

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



“LA TUBERCULOSIS Y EL TLC”

**POR:
SARA AGUIRRE LÓPEZ.**

MONOGRAFIA

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

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAH., MÉXICO

FEBRERO 2010

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



“LA TUBERCULOSIS Y ELTLC”

POR:

SARA AGUIRRE LÓPEZ

MONOGRAFÍA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER

EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR

M.C. JOSÉ DE JESÚS QUEZADA AGUIRRE

TORREÓN, COAH., MÉXICO

FEBRERO 2010

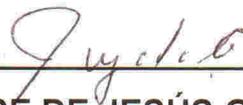
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

“LA TUBERCULOSIS Y EL TLC”

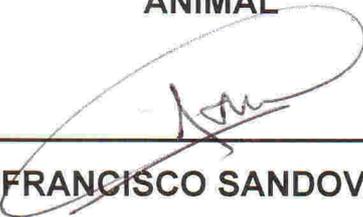
APROBADA POR EL COMITÉ DE TESIS

PRESIDENTE DEL JURADO



M.C. JOSÉ DE JESÚS QUEZADA AGUIRRE

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA
ANIMAL



M.V.Z FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA



COORDINACIÓN DE LA DIVISIÓN
REGIONAL
CIENCIA ANIMAL

TORREÓN, COAH., MÉXICO

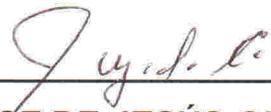
FEBRERO 2010

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

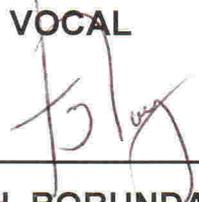
“LA TUBERCULOSIS Y EL TLC”

PRESIDENTE



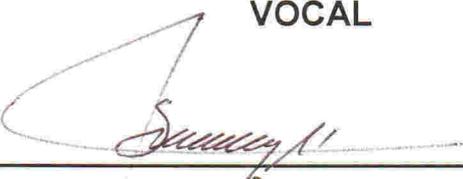
M.C. JOSÉ DE JESÚS QUEZADA AGUIRRE

VOCAL



ING. JORGE H. BORUNDA RAMOS

VOCAL



M.V.Z. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO

VOCAL SUPLENTE



M.V.Z. CUAHUTÉMOC FÉLIX ZORRILLA.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por ayudarme incondicionalmente, aun cuando yo falle en algunas cosas, siempre estuvieron conmigo apoyándome y ayudándome en todo lo posible e imposible.

A mi hijo Daniel Mendoza por tenerme la paciencia y el amor para poder continuar mis estudios y así poder tener una mejor vida para ti y para mí.

A mi esposo Jorge Mendoza por apoyarme y estar conmigo siempre en los momentos tan importantes de mi vida. Gracias por tu apoyo y amor, son para mí motor en la vida. Te amo.

A mis hermanos Claudia, Javier, Adolfo, a mi cuñada Brenda, a mi sobrina Paula. ¡Gracias por todo! Y un agradecimiento especial a Araceli Sánchez, gracias amiga por todos tus consejos.

A mis pastores (hno. Josué y hna. Susi), y mi apoyo en muchos momentos difíciles, gracias por enseñarme la misericordia y fidelidad de Dios para mi vida y la de mi familia, gracias por todos sus consejos, paciencia y amor.

DEDICATORIA

Mi monografía la dedico con todo mi amor y cariño a Dios que me diste la oportunidad de vivir y regalarme una familia maravillosa, con mucho cariño principalmente a mis padres que me dieron la vida y han estado conmigo en todo momento. ¡Gracias papá y mamá! por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre han estado apoyándome y brindándome todo su amor.

INDICE

Agradecimientos.....	I
Dedicatoria.....	II
Índice.....	III
Resumen.....	IV
Palabras Clave.....	IV
Introducción.....	1
Historia	3
Contagio	6
Taxonomía y etiología	9
Epidemiología	12
Patogenia	14
Mecanismos de patogenicidad.....	17
Patología y lesiones	18
Signos	19
Prevención	24
Diagnostico	26
Tratamiento	33
El TLC y la tuberculosis bovina	34
Referencias	36

RESUMEN

La tuberculosis bovina (TB) es una enfermedad crónica de los animales provocada por una bacteria llamada *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), que guarda estrecha relación con la bacteria causante de la tuberculosis humana. Puede afectar a prácticamente todos los mamíferos, en los que provoca un deterioro del estado general de salud, muy a menudo tos y, a la larga, la muerte. La enfermedad es contagiosa y se propaga por contacto directo con animales domésticos o salvajes infectados.

La vía de infección habitual es la inhalación de las gotículas infectadas que un animal enfermo ha expulsado al toser. Las terneras y el ser humano también pueden contagiarse al ingerir leche bronca procedente de vacas enfermas.

La TB suele presentar una evolución tardía, los síntomas pueden tardar meses o años en aparecer.

Los signos clínicos habituales son los siguientes:

Debilidad, pérdida de apetito, pérdida de peso, fiebre fluctuante, tos seca intermitente, diarrea, ganglios linfáticos grandes y prominentes.

Rara vez se intenta administrar un tratamiento a los animales infectados, porque resulta muy caro y prolongado, y porque el gran objetivo último se cifra en erradicar la enfermedad.

A partir de que entro en vigor el Tratado de Libre Comercio, México pudo reducir los aranceles de exportación en el ganado y a su vez duplicar la importación de ganado a México, y con esto mejorar la calidad genética de sus animales. Sin embargo también tuvo obstáculos al enfrentarse al cierre de fronteras por parte de Estados Unidos y Canadá, debido a medidas sanitarias que han afectado de gran manera la economía de la ganadería mexicana.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis bovina, Mycobacterium bovis, Tubérculos, TLC.

INTRODUCCION.

La tuberculosis bovina es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium bovis*, y se caracteriza normalmente por la formación de granulomas nodulares conocidos como tubérculos. (Buddle et al., 2009)

Aunque se suele definir como una enfermedad crónica debilitante, la tuberculosis bovina puede presentar en ocasiones un curso agudo, rápido y progresivo. (Buddle et al., 2009)

En México la tuberculosis bovina es una enfermedad infecciosa importante en el ganado vacuno, en otros animales domésticos y en algunas poblaciones de animales salvajes. (Morales et al., 2005)

La transmisión al hombre representa un problema de salud pública.

Se considera que la ruta más frecuente de infección del ganado es la exposición a aerosoles de *Mycobacterium bovis*, aunque también se produce la infección por ingestión de material contaminado. (Buddle et al., 2009)

Los signos clínicos no son específicamente distintivos de esta enfermedad y pueden incluir debilidad, anorexia, extenuación, disnea, inflamación de los ganglios linfáticos y tos, particularmente en casos de tuberculosis avanzada. (Morales et al., 2005)

Cualquier tejido del cuerpo puede resultar afectado, pero las lesiones se observan con más frecuencia en los ganglios linfáticos (sobre todo de la cabeza y tórax), pulmones, intestinos, hígado, bazo, pleura y peritoneo. (Morales et al., 2005)

La frecuencia de la tuberculosis pulmonar causada por *Mycobacterium bovis* es mayor en trabajadores de granjas y mataderos que en habitantes de zonas urbanas. (Morales et al., 2005)

La transmisión de *Mycobacterium bovis* al hombre por la leche o sus productos se elimina mediante la pasteurización de la leche. Uno de los resultados de los programas de erradicación de la tuberculosis bovina ha sido un descenso en los casos de enfermedad y de muerte causados por la tuberculosis bovina en la población humana. (Espinasse et al., 2005)

Mycobacterium bovis puede originar graves pérdidas económicas por sus efectos sobre el ganado doméstico y las infecciones zoonóticas. (Pongsuwanna et al., 1996)

La prueba de la tuberculina es un método de diagnóstico para la tuberculosis bovina. (Pongsuwanna et al., 1996)

La prueba debe realizarse con mucho cuidado, con corte de pelo en el sitio de la prueba, inyección intradérmica precisa, y medida exacta de la anchura de la piel pre- y post-inoculación, utilizando calibre para obtener resultados que sean válidos. (Beer et al., 1983)

Aunque se considera que el ganado vacuno es el verdadero hospedador de *Mycobacterium bovis*, se ha descrito la enfermedad en muchos animales domésticos y no domésticos. (Beer et al., 1983)

Además, la presencia de la infección en las poblaciones salvajes supone un reto para la supervivencia de especies salvajes en peligro. (Beer et al., 1983)

HISTORIA.

Mycobacterium tuberculosis fue descubierto por Robert Koch en 1882, razón por la que se le denominó como bacilo de Koch. (Pongsuwanna et al., 1996)

La tuberculosis bovina en animales salvajes se describió por primera vez en 1929 en Sudáfrica. (Pongsuwanna et al., 1996)

El nombre específico de "*Bacterium tuberculosis*" fue propuesto por Zopf en 1883 y, en 1896, Lehman y Neumann asignaron las especies al género *Mycobacterium*. (Morales et al., 2005)

A partir de la observación de pequeñas diferencias entre los microorganismos aislados en humanos y en ganado, se distinguió entre *Mycobacterium tuberculosis hominis* y *Mycobacterium tuberculosis bovis*. (Espinasse et al., 2005)

Las cepas de *hominis* eran aquellas reconocidas como causantes de enfermedad pulmonar en el hombre, y las de *bovis* aquellas responsables de tuberculosis en el ganado, y que podían dar lugar a enfermedad extrapulmonar en el hombre, como consecuencia de la ingestión de leche de vacas infectadas. (Pongsuwanna et al., 1996)

Después de que Koch anunciara el descubrimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, diferentes científicos comenzaron la investigación sobre este nuevo género de bacterias, entre estos científicos estaba Behring que creía que el bacilo bovino se transformaba en humano al parasitar al hombre, lo que no pudo demostrar. (Espinasse et al., 2005)

Koch causó sensación en 1901 con su conferencia en el *Saint James Hall*, durante el Congreso Británico de Tuberculosis, al demostrar que los bacilos humano y bovino no eran idénticos (Pongsuwanna et al., 1996). En colaboración con Schütz comprobaron que el bacilo humano no causaba tuberculosis al ganado, quedando establecida la separación actual entre las especies *M. tuberculosis* y *M. bovis*. Para la comodidad de nuestra historia, las consideraremos un *complejo*, siguiendo la moda actual. (Woode et al., 2000)

Luego de establecer claramente la distinta identidad de ambos bacilos, Koch cometió otro error al sostener que el bovino casi no producía tuberculosis en el hombre, afirmación que llevó a la formación en Gran Bretaña de una *Royal Comission* para estudiar el problema. Fruto del trabajo de esta comisión y tras el análisis de numerosas autopsias en niños menores de trece años, F. Griffith y S. Griffith publicaron en 1911 que el bacilo bovino aportaba el 16,8% de los fallecimientos por tuberculosis. (Beer et al., 1983)

El primer caso bacteriológicamente confirmado de tuberculosis pulmonar bovina se describió en 1909, y las investigaciones posteriores concluyeron que, entre el 1 y el 3% de los casos de tuberculosis pulmonar, eran causados por *Mycobacterium bovis*. (Saif et al., 2004)

Los franceses Albert Leon Charles Calmette y Camille Guérin, comenzaron sus trabajos enfocados en la vacunación y erradicación del problema. Sus investigaciones comenzaron vacunando terneros por vía oral con un bacilo virulento, obteniendo una inmunidad que duraba 8 meses, éxito que los estimuló a buscar una vacuna aplicable al hombre. (Storz et al., 2000)

En 1906 iniciaron un cultivo continuo con una cepa bovina, utilizando un medio biliado glicerinado al 5%. Al cabo de cuatro años dicha cepa había perdido virulencia para el ganado y para el cobayo; luego de 230 traspasos ya era avirulenta para todos los animales domésticos, propiedad que mantenía al ser transferida a medios biliados cada diez subcultivos. (Woode et al., 2000)

Se hicieron ensayos sucesivos en cobayos, conejos, ganado y monos, hasta llegar en 1921 a su primera aplicación al ser humano, vacunando a 120 recién nacidos con tres dosis orales de 2 mg cada una, durante las dos primeras semanas de vida.(Cortázar et al., 2008)

Tres años después, en 1924, se iniciaba la administración oficial en Francia; hoy en día, desaparecida la antivariólica, la BCG es la vacuna más antigua en uso, y la más discutida desde sus mismos inicios. (Woode et al., 2000)

Una extraña y cruel burla del destino hizo que esta vacuna francesa causara un desastre en Alemania. En 1930, en la ciudad de Lübeck, 249 recién nacidos recibieron una vacuna BCG que no era tal, pues había sido erróneamente preparada con una cepa virulenta de *Mycobacterium tuberculosis*, falleciendo 73 de ellos (Storz et al., 2000). Dice la leyenda que, a raíz de esto, tres años después y en su lecho de muerte, Calmette habría rogado encarecidamente que no siguiera utilizando su vacuna. (Woode et al., 2000)

Clemens Freiherr von Pirquet, un pediatra austríaco, trocó esta inyección subcutánea por una simple escarificación en 1907; ya antes, en 1903, Kligmuller la había hecho intradérmica, método mejorado por Mendel y luego en 1908 por Charles Mantoux, un médico francés, año en que Wolff propuso una peligrosa instilación ocular. (Cortázar et al., 2008)

También inició Koch el desarrollo de los medios de cultivo, usando suero de bovino congelado, que luego Teobald Smith intentara cambiar por suero de perro, hasta que Dorset impusiera en 1902 el huevo de gallina: con el agregado de otros nutrientes y de algunos inhibidores se llegaría al actual medio de Löwenstein y Jensen (asparagina, papa, glicerol, sulfato y citrato de magnesio, verde de malaquita). (Naranjo et al., 2008)

CONTAGIO.

Existen diferentes fuentes de contagio de la enfermedad. La tuberculosis bovina es altamente contagiosa y el microorganismo puede resistir condiciones ambientales adversas por un largo tiempo. (Saif et al., 2004)

Las vacas infectadas son la principal fuente de infección para sus congéneres, animales domésticos y animales salvajes. (Buddle et al., 2009)

En los bovinos infectados por vía experimental, la eliminación de los gérmenes comienza a producirse unos 90 días después de la infección.

Existen diferentes vías de entrada para la infección entre estas están:

- Vía Respiratoria:

La vía de infección habitual es la respiratoria, por inhalación de las partículas de saliva infectadas que un animal enfermo ha expulsado al toser o al respirar (el riesgo es superior si están confinados). (Beer et al., 1983)

Los animales con lesiones importantes que abocan a las vías respiratorias, la piel o la luz intestinal, obviamente diseminan la infección. En los primeros estadios de la enfermedad, antes de que sea visible alguna lesión, los animales pueden expulsar micobacterias vivas con las mucosidades nasales y traqueales. (Beer et al., 1983)

- Vía Digestiva:

En el 10 ó 20 % de los casos se presentan por la segunda vía más importante de contagio, la digestiva. (Pongsuwanna et al., 1996)

La infección por ingestión es posible en las praderas a través de la contaminación por heces del pasto, del agua de los abrevaderos colectivos o de los pesebres pero es preciso que la carga infecciosa sea muy elevada. En condiciones naturales, el agua estancada puede causar infección hasta 18 días después de haber bebido de ella un animal tuberculoso, mientras que una

fuelle de agua no representa una fuente importante de contaminación para el ganado que pastorea río abajo. (Naranjo et al., 2008)

En terneros es la principal vía de contagio, ya que se alimentan con leche cruda proveniente de las vacas infectadas, mismas que eliminan el microorganismo en la leche (Beer et al., 1983). La infección mamaria solo aparece de manera tardía en la evolución de la enfermedad y es menos frecuente en países con programas de control más avanzados

La enfermedad se disemina principalmente por el desplazamiento de animales domésticos infectados asintomáticos y el contacto con animales salvajes infectados. (Mendoza et al., 2007)

Un solo animal puede transmitir la enfermedad a muchos otros antes de manifestar los primeros signos clínicos.

Las vías de transmisión cutánea, congénita, genital y mamaria son inusuales, sin embargo también representan una vía de contagio por lo que es importante tenerlas en cuenta. (Saif et al., 2004)

- Vía mamaria:

Del 1 al 2% de las vacas tuberculosas tienen mastitis tuberculosa siendo diseminadoras permanentes (por vía sanguínea) de bacilos por la leche. (Aranaz et al., 2004)

- Vía Genital:

Los toros se enferman sirviendo vacas con metritis tuberculosa. (Storz et al., 2000)

- Inseminación Artificial:

La transmisión más importante se produce con la inseminación artificial, el empleo de semen y pipetas uterinas de inseminación infectadas. (Storz et al., 2000)

- Vía Cutánea:

Esta vía es posible por la introducción del bacilo en lesiones de la piel con material infectado. (Aranaz et al., 2004)

TAXONOMIA Y ETIOLOGIA.

Las Micobacterias pertenecen a la familia de las *Mycobacteriaceae* y el género *Mycobacterium*, que comprende multitud de especies que podemos encuadrar en tres grupos: (Storz et al., 2000)

- Complejo tuberculosis: *M. tuberculosis*, *M. africanum* y *M. bovis*.
- Complejo Lepra: *M. leprae*
- Micobacterias atípicas.

Todas las bacterias del género *Mycobacterium*, presentan una serie de características generales:

- Acido alcohol resistencia:

Esta característica se define como la capacidad que tienen las micobacterias una vez teñidas por determinados colorantes como la fucsina, para resistir la decoloración con una solución de ácido y alcohol. (Storz et al., 2000)

Esta característica parece deberse a la riqueza en lípidos de la pared de estas bacterias. La técnica de tinción más clásica para demostrar la ácido alcohol resistencia es la de "Ziehl Neelsen" aunque también se utiliza mucho la "tinción fluorescente con auramina" por ello se las suele llamar bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR). (Vicente J et al., 2006)

- Metabolismo:

El metabolismo varía mucho entre las distintas especies, desde las de crecimiento rápido, que se desarrollan en medios simples, hasta

Mycobacterium leprae que no es cultivable en medios sin células pasando por *Mycobacterium tuberculosis* que requiere para cultivarse en el laboratorio más de 15 días en medios sólidos, complejos y muy ricos (Cortázar et al., 2008). El periodo de incubación de *Mycobacterium bovis* es de 3 a 6 semanas. Se dividen por fisión binaria, no forma esporas y tienen una gruesa pared celular de estructura compleja. (Vicente J et al., 2006)

- Resistencia:

La temperatura óptima para que estos microorganismos se multipliquen es de 37° a 38° C, es destruido por la luz solar directa, sobrevive solamente que se encuentre protegido en un ambiente protegido del calor húmedo, así puede permanecer durante periodos prolongados, 30 a 40 días o meses, en heces al aire libre puede durar 38 horas, en aguas estancadas hasta 18 días, en verano puede vivir 2 semanas, en invierno 5 semanas; las micobacterias son sensibles a la desecación y algunos desinfectantes. (Storz et al., 2000)

- Estructura y Morfología:

M. bovis es un bacilo delgado y de aspecto filamentoso, que en ocasiones puede presentar formas cocoides (Saif et al., 2004). Es común la tendencia a crecer como largos agregados trenzados que han sido llamados "cuerdas de serpiente". (Aranaz et al., 2004)

En cuanto a su estructura, la característica más llamativa es la abundancia de lípidos en la pared celular a los que debe su acido alcohol resistencia; entre ellos destaca el "ácido micólico" y el denominado "factor Cord" que le confiere la propiedad de crecer encadenados formando cordones. (Vicente J et al., 2006)

M. bovis es un aerobio estricto; su ritmo de crecimiento es particularmente lento (2- 3 semanas), se cultiva en medio de Lowenstein-Jensen. (Vicente J et al., 2006)

La secuencia genómica de *M. bovis* tiene más de un 99,95% de coincidencia con la de *M. tuberculosis*. La supresión de información genética ha dado lugar a un tamaño genómico más reducido. No se han hallado genes únicos de *M. bovis*, hecho que implica que es la diferente expresión génica lo que condiciona el tropismo del bacilo humano y el bovino. (Naranjo et al., 2008)

Los gérmenes pueden sobrevivir durante mucho tiempo en las heces y en el suelo, pero la mayor parte de los estudios realizados muestra que su supervivencia en el pasto se mide por semanas más que por meses y que la contaminación ambiental de las praderas no tiene ninguna importancia sustantiva en la epidemiología de la enfermedad en el ganado vacuno. (Vicente J et al., 2006)

EPIDEMIOLOGIA.

Mientras que la mayor parte de los animales en libertad (de caza o salvajes) carece de importancia como fuente de infección para el ganado, algunos sirven como reservorios o huéspedes intermedios de los gérmenes infecciosos. Eso es lo que ha impedido la erradicación de la tuberculosis bovina en algunos países. (Pollock et al., 1995)

El microorganismo se ha aislado de búfalos, bisontes, ovejas, cabras, équidos, camellos, palomas, cerdos, jabalíes, ciervos, antílopes, perros, gatos, zorras, visones, tejones, hurones, ratas, primates, llamas, alces, elefantes, rinocerontes, ardillas, nutrias, focas, liebres, topos, mapaches, coyotes y varios depredadores felinos como leones, tigres, leopardos y linceos. (Buddle et al., 2009)

En ciertas regiones de Inglaterra y de la República de Irlanda, los tejones infectados son importantes para la epidemiología de la enfermedad en el ganado vacuno, ya que se piensa que el contagio se realiza a partir de la contaminación de los pastos con la orina de los tejones infectados. (Pollock et al., 1995)

Todas las especies, incluidos en seres humanos, son susceptibles a *M. bovis* a cualquier edad, si bien las vacas, las cabras y los cerdos son los más vulnerables, mientras que las ovejas y los caballos poseen una elevada resistencia natural. (Aranaz et al., 2004)

En los países desarrollados la tuberculosis animal es muy infrecuente, aunque en ocasiones se presentan brotes de gran intensidad en algún pequeño grupo de ganado. La enfermedad suele descubrirse en reses sacrificadas en el matadero. (Buddle et al., 2009).

El riesgo de transmitir la TB de los bovinos al ser humano se ha reconocido desde hace mucho tiempo y, en consecuencia, se ha instituido la práctica sistemática de pasteurizar la leche para eliminar el agente etiológico. El nexo entre las actividades relacionadas con la manipulación del ganado y la infección está bien documentado. (Storz et al., 2000)

En México, el riesgo se explica por la elevada prevalencia de la enfermedad en el ganado lechero ($\approx 16\%$), la falta de participación de los establos lecheros en campañas de erradicación y el hecho de que 30 a 40% de la leche que se produce se vende en la forma de leche bronca. (Vicente J et al., 2006)

Se ha notificado de forma repetida que la TB en seres humanos por *M. bovis* en países en desarrollo es relevante; pero, dichas cifras rara vez están sustentadas. Estudios realizados en la frontera sur de Estados Unidos de América señalan que casi 70% de los casos se debe a *M. bovis* y que la mayor parte de ellos tiene su origen en la población mexicana. Aunque relevante, la información se basa en métodos microbiológicos para la diferenciación de especie, lo que puede ser una desventaja en comparación con el uso de los métodos moleculares disponibles en la actualidad. (Buddle et al., 2009)

PATOGENIA.

Dentro de la patogenia de la tuberculosis, hay que distinguir si se trata de una infección primaria, en la que la micobacteria toma contacto por primera vez con un organismo, o bien se trata de una infección secundaria, en la cual ha existido un contacto previo y por tanto el animal presenta inmunidad. (Vicente J et al., 2007)

En animales sin contacto previo con la tuberculosis:

- Foco primario o infección primaria:

Se originan reacciones tisulares en el punto en el que se asienta la bacteria. (Nader et al., 1998)

- Complejo primario

Representa la lesión e hinchazón en el punto de fijación y en los ganglios locales correspondientes, inicialmente se produce un foco primario visible a los 8 días, la clasificación de las lesiones se inicia aproximadamente 2 semanas después, los focos necróticos se rodean de tejido de granulación y linfocitos. (Nader et al., 1998)

Se le da nombre según el órgano de entrada y el nódulo regional:

- complejo primario respiratorio (pulmones + nódulos).
- complejo primario digestivo (intestino + nódulos).
- complejo primario oronasal (tonsilas + nódulos). (Nader et al., 1998)

En el proceso primario, la inoculación se realiza de forma prioritaria por vía aérea, vehiculada por micropartículas o aerosoles. La vía oral es mucho menos importante y queda restringida de forma casi exclusiva a terneros lactantes. (Storz et al., 2000)

Si se detiene la evolución del complejo primario, éste se encapsula, y los focos caseificados se calcifican por la precipitación de sales cálcicas. (Storz et al., 2000)

Las micobacterias son fagocitadas por los macrófagos que se encuentran en la superficie de las mucosas respiratorias o digestivas, siendo incapaces de lisarlas en la mayoría de las ocasiones. (Aranaz et al., 2004)

En la zona de inoculación de las micobacterias se producirá una lesión muy simple consistente en una pequeña zona necrótica, que alberga bacilos vivos y muertos, rodeada de una capa de macrófagos. (Aranaz et al., 2004)

A partir de esta localización primaria, las micobacterias son drenadas hasta los ganglios linfáticos regionales donde desarrollarán lesiones análogas, quedando de esta forma constituido el complejo primario de Ranke. (Vicente J et al., 2007)

Si las defensas inmunitarias del animal son insuficientes, la infección se extiende rápidamente a partir del foco primario vía linfohematógena. Puede producirse una difusión intracanicular cuando penetra en los bronquios, el intestino, las vías biliares, etc. (Mendoza et al., 2007)

El cuadro más frecuente es la tuberculosis miliar, con formación de tubérculos de edad semejante en diferentes órganos, principalmente en pulmones, riñón, hígado y bazo. (Aranaz et al., 2004)

Transcurridos entre 10-15 días desde el comienzo del proceso, se desarrollará un fenómeno de inmunidad mediada por células que desencadenará importantes transformaciones tanto morfológicas como funcionales en los macrófagos. (Cortázar et al., 2008)

En animales con contacto previo con la tuberculosis:

El animal que ya posee inmunidad, adquirida durante la primera infección, responde a un nuevo contagio de forma diferente. El nuevo contagio puede deberse a bacterias que penetran desde el exterior y a focos primarios hasta entonces inactivos. (Pollock et al., 1995)

El conjunto de reacciones recibe el nombre de complejo postprimario. Sólo hay difusión intracanicular (no linfohematógena), por lo que se puede originar tuberculosis crónica en un órgano concreto (sin caseificación) sin que se produzcan lesiones tuberculosas en los nódulos. (Nader et al., 1998)

MECANISMOS DE PATOGENICIDAD.

Los mecanismos de patogenicidad más importantes de las micobacterias tuberculosas son:

a)- Su capacidad de unión a receptores específicos en la superficie de macrófagos. Aunque se describen varios, el receptor del complemento tipo 3 (CR3) tendría un rol preponderante en la patogenia de la infección, ya que permite el ingreso directo de la micobacteria al interior del macrófago. (Vicente J et al., 2007)

Además, induce en esta última célula una disminución de su capacidad funcional, que se refleja en una menor liberación de radicales libres y de IL-12 en respuesta al patógeno fagocitado. (Vicente J et al., 2007)

b)- Una vez que la bacteria ingresa a la célula fagocítica, es capaz de alterar el cambio normal de glicoproteínas en la membrana del macrófago, impidiendo su maduración y evitando la fusión de los lisosomas. (Cortázar et al., 2008)

c)- El macrófago infectado sufre una inactivación funcional, perdiendo su integración con el resto de las células del sistema inmune. Disminuye su capacidad de activarse en presencia de IFN γ y de pre-sentar antígenos, facilitando la evasión de la bacteria a la respuesta celular. (Vicente J et al., 2007)

d)- La micobacteria es capaz de sensibilizar células del sistema inmune al efecto tóxico del TFN α , citoquina que actúa como un potente inductor de apoptosis en células que han sufrido daño morfológico o funcional. (Nader et al., 1998)

PATOLOGÍA Y LESIONES.

La patología comienza con una lesión tuberculosa que es originada por una inflamación crónica de tipo granulomatosa, donde se observa la aparición de granulomas con macrófagos modificados o epiteloideas. (Costello et al., 1997)

Estos granulomas dan origen a pequeños nódulos de entre 0,1 a 2 mm según la cantidad en que se encuentren. Existe en ellos una disposición celular concentrada alrededor del agente patógeno. Predominan desde adentro hacia fuera: macrófagos activados y modificados (células epitelioides y de Langhans), linfocitos T y fibroblastos. (Costello et al., 1997)

Pasado algunos días, se observa al centro del granuloma un proceso de necrosis de caseificación determinado por la muerte sucesiva de células inflamatorias. Al cabo de algunas semanas, la lesión es encapsulada por tejido conectivo que más tarde se calcifica. (Dunnet, G. et al., 1986)

La diseminación de la bacteria por sangre al resto del organismo, genera múltiples granulomas en el parénquima de órganos tales como pulmón, hígado, riñón, testículo, glándula mamaria, médula ósea y meninges, cuadro que se de-nomina tuberculosis miliar. (Cortázar et al., 2008)

Si la diseminación es por la linfa y en forma retrógrada, se afectan las serosas como pericardio, pleuras y peritoneo, dando origen al cuadro conocido como tuberculosis perlada. (Mendoza et al., 2007)

Si el sistema inmune no detiene la multiplicación de la bacteria a este nivel, la infección se propaga por los canalículos de los órganos y puede llegar a formar cavidades en ellos, llegándose al cuadro conocido como tuberculosis cavitaria, donde la micobacteria además puede ser eliminada al medio ambiente. (Pollock et al., 1995)

SIGNOS.

Los signos clínicos no son específicamente distintivos de esta enfermedad y pueden incluir debilidad, anorexia, extenuación, disnea, inflamación de los ganglios linfáticos y tos, particularmente en casos de tuberculosis avanzada. (Nader et al., 1998)

Tras la infección, se pueden desarrollar granulomas nodulares no vascularizados conocidos como tubérculos. (Nader et al., 1998)

Cualquier tejido del cuerpo puede resultar afectado, pero las lesiones se observan con más frecuencia en los ganglios linfáticos (sobre todo de la cabeza y tórax), pulmones, intestinos, hígado, bazo, pleura y peritoneo. (Nader et al., 1998)

La tuberculosis suele ser de curso crónico, y los síntomas pueden tardar meses o años en aparecer. Generalmente, se manifiestan signos inespecíficos (caída de la producción lechera y deterioro del estado general de salud). (Saif et al., 2004)

Los signos clínicos que pueden manifestarse durante la enfermedad son muy variados, al igual que la gran variedad de lesiones, pudiendo observarse:

- Debilidad progresiva.
- Pérdida de apetito.
- Pérdida de peso.
- Fiebre fluctuante.
- Tos seca intermitente y dolorosa.
- Aceleración de la respiración (taquipneas), dificultad de respirar (disnea).
- Sonidos anormales en la auscultación y percusión.
- Diarrea.
- Ganglios linfáticos grandes y prominentes.
- A la larga, muerte. (Nader et al., 1998)

A veces, sin embargo, la bacteria permanece en estado latente en el organismo hospedador sin desencadenar la enfermedad. (Nader et al., 1998)

La implicación de los pulmones puede originar tos, que se puede inducir por cambios de temperatura o por presión manual sobre la tráquea. (Vicente J et al., 2007)

La disnea y otros signos de neumonía de grado bajo también evidencian la disfunción pulmonar. (Espinasse et al., 2005)

La implicación del tracto digestivo se manifiesta por la presencia de diarreas intermitentes y, en algunos casos, por estreñimiento. En las fases terminales de la tuberculosis puede presentarse una extenuación extrema y dolor respiratorio agudo. (Dunnet, G. et al., 1986)

Pueden observarse lesiones en el tracto genital femenino. Los genitales masculinos raramente están implicados. (Aranaz et al., 2004)

En las necropsias, los tubérculos se ven con más frecuencia en los ganglios linfáticos bronquiales, mediastínicos, craneales y portales, que pueden ser el único tejido infectado. (Aranaz et al., 2004)

En las necropsias, un granuloma tuberculoso suele presentar un aspecto amarillento y consistencia caseosa, caseo-calcárea o calcificada. Ocasionalmente pueden ser purulentos. (Aranaz et al., 2004)

Existen algunos granulomas no tuberculosos en los que el contenido purulento verdoso está reemplazado por tejido granuloso, que pueden tener similitud con los granulomas tuberculosos. Normalmente, el centro caseoso es seco, firme, y está cubierto con una cápsula fibrosa conjuntiva de grosor variable. (Aranaz et al., 2004)

Los tejidos fijados de un tubérculo no se extraen intactos con facilidad, como ocurre con algunos granulomas no tuberculosos. (Pollock et al., 1995)

El tamaño de las lesiones varía, desde tan pequeñas que pueden pasar desapercibidas a simple vista, hasta ocupar gran parte de un órgano. El corte seriado de órganos y tejidos resulta vital para detectar las lesiones contenidas en un tejido. (Grange et al., 2001)

La necrosis por caseificación de las lesiones tuberculosas es frecuente, precoz y abundante. Muestra una consistencia pastosa y un color amarillento,

variables dependiendo del grado de calcificación de la lesión. Con el tiempo, pueden seguir distintos caminos:

- Estabilización: sin modificación aparente durante un largo periodo (lesiones enquistadas).
- Calcificación: las sales cálcicas precipitan sobre el material caseoso (pueden persistir bacterias en latencia).
- Reblandecimiento: los focos caseosos se ablandan y posteriormente se licúan. (Naranjo et al., 2008)

Los signos varían mucho dependiendo del tipo de tuberculosis y órgano que se vea afectado:

Tuberculosis millar:

Se presenta enflaquecimiento progresivo, no acompañado de otra enfermedad, apetito caprichoso, temperatura fluctuante, aspecto variable del tegumento (rugosa o liso) docilidad, pereza. (Mendoza et al., 2007)

Tuberculosis Pulmonar:

Tos crónica casi nunca fuerte o paroxística, uno o dos golpes con carácter apagado, retenido, húmedo, y en casos avanzados es evidente la disnea con aumento y profundidad de las respiraciones, agrandamiento de los ganglios linfáticos del mediastino, suele provocar timpanismo ruminal primero recidivante y luego persistente. (Cortázar et al., 2008)

Tuberculosis Tráquea y Laringe:

Se presenta tos muy penosa y espasmódica, la deglución es dificultosa.
(Cortázar et al., 2008)

Tuberculosis Pleural:

Aumento de sensibilidad en algún punto de de tórax a la presión o palpación, al momento de la percusión se escucha el roce pleural, sonidos de macidez (solidez) en puntos circunscritos. (Cortázar et al., 2008)

Tuberculosis Mucosa Nasal:

Se observan nódulos agrandados del tamaño de un chícharo o guisante, consistencia dura, coloración amarilla en el centro, algunos de estos se transforman en úlceras, se presenta flujo nasal mucopurulento abundante.
(Grange et al., 2001)

Tuberculosis Gástrica:

Disminución en asimilación de nutrientes en el animal infectado, poco a poco se presenta anemia, palidez de mucosas, enflaquecimiento progresivo, ojos hundidos en sus orbitas, diarrea, meteorismo periódico, este efecto debido a que los ganglios linfáticos torácicos comprimen el esófago y complican la rumia. (Grange et al., 2001)

Tuberculosis en Genitales masculinos:

El epidídimo se manifiesta por un tumor duro, tuberoso, no doloroso; situado encima y detrás del testículo, posteriormente se forma una tumefacción en el epidídimo, se manifiesta hidropesía de la túnica vaginal, en pene, se encuentran tubérculos duros, úlceras crateriformes, fuera del prepucio suelen aparecer abscesos hasta del tamaño de una avellana, inflamación severa de ganglios linfáticos inguinales. (Grange et al., 2001)

Tuberculosis Genitales femeninos:

En labios vulvares se presenta un engrosamiento duro , en forma de embutido, con nudillos y focos purulentos en mucosa, en vagina se manifiesta por engrosamiento de los conductos de Garnier, nódulos, erosiones hasta del tamaño de chicharos , ulceraciones en bordes elevados de la mucosa, inflamación de los ganglios linfáticos perineales. (Grange et al., 2001)

Tuberculosis del Útero:

Presenta trastornos de vida sexual, abortos, ninfomanía, o no manifiesta celos, flujo vaginal turbio, mucopurulento, con copos y grumos blancos o amarillentos (pus) acompañados de estrías de sangre, en casos avanzados al hacer un examen rectal se palpan los cuernos uterinos y oviductos aumentados de grosor, encontrando nódulos de diversos tamaños, en ocasiones el cuello y el cuerpo de la matriz están transformados en una esfera grande y dura. (Grange et al., 2001)

Conforme avanza la enfermedad los trastornos respiratorios alcanzan gran intensidad, los animales están de pie con los codos apartados del pecho, cabeza baja, lengua de fuera, respiración resollante. (Naranjo et al., 2008)

PREVENCIÓN.

La identificación oportuna de animales infectados con *Mycobacterium bovis* y la rápida confirmación en el laboratorio, tiene dos ingredientes importantes: el primero, mantener al hato libre de tuberculosis y el segundo controlar la transmisión de la enfermedad. (Costello et al., 1997)

Los procedimientos más comunes para la identificación de animales infectados tienen sus limitaciones, por un lado tiene baja sensibilidad y especificidad y por el otro la confirmación en laboratorio, mediante el aislamiento requiere de muchas semanas. (Vicente J et al., 2007)

Los expertos en tuberculosis concluyen que “todas las técnicas para el diagnóstico de *M. bovis* están acosadas por serias limitaciones” y que “el diagnóstico específico y rápido de *M. bovis* es uno de los procesos más necesarios en el control y erradicación de la enfermedad”. (Vicente J et al., 2007)

Los programas de control y erradicación se basan en la aplicación de la prueba de tuberculina a todo el ganado en forma repetida (cada 60-90 días), en la eliminación de los reactores positivos y en una adecuada vigilancia epidemiológica. Los animales positivos a la tuberculina deberán ser eliminados del rodeo destinándoselos a sacrificio en forma inmediata para evitar la diseminación a otros bovinos. (Woode et al., 2000)

La segregación de reactores dentro del establecimiento o en rodeos sanitarios por un período intermedio hasta su eliminación es una alternativa que permite paliar el efecto económico negativo que implica el descarte. Pero puede implicar riesgos secundarios de diseminación de la enfermedad a otros animales y al hombre. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

El traslado de ganado de un lugar a otro tienen como agregado el riesgo potencial de llevar enfermedades a otras explotaciones. Cuando se decide el ingreso de animales en un establecimiento, se debe asegurar que el estado sanitario de los bovinos ingresados respecto a TB sea el adecuado debiendo

provenir de establecimientos libres o en avanzado estado de saneamiento. (Dunnet, G. et al., 1986)

La vacunación con BCG (Bacilo de Calmett Guerin) no es utilizada en bovinos, debido a que no previene completamente la infección y el ganado vacunado reacciona a la prueba de tuberculina, no pudiéndose entonces distinguir entre éstos y los verdaderamente infectados. (Costello et al., 1997)

Algunas medidas precautorias para adoptar en establecimientos afectados son el uso de desinfectantes fenolados en la limpieza de tambos, corrales y otras instalaciones y el suministro de sustitutos lácteos a los terneros bajo crianza (o alimentarlos con leche de vacas sanas). (Chesseman et al., 1987)

La inspección veterinaria en mataderos y frigoríficos es una herramienta importante para la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad. La detección diaria de lesiones en la faena permite determinar prevalencias actualizadas de cuencas lecheras y áreas de crías bovinas. Un sistema de identificación de bovinos para localizar sus rodeos de origen (trazabilidad), cuando se observan lesiones de TB en frigorífico, permitiría detectar los rodeos afectados e iniciar medidas de control. (Adams, 2001)

Los sectores oficiales y privados deberán trabajar conjuntamente tal como lo hicieron para fiebre aftosa. Habrá numerosas dificultades que deberán enfrentarse debido a las características de la TB, pero es la única forma de alcanzar un estatus sanitario aceptable para que la enfermedad no se transforme además en una nueva barrera que impida la exportación de nuestros productos pecuarios. (Chesseman et al., 1987)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se puede dividir en tradicional y no tradicional. Este último abarca aquellas técnicas moleculares dirigidas a identificar biomarcadores de infección, entre las que destacan la prueba de interferon gamma bovino (TFN γ) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con todas sus variantes. (Woode et al., 2000)

Diagnóstico Tradicional

a) Prueba de hipersensibilidad retardada.

Es el método estándar para la detección de tuberculosis bovina. Esta técnica implica la inoculación intradérmica del derivado proteico purificado (PPD) de *M. bovis* y la subsiguiente detección de inflamación en el sitio de inyección, 72 hrs. más tarde. La prueba comparada involucra la inoculación de tuberculina bovina y aviar en diferentes sitios del cuello. Se usa para diferenciar entre animales infectados con *M. bovis* de aquellos expuestos a otras micobacterias, ya que existe gran reactividad cruzada entre antígenos de las distintas especies del género. (Woode et al., 2000)

Las pruebas de tuberculinización deben ser aplicadas por Médicos Veterinarios aprobados en tuberculosis bovina y/o personal oficial aprobado, realizando las siguientes pruebas:

a) Prueba en el pliegue caudal

b) Prueba cervical comparativa

c) Prueba cervical simple. (Woode et al., 2000)

Las tuberculinas que actualmente se utilizan son:

a) PPD bovino: elaborado con *Mycobacterium bovis* cepa AN5, que se utiliza en la prueba caudal, cervical comparativa y cervical simple.

b) PPD aviar: elaborado con *Mycobacterium avium* cepa D4, que será utilizada en la prueba cervical comparativa. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

La tuberculina de PPD aviar debe contener como colorante el rojo de Ponceau, para distinguirla de la de PPD bovino que no lleva colorante. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

Las tuberculinas deben ser transportadas y conservadas en frío a una temperatura de 4 a 8°C y protegidas de la luz solar directa durante el trabajo de campo, debe verificarse el lote y fecha de caducidad del producto. Una vez utilizado el antígeno, deberá desecharse el resto del contenido del envase si no se va a utilizar el mismo día. (Clifton-Hadley, R. et al., 1995)

El instrumental necesario para la realización de la tuberculinización se ajustará a las siguientes especificaciones:

a) Se utilizarán jeringas graduadas de 1 ml con graduación de 0.1 ml, de preferencia desechables, automáticas o en caso contrario limpias, esterilizadas y en buen estado. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

b) Las agujas serán hipodérmicas, calibre 24 a 26 de 0.5 a 1.0 cm de largo, de preferencia desechables o en caso contrario limpias, esterilizadas y en buen estado. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

c) Para la prueba cervical comparativa se usará un cutímetro metálico o de plástico como el vernier o pie de rey, graduado en mm. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

Para la aplicación de cualquiera de las pruebas, éstas deben realizarse de forma única y durante la inoculación en las 72 horas siguientes, no efectuarse otro tipo de manejos, como son el herrado, desparasitado, vacunación y otros, con el fin de no afectar los resultados. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

Prueba caudal.

Previo a la realización de la prueba, el Médico Veterinario deberá contar con la documentación de las pruebas anteriores para verificar la entrada o salida de animales del hato. (Chesseman et al., 1987)

Se debe rasurar el área donde se inoculará la tuberculina en el tercio medio superior del cuello. El sitio de aplicación superior será cerca de 10 cm debajo de la cresta, el sitio inferior será aproximadamente de 13 cm debajo de la anterior, esta prueba se aplica mediante la inoculación intradérmica de 0.1 ml

de PPD aviar y 0.1 ml de PPD bovino. Previo a la inoculación, se levanta un pliegue de piel en el centro de las áreas rasuradas y se procederá a medir el grosor de éstos, utilizando el cutímetro. El registro final de las medidas deberá redondearse según el siguiente criterio: de 6.2 baja a 6.0, 6.3 sube a 6.5; de 6.7 baja a 6.5; de 6.8 sube a 7; debiendo registrarse los valores en los formatos para prueba cervical comparativa. (Clifton-Hadley, R. et al., 1995)

El PPD aviar se inyecta intradérmicamente en el área rasurada superior y el PPD bovino en la inferior. La lectura de esta prueba se realizará 72 horas (+ 6 horas), midiendo con el cutímetro el grosor de las reacciones, éstas serán anotadas en el formato oficial de la prueba cervical comparativa, sustrayendo el valor de la primera lectura al de la segunda; una vez realizada esta operación se procede a graficar los valores obtenidos tanto de PPD aviar como del bovino y el punto de intersección dará el resultado de la prueba. De acuerdo a la gráfica oficial se interpretarán los resultados. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

Prueba cervical simple.

Esta prueba se empleará para probar hatos en los que se conoce la existencia de *M. bovis*; o bien, para probar ganado que estuvo expuesto directa o indirectamente con hatos infectados con *M. bovis*. (Buddle et al., 2009)

Se debe rasurar el área donde se inyectará la tuberculina en el tercio medio superior del cuello. El sitio de aplicación será aproximadamente 10 cm debajo de la cresta. Esta prueba se aplica mediante la inoculación intradérmica de 0.1 ml de PPD bovino en la región media cervical, haciendo la lectura el mismo Médico Veterinario que aplicó la prueba mediante la observación y palpación del sitio en donde se practicó, realizándose a las 72 6 horas posteriores a su inoculación. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

Las reacciones se clasifican como:

Negativa: Cuando no se observe ni se palpe ningún cambio en la piel del sitio de aplicación.

Reactor: Cuando sea visible y/o palpable cualquier engrosamiento, rubor, calor, dolor o necrosis en el sitio de aplicación. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

Según diversos estudios, la prueba de hipersensibilidad retardada posee una especificidad generalmente alta (96-98%) y una sensibilidad regular (70-88%). Sin embargo, se debe considerar la probable existencia de micobacterias no tuberculosas (atípicas) en el ambiente, lo cual puede modificar y disminuir en forma importante la gran especificidad descrita para la técnica. b) Examen macroscópico post-mortem. Desarrollado a nivel de mataderos, se define como la visualización, palpación e incisión de órganos y tejidos que lo requieran para la localización de anomalías que impidan la comercialización y consumo del alimento. (Pollock et al., 1995)

Esta prueba se realiza por profesionales Médicos Veterinarios de este mismo ministerio. El análisis se centra en la inspección de aquellas zonas y órganos más afectados por las lesiones tuberculosas: cavidad torácica, y linfonódulos retrofaríngeos. Sin embargo, la diseminación de la infección se puede afectar a otros órganos y linfonódulos en cualquier parte del cuerpo. Según las normas sanitarias, la canal infectada debe ser decomisada en forma parcial o total según la ubicación y amplitud de las lesiones tuberculosas. Es importante considerar que estas lesiones pueden variar entre tamaños que van desde 1 mm a 50 y 60 cm de diámetro, por lo que el examen de matadero no es una herramienta diagnóstica infalible. (Adams, 2001)

c) Tinción de Ziehl-Neelsen. Esta tinción permite la identificación directa del agente, ya que las bacterias se observan de una coloración rojiza al teñirse con fucsina básica y resistir luego la decoloración con alcohol ácido. Debido a la baja cantidad de micobacterias que normalmente se pueden encontrar en el tejido lesionado, constituye una técnica complementaria que debe ser acompañada por otros análisis de diagnóstico. (Naranjo et al., 2008)

d) Análisis histopatológico. Mediante este examen se intenta visualizar la lesión granulomatosa característica de la infección por micobacterias, y se realiza generalmente en aquellos tejidos u órganos que al examen macroscópico presentan lesiones sospechosas. Es un análisis rápido y relativamente simple,

que permite una aproximación bastante exacta al estado infeccioso del animal respecto de esta enfermedad. (Chesseman et al., 1987)

e) Cultivo microbiológico. Esta es la técnica confirmatoria por excelencia frente a la sospecha de infección tuberculosa. Sin embargo, *M. bovis* presenta bastantes dificultades para su aislamiento, ya que además de ser una bacteria escasa a nivel de lesiones, requiere de medios de cultivo especiales, crece muy lentamente en ellos y se ve rápidamente afectada por la contaminación con otros microorganismos. (Rothel et al., 1992)

Diagnóstico no Tradicional

La experiencia extranjera demuestra que cuando la prevalencia de la infección se va haciendo escasa en un plantel o región, se han requerido otras alternativas diagnósticas que permitan a través de una mejor sensibilidad, la detección eficaz de todos aquellos animales infectados. Además, la existencia de predios con difíciles vías de acceso ha motivado también la aplicación de técnicas que requieran un solo muestreo, a diferencia de la tuberculina que necesariamente impone una segunda visita al plantel. En este sentido, las técnicas moleculares han probado ser una excelente alternativa complementaria al diagnóstico tradicional de la infección por *M. bovis*. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

a) Ensayo de Interferón Gamma (TFN γ) Bovino. En esta prueba se cultiva la sangre entera con PBS (control), PPD bovino y PPD aviar durante un periodo de 16 a 24 horas. Posteriormente se extrae el plasma y se somete a un ensayo inmunoenzimático (ELISA) de captura para TFN γ bovino utilizando anticuerpos monoclonales contra esta citoquina. La infección se determina cuando el pocillo con PPD bovino estimula más TFN γ que el pocillo control y que el pocillo con PPD aviar. En Australia esta técnica se adoptó oficialmente en las etapas finales del programa de erradicación, ya que además de una mejor sensibilidad (94%) y excelente especificidad (96,3%), es económica, rápida y simple. (Costello et al., 1997)

b) Reacción en Cadena de la Polimerasa. Quizás sea esta la técnica que ha demostrado los mejores resultados en el diagnóstico y tipificación de las cepas de *M. bovis* que afectan al ganado bovino en diversos países del mundo. Su alto costo es el único obstáculo actual para su incorporación definitiva en el control e investigación de un gran número de enfermedades, incluyendo la tuberculosis bovina. Sin embargo, a medida que la técnica se perfecciona y masifica en el ambiente científico, se observa una clara tendencia a la disminución en los costos de los reactivos necesarios para su desarrollo. Esta situación, junto a esfuerzos de científicos nacionales y extranjeros para la obtención de una técnica efectiva y económica, permite vislumbrar su aplicación como prueba confirmatoria de la infección tuberculosa en unos pocos años más. (Clifton-Hadley, R. et al., 1995)

El PCR es una técnica de biología molecular que permite la detección y captura de mínimas cantidades de ácidos nucleicos. En ella se amplifican segmentos cortos (100-500 bp) de una molécula de DNA más extensa. Los componentes de la reacción (DNA blanco, DNA polimerasa, partidores oligonucleótidos, desoxinucleátidos trifosfatos, soluciones buffer, magnesio y aditivos opcionales) son mezclados y sometidos a una serie consecutiva de distintas temperaturas y tiempos variables, o también conocidos como ciclos de amplificación. (Adams, 2001)

Cada ciclo teóricamente duplica la cantidad de secuencia molde objetivo en la reacción, por lo que después de unos 40 ciclos se pueden obtener 1000 millones de copias de la secuencia original. Esta situación le entrega a la prueba una alta sensibilidad y especificidad potencial, permitiendo además la realización de otros procedimientos experimentales complementarios con el ácido nucleico amplificado. En los últimos años, la identificación de patrones genómicos de DNA en aislados de *M. bovis* ha probado ser de utilidad en investigaciones epidemiológicas de tuberculosis en distintas especies animales. (Rothel et al., 1992)

Dentro de estas, los análisis de polimorfismo en fragmentos de restricción (RFLP) con sondas derivadas del elemento de inserción IS6110, las secuencias de repetición directa (DR), las secuencias polimórficas ricas en

guanina y citosina (PGRS) y la tipificación de espaciadores de oligonucleótidos (ST) han sido los métodos más útiles para la identificación de las cepas de *M. bovis* prevalentes en las zonas estudiadas. (Clifton-Hadley, R. et al., 1995)

Por otra parte, se han probado diversas secuencias del DNA bacteriano, llegando a determinarse que las secuencias de inserción IS6110 e IS1081 entregan los mejores niveles de sensibilidad y especificidad. (Pollock et al., 1995)

Ambas secuencias se encuentran en todas las micobacterias del complejo tuberculosis, por lo que su identificación implica la presencia de cualquier especie de este grupo IS6110 presenta generalmente una o dos copias en el genoma de las cepas de *M. bovis* a diferencia de IS1081 que se ha encontrado con 5 ó 6 copias. Por este motivo, al realizarse trabajos de PCR en tejidos frescos de bovinos, se prefiere utilizar IS1081. (Rothel et al., 1992)

En cambio, cuando la detección se realiza sobre tejidos fijados en formalina o embebidos en parafina, la secuencia más útil es IS6110 por ser un segmento más corto y preservarse mejor en estas condiciones. (Rothel et al., 1992)

TRATAMIENTO.

En el caso de esta enfermedad no se recomienda la utilización de un tratamiento de cualquier tipo, por lo que se procede al decomiso y sacrificio del animal. (Dunnet, G. et al., 1986)

Los animales reactivos de un hato serán sacrificados en un rastro autorizado por la Secretaría, en un periodo no mayor de 10 días naturales posteriores a la notificación del resultado, de acuerdo a la fase de Campaña, excepto el ganado lechero especializado en programa de monitoreo de la fase de control. (Dunnet, G. et al., 1986)

El decomiso total o parcial de las canales y su disposición por causa de tuberculosis es responsabilidad del Médico Veterinario aprobado en rastros y se hará de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Bienes y Servicios, informándose al respecto a la Comisión. (Adams, 2001)

El cumplimiento de las disposiciones anteriores será responsabilidad compartida entre el propietario del ganado y el Médico Veterinario aprobado.

En el incumplimiento a lo antes mencionado dará lugar a la cuarentena de la explotación, la que no podrá levantarse hasta que en un siguiente muestreo del 100% de los animales sujetos a la prueba diagnóstica del hato, realizado en un periodo no menor de 60 días ni mayor de 90 días naturales y no se identifiquen animales positivos. (Woode et al., 2000)

El sacrificio deberá realizarse bajo condiciones de trato humanitario a los animales y se levantará un acta con carácter oficial que indique claramente que se sacrificaron dichos animales, indicándose también en el certificado zoosanitario con el que fueron movilizados. (Woode et al., 2000)

TLC Y LA TUBERCULOSIS BOVINA.

El Tratado de Libre Comercio de América del Norte TLCAN conocido también por TLC o NAFTA (por sus siglas en inglés North American Free Trade Agreement o ALÉNA, del francés: "Accord de libre-échange nord-américain"), es un bloque comercial entre Estados Unidos, Canadá y México que establece una zona de libre comercio. Entró en vigor el 1 de enero de 1994. El acuerdo agrícola establece y promueve en el Capítulo VII la liberalización total del comercio del sector agropecuario y forestal en la región. (NOM-031-ZOO-96., 1996)

Los objetivos del presente Tratado, desarrollados de manera más específica a través de sus principios y reglas, incluidos los de trato nacional, trato de nación más favorecida y transparencia, son los siguientes:

- Eliminar obstáculos al comercio y facilitar la circulación transfronteriza de bienes y de servicios entre los territorios de las Partes;
- promover condiciones de competencia leal en la zona de libre comercio;
- aumentar sustancialmente las oportunidades de inversión en los territorios de las Partes;
- proteger y hacer valer, de manera adecuada y efectiva, los derechos de propiedad intelectual en territorio de cada una de las Partes;
- crear procedimientos eficaces para la aplicación y cumplimiento de este Tratado, para su administración conjunta y para la solución de controversias; y
- establecer lineamientos para la ulterior cooperación trilateral, regional y multilateral encaminada a ampliar y mejorar los beneficios de este Tratado. (Shwedel et al., 1996)

El TLCAN es el primer Tratado que asocia como iguales a dos países desarrollados y a uno subdesarrollado. El sector agrícola de México presenta grandes diferencias económicas, tecnológicas, de factores de producción y recursos de apoyo a la ganadería, frente a sus homólogos de Estados Unidos y Canadá. (Clifton-Hadley, R. et al., 1995)

Algunos de los beneficios de pertenecer al Tratado de Libre Comercio es el acceso al mercado más grande del mundo: Estados Unidos (280 millones de habitantes de alto poder adquisitivo); libre acceso al 100% de los productos industriales, además de tener estar libre de aranceles y cuotas. (Shwedel et al., 1996)

Uno de los principales problemas con los que se enfrenta México al entrar en vigencia este tratado es el cierre de fronteras para la exportación de ganado bovino, ya que se reportaron la aparición de ganado enfermo de tuberculosis bovina. Por lo que tuvo un fuerte impacto en la economía ganadera; sobre todo en el norte de país considerada la principal zona exportadora de ganado para engorda. (Dunnet, G. et al., 1986)

Además de que gran parte del ganado de México se envía al extranjero entero y regresa empaquetado y en piezas separadas, una operación que deja poco recurso al productor de aquí, al no poder separar las piezas que representan una mayor demanda en el país, pues no se tiene la infraestructura y los precios nacionales resultan poco competitivos. (Shwedel et al., 1996)

Para que la derrama económica se quede en el país, la Unión Norte de Engordadores de Ganado propone enviar las piezas de mayor demanda en los mercados extranjeros, lo que facilitaría dejar las piezas que se consumen en el mercado nacional a precios más competitivos, y la mezcla de esto ayudará a pagar mejor el ganado. (Shwedel et al., 1996)

REFERENCIAS

1. Rivera P., Sergio Jiménez, José Francisco, Deward, Jacobus. Valoración de las pruebas diagnósticas para tuberculosis bovina en un rebaño bovino ubicado en zona de alta incidencia del estado Zulia, Venezuela; Revista Científica [en línea] 2009, XIX (Noviembre-Diciembre) : [fecha de consulta: 25 de septiembre de 2009] Disponible en: <<http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=95911621003>> ISSN 0798-2259
2. Morales, Alberto Martínez, Irma, Carlos, Adriana, Álvarez, Genoveva, Álvarez, Mario, Maldonado, Jesús. Comparación de histopatología, cultivo y pcr en el diagnóstico de tuberculosis bovina; Revista Científica [en línea] 2005, XV (abril) : [fecha de consulta: 17 de octubre de 2009] Disponible en: <<http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=95915202>> ISSN 0798-2259
3. López de Buen, Celma Pohlenz , Bravo Madrigaly, Zepeda López; Tuberculosis bovina:¿zoonosis re-emergente?; Revista de divulgación científica y tecnológica de la Universidad Veracruzana [en línea]2007, vol. XX; num.3; (Septiembre-Diciembre); [fecha de consulta:03 de noviembre del 2009] Disponible en:<http://www.uv.edu.mx/cienciahombre/revistae/vol20num3/articulos/tuberculosis/index.html>
4. Buddle, B. M., Aldwell, F. E., Corner, L. A. L.; Progress in the development of tuberculosis vaccines for wildlife; [History] Received: 23 March 2009; Accepted: 5 May 2009; <http://www.cabi.org/animalscience/default.aspx?LoadModule=Review&ReviewID=102667&site=152&page=734>.
5. Espinasse, J., Savey, M. y Viso, M (2005). Economic losses of bovine tuberculosis.; Elsevier Science Publishers. Chapter 28:301-306.

6. Beer, J.(1983). Enfermedades infecciosas de los animales domésticos. Infecciones por Mycobacterium. Infecciones de los bovinos por Mycobacterium. Editorial Acribia. 241-242
7. Pongsuwanna, Y., K. Taniguchi, M. Chiwakul, T. Urasawa, F. Wakasugi, C. Jayavasu and S. Urasawa, (1996): Serological and genomic characterization of Mycobacterium bovis in Thailand. Infect. Genet. Evolut., 3, 219-225.
8. Woode, G. N., (2000): Mycobacterium bovis infection. In: Leman (ed.), Diseases of Bovines, 6th edn, pp.368-382. Iowa State University Press, Ames, IA.
9. Saif, L.J.(2004). Bovine tuberculosis control and eradication, as a way to end the problem. Reiv. sci. tech. Off. Int. Epiz. 23, (2):643-660.
10. Storz, J., Lin X. Q., Purdy, C.W., Chouljenko, V.N., Kousoulas, K.G., Enright, F.M., Gilmore, W.C. y Loan, R.W. (2000a); Genome sequence of Mycobacterium bovis and M. genomic coincidence tuberculosis. J. Clin. Microbiol. 38 (9): 3291-3298.
11. Aranaz A, de Juan L, Montero N, et al. (2004). Bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) in wildlife in Spain. Journal of Clinical Microbiology 42 (6): 2602-2608
12. Mendoza JH, Parra A, Tato A, et al. (2007). Bovine tuberculosis in wild boar (*Sus scrofa*), red deer (*Cervus elaphus*) and cattle (*Bos taurus*) in a Mediterranean ecosystem (1992-2004). Preventive Veterinary Medicine 74 (2-3): 239-247
13. Gortázar C, Torres MJ, Vicente J, et al. (2008) Bovine tuberculosis in Doñana Biosphere Reserve: the role of wild ungulates as disease reservoirs in the last Iberian lynx strongholds. PLoS ONE 3(7):e2776
14. Martin-Hernando MP, Hofle U, Vicente J, et al. (2007). Lesions associated with *Mycobacterium tuberculosis* complex infection in the European wild boar. Tuberculosis 87 (4): 360-367
15. Naranjo V, Gortazar C, Vicente J, et al. (2008). Evidence of the role of European wild boar as a reservoir of tuberculosis due to *Mycobacterium tuberculosis* complex. Veterinary Microbiology 127: 1-9.

16. Vicente J, Hofle U, Garrido JM, et al. (2006). Wild boar and red deer display high prevalences of tuberculosis-like lesions in Spain. *Veterinary Research* 37 (1): 107-119.
17. Vicente J, Hofle U, Garrido JM, et al. (2007). Risk factors associated with the prevalence of tuberculosis like lesions in fenced wild boar and red deer in south central Spain. *Veterinary Research* 38 (3): 451-464.
18. Grange JM. *Mycobacterium bovis* infection in human beings. *Tuberculosis*. 2001; 81(1/2):71-77.
19. Nader A. Estimación de las pérdidas en la producción por tuberculosis en un rodeo lechero. *Rev. Med. Vet.* 1998; 69:36-40.
20. Adams LG. *In vivo* and *in vitro* diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 2001; 20(1): 304-3024.
21. Francis J, et al. The sensitivity and specificity of various tuberculin tests using bovine PPD and other tuberculins. *Vet Rec.* 1978; 103:420-425.
22. Costello E, et al. Performance of the single intradermal comparative tuberculin test indentifying cattle with tuberculous lesions in Irish herds. *Vet. Rec.* 1997; 141(9):89-95.
23. Aranaz, A. et al. (1996). Use of polymerase chain reaction in the diagnosis of tuberculosis in cats and dogs. *Vet. Rec.*, 138: 276-280.
24. Chessemann, C. et al. (1988) Dynamics of tuberculosis in a naturally infected badger population. *Mammal. Rev.*, 18: 61-72.
25. Clifton-Hadley, R. et al. (1995). Evaluation of an ELISA for *Mycobacterium bovis* infection in badgers. *Vet. Rec.*, 137: 555-558.
26. Dunnet, G. et al. (1986). Badgers and bovine tuberculosis, review of policy. HMSO, London, pp. 73. GEISEL, O. et al. (1994). Specificity of the immunohistochemical demonstration of mycobacterial antigens. *J. Vet. Med. B.*, 41: 548-553.
27. Norma Oficial Mexicana- NOM-031-ZOO-96. Campaña Nacional contra la Tuberculosis Bovina [*Mycobacterium Bovis*]. *Diario Oficial de la Federación*. DX 6:35. 1996.
28. Pollock, J.M.; Welsh, M.D.; McNair, J. Immune responses in bovine tuberculosis: Towards new strategies for the diagnosis and control of disease, *Vet. Immunol. Immunopathol.* 108: 37-43. 2005.

29. Rothel, J.S.; Jones, S.L.; Corner, L.A.; Cox, J.C.; Wood, P.R. The gamma – interferon assay for diagnosis of bovine tuberculosis in cattle: Conditions affecting the production of gamma-interferon in whole blood culture. *Aust. Vet.* 69: 1-4. 1992
30. Shwedel, Kenneth, “El TLC y el cambio estructural” en: Encinas, A, J. de la Fuente y H. Mackinlay, (coords.), *La disputa por los mercados. TLC y sector agropecuario*, México, editorial Diana, 1996.