que estuvieron conmigo en momentos buenos y malos donde quiera que estén siempre los llevo en mi corazón.

A los MVZ. Israel García, Alejandro Sánchez, Horacio Reyes, Francisco Bahena, Miguel López, José Aguilar, Josué Ávila, Daniel Reza, Víctor García, Oscar Muñoz.

A mis compañeros de grupo por todos esos momentos que compartimos a todos ellos: Delmar, Félix, Anatolio, Juan José Rubicel Alejandra, Raúl, Jonathan, Minerva, Alma, Rafael, Floriberto, Juan Miguel, Miguel, Rolando

Mis amigos de temixco que creyeron en mi si se puede lograr las metas que uno se propone: Alfredo, Jorge, Martín, Wendy, Pera, Chucho, Yuri (Joel) Jessica, Canano, Gustavo (titi) Jimena, Silverio, Toño.

Mis amigos de torreón Iván, Mini, Tayson, Árbol, Jerry, Robe, Joel, Fuerte, Fer, Oscar,

INDICE

Dedicatorias	v
Agradecimientos	vi
Introduccion	1
Etiologia.....	2
Morfologia	4
Transmision.	6
Epidemiologia	9
Signos.....	10
Lesiones	13
Inmunidad	15
Patogenia	18
Diagnostico	19
Tratamiento.....	30
Prevencion Y Control	31
Importancia Economica De La Tuberculosis En México	33
Situacion Actual De Tb En México.....	39
Revision De Literatura.....	42
Conclusiones	44
Literatura Citada.....	45

Índice De Tablas

Cuadro 1. Mycobacterium Spp	2
Cuadro 2.Situacion actual de TB en México	39
Cuadro 3. Clasificacion de las regiones en México.	40
Cuadro 4.Clasificacion de los Estados en México.	41

INTRODUCCION

La infección por *M. bovis*, organismo causal de la tuberculosis bovina, es un importante problema de salud en el ganado y otras especies animales. La enfermedad representa la principal barrera para el comercio de los animales, causando significantes pérdidas en la economía ganadera del mundo. Además, la tuberculosis bovina tiene serias implicaciones zoonóticas (Liebana, Girvin *et al.* 1999).

La tuberculosis bovina es una enfermedad zoonótica crónica, cuyo agente etiológico es *M. bovis*. Esto constituye a un problema serio en la salud animal, causando pérdidas económicas debido a la disminución en la producción de leche, carne y a la disminución de exportación de productos (Caimi, Romano *et al.* 2001).

La tuberculosis bovina es la infección de mayor importancia en el ganado en el sur de América. El *M. bovis*, es el agente causal y es también el responsable de la tuberculosis en otros animales y en humanos (Zumárraga, Martín *et al.* 1999).

La tuberculosis bovina es una enfermedad infecto-contagiosa crónica causada por bacterias del género *Mycobacterium*. Es una de las enfermedades más importantes del ganado bovino, tanto por su impacto en salud pública como por sus consecuencias económicas para un país. Su incidencia limita el desarrollo de la ganadería y sus productos asociados, incluyendo las exportaciones.

De acuerdo con lo informado recientemente por la Organización Mundial de la Salud, el número de casos de tuberculosis, en el hombre, supera los 8 millones al año y va en aumento. Los programas de control y eliminación de animales infectados, junto con la pasteurización de la leche, han reducido drásticamente la incidencia de la enfermedad causada por *M. bovis*, tanto en el hombre como en los animales. Sin embargo, este patógeno está presente en animales de países en desarrollo donde no existen medidas de control adecuadas. (Clavijo, Rolo de *et al.* 2004)

ETIOLOGIA

La tuberculosis bovina es una enfermedad granulomatosa crónica, causada por *Mycobacterium (M.) bovis* (Buddle, Parlane *et al.* 1999) , (Estrada-Chávez, Pereira-Suárez *et al.* 2001), (Liebana, Girvin *et al.* 1999), (Caimi, Romano *et al.* 2001), (Zumárraga, Martin *et al.* 1999), del (Waters, Palmer *et al.* 2006c), (Amadio, Romano *et al.* 2005), (Aranaz, De Juan *et al.* 2004) , (Cornejo, Sahagún-Ruiz *et al.* 1998), que esta estrechamente relacionada con el M. tuberculosis dentro del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. pinnipedii*, y *M. microti*) (Buddle, Parlane *et al.* 1999), (Waters, Palmer *et al.* 2006b), (Waters, Palmer *et al.* 2006c) , (Naughton, Mealey *et al.* 2005), (Amadio, Romano *et al.* 2005), (Cornejo, Sahagún-Ruiz *et al.* 1998), (Drevets, Leenen *et al.* 2004), (Sreevatsan, Bookout *et al.* 2000). En humanos la tuberculosis (TB) puede resultar de la exposición a uno de los bacilos tuberculosos incluidos dentro de este complejo (Waters, Palmer *et al.* 2006b).

Las *Mycobacterias* son bacilos grampositivos, acidorresistentes, aerobios, no ramificados, no producen esporas e inmóviles. El genero *Mycobacterium* esta constituido por un gran número de patógenos para humanos y animales (del 489), con un total de 133 subespecies representados por 21 especies de *mycobacterias* (cuadro 1) (Dauendorffer, Guillemin *et al.* 2003).

Especies del genero *Mycobacterium*

1. <i>M. tuberculosis</i>	12. <i>M. simiae</i>
2. <i>M. bovis</i>	13. <i>M. marinum</i>
3. <i>M. africanum</i>	14. <i>M. ulcerans</i>
4. <i>M. xenopi</i>	15. <i>M. leprae</i>
5. <i>M. avium</i>	16. <i>M. chelonae</i>
6. <i>M. intracellulare</i>	17. <i>M. abscessus</i>
7. <i>M. gordonae</i>	18. <i>M. fortuitum</i>
8. <i>M. kansasii</i>	19. <i>M. peregrinum</i>
9. <i>M. gastri</i>	20. <i>M. smegmatis</i>
10. <i>M. malmoense</i>	21. <i>M. aurum</i>
11. <i>M. szulgai</i>	

(Dauendorffer, Guillemin *et al.* 2003)

Las mycobacterias muy comúnmente asociadas con infecciones diseminadas en mamíferos son microorganismos del complejo Mycobacterium (M) tuberculosis (M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. microti) y del La forma de M. bovis es típicamente bacilar, mide desde 0.2-0.6 a 1.0-10 um. Es un bacilo relativamente corto cuando se observa en frotis de tejidos y moderadamente largo, delgado y se encuentra formando cadenas en preparaciones a partir de medios de cultivo. Ultra estructura. Del exterior al interior, las micobacterias presentan las siguientes estructuras en el microscopio:

Pared

Alto contenido de lípidos que corresponde al 60% del peso total de la pared y, son responsables de propiedades como la acido resistencia, hidrofobicidad en medio líquido, lento crecimiento y resistencia a desinfectantes, anticuerpos y desecación. En su composición entran lípidos superficiales “libres”, que llegan a constituir la cuarta parte del peso de la pared, entre los que destacan los micósidos, cera D y el factor de acordonamiento o factor cordón responsable de virulencia aumentada. Éste tiene propiedades leucotóxicas, parece inhibir el quimiotactismo leucocitario, inducir respuestas granulomatosas, producir daño mitocondrial en la célula hospedadora (lo que ocasionará trastornos en la respiración celular).

Membrana celular

Posee actividades enzimáticas complejas y actúa como barrera de permeabilidad selectiva.

Composición química

En la composición química de las micobacterias, y en concreto de M. bovis, son parte fundamental los lípidos, polisacáridos y proteínas.

Lípidos

Las micobacterias son ricas en lípidos. Se han aislado muchos complejos lípidos, ácidos grasos y ceras. En la célula los lípidos se encuentran muy unidos a proteínas y polisacáridos. Se cree que los lípidos son los posibles responsables de la mayoría de las reacciones tisulares celulares a los bacilos tuberculosos. Las fracciones de fosfátidos son capaces de producir respuestas celulares semejantes a tubérculos y necrosis caseificante. Los lípidos intervienen directamente en la virulencia y en la respuesta inmune a la infección; la hidrofobicidad de estos compuestos tiene una importante función en la resistencia a la deshidratación y en asegurar la supervivencia del microorganismo, y garantizar su fácil fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos.

Ácidos grasos

Saturados normales Insaturados Con cadenas ramificadas Micólicos. Un ejemplo importante de este grupo es el 6,6dimicolato de trehelosa o factor de acordonamiento. Éste es el principal factor de patogenicidad, posee propiedades leucotóxicas, inhibe el quimiotactismo leucocitario, induce respuestas granulomatosas, afecta al retículo endoplásmico rugoso (lo que provoca daño mitocondrial a la célula); este se localiza en la capa externa de la pared bacteriana. Micósidos Acilaminoácidos Ftiocerol. Un derivado importante de este ácido graso es el dimicosao de ftiocerol, probable componente de la pared, el cual desempeña una función básica en la protección bacteriana.

Fosfolípidos y sulfátidos. De estos dos grupos destacan el difosfatil glicerol o cardiolipina y el fosfaditil inositol manósido, el cual impide la digestión de las micobacterias dentro del macrófago.

Polisacáridos

Los más estudiados son los que tienen capacidad antigénica, como el D-arabino-D-galactano, que es un componente de la superficie externa de la pared celular, D-arabino-D-manano y D-glucano.

Proteínas

Se conocen más las proteínas con funciones antigénicas y metabólicas; destacan los siguientes antígenos: 5, 6 a y b, la proteína activa tuberculínica de Kuwabara, la proteína MPB70 (se detecta en *M. bovis* BCG); las proteínas ribosomales, los sideróforos, por ejemplo la exoquelina, que capta hierro del exterior, y la micobactina, que lo transporta al interior de la bacteria; las enzimas catalasa, ureasa, fosfatasa ácida, esterasa, etc.

Características tintoriales

El alto contenido de lípidos de la pared celular de las micobacterias es el principal responsable de sus características tintoriales. Los ácidos micólicos principalmente permiten retener intensamente colorantes básicos, como la fuscina fenicada y resistir la decoloración con ácidos débiles. Cuando las micobacterias se desgrasan con éter, esta propiedad tintorial se pierde y si se tiñe con Gram adquieren propiedades tintoriales de bacterias grampositivas. El análisis de los lípidos por cromatografía de gases revela patrones que ayudan en la clasificación de especies diferentes. (Agropecuaria 2004)

Transmisión

La tuberculosis puede ser causada por el *Mycobacterium bovis* o *M. tuberculosis*, es una enfermedad significativa en veterinaria que puede propagarse ocasionalmente de animales a humanos o viceversa. *M. tuberculosis* es considerado un patógeno para los humanos, pero a menudo ha sido reportado en un gran número de animales domésticos o especies de la fauna silvestre, muy frecuentemente en animales que viven encerrados, en contacto prolongado con humanos: ejemplo animales en cautiverio (Ocepek, Pate *et al.* 2005), jirafas, rinocerontes, y búfalos, particularmente en elefantes, en zoológicos y circos, la tuberculosis es más frecuentemente detectada en elefantes asiáticos (*Elephas maximus*) que en elefantes africanos (*Loxodonta africana*). Algunas evidencias indican que la infección puede ser transmitida de los humanos a los elefantes y que esta puede ser propagada entre elefantes y otras especies susceptibles (Lyashchenko, Greenwald *et al.* 2006) .

Entre los animales domésticos, la infección con *M. tuberculosis* de humanos a ganado ha sido frecuentemente identificada y en algunos casos de ganado a ganado, también se ha reportado la transmisión de pacientes con tuberculosis a perros. De acuerdo a los datos publicados, la prevalencia de infección del *M. tuberculosis* en el ganado no excede el 1% en la mayoría de los estudios. Sin embargo, algunas excepciones, como en Algeria y Sudan con un 6.2% y 7.4% de prevalencia, respectivamente, probablemente a consecuencia de la alta prevalencia en humanos

Las vías de transmisión más comunes son por inhalación e ingestión: puede ser por la respiración de aerosoles entre humanos y animales. En menor grado por la ingestión de leche y carne derivados de animales infectados, respectivamente (Lake, Hudson *et al.* 2002). El queso contaminado con *M. bovis* ha mostrado ser infectivo aun en periodos largos: más de 180 días en Camembert, 220 días en Cheddar y dos meses en Edam. El bacilo tuberculoso virulento fue encontrado en queso blanco Búlgaro hecho de leche infectada artificialmente después de 120 días de ser almacenado. En Emmentaler Suizo, células infectivas de *M. bovis* fueron encontradas después de 5 días pero no a

22 días y en Gruyere, las células sobrevivieron por 22 días pero no a 33 días. En Tilsiter Suizo, las células permanecían virulentas después de 305 días. Camembert mantiene células infectivas de *M. bovis* por 47 días (Spahr and Schafroth 2001).

En adición, el *M. bovis* puede afectar a animales domésticos tales como perros y gatos, donde la ruta de infección puede ser la comida de origen bovino, tales como tejido pulmonar crudo (Caimi, Romano *et al.* 2001). Comida: leche y carne derivada de animales infectados pueden contener al microorganismo. Los tubérculos (sitios de infección) son detectables postmortem, y la infección puede ser detectada usando pruebas inmunológicas

Los humanos son reservorios del microorganismo, pero la infección de humano a humano es raro (Lake, Hudson *et al.* 2002). La primera transmisión del *M. tuberculosis* de humanos a ganado (Ocepek, Pate *et al.* 2005). *M. bovis* es uno de los dos bacilos tuberculosos (el otros es el *M. tuberculosis*) que es capace de causar la tuberculosis en humanos. A diferencia del *M. tuberculosis*, el *M. bovis* infecta al ganado y a otros animales y así la enfermedad puede ser propagada a humanos vía leche contaminada (Lake, Hudson *et al.* 2002).

En algunas explotaciones donde se lleva a cabo un control de la tuberculosis bovina con la prueba intradérmica, la mayoría de los animales reactivos se eliminan, pero algunos animales no reactivos que se encuentran en la fase terminal de la enfermedad con lesiones abiertas, permanecen en el hato y constituyen un foco potencial de infección para la población susceptible (Díaz, Banda *et al.* 2003).

Si la asociación del *M. avium* subs. Paratuberculosis y la enfermedad de Crohn's es causal o coincidental no es conocido. Sin embargo, la similitud de la enfermedad de Johne's y Crohn's ha incrementado la cuestión si la leche, entre otros factores, puede ser un vector de transmisión para el *M. avium* subsp. paratuberculosis del ganado a humanos (Spahr and Schafroth 2001).

Las vacas con infección subclínica secretan al *M. avium* subsp. Paratuberculosis en la leche. El *M. avium* subsp. paratuberculosis puede también contaminar la leche a través de materia fecal en la sala de ordeña. La leche y productos lácteos derivados de vacas con paratuberculosis clínica o sospechosa no es consumible incluso después de la pausterización (Ayele, Svastova *et al.* 2005).

Ha sido documentado que vacas con enfermedad de Johne's clínica o vaca con infección asintomática en la etapa tardía de la infección secretan células viables de *M. avium* subsp. Paratuberculosis en la leche, aunque es en concentraciones bajas, ejemplo, de 2 a 8 UFC/50 ml de leche. La materia fecal de vacas con infección clínica puede contener 10⁹ UFC del *M. avium* subsp. Paratuberculosis por gramo de excremento, la contaminación de la leche cruda por materia fecal puede tener una gran contribución para este microorganismo más que la excreción de la bacteria directamente dentro de la leche en vacas con infección clínica.

Aunque el efecto de la pasteurización sobre el *M. avium* subsp. paratuberculosis parece ser limitado, es obvio que cualquier tratamiento de la leche cruda que este por debajo de los requerimiento mínimos de la pausterización de tiempo corto no es efectivo en la eliminación de este patógeno. Como consecuencia, el queso y otros productos lácteos hechos de leche cruda o pausterizada puede contener microorganismos los cuales poseen un peligro para los consumidores (Spahr and Schafroth 2001).

La infección por *M. paratuberculosis* se piensa que ocurre por colonización del tracto respiratorio y gastrointestinal, ejemplo aerosoles generados por showers y de agua natural en la cual el *M. avium* puede alcanzar concentraciones de más de 1000 ufc/ml (Fattorini, Creti *et al.* 2002). Si la asociación del *M. avium* subs. Paratuberculosis y la enfermedad de Crohn's es causal o coincidental no es conocido. Sin embargo, la similitud de la enfermedad de Johne's y Crohn's ha incrementado la cuestión si la leche, entre otros factores, puede ser un vector de transmisión para el *M. avium* subsp. paratuberculosis del ganado a humanos (Spahr and Schafroth 2001).

Epidemiología

La presencia de *M. bovis* representa una amenaza económica para México y Estados Unidos. Esta enfermedad ha contribuido a las barreras de comercio impidiendo el libre comercio seguro para el ganado y los productos ganaderos llevados a cabo por el tratado de libre comercio norteamericano. Esfuerzos por controlar este problema ha producido pérdidas de la producción y las ventas reducen. El riesgo de salud es un potencial y el impacto económico de TB bovino hacen necesario un ayuno y el método exacto para identificar ganado infectado. La reducción de incidencia de *M. bovis* también aumentara el movimiento potencial de ganado en sur, centro y norte de América (Cornejo, Sahagún-Ruiz *et al.* 1998)

En África, la tuberculosis bovina es rápidamente propagada a través del búfalo así como otros primates no humanos, y varios predadores mamíferos. Muy notablemente, más del 90% de TB en áreas de endémica es causada por el *M. bovis* probablemente debido a la tasa de infección y amplificación de la depredación sobre presas infectadas (Waters, Palmer *et al.* 2006c)

Un estudio realizado en la principal productora de leche en Argentina demostró que en el periodo de 1984 a 1989, *M. bovis* era al causa de un 2.4 a 6.3 5 de caso TB en humanos, del cual un 64% eran trabajadores y personas que trabajan en la elaboración de productos lácteos y carnicos (Caimi, Romano *et al.* 2001)

La tuberculosis en humanos produce ocho millones de casos nuevos y tres millones de muertos anualmente y es predominantemente causada por *M. tuberculosis*. La tuberculosis bovina es la principal causa de pérdida económica y representa una significativa infección zoonotica (Buddle, Parlane *et al.* 1999)

La enfermedad esta presente en varias especies del mundo incluyendo, cabras, ovinos, venados y camélidos del sur de América, también se ha registrado en animales domesticados, silvestres y animales de zoológico (Spahr and Schafroth 2001)

Signos

La tuberculosis bovina, la mayoría de las veces tiene un curso crónico. Los síntomas son tan variados como los órganos y sistemas afectados. Los síntomas son poco manifiestos. Como en cualquier enfermedad crónica, la pérdida progresiva de peso y la reducción en la producción de leche o carne son constantes, pero inespecíficas. Con alguna frecuencia se observa una tumefacción no dolorosa de los ganglios explorables clínicamente; cuando hay infección hepática o intestinal se presenta diarrea, al igual que infertilidad por endometritis. Algunas veces la tuberculosis pulmonar cursa con signos respiratorios inespecíficos como tos crónica, casi nunca fuerte, sin mucha fuerza.

La vía de ingreso del *M. bovis* y la localización de la lesión están íntimamente relacionadas en esta enfermedad. Las lesiones pueden localizarse en cualquier órgano, predominando en pulmón y ganglios linfáticos, en forma de nódulos o granulomas o tubérculos de material purulento-caseoso (parecido a queso) de color amarillento cuyo tamaño y cantidad varían.



Nódulo o tubérculo

Como enfermedad crónica, la tuberculosis persiste por períodos prolongados en el ganado, donde las condiciones sanitarias y de hacinamiento contribuyen a su diseminación.



Bovino enfermo

La afección de los ganglios linfáticos mamarios ocasiona mastitis tuberculosa. Entre 2 y 5% de las vacas con la enfermedad presentan mastitis tuberculosa, caracterizada por un endurecimiento y una hinchazón que, al principio, se desarrolla en la parte superior de la ubre, observándose en ciertos casos, los ganglios linfáticos mamarios duros y aumentados de volumen. Esta mastitis tuberculosa posee una importancia excepcional, no sólo por ser fuente de transmisión para los terneros, sino porque puede contagiar al hombre en el momento del ordeño. Las ubres infectadas por vía sanguínea pueden eliminar bacilos en leche sin que aparezca mastitis clínica y se constituye en la principal fuente de infección para la especie humana. (Clavijo, Rolo de et al. 2004)

La tuberculosis pulmonar ha sido variablemente descrita como *condumtion* y *phthisis*, ambos términos indicando el severo desgaste y la tos con sangre asociados con la etapa tardía de la enfermedad. La enfermedad de Pott's o tuberculosis espinal, marcada por una deformación espinal y otros defectos de hueso, fue nombrada después del siglo 18 por médico inglés Hipócrates suponía que había una gran similitud entre la enfermedad de hueso y la tuberculosis pulmonar y posiblemente un común origen. Escrofula, o linfadenitis cervical era una enfermedad común en la edad media que se presentaba con inflamación de los nódulos linfáticos del cuello. También fue llamada "El mal de Rey" debido al mito de que podía ser curada por el toque de un manarca del reinado. Villemin, demostró en 1860 que la enfermedad escrofula y la TB pulmonar tenían una causa idéntica. La tuberculosis también puede desarrollarse en el sistema nervioso central, en el cual causa meningitis que es

la forma predominante de la enfermedad, también en el tracto urogenital, el sistema digestivo, y cutáneamente en la forma llamada lupus vulgaris.

En muchos de los casos la TB sigue un modelo general como lo describió Wallgren, quien divide la progresión y resolución de la enfermedad en cuatro etapas. La primera etapa, que inicia en las primeras 3 a 8 semanas después de la inhalación de aerosoles contaminados con *M. tuberculosis* implantándose en el alveolo, la bacteria es diseminada por la circulación linfoide a los linfonodos regionales del pulmón formando el llamado complejo primario o Ghon. En este tiempo, ocurre la reacción a la tuberculina. La segunda etapa, dura cerca de 3 meses, marcada por circulación hematogena de la bacteria a muchos órganos incluyendo partes del pulmón; en este tiempo en algunos individuos la enfermedad algunas veces puede ser fatal, ocurriendo tuberculosis con meningitis o tuberculosis miliaria (diseminada). La pleuritis o inflamación de la superficie pleural ocurre durante la tercera etapa, durando de 3 a 7 meses y causando severo dolor en el pecho, esta etapa puede ser tardar más de 2 años. Se piensa que esta condición es causada por cualquier diseminación o liberación de la bacteria de las concentraciones subpleurales al interior del espacio pleural del pulmón. Se cree que las bacterias libres o cualquiera de sus componentes interactúan con linfocitos T CD4 sensibilizados que son atraídos y que se proliferan, produciendo citocinas inflamatorias. La etapa tardía o resolución del complejo primario, donde la enfermedad no progresa, puede durar más de 3 años. En etapa, el desarrollo de lesiones extrapulmonares son más lentas, ejemplo en huesos y articulaciones, frecuentemente presentando dolor de espalda crónico. (Sugawara, Udagawa *et al.* 2002)

Lesiones

En el ganado adulto, la tuberculosis se presenta en forma común como una enfermedad de tipo respiratorio, por consiguiente, las lesiones son mas frecuentemente encontradas en los pulmones y los linfonodos del tracto respiratorio (por ejemplo: linfonodos de la cabeza, cuello y tórax).

Cuando la vía primaria de la infección es la alimentación, las lesiones tuberculosas pueden estar presentes en los linfonodos de la cabeza, cuello, mesenterio y en el hígado. Las lesiones iniciales en el tracto digestivo a menudo no son apreciadas en el examen post-mortem rutinario.

Los tubérculos ocasionalmente penetran las membranas serosas, lo cual permite el acceso de los microorganismos a las cavidades corporales, esto a su vez, provoca el desarrollo de una pleuritis granulomatosa o peritonitis (enfermedad perlada).

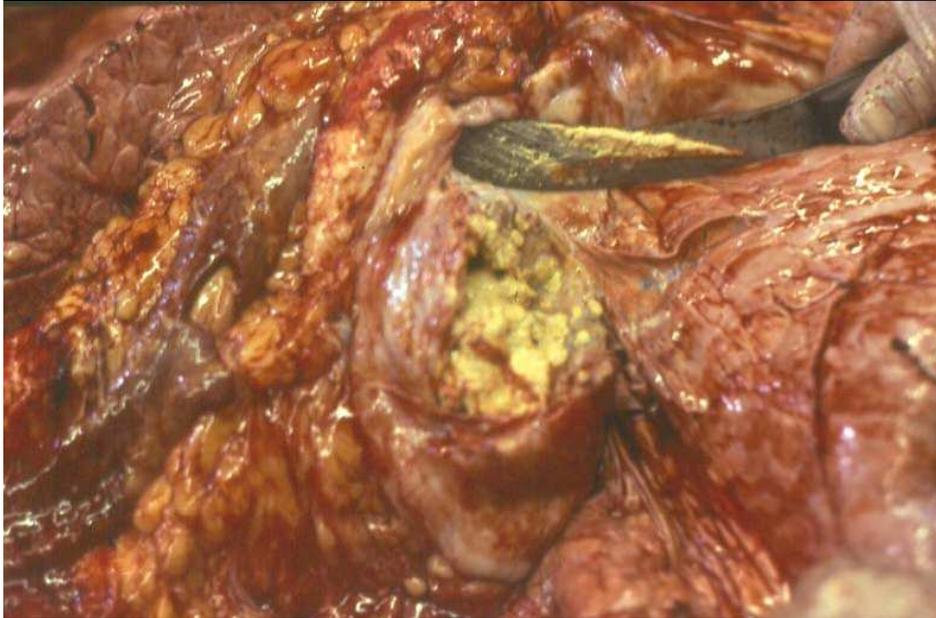
Durante el curso de la enfermedad, el crecimiento de los tubérculos a veces erosiona los vasos sanguíneos contiguos, y cuando el bacilo tuberculoso es liberado en la corriente sanguínea pueden desarrollarse lesiones metastásicas en cualquier parte del cuerpo.





Apariencia de un tubérculo

Los tubérculos pueden ser pequeños o grandes, solitarios o múltiples y, pueden involucrar un órgano, un sistema o pueden ser de distribución multisistémica. Típicamente, las lesiones tuberculosas contienen un núcleo central de exudado caseoso amarillento. En el bovino, este exudado a menudo está calcificado hasta cierto grado y cuando se corta con un instrumento de diéresis se siente mineralización; sin embargo, en los estadios iniciales de desarrollo, muchos tubérculos pueden carecer de esta mineralización y sólo pueden ser reconocidos como abscesos purulentos. El exudado caseoso estará rodeado por una zona inflamatoria que puede ser o no perceptible a simple vista.



(Agropecuaria 2004)

Inmunidad

En muchos países operan programas de vigilancia para la tuberculosis con el objetivo de mantener el estatus libre-enfermedad o alcanzar la erradicación nacional. Intentos para el control de la infección tienden a menudo depender del sacrificio del ganado positivo a la prueba, pero esto tiene complicaciones debido a los reservorios de *M. bovis* como la fauna silvestre, la vacunación del ganado ha sido considerada en algunas regiones como un medio adicional de control y erradicación de la enfermedad, y el bacilo Calmette-Guérin se ha utilizado en varios experimentos. Sin embargo la eficacia de esta vacuna en el ganado es variable, así como en el caso de la tuberculosis en humanos.

Aunque, la vacunación con el BCG puede comprometer el estatus de la prueba intradérmica, interfiriendo con el curso de los programas de erradicación actuales. Un papel importante para las células T CD81 en infecciones micobacteriales ha sido sugerido en una serie de experimentos en ratas y humanos: la transferencia adoptiva de precursores de células-T-CD81 citotóxicas induce inmunidad protectora contra la infección en ratones la depleción selectiva de células T CD81 los hace más susceptible a la infección del *M. tuberculosis*; la inmunización de ratones con plásmidos que expresan

Hsp 65 mycobacterial, antígeno 85A, o el antígeno 38-kDa resulta en la generación de antígeno-específico de citotoxicidad CD81 asociada con protección de subsecuentes desafíos con *M. tuberculosis*; las células T CD 81 de humanos restringidas por la molécula CD1b son capaces de inhibir el crecimiento *in Vitro* de *M. tuberculosis*, finalmente un estudio reciente demostró la presencia del complejo mayor de histocompatibilidad clásico (MHC) clase 1-restringido CD81 cytotoxic específicos para ESAT-6 en infección de humanos

La citotoxicidad y producción de interferón gamma son funciones probablemente para las células T CD81 en la inmunidad antimycobacterial, sugiriendo la existencia de varios subgrupos de tales células. Recientemente se ha reconocido que las células T CD 81 pueden ser subdivididas basándose sobre los modelos específicos de secreción de citocinas, las células tipo I secretan principalmente interleucina-2 (IL-2), interferón gamma (IFN- γ) y las células tipo II secretan principalmente IL-4, IL-5 y IL-10. Una gran variedad de señales de las células presentadoras de antígenos y de células T CD 41 producidas durante una respuesta inmune puede resultar en la generación de células T CD81 inmunoregulatorias o citotóxicas

Se ha propuesto que las respuestas de las células T CD81 son restringidas por moléculas del CMH clase I y que tales moléculas presentan antígenos endógenos que son sintetizados dentro de las células presentadoras y procesadas dentro del citosol; por otro lado, los llamados antígenos "exógenos" que son internalizados del espacio extracelular por endocitosis o fagocitosis son procesados en el compartimento vacuolar para la presentación por moléculas del CMH-I (Liebana, Girvin *et al.* 1999).

En adición, la vacunación de ratas con un plásmido que codifica MPB 83 ha mostrado conferir protección significativa contra desafíos con *M. bovis* (Michell, Whelan *et al.* 2003)

M. avium subsp. Paratuberculosis y *M. bovis* son bacterias intracelulares que viven y se replican dentro de las células hospedadoras y producen respuestas

con características similares. El resultado de la infección es dependiente de una interacción compleja entre la bacteria invasora y las respuestas inmunes del hospedero. La inmunidad protectora es dependiente de la activación de la respuesta inmune celular con la producción de la citocina IFN- γ de células Th1, el cual es esencial para la resistencia a la mycobacteria.

La dirección de las respuestas inmunes hacia una vía Th1 es dependiente de las citocinas producidas por el sistema inmune innato. Una citocina clave en este contexto es la IL-12, la cual es esencial para el desarrollo de una respuesta Th1 protectora. La importancia de esta citocina ha sido demostrada en humanos, una alteración en la IL-12 o sus receptores resulta en un incremento en la susceptibilidad a infecciones mycobacteriales. La IL-12 actúa en sinergia con la IL-18 y varios estudios han demostrado que los monocitos/macrófagos infectados con mycobacterias secretan IL-12 y IL-18.

Esto puede ser una diferencia distinta en la capacidad de las células presentadoras de antígenos para inducir la producción de IL-12 y IL-18.

Hope et al., han demostrado que las células dendríticas de bovino infectadas con *M. bovis* y BCG produjeron IL-12, factor de necrosis tumoral- α , y IL-10 en pequeñas cantidades, mientras que los macrófagos produjeron factor de necrosis tumoral- α , IL-10 y IL-12 en pequeñas cantidades. La IL-12 y IL-18 tienen un efecto sinérgico sobre la producción del IFN- γ de las células NK, que son linfocitos granulares grandes que pertenecen al sistema inmune innato.

Estudios han demostrado que las células NK responden a infecciones mycobacteriales pero se cree que no son esenciales para la protección. Sin embargo, las células NK probablemente juegan un papel en la modulación inmune y la iniciación de la vía Th1. (Olsen, Boysen *et al.* 2005)

Patología

La TB produce un foco primario en pulmones por inhalación. El bacilo queda circunscrito en esa área y en ganglios linfáticos adyacentes, y posteriormente se desarrollan las lesiones nodulosas o tubérculos (Ocáridiz 1996)

El foco primario se observa en el lóbulo caudal como nódulos duros de 1 a 2 cm, que al corte vierten un líquido serofibrinoso. Los linfonódulos bronquiales aumentan de tamaño y hay áreas multifocales de necrosis. La infección se difunde en el pulmón por vía bronquial, produciendo bronquitis y bronquiolitis. Con frecuencia se presenta pleuritis, la cual al inicio es de tipo serofibrinoso o fibrinohemorrágico. La superficie plural muestra un engrosamiento uniforme de tipo nodular, que puede ser unilateral o bilateral (Trigo 2002)

En bovinos hay enteritis crónica, a menudo con diarrea intensa por lo general la diarrea es menos grave o no existe. El periodo de incubación puede ser de un año o más. Los becerros son susceptibles, pero no muestran signos hasta llegar a adultos. La enfermedad es por lo común progresiva, conduciendo a emaciación y muerte. Esta última se debe en gran parte a la mal absorción de aminoácidos y a la pérdida intestinal de proteínas (enteropatía por pérdida de proteínas). En general, están afectados bazo, hígado, riñones, íleon y colon y en los casos avanzados la enfermedad puede extenderse al recto. La mucosa se vuelve corrugada y gruesa debido a la presencia de células epiteloides y gigantes, invadidas de manera masiva por el microorganismo. Éstos se excretan en gran cantidad en las heces (Carter and Chengappa 1994)

Se puede encontrar metritis granulomatosa en vacas, causada por *M. bovis* y *M. avium*. Los granulomas están predominantemente en el endometrio. La TB por *M. avium* se puede encontrar en vacas que comen pollinaza (estiércol de pollo y gallina), o praderas abonadas con gallinaza. En estos casos suelen observarse menos células gigantes, y las lesiones son más crónicas; es posible que se presenten abortos repetidos en la misma vaca.

En vacas con malformaciones del cuello uterino es común encontrar endometritis inespecíficas recurrentes (Trigo 2002)

Afecta a animales domésticos y silvestres, abarcando a diferentes áreas neuroanatómicas como meninges, cuerpo mamilar, tálamo, corona radiada, núcleo caudado, fascículos mamilotalámicos, núcleo rojo. Vale la pena citar que los animales, la tuberculosis causa meningoencefalitis crónica activa, dependiendo del periodo de incubación; en el ser humano, la lesión varía o es meningitis crónica, o provoca una encefalitis crónica no incluyendo ambas lesiones (Trigo 2002)

Diagnostico

La sensibilidad de las pruebas de diagnóstico puede ser incrementada usando pruebas sanguíneas además de la prueba convencional intradérmica. Las pruebas sanguíneas basadas en la detección de la liberación del interferón gama (IFN- γ) *in Vitro* en respuesta al antígeno mycobacterial se ha sugerido como un método mejorado para la detección de tuberculosis en humanos y bovinos. Los análisis de IFN- γ en sangre-entera del ganado han mostrado ser un método robusto y efectivo para medir las respuestas del sistema inmune mediadas-células hacia los antígenos del *M. bovis*. La especificidad de las pruebas puede ser mejorada usando proteínas selectas secretadas por la mycobacteria que tienen una distribución genética restringida o niveles de expresión marcadamente diferentes entre la BCG y ciertos tipos virulentos del complejo tuberculosis. ESAT-6, un antígeno con bajo peso molecular secretado que recientemente fue identificado, tiene una distribución restringida en las especies, ha sido encontrado en *M. tuberculosis* y *M. bovis* pero no en BCG.

Este antígeno es el primer y predominantemente blanco de las células-T durante la enfermedad de tuberculosis en animales experimentales y en la infección con *M. bovis* del ganado. MPB64 es restringido para el complejo tuberculosis y puede ser encontrado en *M. tuberculosis* y *M. bovis* y en algunos pero no todos los tipos de BCG. Esta proteína produce reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado en cerdos de guinea sensibilizados y respuestas de proliferación de

linfocitos en pacientes con tuberculosis humana. MPB70, originalmente identificada como el único producto de *M. bovis*, también se encuentra en el BCG pero expresado en bajos niveles. MPB59 es altamente conservada entre las especies mycobacteriales y es un producto dominante en filtraciones de cultivos mycobacteriales. MPB59 induce reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado en cerdos de guinea sensibilizados. La tuberculosis es un problema mundial tanto en animales como en humanos. El desarrollo de pruebas para diferenciar entre la infección con *M. tuberculosis* y *M. bovis* y animales vacunados con el *M. bovis* BCG pueden ayudar grandemente en el diagnóstico temprano de la enfermedad e incrementar el uso de la vacunación en gran escala.

Formas recombinantes de cuatro principales proteínas secretadas de *M. bovis*-MPB59, MPB64, MPB70, y ESAT-6 fueron probadas en un análisis de IFN- γ en sangre entera para diferenciar entre ganado vacunado con el BCG y aquellos infectados experimentalmente con *M. bovis*. La vacunación con el BCG indujo protección mínima. En la siguiente vacunación con el BCG, los animales produjeron respuestas moderadas de IFN- α derivado proteico purificado (PPD) pero respuestas muy débiles a los antígenos recombinantes. El ganado de los grupos vacunados y no vacunados que eran positivos en el cultivo de *M. bovis*, posteriormente los cambios producidos en las respuestas del IFN- γ al PPD_b (derivado proteico purificado bovino) y ESAT-6 fueron significativamente elevadas en comparación con las observadas en los animales negativos en el cultivo de *M. bovis*. Los resultados de este estudio indican que de los cuatro antígenos probados en el análisis del IFN- γ , sólo ESAT-6 puede ser el indicado para diferenciar a los animales vacunados de aquellos infectados con el *M. bovis* (Buddle, Parlane *et al.* 1999).

Las pruebas más ampliamente usadas para la detección de TB en humanos y ganado incluyen la medición de la hipersensibilidad de tipo retardado (ejemplo, la prueba de la piel) al derivado proteico purificado (PPD) y el análisis *in Vitro* de las concentraciones del IFN- γ producidas en respuesta a la estimulación del PPD (Waters, Palmer *et al.* 2006c) (Waters, Palmer *et al.* 2006b). La prueba

intradérmica sigue siendo la herramienta primaria en muchos países mientras que los análisis del interferón gama es generalmente usada como una prueba auxiliar (Lyashchenko, Greenwald *et al.* 2006).

La principal limitación de las pruebas basadas-PPD es la reacción cruzada debido a las respuestas inducidas por exposición a bacterias relacionadas, principalmente otras mycobacterias no tuberculosas del medioambiente (Waters, Palmer *et al.* 2006c).

Así como en los humanos, la infección del ganado con *M. Kansasii* es sumamente rara y a menudo asociado con lesiones en el tracto respiratorio y nódulos linfáticos, en el diagnóstico postmortem (Waters, Palmer *et al.* 2006c).

Sin embargo, estudios recientes, indican que los anticuerpos séricos para otras infecciones mycobacteriales del ganado (ejemplo, *M. avium* subsp. paratuberculosis) son detectables relativamente en un tiempo corto a la infección experimental o natural (Waters, Palmer *et al.* 2006b).

En humanos, el diagnóstico de tuberculosis (TB) es basado en la evaluación de síntomas clínicos y métodos de laboratorio, tales como rayos X en el pecho, microscopía, cultivo o pruebas de PCR (Lyashchenko, Greenwald *et al.* 2006)

La identificación del mycobacterium es basado en los métodos tradicionales con el Ziehl-Neelsen acido-resistente de mancha y sobre la pigmentación, tasa de crecimiento, grosor y morfología de las colonias microscópicas de los cultivos de los organismos aislados. Los métodos bioquímicos tales como la niacina, catalasa, reducción del nitrato, y ureasa son usados para la identificación de diferentes especies. El método de mancha Ziehl-neelsen es muy rápido pero de baja especificidad y no puede ser usado para hacer distinción entre varios miembros de la familia Mycobacteriaceae, mientras que los otros procedimientos requieren usualmente de 4 a 8 semanas para obtener un buen crecimiento. El diagnóstico postmortem de la tuberculosis es mediante la examinación histopatológica de lesiones en los órganos. La introducción de PCR e hibridación del ácido nucleico han reducido el tiempo de identificación.

El diagnóstico rápido por PCR con un número de diferentes blancos, incluyendo el IS6110 que ha sido detectado sólo en especies que pertenecen al complejo mycobacterial (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, y *M. microti*) los cuales presentan esta secuencia en múltiples copias. En la variante clásica de *M. tuberculosis* en humanos, el elemento IS6110 esta usualmente presente de 8 a 20 copias. En especies de *M. bovis* el elemento IS6110 esta presente de 2 a 6 copias. Únicamente *M. bovis* BCG tiene una sola copia del elemento IS6110 (Vitale, Capra *et al.* 1998). MPB70 y MPB80 (MPB70/80) y MPB83 son antígenos estrechamente relacionados y ampliamente expresados en *M. bovis*. MPB70/80 son antígenos solubles secretados, mientras MPB83 es una lipoproteína de exportación asociada con la superficie bacterial.

MPB70 es el antígeno blanco de las respuestas inmunes celular y humoral durante la infección con el bacilo tuberculoso en el ganado y humanos y ha sido utilizado en pruebas humorales para el diagnóstico de la tuberculosis bovina. En ganado infectado experimentalmente, las respuestas a la prueba intradérmica con el derivado proteico purificado (PPD) aparecen en un periodo muy corto, así como los progresos de la enfermedad, estas declinan cuando aparecen respuestas de anticuerpos para MPB70.

MPB 70 tiene potencial para ser utilizado en el diagnóstico de tuberculosis en humanos por medio de una prueba simple de piel o por estimulación *in Vitro* de los linfocitos (Wiker, Lyashchenko *et al.* 1998).

Mycobacterium tuberculosis y *M. bovis* son los agentes causales de la tuberculosis humana y bovina respectivamente, se ha reportado que expresan un número de glycoproteínas de superficie y de exportación (Michell, Whelan *et al.* 2003).

M. bovis expresa altos niveles de MPB70 y MPB83, estas proteínas son fuertemente reconocidas por el sistema inmune durante la infección de *M. bovis* en ganado y tejones

Aunque las proteínas son expresadas en bajos niveles en *M. tuberculosis* durante su crecimiento *in Vitro*, éstas son altamente inmunogénicas durante la infección con bacterias vivas en ratones y hombres (Michell, Whelan *et al.* 2003).

Los métodos actuales para el control de la tuberculosis bovina requieren de la identificación y retiro de los animales infectados en el rebaño. El diagnóstico es usualmente basado en la aplicación de la tuberculina en pliegue caudal y en la medición del incremento del grosor del pliegue 72 horas después de la aplicación intradérmica del extracto mycobacterial llamado derivado proteico purificado. El incremento en el grosor de la piel de unos pocos milímetros a 20 mm o más se registra con regularidad en ganado positivo a la prueba.

Es conocido que la inmunización con *M. bovis* BCG induce reacción cruzada en la inoculación intradérmica del PPD, este factor ha limitado el potencial de estrategias de vacunación.

Debido a la sensibilización del medioambiente, se ha estimado que una prueba intradérmica basada solamente sobre un PPD preparado de *M. bovis* (PPDb) puede dar resultados falsos positivos en un 12% del ganado en el Reino Unido e Irlanda. En este caso la prueba conocida como la doble comparativa (CCT), la cual compara la respuesta de la piel a la inyección de PPDb y PPDa, esta última es un preparado del *M. avium*, que es usado cuando hay este problema.

En la CCT, para un animal clasificado como positivo, las respuestas al PPDb es mayor que el paralelo.

Sin embargo los resultados de la SICTT constituyen una buena indicación de la exposición mycobacterial, incluso esta prueba no siempre diferencia entre el ganado con tuberculosis y los expuestos a organismos no patógenos (Pollock, McNair *et al.* 2003).

Los métodos existentes para el diagnóstico de tuberculosis en ganado vivo son inadecuados. El análisis estándar es la prueba de la tuberculina intradérmica

que mide las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado hacia el PPD_b. Sin embargo, esta prueba tiene baja exactitud de diagnóstico, y afecta al estado inmune de animales sujetos a repetir la prueba. Además, los métodos de inmunodiagnóstico son necesarios para la detección temprana de los animales infectados. Los análisis serológicos pueden representar un acercamiento útil debido a que son generalmente simples, rápidos y baratos.

Más recientemente, varios antígenos proteicos purificados de cultivos filtrados han sido caracterizados serologicamente en bovinos. Algunos de estos antígenos, MPB70, MPB64, MPB83 y P27, exhiben especificidad inmunológica para *M. bovis*. Sin embargo, inmunoanálisis basados sobre un solo antígeno usualmente proporcionan detección de respuestas inmunológicas en sólo una minoría de ganado infectado. Así, el valor serodiagnóstico de análisis tempranos han sido limitados debido a la falta de especificidad y/o sensibilidad (Lyashchenko, Pollock *et al.* 1998).

En el sitio de la inyección la duración 72 horas más tarde. La prueba de la tuberculina en la piel aceptable en la actualidad involucra una inyección intradérmica de PPD del *M. bovis* o *M. avium* y la subsecuente detección de inflamación e Estados Unidos de América, dos tipos de prueba de tuberculina en la piel son usados en el ganado. La primera es la prueba en el pliegue caudal (CFT), donde el PPD es inyectado dentro del pliegue de la piel en la base de la cola. No se registran medidas en la piel, sin embargo, alguna inflamación o induración palpable a las 72 horas después de la inyección es considerada como una reacción positiva y el animal es considerado como "reactor". Aunque los animales que son infectados o expuestos a varias mycobacterias no tuberculosas (por ejemplo, *M. avium* subsp. *avium*, *M. avium* subsp. *paratuberculosis*, *M. kansasii*, etc.) pueden mostrar reacciones positivas en el CFT, una segunda prueba conocida como la doble comparativa (CCT), es usada después de la CFT para diferenciar la verdadera infección de *M. bovis* de la exposición a mycobacterias no tuberculosas.

Para realizar la CCT, dos sitios son rasurados en la parte lateral del cuello. El PPD de *M. bovis* es inyectado en uno de los sitios, y el PPD de *M. avium* es

inyectado en el segundo sitio. El cambio en el grosor de la piel debido a la inflamación o induración es medida en ambos sitios en las próximas 72 horas postinyección (Palmer, Waters *et al.* 2006; Waters, Palmer *et al.* 2004).

El cambio relativo en el grosor de la piel en los dos sitios es usado para diferenciar la verdadera infección de *M. bovis* de una infección de mycobacterias no tuberculosas. Aunque la identificación y retiro del ganado tuberculoso a través de tales pruebas ha sido efectivo para reducir la prevalencia de tuberculosis bovina en muchos países desarrollados, aún existe tal problema.

Estudios han demostrado que la prueba de la tuberculina no puede ser repetida en 60 días después de la prueba inicial debido a que no hay supresión de las respuestas que pueden erróneamente categorizar a los animales infectados como no infectados. Tal supresión esta presente en los 7 días después de la prueba inicial y no retorna a la normalidad en 50 o 60 días. Además, la reaplicación de la prueba en animales que producen resultados marginales o ambiguos generalmente no se aplica en aproximadamente 60 días después de la última prueba. En los estados unidos, los valores de sensibilidad estimados para la CFT y la CCT son del 80.4 a 88.4% y 75%, respectivamente. Estudios anteriores en Australia determinaron la sensibilidad y especificidad de la CFT es de 72% y 98.8%, respectivamente. La especificidad de la prueba de la tuberculina puede ser reducida por exposición a mycobacterias no tuberculosas, incluyendo *M. avium* subsp. *avium* y *M. avium* subsp. *Paratuberculosis*. Para superar algunos de los problemas asociados con la prueba de la tuberculina, un análisis celular de sangre-completa usando un sándwich de enzimas en inmunoanálisis para el interferón gama bovino fue desarrollado previamente y mostró se efectivo en el diagnóstico de la infección de *M. bovis* en ganado. Los inmunoanálisis del interferón gama para el ganado usan dos anticuerpos monoclonales, específicos para el interferón gama bovino, que no son detectados por los interferón alfa o beta bovino. Los anticuerpos también son detectados por el interferón gama de ovinos, caprinos y búfalo pero no de cerdos, venados o de humanos. Estudios previos han demostrado que la sensibilidad y especificidad de los análisis de interferón gama son del 81.8% y 99.1%, respectivamente, con ligeras variaciones

dependiendo del estudio. Los análisis del interferón gama a sido adaptado en muchos países y aprobado para su uso en el diagnóstico de la infección de *M. bovis* en el ganado. Sin embargo, en muchos países, esta es aprobada para su uso en combinación con la prueba de la tuberculina y es comúnmente usada en lugar de la CCT como una prueba confirmatoria después de la CFT. En los estados unidos, la sangre para los análisis de interferón gama puede ser colectada de 3 a 30 días después de la inyección de la CFT

Estudios serológicos anteriores de tuberculosis bovina incluyen análisis que usan preparaciones de antígenos con alta reacción cruzada, tales como el PPD, filtrados de cultivos, o sonicates de *M. bovis*. Muchas de estas pruebas tienen reacción cruzada con mycobacterias no tuberculosas, disminuyendo su especificidad. Investigaciones más recientes se han enfocado en respuestas a proteínas específicas que son aisladas de *M. bovis*, tales como MPB70, MPB64, y MPB83 entre otras. En general, los análisis serológicos para determinar la infección de *M. bovis* son considerados ser de baja sensibilidad debido a la teoría que, en la infección temprana de *M. bovis*, las respuestas mediadas por células son predominantes y que los altos títulos de anticuerpos son observados sólo en la etapa tardía de la enfermedad. Algunos estudios han demostrado que anticuerpos a diferentes componentes del *M. bovis* aparecen en diferentes etapas de la enfermedad y que los elevados títulos de anticuerpos pueden estar correlacionados con el avance de la severidad de la enfermedad. También se han demostrado que la prueba de la tuberculina ayuda a las respuestas de los anticuerpos en ganado infectado con *M. bovis* (Palmer, Waters *et al.* 2006)

El bacilo Calmette-Guérin (BCG), una especie atenuada del *M. bovis*, es representante de la única vacuna disponible para la prevención de BTB. Resultados alentadores con el BCG de experimentos en Nueva Zelanda, mostraron un significativo nivel de protección en ganado vacunado con el BCG contra la infección experimental de *M. bovis*. Sin embargo, la vacunación con BCG compromete la especificidad del PPD. Así, la vacunación del ganado con el BCG constituye un apropiado modelo para el desarrollo de estrategias para

el diagnóstico diferencial asociado con vacunas basadas en especies atenuadas de *M. bovis*.

Teóricamente, los reactivos que pudieran distinguir al ganado vacunado del infectado pueden ser desarrollados usando antígenos específicos y definidos que están presentes en el *M. bovis* virulento pero ausentes en la especie de la vacuna. Análisis genéticos del BCG han revelados que los genes que codifican los antígenos ESAT-6, CFP-10 y MPB64 del *M. bovis* han sido suprimidos de la especie BCG Pasteur. Análisis fenotípicos del *M. bovis* y BCG Pasteur han demostrado que los antígenos MPB70 y MPB 83 son altamente expresados en *M. bovis* pero expresados en bajos niveles en el BCG Pasteur. Usando esta información se ha demostrado que cócteles proteicos compuestos de ESAT-6, MPB70 y MPB59 o de ESAT-60, MPB64 y MPB83 pueden ser usados para distinguir entre animales vacunados-BCG y animales infectados- *M. bovis*. Un acercamiento alternativo para usar proteínas recombinantes es la aplicación de péptido sintéticos derivados de los antígenos descritos anteriormente. Los péptido sintéticos tienen la ventaja de bajo costo de producción y de más fácil estandarización y control de calidad y su transporte no sería un peligro de infección pues son sintetizados químicamente.

Aunque MPB70 y MPB83 han mostrado ser candidatos para vacunación con subunidades basadas en el DNA. ESAT-6 es el antígeno mejor estudiado encontrado en filtraciones de cultivos de corto tiempo de la mycobacteria patogénica del complejo *M. tuberculosis*. Este ha mostrado ser capaz de diferenciar animales (cerdos de guinea y humanos) vacunados-BCG de los infectados y también ganado infectado con *M. bovis* y ganado sensibilizado con mycobacterias de medioambiente. CFP-10 ha sido también identificado en la fracción de baja masa molecular de cultivos filtrados. Los genes que codifican CFP-10 y ESAT-6 son adyacentes del genoma y son transcritos juntos. Ambos codifican pequeñas proteínas de exportación y comparten algún grado de homología a nivel de DNA. Ambos son por consiguiente miembros de la llamada familia ESAT-6 de pequeñas proteínas mycobacteriales. Como ESAT-6, CFP10 es reconocido por cerdos de guinea infectados con *M. tuberculosis* y

humanos pero no por individuos vacunados con el BCG. En adición, este también es reconocido por los linfocitos de ganado con tuberculosis bovina. En humanos la combinación de CFP-10 recombinante y ESAT-6 demostraron alta sensibilidad en la detección de pacientes con TB, y con alta especificidad en comparación con el PPD (Vordermeier, Whelan *et al.* 2001).

Los análisis *in Vitro* detectan interferón gama (IFN- γ) producido por células mononucleares de la sangre periférica expuesto a ningún antígeno, el PPD de *M. avium*, PPD de *M. bovis*, o a un mitógeno [PWM]). Recientemente, antígenos recombinantes específicos del bacilo tuberculoso virulento (ejemplo, el blanco antigénico de secreción temprana-6), proteína filtrada de cultivos-10 [CFP-10], MPB-59, MPB-64, y MPB-70), han sido evaluadas para su uso en pruebas para la diferenciación entre ganado expuesto-*M. bovis*, vacunado-*M. bovis* BCG y ganado tuberculoso. Estos antígenos han demostrado ser de utilidad para su uso *in vivo* (prueba intradérmica) e *in Vitro* (prueba del IFN- γ) (Waters, Palmer *et al.* 2006a).

El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de un análisis *in Vitro* (análisis Cervigam) para detectar el interferón gama (IFN- γ) producido por los leucocitos en respuesta a antígenos mycobacteriales de renos infectados con *M. bovis* (Waters, Palmer *et al.* 2006a).

Para el ganado, la prueba del pliegue caudal es la prueba primaria aprobada para el diagnóstico de tuberculosis en los Estados Unidos. El ganado clasificado como reactor o sospechoso con esta prueba es a menudo sometido a otra prueba utilizando la prueba cervical comparativa, en la cual el PPD_b es inyectado en un sitio y el PPD_a en un sitio separado.

Otro problema de la prueba intradérmica reside en que no detecta animales sin hipersensibilidad tardía hacia *M. bovis* denominados anérgicos, debido a que en estos casos la inmunidad celular se encuentra suprimida o en proceso de desarrollo. En general un animal infectado con *M. bovis*, tiene en la sangre linfocitos que reconocen antígenos presentes en el PPD, como

resultado inducen la secreción de IFN- γ que puede ser detectado por análisis inmunoenzimáticos empleando anticuerpos monoclonales (Díaz, Banda *et al.* 2003)

La prueba intradérmica tiene una baja sensibilidad (del 65.6 a 70%). Aunque algunos reportes sugieren que la prueba intradérmica tiene una alta especificidad (98.8%), resultados falsos positivos debido a la exposición a mycobacterias atípicas, corynebacteria, Fasciola hepática y/o especies de nocardia son un problema en algunos países (Sreevatsan, Bookout *et al.* 2000).

El *M. bovis* y el *M. tuberculosis* son la causa primaria de tuberculosis en bovinos y humanos, respectivamente. En 1890, Robert Koch demostró que la instilación intradérmica del bacilo tuberculoso vivo o muerto o sus extractos pueden producir una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado en cerdos de guinea que fueron experimentalmente infectados con el bacilo tuberculoso. Koch reconoció el valor diagnóstico de tal respuesta a la que le llamo la "prueba de tuberculina en piel" (Palmer, Waters *et al.* 2006). Esta prueba es la prueba primaria para el diagnóstico de la tuberculosis en ganado y humanos hasta la fecha (Palmer, Waters *et al.* 2006; Waters, Palmer *et al.* 2003).

Aunque, Koch inicialmente uso un concentrado líquido de cultivos de *M. tuberculosis* destruidos por calor, llamado ahora "tuberculina vieja", un derivado proteico purificado (PPD) de *M. bovis* o *M. avium* que es usado en la prueba de la tuberculina intradérmica en el ganado. Los PPDs son preparaciones de antígenos crudos derivados de cultivos de mycobacterias destruidos por calor.

El derivado proteico purificado contiene una mezcla de proteínas, polipéptidos, ácidos nucleicos, y cantidades de polisacáridos (Palmer, Waters *et al.* 2006).

Tratamiento

Presentamos el caso de una mujer con SIDA y TBC diseminada por *M. bovis*. La micobacteria aislada resultó ser resistente a la rifampicina y a la pirazinamida. Se realizó tratamiento con isoniazida, etambutol y ofloxacina con buena respuesta clínica. Este caso resultó ser el primer aislamiento de *M. bovis* en una paciente con SIDA, en el Hospital Muñiz (Valerga, Viola.C *et al.* 2005)

Debido a los progresos realizados en el tratamiento de la tuberculosis humana con fármacos como la isoniazida, las combinaciones de estreptomina y ácido para-aminosalicílico y otros ácidos, el tratamiento de los animales tuberculosos ha sido reevaluado y se ha puesto en duda la eficacia de la medicación por vía oral a largo plazo con isoniazida, tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la enfermedad. Actualmente no es un método muy apreciado en países preocupados por la erradicación de la enfermedad. (Carter and Chengappa 1994; Radostits, Gay *et al.* 2002)

La susceptibilidad *in Vitro* del *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium fortuitum*, y *Mycobacterium chelonae* (*M. chelonae*) a en combinación con ácido clavulánico (CA) fue estudiada con el método de dilución agar. El *M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum* son inhibidas en una concentración de 32ug/ml de ticarcilina. La ticarcilina es una penicilina semisintética del grupo de la carboxipenicilina con un amplio espectro antibacterial. Su actividad contra bacterias gram-positivas y gram-negativas es bactericida, inhibiendo la síntesis de su pared celular por impedimento la formación de uniones de alanina-glicina de polímeros del peptidoglicano.

La ticarcilina es inactivada por las penicilinasas pero es estable contra las cefalosporinasas. Ha demostrado sinergia con los aminoglucósidos contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, y la asociación con el ácido clavulánico también ha demostrado ser ampliamente útil. Esto ha sido demostrado en muchos estudios *in Vitro* e *in vivo* con diferentes tipos de

microorganismos. Hasta ahora, su actividad contra mycobacterias no ha sido estudiada (Casal, Rodríguez *et al.* 1987)

Prevención y Control

En algunas explotaciones donde se lleva a cabo un control de la tuberculosis bovina con la prueba intradérmica, la mayoría de los animales reactivos se eliminan, pero algunos animales no reactivos que se encuentran en la fase terminal de la enfermedad con lesiones abiertas, permanecen en el hato y constituyen un foco potencial de infección para la población susceptible (Díaz, Banda *et al.* 2003)

El control de un rebaño se basa en la eliminación de los animales infectados, la prevención del contagio y la toma de medidas para evitar una reintroducción de la enfermedad. (Radostits, Gay *et al.* 2002)

La tuberculosis bovina se controla mediante la identificación y eliminación de los animales infectados. En algunos países, este procedimiento ha dado como resultado la erradicación casi total de la infección. Con el fin de impedir que aparezca de nuevo la enfermedad es necesaria una vigilancia continuada. (Bibersrein and Chung 1994)

La erradicación de la tuberculosis bovina ha sido prácticamente conseguida en muchos países. Los métodos utilizados han dependido de varios factores, pero finalmente el único que lo ha permitido de manera efectiva ha sido la política de pruebas diagnósticas y sacrificio. (Radostits, Gay *et al.* 2002)

La vacunación del ganado para prevenir la tuberculosis bovina tiene una aplicación particular en países en los cuales no se permite la aplicación tradicional de la "prueba y sacrificio" para el control. El bacilo de la vacuna BCG, una especie atenuada del *M. bovis*, ha sido ampliamente usada para el control de la tuberculosis humana de hecho está en controversia su eficacia protectora.

Sin embargo, la principal restricción en el uso de vacunas mycobacteriales atenuadas tales como la BCG es que la vacunación de humanos o ganado interfiere con la detección de tuberculosis por medio de la prueba de la tuberculina intradérmica. El desarrollo de pruebas que puedan distinguir entre la infección con *M. bovis* y la vacunación con BCG puede grandemente ayudar en el diagnóstico temprano de la infección elevando a gran escala el uso de vacunas para la prevención de la tuberculosis. La eficiencia del bacilo Calmette-Guérin, la única vacuna disponible para TB en humanos, tiene un rango de 0 a 85% (Langermans, Andersen *et al.* 2001)

La infección del *M. bovis* es uno de los principales problemas de salud cuando este microorganismo es transmitido al humano por leche no pausterizada de vacas infectadas. La introducción de la pausterización de la leche y productos lácteos ayudo a eliminar este problema.

La combinación tiempo-temperatura necesaria para la destrucción del *M. tuberculosis* es el primer factor en el establecimiento de los estándares de pausterización, este microorganismo es considerado el más resistente al calor de los patógenos probablemente presentes en la leche. Los estándares más comúnmente usados son el método de largo tiempo a baja temperatura (63.5°C por 30 minutos), y a altas temperaturas en un tiempo corto (71.7°C por 15 segundos). Esto proporciona un margen de seguridad sobre el tiempo requerido para la destrucción del *M. bovis* por estos métodos, los márgenes son 28.5 minutos por el método de largo tiempo a bajas temperaturas, y 14 segundos con el método de corto tiempo a altas temperaturas (Lake, Hudson *et al.* 2002).

El bacilo Calmette-Guérin, la vacuna contra la tuberculosis humana, también ha sido provada en ganado. Sin embargo, la protección impartida por el BCG en el ganado durante los últimos años es variable a la observada en los humanos, va de uno a cerca del 70 % de protección, Otros estudios han reportado una eficacia alta de un 75% en ganado vacunado con el BCG contra la infección experimental con *M. bovis* (Lyashchenko, Whelan *et al.* 2004)

Para prevenir la tuberculosis se desinfectan comederos bebederos con dos desinfectantes preferidos para erradicar la tuberculosis son un compuesto cresílico u ortofenilfenato sódico y poner en cuarentena los animales que se comprar para repoblación del predio antes de ingresarlos con la población que se tiene el predio

Importancia Económica de la Tuberculosis Bovina en México

La tendencia mundial en la apertura de mercados y formación de bloques económicos regiones, nos impone mayores exigencias y si aspiramos a formar económicos de esta nueva apertura económica, México tendrá que cumplir con las reglas del juego, que en materia sanitaria son claras e inflexibles para países como Estados Unidos y Canadá; que ostentan una muy baja prevalencia de enfermedades tales como la tuberculosis y con los cuales comerciamos animales y sus subproductos.

La ganadería es un renglón de suma importancia para México, ya que su producción representa una fuente de proteína para la nutrición del país que crece en forma acelerada y además provee de empleo a un sector importante de la planta productiva del país.

Una de las enfermedades más problemáticas que enfrenta la ganadería nacional es la tuberculosis bovina, ya que, además de representar un riesgo para la salud animal, se traduce en grandes pérdidas económicas directas e indirectas y determina uno de los principales obstáculos para la movilización y comercialización nacional e internacional de nuestro ganado.

Las pérdidas económicas directas por causa de la presencia de tuberculosis en hatos bovinos consiste en:

- Pobre desarrollo de los animales
- Retención de canales en rastros
- Decomiso parcial o total de canales
- Disminución en la producción láctea (calculada en 17%)

- Menor producción de terneras (estimada un 15%)
- Animales desechados prematuramente

Las pérdidas directas deben añadirse aquellas relacionadas con el costo de control de la enfermedad, que frecuentemente implica de sacrificar a los animales reactivos.

A las pérdidas indirectas aunque no se cuantifiquen, se estima que son considerables y se originan por:

- Costos sanitarios por el manejo adicional
- Pérdida de mercados potenciales
- Problemas socioeconómicos por incremento de los costos de producción
Y por tanto de mercado (aumento de precios al consumidor)

En Estados Unidos la pérdida por tuberculosis en la producción de leche, se calcula en 10%. En Argentina, en 1989; en 18%, como consecuencia del retraso de la 1ª lactancia y por la disminución en la duración de cada lactancia entre un 5 y 20%, con respecto a los animales sanos.

En México existe un déficit de producción de casi 12 millones de litros de leche diarios, por lo que tienen que importarse grandes volúmenes de leche en polvo para cubrir esta necesidad básica, lo que ocasiona anualmente erogaciones millonarias. La tuberculosis es responsable en gran parte de este fenómeno. La comercialización de carne también se ve disminuida, ya que, ocurren pérdidas directas en todo tipo de ganado, por los decomisos de órganos y canales afectadas.

Una relación simplificada del costo-beneficio del programa de erradicación de los Estados Unidos, (elaborado por Steele y Ranney), mostró que entre los años 1917 y 1992. El costo total del programa fue de 760 millones de dólares. Si este programa no se hubiera llevado a cabo, se continuarían decomisando cada año por tuberculosis cerca de 100 mil bovinos. Gracias al programa de erradicación, los decomisos fueron disminuyendo hasta sólo 68 animales en 1996, cifra que ha variado poco desde entonces. El ahorro anual por una

menor cantidad de decomisos, fue de alrededor de 200 millones de dólares, es decir que en cuatro años se logró amortizar el costo de ese programa que duró 76 años.

El programa para la erradicación de la tuberculosis bovina en Australia, se mantuvo durante dos décadas (de 1970 a 1992) y costó 647 millones de dólares, pero el valor de las exportaciones de ganado a los Estados Unidos entre 1989 y 1992 significó una derrama de 3, 168.4 millones de dólares. Se considera que en México se han invertido aproximadamente 15 millones de dólares entre 1991 y 1993 y sólo por concepto de exportación de ganado, en el ciclo 1992-1993 se generaron 578 millones de dólares.

Salud pública.

La presencia de esta enfermedad en los hatos lecheros representa un riesgo considerable en la salud pública a través del consumo de productos lácteos no pasteurizados, así como también por el contacto directo del personal que labora en el campo, rastros y frigoríficos con animales infectados.

Panorama Nacional

Las exportaciones de becerros y vaquillas se han mantenido estables en los últimos años (en 1999-2000 se exportaron 1'143,257 cabezas equivalente a 548 millones de dólares; en 2000-2001 el volumen exportado fue de 1'278,462 cabezas; 613 millones de dólares; para 2001-2002, 828,193 cabezas y 414 millones de dólares y lo considerado para el ciclo 2002-2003 en cabezas exportadas fue de 969,191 cabezas, generando una captación de divisas por 533 millones de dólares).

El total de las exportaciones de ganado bovino mexicano se destina al mercado estadounidense, 97% de los cuales corresponde a becerros en pie cuyo peso no supera los 200Kg.

México presenta un saldo positivo en su balanza comercial de ganado en pie, debido a que la producción para exportación es una actividad rentable y competitiva, sin embargo, peligra si no se resuelve la problemática que enfrenta.

Entre los principales obstáculos destacan:

- Desorganización de los ganaderos
- Problemas financieros
- Problemas sanitarios

De estos problemas, el sanitario tiene que atacarse de manera inmediata (corto plazo) ante la inminente restricción norteamericana a la importación del ganado bovino proveniente de México, el cual según hallazgos en rastros de los Estados Unidos. En el ciclo 1991-1992 el 65% del total de los casos detectados de tuberculosis en ganado mexicano en los Estados Unidos correspondía a ganado Holstein, y debido a esto en 1993 se restringió su exportación. El total de los animales detectados con tuberculosis durante los dos últimos ciclos de exportación son del 0.34% del total de cabezas exportadas en el 2001-2002 y del 0.21% en el ciclo 2002-2003.

Campañas Nacionales

La erradicación de la tuberculosis en el ganado bovino dará lugar a la reducción de pérdidas en la producción, disminuyendo el riesgo de transmisión humana, así como las ventajas que representa al estar libre de esta enfermedad para ganado de exportación.

La SAGARPA ha realizado esfuerzos para dar solución a este problema con el fortalecimiento de las campañas zoonosanitarias de control y eventual erradicación, tanto de la tuberculosis bovina como de la brucelosis. Las campañas contemplan en sus distintas fases muestrear el 100% de ganado en el territorio nacional en un periodo mínimo en cinco años, instrumentar comités de campaña en cada entidad; consolidar el sistema de vigilancia, inspección y

diagnostico implementado y reforzando laboratorios de diagnostico especializado, estaciones cuarentenarias y casetas de inspección y verificación.

Algunos de los elementos que sustentan la campaña en México son: la Ley de Sanidad Animal, que entre otras cosas obliga a tener un médico veterinario capacitado en todo matadero o rastro de la república para la inspección del os animales destinados a sacrificio. La emisión de la NOM-032-ZOO-1995 que entro en vigor el 8 de marzo de 1996, se encuentran los lineamientos para la campaña contra la tuberculosis a nivel nacional, por ejemplo, establece que todo animal que vaya a moverse tiene que ser inspeccionado previamente, lo que permitirá rastrear los casos de la enfermedad hasta su origen.

A raíz de reuniones entre autoridades y productores para abordar el problema de la tuberculosis, varios estados han declarado de interés público las campañas para atacar las referidas enfermedades, lo cual ha reforzado la necesidad del carácter obligatorio y permanente de las campañas.

Asimismo, entre el Gobierno Federal, los gobiernos estatales (principalmente fronterizos) y los ganaderos, se ha discutido la puesta en marcha de un fondo de indemnización para incentivar el sacrificio de los animales enfermos y la reposición con animales sanos. Este fondo y esquema de indemnizaciones se ha implementado con éxito en otros países y tendría por efecto eliminar gradualmente al ganado enfermo y acrecentar día con día el número de animales y hatos sanos, clasificados como libres de enfermedad. Lo anterior dio la pauta, para crear un programa piloto de aportación de una cantidad significativa entre el gobierno federal, el gobierno del estado de Sonora y productores lecheros que tienen hatos con una prevalencia de tuberculosis mayor al 5%.

Justificación económica para la campaña contra la tuberculosis bovina

Además de las pérdidas de carne y leche, la tuberculosis bovina es una enfermedad de relevante importancia en salud pública y principal factor limitante en la exportación de ganado en pie.

Las pérdidas en la producción de carne se deben a la disminución del desarrollo de los animales y a los efectos que causa la enfermedad sobre la producción. Se tiene pérdidas directas por el concepto de decomiso de viseras y canales. En lo referente a la producción de leche la tuberculosis la disminuye 10 por ciento.

A las pérdidas directas deben añadirse las relacionadas con el costo de control de la enfermedad, que frecuentemente implica la necesidad de sacrificar a los animales reactivos.

Situación actual de tuberculosis en México



ERRADICACION	CONTROL	
COAHUILA	AGUASCALIENTES B	TABASCO
CHIHUAHUA	BAJA CALIFORNIA B	TLAXCALA
NUEVO LEON	BAJA CALIFORNIA SUR	VERACRUZ B
QUINTANA ROO	CAMPECHE B	ZACATECAS B
SONORA	CHIAPAS B	
TAMAULIPAS	DISTRITO FEDERAL	
YUCATAN	DURANGO B	
AGUASCALIENTES A	GUANAJUATO	
BAJA CALIFORNIA A	GUERRERO	
CAMPECHE A	HIDALGO	
COLIMA	JALISCO B	
CHIAPAS A	MÉXICO	
DURANGO A	MICHOACAN	
JALISCO A1 A2	MORELOS	
NAYARIT	NAYARIT B	
PUEBLA A1 A2	OAXACA	
SINALOA	PUEBLA B	
VERACRUZ A	QUERETARO	
ZACATECAS A	SAN LUIS POTOSÍ	

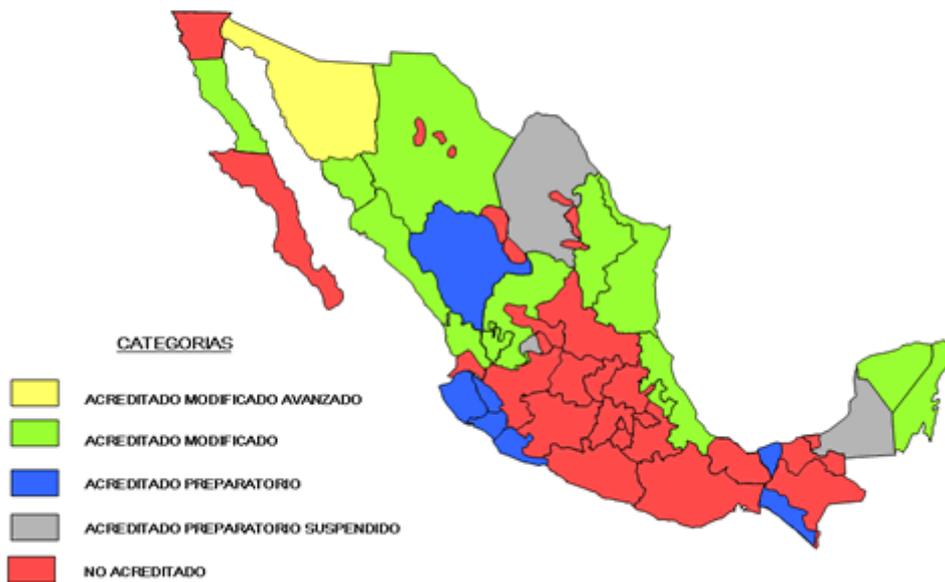
CLASIFICACION DE LOS ESTADOS/REGIONES MEXICANOS POR EL DEPARTAMENTO DE AGRICULTURA DE LOS ESTADOS UNIDOS (USDA) EN RELACION A TUBERCULOSIS BOVINA

Estados o Regiones de origen	Clasificación de USDA	Requisitos de movilización para exportación a los EUA de Bovinos Castrados
Norte de Sonora	Acreditado Modificado Avanzado	No requiere pruebas de tuberculina
Sur de Sonora	Acreditado Modificado	Requiere prueba de tuberculina al lote a movilizar
Baja California (A)		
Chihuahua (A)		
Jalisco (A1)-Zacatecas (A)		
Nayarit (A)		
Nuevo León (A)		
Colima	Acreditado Preparatorio	Requiere prueba de tuberculina al hato de origen y al lote a movilizar.
Chiapas (A)	Acreditado Preparatorio Suspendido	Movilización para exportación solo a sacrificio inmediato
Durango (A)		
Jalisco (A2)	No Acreditado	Movilización para exportación solo a sacrificio inmediato
Aguas calientes (A)		
Coahuila (A)		
Aguascalientes (B)		
Baja California (B)		
Baja California Sur		
Campeche (B)		
Chiapas (B)		
Chihuahua (B1, B2,B3)		
Coahuila (B1 y B2)		
Coahuila (La Laguna)		
Distrito Federal		
Durango (La Laguna)		
Guanajuato		
Guerrero		
Hidalgo		

23 DE MAYO DE 2007

Tuberculosis bovina

Clasificación de los Estados o Regiones por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos



23 DE MAYO DE 2007

www.senasica.sagarpa.gob.mx

Revisión de literatura

La infección por *M. bovis*, organismo causal de la tuberculosis bovina, es un importante problema de salud en el ganado y otras especies animales. La enfermedad representa la principal barrera para el comercio de los animales, causando significantes pérdidas en la economía ganadera del mundo. Además, la tuberculosis bovina tiene serias implicaciones zoonóticas (Liebana, Girvin et al. 1999).

La tuberculosis bovina es una enfermedad granulomatosa crónica, causada por *Mycobacterium (M.) bovis* (Buddle, Parlane et al. 1999) , (Estrada-Chávez, Pereira-Suárez et al. 2001), (Liebana, Girvin et al. 1999), (Caimi, Romano et al. 2001), (Zumárraga, Martin et al. 1999), del (*Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. pinnipedii, y M. microti) (Buddle, Parlane et al. 1999), (Waters, Palmer et al. 2006b), (Waters, Palmer et al. 2006c), (Amadio, Romano et al. 2005), (Aranaz, De Juan et al. 2004) , (Cornejo, Sahagún-Ruiz et al. 1998), que esta estrechamente relacionada con el M. tuberculosis dentro del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. pinnipedii, y M. microti) (Buddle, Parlane et al. 1999), (Waters, Palmer et al. 2006b), (Waters, Palmer et al. 2006c)

La tuberculosis puede se causada por el *Mycobacterium bovis* o *M. tuberculosis*, es una enfermedad significativa en veterinaria que puede propagarse ocasionalmente de animales a humanos o viceversa. *M. tuberculosis* es considerado un patógeno para los humanos, pero a menudo ha sido reportado en un gran número de animales domésticos o especies de la fauna silvestre, muy frecuentemente en animales que viven encerrados, en contacto prolongado con humanos: ejemplo animales en cautiverio (Ocepek, Pate et al. 2005)

La forma de *M. bovis* es típicamente bacilar, mide desde 0.2-0.6 a 1.0-10 μm . Es un bacilo relativamente corto cuando se observa en frotis de tejidos y moderadamente largo, delgado y se encuentra formando cadenas en preparaciones a partir de medios de cultivo. (Agropecuaria 2004)

La presencia de *M. bovis* representa una amenaza económica para México y Estados Unidos. Esta enfermedad ha contribuido a las barreras de comercio impidiendo el libre comercio seguro para el ganado y los productos ganaderos llevados a cabo por el tratado de libre comercio norteamericano (Cornejo, Sahagún-Ruiz et al. 1998)

En el ganado adulto, la tuberculosis se presenta en forma común como una enfermedad de tipo respiratorio, por consiguiente, las lesiones son más frecuentemente encontradas en los pulmones y los linfonodos del tracto respiratorio (por ejemplo: linfonodos de la cabeza, cuello y tórax). (Agropecuaria 2004)

En muchos países operan programas de vigilancia para la tuberculosis con el objetivo de mantener el estatus libre-enfermedad o alcanzar la erradicación nacional. Intentos para el control de la infección tienden a menudo depender del sacrificio del ganado positivo a la prueba, pero esto tiene complicaciones debido a los reservorios de *M. bovis* como la fauna silvestre, la vacunación del ganado ha sido considerada en algunas regiones como un medio adicional de control y erradicación de la enfermedad, y el bacilo Calmette-Guérin se ha utilizado en varios experimentos. (Liebana, Girvin et al. 1999)

La TB produce un foco primario en pulmones por inhalación. El bacilo queda circunscrito en esa área y en ganglios linfáticos adyacentes, y posteriormente se desarrollan las lesiones nodulosas o tubérculos (Ocaridiz 1996)

La sensibilidad de las pruebas de diagnóstico puede ser incrementada usando pruebas sanguíneas además de la prueba convencional intradérmica. Las pruebas sanguíneas basadas en la detección de la liberación del interferón gamma (IFN- γ) in Vitro en respuesta al antígeno mycobacterial se ha sugerido como un método mejorado para la detección de tuberculosis en humanos y bovinos. (Buddle, Parlange et al. 1999).

Conclusiones

La tuberculosis es una de las enfermedades más infecciosas para el hombre por lo que médicos tenemos que estar informados para evitar la infección en predios y personas al consumir productos y subproductos de origen animal como son carne, leche, quesos que no son pasteurizados a pesar de la mucha información que hay sobre esta enfermedad por lo que hay que estar informados al día y para evitar que al país se le cierre las puertas a la exportación de ganado por el tratado de libre comercio, así a los países de Estados Unidos de América, Canadá.

Literatura citada

1 Agropecuario CNdS (2004) Manual técnico de tuberculosis.

2 Amadio A, Romano MI, Bigi F, Etchechoury I, Kubica T, Niemann S, Cataldi A, Caimi K (2005) Identification and Characterization of Genomic Variations between *Mycobacterium bovis* and *M. tuberculosis* H37Rv. *J. Clin. Microbiol.* 43, 2481-2484.

3 Aranaz A, De Juan L, et al. (2004) Bovine Tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) in Wildlife in Spain. *J. Clin. Microbiol.* 42, 2602-2608.

4 Ayele WY, Svastova P, Roubal P, Bartos M, Pavlik I (2005) *Mycobacterium avium* Subspecies paratuberculosis Cultured from Locally and Commercially Pasteurized Cow's Milk in the Czech Republic. *App. Environ. Microbiol.* 71, 1210-1214.

5 Benites MR (2006) TB enfermedad con carácter de acreditación de acuerdo a las normas vigentes en el área de salud animal.

6 Bibersrein LE, Chung Z, Yuan. (1994) Tratado de microbiología veterinaria. Acribia.

7 Buddle BM, Parlane NA, Keen DL, Aldwell FE, Pollock JM, Lightbodyl K, Andersen P (1999) Differentiation between *Mycobacterium bovis* BCG-Vaccinated and *M. bovis*-Infected Cattle by Using Recombinant Mycobacterial Antigens. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 6, 1-5.

8 Caimi K, Romano MI, Alito A, Zumarraga M, Bigi F, Cataldi A (2001) Sequence Analysis of the Direct Repeat Region in *Mycobacterium bovis*. *J. Clin. Microbiol.* 39, 1067-1072.

9 Carter GR, Chengappa MM (1994) *Bacteriología y Micología Veterinaria*. Manual Moderno, 361-375.

10 Casal MJ, Rodriguez FC, Luna MD, Benavente MC (1987) In Vitro Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium fortuitum*, and *Mycobacterium chelonae* to Ticarcillin in Combination with Clavulanic Acid. *Antimicrobia Agents and Chemotherapy* 31, 132-133.

11 Clavijo MA, Rolo de M, Alfaro C, Corso M (2004) Todo lo que usted debe saber sobre la tuberculosis bovina. . *Revista Digital CENIAP*

12 Cornejo BJ, Sahagún-Ruiz A, Suárez-Güemes F, Thornton CG, Ficht TA, Adams LG (1998) Comparison of C18-Carboxypropylbetaine and Glass Bead DNA Extraction Methods for Detection of *Mycobacterium bovis* in Bovine Milk Samples and Analysis of Samples by PCR. *Appl. Environ. Microbiol.* 64, 3099-3101

13 Dauendorffer J-N, Guillemin I, Aubry A, Truffot-Pernot C, Sougakoff W, Jarlier V, Cambau E (2003) Identification of Mycobacterial Species by PCR Sequencing of

14 Quinolone Resistance-Determining Regions of DNA Gyrase Genes. *J. Clin. Microbiol.* 41, 1311–1315.

15 Díaz OF, Banda RV, Jaramillo ML, Arriaga DC, Gonzáles SD, Estrada-Chávez C (2003) Identification of *Mycobacterium bovis* infected cattle by immunological and molecular methods. *Vet. Méx* 34, 13-26.

16 Drevets DA, Leenen PJM, Greenfield RA (2004) Invasion of the Central Nervous System by Intracellular Bacteria
Clin. Microboil. Rev. 17, 323-347

17 Estrada-Chavez C, Pereira-Suarez AL, Meraz MA, Arriaga C, Garcia-Carranca A, Sanchez-Rodriguez C, Mancilla R (2001) High-Level Expression of

NRAMP1 in Peripheral Blood Cells and Tuberculous Granulomas from Mycobacterium bovis-Infected Bovines. *Infect. Immun.* 69, 7165-7168.

18 Fattorini L, Creti R, et al. (2002) Recombinant GroES in combination with CpG oligodeoxynucleotides protects mice against Mycobacterium avium infection. *J. Med. Microbiol.* 51 1071-1079.

19 Lake R, Hudson A, Cressey P (2002) Risk Profile: Mycobacterium bovis In Milk.

20 Langermans JAM, Andersen P, et al. (2001) Divergent effect of bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccination on Mycobacterium tuberculosis infection in highly related macaque species: Implications for primate models in tuberculosis vaccine research. *Pnas* 98, 11497-11502.

21 Liebana E, Girvin RM, Welsh M, Neill SD, Pollock JM (1999) Generation of CD81 T-Cell Responses to Mycobacterium bovis and Mycobacterial Antigen in Experimental Bovine Tuberculosis. *Infect. Immun.* 67, 1034-1044.

22 Lyashchenko K, Whelan AO, Greenwald R, Pollock JM, Andersen P, Hewinson RG, Vordermeier HM (2004) Association of Tuberculin-Boosted Antibody Responses with Pathology and Cell-Mediated Immunity in Cattle Vaccinated with Mycobacterium bovis BCG and Infected with M. bovis. *Infect. Immun.* 72, 2462-2467.

23 Lyashchenko KP, Greenwald R, et al. (2006) Tuberculosis in Elephants: Antibody Responses to Defined Antigens of Mycobacterium tuberculosis, Potential for Early Diagnosis, and Monitoring of Treatment. *Clin. Vaccine Immunol.* 13, 722-732.

24 Lyashchenko KP, Pollock JM, Colangeli R, Gennaro ML (1998) Diversity of Antigen Recognition by Serum Antibodies in Experimental Bovine Tuberculosis. *Infect. Immun.* 66, 5344–5349.

- 25 Michell SL, Whelan AO, et al. (2003) The MPB83 Antigen from *Mycobacterium bovis* Contains O-Linked Mannose and (1 - 3)-Mannobiose Moieties. *The Journal of Biological Chemistry* 278 2, 16423-16432.
- 26 Naughton JF, Mealey KL, Wardrop KJ, Oaks JL, Bradway DS (2005) Systemic *Mycobacterium avium* Infection in a Dog Diagnosed by Polymerase Chain Reaction Analysis of Buffy Coat. *Journal of the American Animal Hospital Association* 41, 128-132.
- 27 Ocaridiz GJ (1996) *Epidemiologia en animales domesticos control de enfermedades*. Trillas.
- 28 Ocepek M, Pate M, Zolnir-Dovc M, Poljak M (2005) Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from Human to Cattle. *J. Clin. Microbiol.* 43, 3555-3557.
- 29 Olsen I, Boysen P, Kulberg S, Hope JC, Jungersen G, Storset AK (2005) Bovine NK Cells Can Produce Gamma Interferon in Response to the Secreted Mycobacterial Proteins ESAT-6 and MPP14 but Not in Response to MPB70. *Infect. Immun.* 73, 5628-5635.
- 30 Palmer MV, Waters WR, Thacker TC, Greenwald R, Esfandiari J, Lyashchenko KP (2006) Effects of Different Tuberculin Skin-Testing Regimens on Gamma Interferon and Antibody Responses in Cattle Experimentally Infected with *Mycobacterium bovis*. *Clin. Vaccine Immunol.* 13, 387-394
- 31 Pollock JM, McNair J, Bassett H, Cassidy JP, Costello E, Aggerbeck H, Rosenkrands I, Andersen P (2003) Specific Delayed-Type Hypersensitivity Responses to ESAT-6 Identify Tuberculosis-Infected Cattle. *J. Clin. Microbiol.* 41, 1856-1860
- 32 Radostits MO, Gay CC, Blood CD, K. HW (2002) *Tratado de las enfermedades del ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino*. Mc graw-hill interamericana 1.

33 Richter E, Weizenegger M, Fahr A-M, Rüscher-Gerdes S (2004) Usefulness of the GenoType MTBC Assay for Differentiating Species of the Mycobacterium tuberculosis Complex in Cultures Obtained from Clinical Specimens J. Clin. Microbiol. 42, 4303-4306.

34 Spahr U, Schafroth K (2001) Fate of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in Swiss Hard and Semihard Cheese Manufactured from Raw Milk. Appl. Environ. Microbiol. 67, 4199-4205.

35 Sreevatsan S, Bookout JB, et al. (2000) A Multiplex Approach to Molecular Detection of Brucella abortus and/or Mycobacterium bovis Infection in Cattle. J. Clin. Microbiol. 38, 2602–2610.

36 Trigo TFJ (2002) Patologia sistématica veterinaria. Mc graw-hill interamericana.

37 Valerga M, Viola.C, Thwaites A, Bases O, Ambroggi M, Poggi S, Marino R (2005) Tuberculosis por Mycobacterium bovis en una mujer con SIDA. Revista Argentina de Microbiología 37, 96-98.

38 Vitale F, Capra G, Maxia L, Reale S, Vesco G, Caracappa S (1998) Detection of Mycobacterium tuberculosis Complex in Cattle by PCR Using Milk, Lymph Node Aspirates, and Nasal Swabs. J. Clin. Microbiol. 36, 1050-1055.

39 Vordermeier HM, Whelan A, Cockle PJ, Farrant L, Palmer N, Hewinson RG (2001) Use of Synthetic Peptides Derived from the Antigens ESAT-6 and CFP-10 for Differential Diagnosis of Bovine Tuberculosis in Cattle. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 8, 571-578.

40 Waters WR, Palmer MV, et al. (2004) Antigen Recognition by Serum Antibodies in White-Tailed Deer (Odocoileus virginianus) Experimentally Infected with Mycobacterium bovis. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 11, 849-855

41 Waters WR, Palmer MV, Slaughter RE, Jones SL, Pitzer JE, Minion FC (2006a) Diagnostic Implications of Antigen-Induced Gamma Interferon Production by Blood Leukocytes from Mycobacterium bovis-Infected Reindeer (*Rangifer tarandus*). *Clin. Vaccine Immunol.* 13, 37-44.

42 Waters WR, Palmer MV, et al. (2006b) Early Antibody Responses to Experimental Mycobacterium bovis Infection of Cattle. *Clin. Vaccine Immunol.* 13, 648-654.

43 Waters WR, Palmer MV, et al. (2006c) Immune Responses to Defined Antigens of Mycobacterium bovis in Cattle Experimentally Infected with Mycobacterium kansasii. *Clin. Vaccine Immunol.* 13, 611–619.

44 Waters WR, Palmer MV, Whipple DL, Carlson MP, Nonnecke BJ (2003) Diagnostic Implications of Antigen-Induced Gamma Interferon, Nitric Oxide, and Tumor Necrosis Factor Alpha Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Mycobacterium bovis-Infected Cattle. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 10, 960-966.

45 Wiker HG, Lyashchenko KP, et al. (1998) Immunochemical Characterization of the MPB70/80 and MPB83 Proteins of Mycobacterium bovis. *Infect. Immun.* 66, 1445-1452.

46 Zumárraga MJ, Martin C, et al. (1999) Usefulness of Spoligotyping in Molecular Epidemiology of Mycobacterium bovis-Related Infections in South America. *J. Clin. Microbiol.* 37, 296-303

47 www.senasica.sagarpa.gob.mx