

66

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTTLÁN

“INMUNOLOGÍA VETERINARIA APLICADA”
“RESPUESTA INMUNE CONTRA EL BACILO DE
LA TUBERCULOSIS BOVINA”

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

RAFAEL MELO PACHECO

ASESORES:

MC JUAN CARLOS DEL RÍO GARCÍA
MVZ MARISELA HERNÁNDEZ LEAL
MC CYNTHIA GONZALEZ RUÍZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TERCERA HOJA

DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Rafael Aldo Tachac

FECHA: 22 / Nov / 12

FIRMA: [Firma manuscrita]

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA D.
MEXICO

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES-CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN. Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario

Inmunología Veterinaria Aplicada

Respuesta Inmune contra el bacilo de la Tuberculosis
en bovinos.

que presenta el pasante: Rafael Melo Pacheco

con número de cuenta: 97562788. para obtener el título de
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 02 de Octubre de 2002

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I

MC Juan Carlos del Río García

IV

MVZ Marisela Leal Hernández

I

MC Cynthia Gonzalez Ruiz

INDICE

Página

| | |
|--|-----------|
| I. INTRODUCCION | 1 |
| I.1 Historia..... | 1 |
| I.2 La importancia Económica de la TB | 2 |
| I.3 Epidemiología..... | 4 |
| I.4 Situación de la TB en México..... | 6 |
| II. ETIOLOGÍA..... | 8 |
| II.1 Morfología e Identificación..... | 8 |
| II.2 Cultivos..... | 9 |
| II.3 Características del Crecimiento..... | 9 |
| II.4 Reacción a los Agentes Biológicos, Físicos y Químicos..... | 9 |
| II.5 Variación de la Colonia y Toxicidad..... | 11 |
| II.6 Componentes Celulares del <i>Mycobacterium Bovis</i> | 11 |
| III. TRANSMISION Y CONTAGIO..... | 12 |
| III.1 Vías de Contagio..... | 12 |
| III.2 Factores que Condicionan la Enfermedad..... | 13 |
| III.3 Factores que Desencadenan la Enfermedad..... | 14 |
| IV. SIGNOS..... | 15 |
| IV.1 Signos Clínicos por Organó Afectado..... | 15 |
| V. PATOLOGIA..... | 18 |
| VI. INMUNOPATOLOGIA..... | 19 |
| VI.1 Relación de la Respuesta Inmune..... | 19 |
| VI.2 Mecanismos de Evasión..... | 23 |
| VI.3 Las Funciones Antimicobacterianas del Macrófago y del Sistema Inmune..... | 24 |
| VII. LESIONES MACROSCOPICAS..... | 28 |
| VII.1 Lesiones Microscópicas..... | 30 |
| VII.1.1 El tubérculo o Granuloma..... | 30 |
| VII.1.2 Eventos Celulares en la hipersensibilidad..... | 31 |

| | |
|--|-----------|
| VIII. DIAGNOSTICO CLINICO..... | 31 |
| VIII.1 Diagnóstico de Laboratorio..... | 34 |
| VIII.2 Diagnóstico Diferencial..... | 36 |
| IX. TRATAMIENTO..... | 36 |
| IX.1 Fármacos de Primera Línea..... | 37 |
| X. PREVENCIÓN..... | 38 |
| XI. VACUNACION..... | 39 |
| XII. CONTROL..... | 40 |
| XII.1 Sacrificio e Inspección de Carnes..... | 42 |
| XIII. CONCLUSION..... | 43 |
| XIV. BIBLIOGRAFIA..... | 44 |

INDICE DE CUADROS

| | Página |
|--|--------|
| 1.1 Parámetros Reproductivos Asociados a la Tuberculosis..... | 4 |
| 1.2 Distribución de la Tuberculosis Bovina en Latinoamérica..... | 5 |
| 2.1 Clasificación de las Mycobacterias en las Diferentes Especies..... | 8 |

INDICE DE FIGURAS

| | Página |
|--|--------|
| 1.1 Situación epizootológica en México 1997..... | 6 |
| 2.1 Bovino Positivo a la Prueba de Tuberculina e IFN γ..... | 16 |
| 2.2 Linfonodo de Bovino con Necrosis Caseosa..... | 19 |
| 2.3 Bazo de Bovino con Exudado Caseoso..... | 19 |
| 2.4 Linfonodo de Bovino con Necrosis Caseosa..... | 19 |
| 2.5 Lóbulos Pulmonares de Bovino con lesión de Tuberculosis..... | 31 |
| 2.6 Granulomas en Intestino..... | 31 |
| 2.7 Lóbulos Pulmonares de Bovino con lesión de Tuberculosis..... | 31 |
| 2.8 Ganglios Retrofaringeos con lesión Característica de Tuberculosis..... | 16 |
| 2.9 Inspección de la canal de un Bovino..... | 46 |
| 2.10 Aumento del Mediastino de un Bovino por la Presencia de Tuberculosis..... | 16 |
| 2.11 Eventos Celulares en la Prueba de la Tuberculina..... | 34 |
| 2.12 Riñón de Bovino con Lesión Granulomatosa..... | 33 |
| 2.13 Baciloscopia con un Microscopio de Campo Oscuro con la Tinción especial..... | 9 |
| 2.14 Tinción HE de un Granuloma Bovino..... | 34 |
| 2.15 Tinción Ziehl Neelsen de un Granuloma Bovino..... | 33 |
| 2.16 Macrófagos y Células Gigantes Presentando las Mycobacterias en su interior..... | 33 |
| 3.1 Mapa de Avances en el Control de la Tuberculosis..... | 47 |

AGRADECIMIENTOS

A la Santa Trinidad y a la Virgen María

*Gracias por haberme dado :
la agudeza para entender,
capacidad para retener,
método y facultad para aprender,
gracia y abundancia para hablar.*

*Sólo les pido :
acierto al empezar,
dirección al progresar
y perfección al acabar.*

Santo Tomás de Aquino

A mis padres

Gracias por enseñarme que la batalla de la vida no siempre la gana el hombre más fuerte o el más ligero, sino el hombre que cree poder hacerlo y con este sabio consejo que me dieron, sirvió para convertirme en lo que ahora soy, una persona de provecho que gusta del poder soñar que soy un triunfador, despertarme y ganar.

A mi esposa e hijos

Gracias por dejarme concluir esta obra junto a ustedes ...ahora quisiera Preservar en nuestra vida hasta el éxito., eso es algo que requiere continuidad, amor, esfuerzo y valor para saber lo que somos.

A mis hermanos

Es difícil para mí escribirles y dar un buen consejo porque mucho de lo que soy se los debo a ustedes. Sólo me queda agradecerles por haberme hecho comprender que la vida no es algo que se nos da ya hecho, si no que es la oportunidad para construir algo bien hecho. Gracias por ser mi padre, mi madre y unos excelentes hermanos.

A mis Suegros

*Gracias por creer en mí y de permitirme crecer dentro de su vida.
Gracias por dejarme aprender de ustedes y dejar sus sabias huellas en nuestros corazones.*

A mis amigos

Gracias por compartir su vida en esta escuela de la vida donde nunca existió la soledad por que siempre estuvieron conmigo.

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis bovina (TB), es una enfermedad zoonótica que afecta al ganado bovino del mundo por lo que figura entre las enfermedades de la lista B de la Oficina Internacional de Epizootias, lo que quiere decir que está considerada una enfermedad importante por sus repercusiones socioeconómicas y de salud pública, de ahí que la mayoría de los países industrializados se hayan emprendido campañas destinadas a erradicarla. Sin embargo tal variedad de huéspedes complica los intentos de controlar su erradicación en el ganado.

La tuberculosis bovina se define como una enfermedad de curso crónico donde ocurre una proliferación de granulomas con forma de nódulos (tubérculos) con exudado caseosos y una marcada calcificación. En el bovino las modificaciones tuberculosas varían según la capacidad de reacción, es decir entre los tubérculos típicos, que aparecen en la tuberculosis miliar y unas masas de gran tamaño que tienden a necrosarse con forme va pasando el tiempo. ^{1,2}

I.1 HISTORIA

La sinonimias de la tuberculosis bovina son:

- Enfermedad perlada
- Tisis
- Enfermedad de la vid o Grapes
- Bacilo tuberculoso

La tuberculosis se conoce desde la antigüedad en el siglo XVI como la "enfermedad perlada" del bovino se consideró como una forma de sífilis, pero más tarde como la tisis humano por las constantes secreciones con sangre provenientes del pulmón (hemoptisis). A mediados del siglo XVIII la tuberculosis bovina empezó a cobrar más fuerza por lo que se hicieron numerosos experimentos en humanos, en bovinos, a conejos y cobayos, atribuyendo entonces su aparición a un agente transmisible específico. ³

A comienzos del siglo XIX, la tuberculosis bovina no estaba claramente diferenciada de otras enfermedades. El uso de la palabra tubérculo en sentido específico identificado la lesión de la enfermedad, fue establecido por Bayle en 1810 en su obra Recherches sur la Phthisie Pulmonaire. En 1817, Dupuy, antiguo director de la Escuela Veterinaria de Alfort, introdujo el concepto en patología veterinaria, atribuyendo el origen de estos tubérculos a las alteraciones parasitarias de las diversas especies animales y designando a los cisticercos como productores de estas enfermedades.⁵ En 1819, el francés Laënnec proclamó la unidad de las diversas formas de la tisis pulmonar, asignándola como característica el tubérculo. En 1826 sale a la luz la segunda edición de su tratado, en la que elaboró la patogenia de este proceso desde el pequeño tubérculo gris hasta la caverna tuberculosa, afirmando que las lesiones de tuberculosis presentan diferentes apariencias.⁶ Esta doctrina revolucionó al mundo científico de la época y de aquí arrancan las primeras ideas acerca de la unidad de las tuberculosis humana y bovina.

En 1882 Roberto Koch descubrió el bacilo llamándolo Tuberkelbazillus, de ahí su nombre tuberculosis como se conoce en la actualidad. Más tarde Koch opinó que la tuberculosis humana era distinta de la bovina y debido a ello suponía que no era necesario proteger al hombre contra la "enfermedad perlada". Este punto de vista lo rebatieron numerosos experimentos, según el resultado de los cuales los agentes de la tuberculosis humana y de los animales son variedades o tipos de una misma especie de bacterias, que solo se diferencian por características de importancia secundaria. Es probable que el bacilo que produce la tuberculosis se haya observado por primera vez en los tejidos por Baumgarten y Koch en 1882, este último cultivó la bacteria que ocasiona el padecimiento a cualquier especie y reprodujo la enfermedad de 1882 a 1884. En 1908 Moussu y Mantoux descubrieron la reacción intradérmica de la tuberculina, esta prueba la realizaron en cobayos y notaron cambios en la piel de los animales infectados con tuberculosis. Esta prueba con bases más sólidas se sigue aplicando en la actualidad para diagnosticar animales positivos a tuberculosis.⁷

En 1960 Neberle, comenzó hacer investigaciones sobre la patogénesis de la tuberculosis, así como progresos en la diferenciación de la micobacterias en patógenas y apatógenas.^{1,7}

Los países industrializados como EUA, Canadá y algunos países Europa occidental como España y Francia han disminuido la prevalencia de la infección bovina a un 0.4%,

este porcentaje es bueno, ya que indica que las campañas de erradicación están dando buenos resultados, mientras que en la mayoría de los países en vías de desarrollo la situación no ha mejorado. Las tasas más altas de infección se encuentran en las cuencas lecheras, alrededor de las grandes ciudades de América del Sur como Argentina y Brasil arrojando porcentajes de un 20%.⁸

1.2 LA IMPORTANCIA ECONÓMICA DE LA TB

La TB tiene un impacto económico bastante fuerte ya que de acuerdo a diferentes estudios, la producción de leche disminuye en una vaca tuberculosa en promedio entre un 10 y 18% con respecto al animal sano, debido a la reducción de su vida productiva, ocasionando mayores costos de reemplazo por año de producción, también se deben contabilizar las diferencias entre el valor global de un animal productivo y su precio en carne.

9

La tuberculosis bovina modifica los parámetros reproductivos perjudicando la economía del ganadero y reduciendo así la eficiencia productiva de sus animales. (Cuadro 1.1).

1. Disminuye la fertilidad hasta un 6%.
2. Las vacas en ordeño disminuyen la producción láctea en un 10% a un 18% del total al día
3. Se produce un lento aumento del peso del animal o disminución gradual del mismo (caquexia) Se pierde en promedio el 15% del peso normal.
4. Como efecto secundario causa reducción de la inmunidad, aumentando la susceptibilidad a otras enfermedades.
5. La esterilidad en vacas tuberculosas aumenta entre el 5 y 10%.^{5,10}

Cuadro 1.1 Parámetros reproductivos asociados a la TB

| | |
|--|-----|
| Pérdidas por decomiso parcial o total por reses afectadas | 9% |
| Pérdidas en peso de los animales afectados detectados en faena | 36% |
| Pérdidas en peso de los animales no detectados en faena | 18% |
| Pérdidas en la producción de terneros | 12% |
| Pérdidas en la producción de leche | 13% |
| Costo de las pruebas de campo (tuberculina etc..) | 6% |

1.3 EPIDEMIOLOGIA

La tuberculosis bovina es una enfermedad de gran importancia ya que se encuentra distribuida a nivel mundial.

En 1970 fue la causa de un 6.3% casos de bovinos confirmados bacteriológicamente en Irlanda. En los años de 1983-1989 se incremento la tuberculosis bovina en los hatos de Nueva Zelanda. En 1995 un censo bovino reportó menos del 6% de los animales con tuberculosis en Alemania.⁹ Europa tiene planeado erradicar completamente la enfermedad, ya que a finales del siglo pasado hubo pérdidas del 2.5% de la población bovina en dicho continente.¹⁰

En una investigación realizada en la década de los 90's por la Organización Mundial de Sanidad Animal, la tuberculosis bovina se observó la presencia de la enfermedad en: México, América Central y algunos países del Caribe se obtuvieron los siguientes datos:

Cuadro 1.2 Distribución de la Tuberculosis Bovina en Latinoamérica; 1995 (OMSA).

| País # | Población bovina (miles)* | Situación de la | | Medidas de Control | |
|--------------|------------------------------|-----------------|---------------|--------------------|------------------|
| | | infección TB** | | erradicación | Notificación *** |
| México | 33 000 | <0.16 | / ... / 0.2 | PN | / Notif. |
| Belice | 51 | 1.0 | / 0.13 / 0 | PN | / Notif. |
| Costa Rica | 1 750 | 0.9 | / <0.1 / 0.06 | PN | / Notif. |
| El Salvador | 1 200 | 19.0 | / 0.7 / 0.06 | PR | / Notif. |
| Guatemala | 1 800 | 8.5 | / 0.5 / 1.5 | PN | / Notif. |
| Honduras | 3 500 | ? | / 0.2 / 0.04 | PR | / Notif. |
| Nicaragua | 1 700 | ? | / 0.1 / 0.005 | PR | / Notif. |
| Panamá | 1 500 | <0.01 | / <0.01 / 0 | PNV | / Notif. |
| Cuba | 4 900 | 0 | / 0 / 0 | PNV | / Notif. |
| Haití | 1 600 | ? | | Enz. | / NP |
| Jamaica | 290 | 0 | / <0.001 / 0 | PNV | / Notif. |
| R.Dominicana | 2 250 | 7.5 | / 0.8 / 0.6 | PN | / Notif. |
| Total | 53541 | - | | | |

#: En México, Cuba y R. Dominicana se produce PPD.

(*): Estimación promedia para la década.

(**): Porcentajes de [Rodeos infectados / Ganado TB (+) / Decomisos en matadero].

(***): PN/ Notif.: Programa Nacional / notificación de la enfermedad; MCL: Medidas de Control limitadas a ciertas regiones; PR: Programa Regional Voluntario. PNV: Programa Nacional de Vigilancia. Enz./ NP: TB exótico / notificación parcial.⁴³

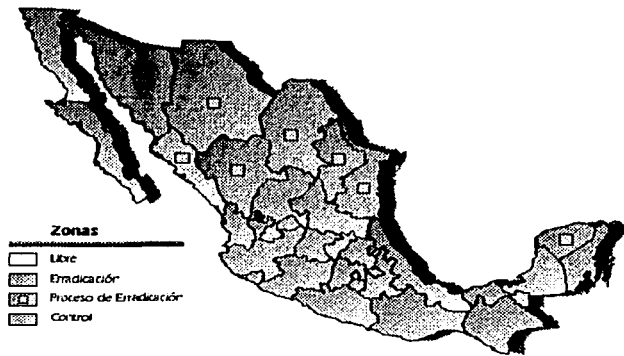
1.4 SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN MÉXICO

La TB en México sigue siendo una de las enfermedades más importantes en el país por su impacto económico y el carácter de tipo zoonótico que representa. Por esto la Secretaría de Agricultura, Ganadería, y Desarrollo Rural, con fundamentos en la ley orgánica de la administración pública federal considera prevenir, controlar y erradicar la TB que afecta la ganadería nacional tanto en nivel de producción como en calidad de sus productos. Para controlar la situación de la TB en México, se han hecho programas estrictos que permite a la ganadería desarrollarse en mejores condiciones sanitarias, así como mantener e incrementar la exportación de ganado bovino en pie hacia otros países, entre los que destaca E.U.A. Para conseguir erradicar la TB en México se estableció una campaña nacional obligatoria y permanente expedida el 8 de Marzo de 1996 en el diario oficial, bajo la Norma Oficial Mexicana NOM-031-ZOO-1995.⁵

En la Figura 1.1 se observa la situación epizootiológica en 1997
Del inventario nacional

| | |
|------------------------------------|-------------|
| Fase I (erradicación): | 10% bovinos |
| Fase II (proceso de erradicación): | 26% bovinos |
| Fase II (control): | 64% bovinos |

Figura 1.1 Situación epizootiológica en México; 1997



Este esquema nos indica que estados de la República presentan las fases de la campaña nacional contra la TB. Como se pueden dar cuenta, solo Sonora esta erradicada, los demás estados del norte del país y parte del sureste se encuentran en procesos de erradicación y la mayor parte del país se encuentra en control. Sino se toman medidas, la exportación del ganado bovino en pie de cría a los E.U.A. puede verse afectada por la presencia de TB, representando una pérdida de divisas de 450 millones de dólares anuales, también se ven afectados los animales, disminuyendo la producción de leche hasta un 17% y por conservar un animal enfermo implica un alto riesgo para la salud pública, ya que de los 7 millones de litros que se producen en México, solamente el 50 % de la producción se pasteuriza, lo demás se consume o se transforma en derivados lácteos. La enfermedad también tiene un impacto económico sobre el comercio exterior, por los productos y subproductos que se comercializan, es evidente que si se sigue presentando casos de TB nosotros como países exportadores a Centroamérica se crea un descrédito y las barreras sanitarias y comerciales son fácilmente impuestas perjudicando la entrada de divisas a nuestro país. 12

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

II. ETIOLOGÍA

El género *Mycobacterium* lo forman gérmenes muy extraños y en la misma familia se incluyen desde saprofitos hasta gérmenes productores de lesiones granulomatosas crónicas, tales como tuberculosis. El principal agente de la tuberculosis bovina es *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*). Tiene una gran capacidad de adaptación a otros animales, apareciendo además de el bovino, humano, equino, ovino, caprino, canino y animales salvajes, como agente causal de la enfermedad.^{7,13, 14}

El agente de la tuberculosis aviar *M. avium*, rara vez afecta a los bovinos, al igual que en el hombre y en el equino. Cuando se llega a desarrollar la infección va directo al aparato digestivo y hay una gran tendencia a la curación espontánea, pero la infección con *M. bovis* con frecuencia es la causa de reacciones inespecíficas de la tuberculina por reacción cruzada y puede deberse también a la existencia de micobacterias apatógenas.^{13, 15}

Cuadro 2.1 Clasificación del *Micobacterium* en las diferentes especie

| ESPECIES | HOMBRE | POLLOS | GANADO | COBAYO | OVEJA |
|----------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|
| <i>M. bovis</i> | ++ | + | +++ | ++ | ++ |
| <i>M. tuberculosis</i> | +++ | + | + | +++ | + |
| <i>M. avium</i> | + | +++ | + | + | + |
| <i>M. kansasii</i> | +++ | | + | + | |
| <i>M. leprae</i> | +++ | | | | |
| <i>M. paratuberculosis</i> | ++ | + | + | + | +++ |

** No se debe de olvidar que todas estas familias juegan un papel muy importante en las reacciones cruzadas y en procesos de inmunodepresión, ya que cuentan con una buena adaptación con el medio y el huésped.^{13, 16}

* Significa la susceptibilidad a contraer la infección

II.1 MORFOLOGÍA E IDENTIFICACIÓN

El *M. bovis* es un bacilo aerobio, inmóvil, no forma esporas y su temperatura óptima de crecimiento es a 37.5 C, es resistente al frío y a la desecación.^{14,19} Puede poseer corpúsculos grampositivos llamados gránulos de Múch que no se tiñen con facilidad por ser un ácido alcohol resistente, es conocido que las bacterias ácido alcohol resistente presentan problemas para la tinción de Gram, esto se debe a su alto porcentaje de lípidos, (sobre todo en la pared celular), básicamente fosfolípidos, ac. micólico y cera D. La porción no saponificable de la cera D incluye alcoholes superiores uno de los cuales - ácido micólico- esta asociado con la ácido resistencia.²⁰ El ácido micólico puede considerarse como el sustrato de esta reacción de tinción y la ácido resistencia parece ser consecuencia de una mayor solubilidad del colorante fenicado en los lípidos celulares que en el agente decolorante. ¹⁴ Se han empleado técnicas de combinación de alcoholes y ácidos tal es el ejemplo de la tinción de Ziehl-Neelsen para identificación de bacterias acidorresistentes como *Mycobacterium* y *Nocardia*.¹⁸ En el microscopio se observan bacilos rectos y delgados, midiendo aproximadamente 0.4 x 3 micras y 0.2 a 0.6 de grosor incluso levemente curvadas, dando el aspecto de comas. ¹⁶ En la figura 2.13 se observan los bacilos de la *Mycobacteria* mediante Baciloscopta en Microscopio de Campo Oscuro y tinción de ZIEHL-NEELEN. (Ver Anexo)

II.2 CULTIVOS

Se utilizan tres tipos de medio de cultivo.

- a) Medios sintéticos simples: Crecen en ácidos grasos y los neutralizan con suero de animal. El carbón activado favorece su crecimiento.
- b) Los medios de ácido oleico-albúmina: Mantienen la proliferación de pequeños inóculos. Los ésteres hidrosolubles de los ácidos grasos mojan la superficie permitiendo el desarrollo.
- c) Medios Orgánicos como : el agar 7H10 de Middlebrook y Lowestein-Jensen, son los más recomendables para este agente. Tradicionalmente los pequeños inóculos (muestras de productos de pacientes), son cultivados en medios que contienen sustancias orgánicas complejas por ejemplo: yema de huevo, suero animal. Estos

medios contienen penicilina o verde de malaquita para la inhibición de otras bacterias.^{16, 17, 20}

II.3 CARACTERÍSTICA DEL CRECIMIENTO.

Las micobacterias son aerobias estrictas y obtienen energía de la oxidación de muchos compuestos de carbono, la velocidad de crecimiento es mucho más lenta a comparación de otras bacterias. El tiempo de duplicación del bacilo tuberculoso es aproximadamente de 18hrs. y en los cultivos bacteriológicos se tardan 90 días, este microorganismo por ser aerobio dependerá de la actividad metabólica, y de la tensión parcial de oxígeno de la lesión en que anida.^{16, 17, 20}

II.4 REACCIÓN A LOS AGENTES BIOLÓGICOS FÍSICOS Y QUÍMICOS.

Las micobacterias tienden a ser más resistentes a los agentes químicos que otras bacterias debido a la naturaleza hidrófoba de la superficie celular y su crecimiento.

Estas bacterias resisten:

- Agentes biológicos como: procesos de ensilaje, cuajo, quesos frescos, crema, manteca, heces, sangre y orina cerca de un año a una temperatura de 12 a 14 C y al resguardo de la luz solar.
- Agentes químicos como: sustancias ácidas y básicas, antimicrobianos como la penicilina entre otros.
- Agentes físicos como: desecación y congelación.

Se consideran sensibles a:

- Agentes físicos como: luz solar, luz ultravioleta, a la pasteurización rápida (71 a 74 C en 42 seg. ó pasteurización alta 85 C) y al calor directo.
- Agentes químicos como desinfectantes como: ácido fénico y el cresol al 5%, así como la solución de formalina al 3%, la lechada de cal y de los antimicrobianos como Rifampicina, Isoniazida, Estreptomina entre otros.

II.5 VARIACIÓN DE LA COLONIA Y TOXICIDAD.

- Puede existir variación en el aspecto de las colonias, pigmentación, la producción del factor de cordón, temperatura, y muchas otras características celulares y de crecimiento.
- Toxicidad: Dentro de estos factores encontramos el factor de cordón, fosfolípidos, sulfolípidos (6,6 dimicilitrealosa), micobactinas, exoquelinas, catalasa, todos estos factores están relacionados con la virulencia de este microorganismo, y gracias a estos compuestos son capaces de sobrevivir e inhibir los mecanismos de los macrófagos, debido a que impiden la unión celular de los lisosomas a los fagosomas, la exclusión del protón ATPasa, evasión de la explosión respiratoria, evasión de la apoptosis y evasión del óxido nítrico. El *Mycobacteria bovis* también produce proteínas (proteínas del estrés o de golpe de calor) que protegen al organismo en el interior de los fagosomas. Los productos metabólicos de *M.bovis* son tóxicos para los neutrófilos, y con el tiempo las respuestas inmunes frente al organismo reclutan linfocitos T citotóxicos que destruyen los macrófagos que albergan a *M.bovis*. Otro factor de toxicidad importante es el gen KatG, aunque no se sabe con exactitud, se cree que está asociado su a resistencia y virulencia.^{13, 16}

II.6 COMPONENTES CELULARES DEL MYCOBACTERIUM BOVIS.

Los constituyentes descritos enseguida se encuentran principalmente en las paredes celulares, estos pueden inducir hipersensibilidad retardada, esto solo ocurre con los animales previamente sensibilizados.

- Lípidos: las micobacterias son ricas en lípidos. Entre estos se incluyen ácidos micólicos, ceras, sulfátidos y fosfátidos. En la célula, los lípidos están unidos en su mayor parte a proteínas y polisacáridos. El muramildipéptido combinado con ácidos micólicos, puede ocasionar la formación de granuloma., los fosfolípidos y sulfátidos ayudan a inhibir los mecanismos de fusión del fago lisosoma e inducen necrosis caseosa.¹⁶ Las cepas virulentas de los bacilos tuberculosos forman cordones serpentinos, estos se encuentran ordenados en cadenas paralelas. La formación de cordones está relacionada con la virulencia. A partir de bacilos

virulentos se ha extraído, con éter de petróleo, un factor formador de cordones. Este inhibe la migración de los leucocitos y provoca granulomas crónicos.^{16,2}

- **Proteínas:** cada tipo de micobacterias contienen varias proteínas responsables de la reacción a la tuberculina. Las proteínas unidas a una fracción cética pueden, mediante inyección inducir la sensibilidad a la tuberculina. También provocan la formación de anticuerpos.¹⁶
- **Polisacáridos:** Micobacteria contiene diversos polisacáridos. Su función en la patógena de enfermedad es incierto, pero se ha visto que pueden inducir hipersensibilidad del tipo inmediato y servir como antígenos en reacciones con sueros de personas infectadas.^{13,16}

III. TRANSMISIÓN Y CONTAGIO

El principal reservorio del bacilo es el bovino, la fuente de contagio es indiscutiblemente los animales enfermos de tuberculosis pulmonar, laringea o bronquial por lo que el 80 y 90 % de los casos la transmisión ocurre por vía aerógena y el mecanismo de transmisión habitual es el individuo enfermo de tuberculosis pulmonar bronquial o laringea, que al toser o estornudar, expulsan al aire partículas de secreciones respiratorias que contienen bacilos. Estas gotas se secan rápidamente, convirtiéndose en gotitas secas que contienen de 3 a 10 bacilos aproximadamente, estos pueden permanecer suspendidas en el aire durante varias horas, o bien se precipitan, para volver al aire con la movilización del polvo en el suelo, instalaciones, etc. Cuando son inhaladas por otro bovino, alrededor del 6% llegan hasta los alvéolos pulmonares, en donde el bacilo encuentra condiciones de crecimiento y reproducción son favorables. Si los bacilos consiguen implantarse y comienzan a multiplicarse, se ha producido la infección. Con menor frecuencia, la transmisión ocurre como consecuencia de los aerosoles de partículas conteniendo bacilos que se producen al manipular inadecuadamente las secreciones, muestras clínicas, lesiones cutáneas etc...⁸

El mecanismo de transmisión se ve favorecido por algunas condiciones de manejo, debido al estrecho contacto que tienen las vacas lecheras diariamente en el sistema intensivo, los bebederos, los comederos, los corrales con clima húmedo y mal ventilados con poco movimiento de aire y la sala de ordeño, facilitan esta forma de contagio. Como se describe las instalaciones juegan un papel muy importante entre los bovinos y el hombre ya que comparten un espacio muy estrecho.¹⁰

III.1 VIAS DE CONTAGIO

Como ya se dijo la vía aerógena es la más común pero existen otras vías importantes que vale la pena nombrar :

- La vía digestiva : es muy importante en terneros cuando se les alimenta con leche cruda provenientes de vacas afectadas de TB, por consumo de pastos y otros alimentos como: la gallinaza (contaminada con *M. avium*), agua común de bebida con secreciones nasales, las aguas residuales no depuradas procedentes especialmente de industrias lecheras y rastros contaminados que contienen el agente causal.

- La vía congénita: (madre-feto) puede ocurrir por las secreciones vaginales en el momento de la monta y la incidencia es de un 1 % de las vacas afectadas, teniendo poca importancia relativa.¹⁰

La posible influencia de factores genéticos en la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad ha sido muy discutida y se sigue estudiando por experimentación animal tras la inoculación de *M.bovis*, la susceptibilidad de la infección está asociada a la sustitución del aminoácido Glu-105 por el Asp-105 en el dominio transmembranal TM2. Entre los dominios TM6 y TM7 hay una proteína de unión del sistema de transporte de ATP y una subunidad hidrolizada del bacilo que penetra con facilidad en el macrófago. Por otro lado el macrófago puede poseer el gen dominante que se encuentra en el cromosoma 2, de la región q35, este gen controla la fase precoz del crecimiento de la micobacteria y aumenta la actividad bactericida.^{1, 19,20}

III.2 FACTORES QUE CONDICIONAN LA ENFERMEDAD.

Existen factores que condicionan la enfermedad haciéndola más evidente como:

- a) Grado de extensión de la enfermedad, son altamente contagiosos los casos con baciloscopia positiva.
- b) Intensidad y frecuencia de la tos, siendo más contagioso el enfermo cuanto más tose o estornuda, en cada golpe de tos se calcula que produce 3 gotitas infecciosas.
- c) Volumen y viscosidad del esputo, cuando es poco viscoso se facilita la transmisión de los gérmenes.
- d) Antibioterapia antituberculosa, si el enfermo sin resistencia recibe correctamente un tratamiento que contenga isoniacida y rifampicina, en las dos primeras semanas se reduce el número de bacilos/ml en un 95% y se considera que ya no es contagioso.
- e) En los bovinos que presentan una inmunosupresión causada por cualquier etiología tienden a ser más susceptibles presentar la enfermedad.^{4,19,23}

III.3 FACTORES QUE DESENCADENAN LA ENFERMEDAD

Se ha reportado que el 100% de bovinos que se contagian solo el 10 al 15% se enferman. Esto se puede deber a que los gérmenes permanecen en un estado de latencia y su presencia sólo puede ser detectada en las pruebas de tuberculina, que a su vez es una evidencia de la respuesta inmune específica que se ha desarrollado.^{18,24}

Entre los factores predisponentes destacan :

- Las relaciones con el microorganismo contagiante: Cuando mayor es la virulencia y la cantidad de los bacilos es más alto, mayor es el riesgo a desarrollar la enfermedad.
- Los dependientes del ambiente : Los bovinos que están en un hacinamiento bastante marcado y por ende están más expuestos a la enfermedad.¹⁸
- Las relaciones con el huésped. Están condicionados sobre todo la inmunidad celular y determinan la frecuencia y la gravedad de la tuberculosis destacando :
 - a) La resistencia natural transmitida genéticamente, que es consecuencia de los individuos más resistentes producida tras la exposición repetida a la enfermedad que con lleva a la eliminación de líneas familiares de menor resistencia.
 - b) La resistencia adquirida por la infección previa con un bacilo del género *Mycobacterium*.
 - c) La edad, la primoinfección del lactante y novillos es muy grave y son frecuentes las diseminaciones hematógenas.
 - d) El sexo, los machos predominan mas en la morbilidad de cuadros pulmonares.
 - e) Situaciones que cursan con inmunodepresión como: Leucosis, brucelosis, anemia, mal nutrición, fármacos inmunodepresores (glucocorticosteroides), situaciones de estrés relacionadas con el manejo y hacinamiento entre otras.¹⁸

IV. SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos de la tuberculosis bovina son muy variados incluso bastante indefinidos al principio. Casi siempre se agudizan cuando hay generalización precoz (tuberculosis miliar), es frecuente que haya signos de una grave infección generalizada pudiendo observar tos seca persistente, pérdida de peso, mucosas pálidas, anorexia, polipnea, sudores nocturnos y fiebre alta continua. notable tuberculosis orgánica crónica y recaídas.¹⁰

Cuando la población bacilar aumenta, empiezan aparecer signos fisiológicos inespecíficos como la pérdida de apetito, (anorexia), fatiga, debilidad, tos entrecortada y violenta que después se hace dolorosa y frecuente a medida que esta progresa la enfermedad se va haciendo débil y húmeda, mal estar general, notable pérdida de peso y talla muscular, descenso en la producción láctea, temores, fiebre remitente en la tarde que al descender produce sudoración. Estos signos pueden pasar desapercibidos, si las personas encargadas de la explotación no están al pendiente de los animales.^{13,16,18} En la figura 2.1, se puede apreciar la marcada caquexia que muestra un bovino positivo a las pruebas de tuberculina e IFN- γ y que presenta miembros en abducción y la glándula mamaria notablemente disminuida de tamaño. (Ver Anexo)

En cualquier presentación el bovino presenta linfonodos retrofaringeos aumentados de tamaño, que son notables a la palpación, tos que se hace mas frecuente en la mañanas y aunque el animal presente apetito hay una fuerte emaciación presentando un estado caquéctico, acompañando con los signos de este como: pelo hirsuto, áspero y sin brillo.¹ En la figura 2.9 y 2.11, se muestra el marcado aumento de tamaño y lesión que llegan a desarrollar estos tejidos al albergar a la *Mycobacteria*. (Ver Anexo).

IV.1 SIGNOS CLÍNICOS POR ORGANOS AFECTADOS

Tuberculosis pulmonar

- Dolor en la punta del costado.
- Disnea (dificultad al respirar)
- Fiebre de 41 C.

La tuberculosis pulmonar se anuncia por una tos corta y seca, que más tarde se hace más frecuente, dolorosa, mate y húmeda. En estos casos avanzados la respiración está acelerada y es dificultosa, incluso acompañada de gemidos especialmente la disnea después de los esfuerzos físicos así como en clima caluroso-húmedo aumentando hacia el final de la enfermedad. Cuando las lesiones tuberculosas son avanzadas aparecen accesos de tos haciendo más notable los ruidos secundarios se puede deducir la existencia de grandes cavernas y en estos casos el aire espirado huele mal, lo que indica descomposición del tejido pulmonar. La hiperplasia de los linfonodos mediastínicos puede causar timpanismo recidivo por la presión sobre el esófago o sobre el nervio vago mientras que la afección grave de los nódulos de la entrada del tórax puede causar estenosis venosa de las venas yugulares. La enfermedad de la mucosa nasal se comprueba por el flujo mucoso-purulento y por los nódulos o úlceras que hay sobre ella. ^{25,26}

Cuando existe diseminación hacia otros órganos, aparecen signos relacionados como :

Meningitis tuberculosa

- Cefalea intensa
- Fiebre
- Vómitos
- Alteraciones sensoriales
- Hipertensión intracraneal

La tuberculosis en cerebro- Presenta signos nerviosos como: excitabilidad, andar inseguro, tambaleante, espasmos epilépticos, masticación lenta, trastornos en la deglución, estrabismo, pérdida de la visión. En el ojo aparecen pequeños nódulos amarillentos produciendo opacidades y adherencias, hasta que finalmente todo el interior del ojo se transforma en una masa caseosa-granulada. ^{28,29}

Adenitis tuberculosa

- Inflamación y aumento del tamaño de los ganglios a nivel de la región cervical que pueden ser observados a simple vista.

Enteritis tuberculosa

- Diarrea persistente y mal oliente

- La enfermedad se observa más en terneros

Tuberculosis intestinal

Puede estar ligada a cólicos, timpanismo, estreñimiento o diarrea cambiante. En la palpación rectal a veces se comprueba en el lado derecho de la cavidad abdominal formaciones nudosas-firmes que corresponden a los ganglio mesentéricos.^{30,31}

Tuberculosis osteoarticular

- Las principales articulaciones afectadas son: coxofemoral, rodillas, sacroilíacas, tobillos, muñecas y codos (se presentan con gran dolor)

La tuberculosis de mama

- Pierde su simetría
- Al tacto se notan nódulos consistentes y dolorosos
- La leche ordeñada se hace flocúlenla y acuosa.^{18, 19}

La tuberculosis uterina

Puede orientar a los trastornos reproductivos como abortos, repetición o falta de celos. Esta sospecha puede afirmarse por el hallazgo de un flujo vaginal mucoso-purulento, con flóculos blancos o amarillos y ocasionalmente hilos de sangre. En estos casos avanzados puede palparse desde el recto los cuernos uterinos engrosados y nudosos así como los oviductos como un rosario. Las modificaciones tuberculosas en epididimos y testículos aparecen como tumefacciones nudosas indoloras.^{34,35}

Tuberculosis renal

La tuberculosis renal- Provoca que la orina sea alta en proteínas y tenga olor amoniacal. Si los uréteres están afectados se palpan engrosados como con granos de arena en su superficie y endurecidos.^{34,35}

V. PATOLOGÍA

Se trata de una enfermedad cíclica, que cumple su proceso evolutivo en distintos períodos, caracterizados por síntomas y lesiones propios para cada uno de ellos. La evolución de los mismos, está condicionada a diversos factores ligados al huésped (estado inmunitario, edad, nutrición, genética, etc.), al bacilo (número, virulencia, etc.) y al medio ambiente.^{25, 26}

El complejo primario de los bovinos es más frecuente en los pulmones, de vez en cuando, en el ternero es más habitual en el tracto digestivo (faringe, tonsilas, intestinos), luego (en los neonatos) de la infección placentaria en él nódulos linfonodo portal. El complejo primario o de Ghon- es una generalización de la enfermedad, se manifiesta en forma de metástasis aisladas o con una tuberculosis miliar aguda. Este estadio del padecimiento se caracteriza por la gran tendencia de las lesiones tuberculosas a caseificarse y calcificarse más tarde.^{19, 29}

Si el bovino aumenta sus defensas contra el padecimiento supera el complejo primario y la enfermedad queda en un estado latente quedando los bacilos atrapados, formándose depósitos de tejido fibroso en la periferia, desapareciendo los bacilos en la mayor parte de los casos. Esta forma conocida como tuberculosis crónica, se extiende solo en el órgano afectado solo en contacto con los canales existentes (bronquios, conductos galactóforos), pero no por vía hemolinfática.²⁹ En la figura 2.4, se aprecia al corte la salida de un exudado caseoso característico de las lesiones granulomatosas típicas de la enfermedad. (Ver Anexo). Los linfonodos regionales generalmente no resultan afectados por la tuberculosis orgánica crónica, pero sí la resistencia corporal disminuye por esfuerzos especiales (hambre, intensa radiación solar, enfriamiento, transporte, parto, alta producción láctea), hay una alta extensión de la enfermedad por vía linfática y hemática. Este hecho se designa como tuberculosis galopante o como generalización tardía por pérdida de resistencia o puede cursar como una tuberculosis miliar típica, con muchos nódulos pequeños en los pulmones e hígado. Con frecuencia se manifiesta con una rápida y progresiva caseificación (neumonía caseosa y mastitis caseosa), apareciendo lesiones semejantes en los linfonodos regionales y llevando rápidamente a la muerte.¹⁹ La figura 2.2 y 2.4 muestran la marcada necrosis caseosa en el centro del tejido del nódulo linfoide. (Ver Anexo). En esta tuberculosis galopante (reinfección), muestra una marcada preferencia a localizarse en las regiones subapicales de los lóbulos superiores. La evolución de estas lesiones lleva a la necrosis y las paredes alveolares incluidas en este proceso van hacia la licuefacción del material

necrótico y su eliminación a través del árbol bronquial transformando por completo la naturaleza de la enfermedad al crear la lesión más importante y más característica de la tuberculosis: la caverna. La pared de la caverna está constituida de dentro a fuera por varias capas: la más interna está formada por material necrótico y es donde se encuentran los bacilos. Después sigue una capa de infiltrado inflamatorio constituido por células epitelioides o gigantes, así como linfocitos o macrófagos, inmediatamente por fuera hay otra capa de tejido de granulación con vasos neoformados de pared fina, fibroblastos y fibras reticuladas.

29

Secuelas de la enfermedad

Los animales que no reciban un tratamiento precoz o se sigan explotando puede ocasionar secuelas como: cicatrices fibróticas que retraen, pudiendo dar insuficiencia respiratoria, cor pulmonare, también bronquiectasias, estenosis bronquiales, procesos supurativos, amiloidosis, cavernas (hemoptisis) y cuadros de disnea con lesiones avanzadas, por destrucción del parénquima, fibrosis retráctil de la pleura, rigidez pulmonar, trastorno de la difusión por infiltración difusa (TBC miliar).¹⁸

VI. INMUNOPATOLOGÍA

La principal vía de contagio es la inhalación de partículas, de tamaño suficiente para llegar a las vías respiratorias (de 1 a 2 micras o menos), conteniendo de uno a tres bacilos. La mayoría de estos serán ingeridos por los macrófagos alveolares. Según las características fenotípicas y genéticas del bacilo (grado de virulencia) y del huésped, puede haber una multiplicación intracelular que acabará destruyendo al macrófago, se provocará una quimiotaxis por la apetencia que tienen los monocitos circulantes hacia la pared de las micobacterias y detritus celulares.¹ Los macrófagos y bacilos formarán tubérculos que estarán compuestos por macrófagos vivos, macrófagos degenerados (células epitelioides), macrófagos fusionados (células gigantes) y linfocitos T. El tubérculo se convertirá en un granuloma, con necrosis central, fibrosis periférica y se calcificará. Los bacilos pueden emigrar de los tubérculos iniciales a los nódulos linfáticos regionales (foco alveolar-linfangitis-ganglio = complejo primario) desde donde, por vía linfática o sanguínea pueden diseminarse a otros órganos, ocasionando enfermedad tras la infección primaria o permanecer en un estado de latencia en el interior de los macrófagos y desarrollar la enfermedad en etapas posteriores. Los tubérculos pueden curarse y desaparecer, caseificarse o necrosarse y

calcificarse . El tejido necrótico permite que los bacilos se repliquen extracelular y puedan diseminarse por extensión directa por vía sanguínea.^{1,4}

VI.1 LA RELACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

La respuesta inmunológica empieza cuando la bacteria es inhalada por el huésped (aquí las barreras físicas no ayudan de mucho por el tamaño del huésped) por lo que la bacteria tendrá 4 caminos para enfrentarse y establecerse dentro del bovino.

- 1) La micobacteria se enfrenta con la respuesta natural inespecífica y sea eliminada sin presentarse la enfermedad.
- 2) La micobacteria no sea eliminada, progresa, multiplique y se desarrolle la enfermedad clínica.
- 3) La micobacteria no sea eliminada pero el sistema inmune controle la enfermedad sin signología aparente pero manifestando PPD positivos.
- 4) La micobacteria no sea eliminada y el sistema inmune controle la enfermedad quedando las bacterias en un estado latente y posteriormente cuando el animal se inmunodeprime la bacteria despierta y reinfecte. ^{37,38}

En el primer camino la micobacteria se enfrenta con la respuesta natural inespecífica aquí el complemento, las NK (células asesinas), células epiteliales y los TLR (Toll like Receptors) destruirán a la micobacteria. Las herramientas que utilizan son : El Complemento actúa de tres formas la clásica, la alterna y las proteínas de unión a manosa.^{39,40}

En la forma clásica tiene que estar presente un antígeno-anticuerpo + C1 para que se siga la cadena hasta C9 y se desarrolle el MAC (complejo de ataque de membrana) matando a la bacteria, esto es muy difícil que pase a menos que sea un animal vacunado. La forma alterna es más rápida ya que el C3b se une al antígeno y se desencadena el MAC y por último las de proteínas de manosa se unen al antígeno y esto hace que sea más apetecible para el macrófago activado y sino el C3b se unirá a la fracción de la proteína y se dará el MAC.

Las NK son células que por señales intracelulares reconocen células infectadas y degranulan granulinas, granzimas y perforinas a estas células diana y las enzimas a rompen

las membranas compuestas por fosfolípidos ayudando a combatir la enfermedad, también secretan citocina como el IFN γ haciendo que los macrófagos se activen.^{3,38,40}

Las células epiteliales del tracto respiratorio son altamente sensibles porque continuamente son estimuladas por el medio ambiente esto hace que al contacto con cualquier antígeno se fagocite y sea presentado por su MHCII al TCR específico, posteriormente se dará la respuesta celular mediada por los linfocitos T CD4.^{41,42}

TLR son receptores que detectan antígenos compuestos por cadenas de ácidos grasos como el lipoarabinomanan (LAM), estos receptores van al closter específico del macrófago y por señales intracelulares inducen al macrófago a secretar IL-12 y TNF α , ayudando más al sistema inmune de tipo natural a combatir la enfermedad.^{4,43}

Los otros tres caminos se explicarán en conjunto por su relación tan íntima en la respuesta inmune celular específica y en casos muy crónicos el desarrollo de la respuesta inmune humoral.³

Una vez que la micobacteria se ha instalado se inicia la *primera fase* de la enfermedad (ya sea por su virulencia o porque la respuesta natural no fue tan eficiente), los polimorfonucleares intentarán destruirla pero no servirá de mucho porque los compuestos lipídicos de la bacteria disminuyen la reacción celular de estos granulocitos. Los siguientes que son atraídos son los macrófagos por sus múltiples receptores como: manosa, Cr1, 2, C3b, CD40 y CD25 entre otros. Aquí se supone que los macrófagos alveolares no han sido activados y la micobacteria es internalizada, donde tendrá que evitar ser destruida. Esta internalización se realiza por fagocitosis convencional con la ayuda del complemento siendo importante en este proceso la presencia de receptores CR1, CR4 y principalmente CR3 en la superficie del macrófago, además de receptores manosa dirigidos hacia la superficie lipido arabino manan (LAM) de la pared bacilar. La expresión de todos estos receptores están bajo la influencia de varios mediadores: la PGE2, citocinas tipo TIL-2 como la IL-4 estimularán la expresión de estos receptores y por lo tanto la capacidad de la micobacterias para adherirse a los macrófagos. Una vez que la bacteria se encuentra en el interior del macrófago desencadenara todos sus mecanismos para su sobrevivencia. Recientemente se han descrito en la superficie del macrófago otros tipos de receptores con afinidad para una amplia variedad de ligandos, como lipoproteínas de baja densidad, polirribonucleótidos, polisacáridos (dextran-sulfato), fosfolípidos aniónicos y otras moléculas que han demostrado

tener también un papel en la fijación de las micobacterias a las células fagocitadas. También puede haber fagocitosis por otras células.³

La segunda fase es el desarrollo de una inmunidad específica celular que conducirá al acumulo de células y reacciones granulomatosas. En esta fase más neutrófilos y monocitos emigraran al foco de inoculación de forma precoz, los monocitos se diferenciaran en 2 o 3 días y se transformaran en macrófagos, a los 5 o 7 días observándose granulomas, compuestos por células epitelioides y de Lanhans, esto nos va ayudar para que la bacteria sea encerrada y no se vaya a otros lados (evitándose así la TB miliar), al principio la bacteria que se encuentre en el intersticio estará viva y poco a poco el oxígeno se reducirá y acabará con su vida.⁴⁵ En la última capa del granuloma hay linfocitos T CD4 y los CD8,⁴⁴ la adhesión celular esta mediada por la molécula de adhesión intracelular (ICAM), esta es fuertemente estimulada por TNF α , la colagenasa intersticial proveniente de monocitos de sangre periférica estimulados por el LAM bacilar ya que es capas de inducir necrosis en el centro del granuloma y la metaloproteinasa de la matriz, estas proteínas pueden digerir el colágeno I, II, IV, así como otros componentes proteicos de la matriz.⁴⁶ Al mismo tiempo las bacterias que están en citoplasma de los macrófagos evitando ser destruidas por el fagolisosoma secretarán proteínas y éstas serán recogidas por el TAP (Transportador de procesamiento de antígenos) y serán llevados al aparato de Golgi para crear el péptido y ser presentado por el MHC I (Complejo Principal Mayor de Histocompatibilidad), con esto se presenta el TCR específico del CD8 desarrollando su citotoxicidad secretando IFN γ para activar al macrófago e inducir la autólisis de las células infectadas liberando las micobacterias para que los MQ-A (macrófagos activados) destruyan las bacterias. No hay que olvidar que el macrófago al estar activado (por el IFN γ , Interleucinas y otras citocinas) también puede hacer uso de su MHC II (complejo Principal mayor de histocompatibilidad) con esto el péptido procesado se puede proyectar en la membrana del MQ-A para que posteriormente llegue el TCR específico del CD4 y al ponerse en contacto se sensibilizan y empiezan a producir sus propias citocinas principalmente el INF γ e IL-2 y tendrá un efecto regulador de los linfocitos T dividiéndose en linfocitos Th1 y Th2 . Los linfocitos Th1 producirán principalmente INF γ , TNF- β e IL-2 y linfo toxina, favoreciendo la actividad bactericida de los macrófagos, proliferando las clonas de más linfocitos que estarán implicados en las reacciones de hipersensibilidad retardada, siendo los macrófagos las células presentadoras de antígenos que favorecen la respuesta.^{1,3} Los linfocitos Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, favorecen el crecimiento y diferenciación de los linfocitos B, células plasmáticas y estarán implicados en la respuesta inmune humoral ambos subtipos producen IL-3, IgG, IgM, GMCSF y

TNF α . Los anticuerpos producidos se unirán a los antígenos y por medio del complemento de la vía clásica serán destruidos (teoría que se logra con la vacunación de BCG) pero a sido difícil por que recordemos que esta bacteria es intracelular y mucha de esta antes de que la detecte el C1 es fagocitada por un monocito inactivo por lo que no sirve de mucho la vacunación. 1, 48,49

En el curso de la respuesta inmune ambas poblaciones ejercen una influencia reguladora de tipo cruzado favoreciendo a una de ellas, por ejemplo el INF γ de los linfocitos Th1 inhibe la proliferación de células Th2, a su vez, la IL-4 de las Th2 inhibe la generación del subtipo Th1, el predominio de una u otra subpoblación tiene efectos en las manifestaciones de la infección. En la tuberculosis predomina la respuesta celular Th1 y se cree que en la tuberculosis grave predomina la respuesta humoral Th2. En los animales enfermos con tuberculosis primaria progresiva, con infiltrados probablemente su respuesta inmune no consigue eliminar al bacilo debido a que quizás ambos tipos de linfocitos Th1 y Th2 están activados y las citocinas de los Th2 limitan la acción de los linfocitos Th1 y viceversa, a pesar de la gran respuesta inflamatoria. En las formas diseminadas, como la tuberculosis miliar que se caracteriza por anergia y falta de proliferación de linfocitos T hay una pobre respuesta inflamatoria lo que sugiere una falta de respuesta Th1 y un predominio de la citocinas inmunosupresoras como la IL-4 de los linfocitos Th2 o de la IL-10 y del TGF-B de los macrófagos.³

Otro tipo de linfocito que se acumula en los focos de infección son los linfocitos T γ/δ y su papel es esencial en la respuesta inespecífica y específica. Aparece cuando hay una buena respuesta inmune e incluso en recién nacido, indicando que puede tener una capacidad innata para reconocer los antígenos micobacterianos. Producen principalmente IFN γ y TNF α y de la forma menos constante IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10. Son células citotóxicas y podrían ser como una primera línea de defensa, ya que son capaces de lisis las células diana tras reconocer proteínas bacilares o autólogas propias de los estados de sobrecarga, lo que permitiría que los monocitos o macrófagos activados acuden a los focos de infección para ocuparse de los bacilos liberados de los macrófagos destruidos. De hecho, su patrón de producción de citocinas es similar a la del resto de linfocitos CD4 y quizás su diferencia estriba en poder reconocer antígenos diferentes a los reconocidos por los otros linfocitos α/β , como las proteínas de estrés. Como estas proteínas tienen epitopos comunes con las de los otros patógenos, puede haber reacciones cruzadas y reconocer así a los bacilos sin haber contactado previamente con ellos.¹

La tercera fase de la respuesta inmune será la tendencia a una resistencia adquirida. No todos los linfocitos T permanecen en el foco de infección algunos retornan a la circulación sanguínea o linfática, entre estos están los que median las reacciones de hipersensibilidad retardada. Estos linfocitos que se escapan a la sobre estimulación antigénica, disminuyen la producción de citocinas y les permite diferenciarse hacia formas de vida larga, cuando se vuelven a reencontrar con los antígenos bacilares comienzan a secretar nuevamente citocinas desencadenando la respuesta granulomatosa local y actuarán como células de memoria intermedia, contrarrestando cualquier infección adicional secundaria. No son verdaderas células de memoria puesto que la hipersensibilidad retardada tiende a disminuir con el paso del tiempo. Otras células sensibilizadas pueden no volver a encontrar antígeno y diferenciarse en verdaderos linfocitos T de memoria, objetivo que se intenta conseguir con la vacunación (pero aquí en México no se vacuna) . Además de los linfocitos CD8 con actividad citotóxica dependientes del antígeno, existen otras células asesinas activadas por citocinas o células citotóxicas activadas con linfocinas (*lymphokine activated killer*- LAK), estas se detectan al mes de la infección y forman una segunda línea de defensa cazando a los macrófagos infectados que pudieran haber escapado a la detección inicial. Estos macrófagos infectados de forma crónica no son reconocidos de forma eficaz por los linfocitos normales al no poder presentarlos los antígenos de forma adecuada, pero sí por estas células (LAK), activadas por la IL-2, ya que no dependen de la presentación del antígeno.³ Las condiciones anatómicas de los granulomas tuberculosos hacen que los bacilos puedan sobrevivir en su interior, escapando de los linfocitos T, aunque la baja tensión de oxígeno, la necrosis local y licuefacción impiden su crecimiento y multiplicación. Como la generación de las células LAK requiere niveles altos de IL-2 o IL-12 para su proliferación la arquitectura de los granulomas favorece su secuestro y concentración creando un microambiente ideal para la acción citotóxica, que al estar confinada evitará lesiones sistémicas. Las células LAK, al igual que las NK, inducen necrosis y destruyen las células diana, pero no tienen efecto bactericida. Los bacilos viables liberados son fagocitados por las células MQ-A de los alrededores, que entonces sí pueden presentar los antígenos de forma eficaz y activar de nuevo a los linfocitos CD4.^{1,3}

La migración de los monocitos también está retardada, con una baja respuesta quimiotáctica, con poca activación y defectuosa expresión de sus marcadores de superficie. Estas alteraciones pueden afectar a las funciones de las NK.³

Todas estas alteraciones hacen que sea incapaz de limitar la primera fase de la infección y la replicación sin límite de los bacilos asociada a una respuesta celular intensa y no controlada de los linfocitos T provoca reacciones granulomatosas exageradas o diseminadas, retrasando el comienzo de la inmunidad protectora.¹

VI.2 MECANISMOS DE EVASIÓN

El bacilo posee varios mecanismos para evitar ser destruido por el macrófago, estos mecanismos se resumen en :

VI.2.1 Mecanismos de Inhibición del fagosoma-lisosoma

En el interior del macrófago, los gérmenes son encerrados en vacuolas (fagosomas), donde tras la activación del macrófago intentarán dirigirlos mediante enzimas, tras la fusión de los fagosomas con los lisosomas.

La unión fagosoma lisosoma aparece cuando los bacilos están previamente dañados, si estos están sanos, pueden inhibir esta fusión a través de los sulfatidos de su envoltura, que dañarán la membrana lisosómica.

Algunas cepas de micobacterias pueden fragmentar la membrana vacuolar mediante la calibración de fosfolipasa, escapándose del fagolisosoma.

VI.2.2 Mecanismos Exclusión del protón ATPasa

Aunque se realice la fusión del fagosoma lisosoma, el bacilo también es capaz de resistir los productos lisosómicos. La descarga del contenido lisosómico en el fagosoma conduce a una acidificación vacuolar que optimiza la actividad de las enzimas digestivas, esta acidificación es consecuencia del suministro de una bomba de protones-adenosina trifosfato (ATPasa) al endosoma. Los bacilos pueden neutralizar esta bomba produciendo amonio, que contrarrestará la acidificación.

VI.2.3 Mecanismos de Evasión de la Explosión Respiratoria

Los fagocitos mononucleares, tras su activación también generan intermediarios de oxígeno reactivo con efecto bactericida: superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales

hidroxilo. Los bacilos virulentos pueden escaparse de su acción mediante el secuestro de estos radicales mediante el lipoarabinomanan (LAM), o mediante la producción de enzimas inactivas, como la superóxidodismutasa, catalasa o la phenoliticglycolipid (PGL-1), estas también regulan la producción de los intermediarios del oxígeno interfiriendo en los radicales del oxígeno.

VI.2.4 Mecanismos de Evasión de la Apoptosis

La muerte celular programada es mediada a través de la disminución de la expresión del bcl-2, un inhibidor de la muerte celular. La apoptosis del macrófago reducirá la viabilidad de los bacilos liberados.

VI.2.5 Mecanismos de Evasión del Oxido Nítrico

El control de la infección intracelular puede tener los intermediarios reactivos de nitrógeno generados por vía metabólica. A partir de la oxidación de la L-arginina por el óxido nítrico sintetasa, tras la estimulación del macrófago por el INF gamma, se produce óxido nítrico, estos intermediarios están involucrados en varias funciones biológicas como la vasodilatación, neurotransmisión, regulación enzimática y proliferación linfocitaria. La capacidad bacilar para resistir estos eventos parece estar clínicamente determinada por el LAM y se puede establecer un estado de infección latente en la que el bacilo disminuye su metabolismo y el LAM disminuye la producción de óxido nítrico.^{1, 3}

VI.3 LAS FUNCIONES ANTIMICOBACTERIANAS DEL MACRÓFAGO Y DEL SISTEMA INMUNE

Tras la infección primaria del macrófago, éste segrega una serie de mediadores, unos con actividad antimicrobiana: TNF (factor de necrosis tumoral) IFN γ (interferón gamma) y otros con función reguladora : IL-10, IL-12, TGF-B e IL-15, factores de crecimiento de macrófagos y de granulocitos (M-CSF y GM-CSF). Por la acción de estas citocinas se incrementará la permeabilidad tisular local, facilitando el tráfico celular. Estas citocinas tienen potentes efectos inmunorreguladores y median muchas de las manifestaciones clínicas de la tuberculosis.

VI.3.1 Las Interleucinas

Son un grupo de citocinas producidas por los macrófagos y las células T. Estas tienen muchas funciones, entre las que destacan más en la respuesta celular y humoral:

La IL-1 es un pirógeno endógeno y puede contribuir a la fiebre. Induce al macrófago a producir citocinas proinflamatorias: IL-2, IL-6 Y TNF y estimula la producción de linfocitos T y IFN γ .

La IL-2 es una citocina autócrina y es un factor de crecimiento de las poblaciones linfocitarias antígeno-reactivas.

La IL-4 del subtipo Th2 bloquea la proliferación de las células Th1 al disminuir la expresión de receptores para la IL-2, desactivando a los macrófagos

La IL-6 favorece el crecimiento y diferenciación de los linfocitos B y por lo tanto, contribuye a la producción de inmunoglobulinas. Antagoniza la actividad del TNF, por lo que su alta producción favorece el crecimiento de los bacilos. El NF-IL-6 (factor de transcripción nuclear) es un intermediario. Tras su activación por el LAM produce todas las citocinas descritas. Ayuda a la adhesión celular y a diferenciación a los macrófagos en células epiteloides y células gigantes.

La IL-8 Es un factor quimiotáctico para los neutrófilos, linfocitos T y basófilos, estos fagocitarán y destruirán a los patógenos. Su producción excesiva provoca acumulo de neutrófilos, contribuye a la vascularización de los márgenes de las cavidades tuberculosas.

La IL-10 tiene propiedades antiinflamatorias Y reguladores de la respuesta inmune, inhibiendo la síntesis de otras citocinas del monocito y de la actividad microbicida del macrófago, al disminuir la producción de radicales oxígeno y nitrógeno. También suprime la proliferación de los linfocitos T antígeno-específica, al disminuir la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II.

La IL-12 favorece en los focos de infección, la diferenciación de los linfocitos Th1, la proliferación de linfocitos T citotóxicos, células LAK y células NK antígeno-específica contra los macrófagos infectados. Actúa de forma sinérgica con la IL-2 favoreciendo la proliferación de los linfocitos T. El estímulo que desencadena su secreción es la fagocitosis del bacilo por el

macrófago estimulado por el IFN γ y de hecho representa una respuesta precoz y quizás inespecífica a la fagocitosis.¹

La IL-15 producida por los macrófagos activa los receptores para la IL-12 en las células NK, contribuyendo así en la producción de IFN γ .^{1,3,4}

La IL-18 induce la producción de IFN γ en los NK y aumenta la actividad de los CD8.⁴⁹

VI.3.2 Células, Receptores y Citocinas

Células T CD8 secretan citocinas como el IFN γ y TNF β , inducen la autólisis mediante el FAS 95 y pueden lisar células por su acción citotóxica.

Células T CD4 secretan IFN γ y TNF β , generan memoria y secretan interleucinas mediante la división de Th2 y la división de Th1 secreta IL-2 y desarrolla quimiotaxis para las células LAK.

Células LAK detectan y lisan macrófagos infectados e inducen necrosis.

Células TCR- γ/δ es un receptor de células T que se encuentra en las células T inmaduras. Estas células T pueden lisar células infectadas por micobacterias sin que haya un TCR que los restrinja a un MHC específico, las células TCR- γ/δ son las que responden de manera predominante en la reacción de linfocitos o cualquier tipo de enfermedad de forma independiente, también secretan IFN γ y pueden ser citotóxicas.

Los macrófagos son células altamente fagocíticas y poseen varios mecanismos ya mencionados para la destrucción de bacterias y si aparte los macrófagos son estimulados por cualquier molécula afín se activan haciendo más agresivo el ataque y secretando interleucinas 1,6,8,12,18 y citocina TNF α .

TLR- al ser captados por el macrófago inducen la secreción de IL-12 y de TNF α .

TGF- β , es una arma de dos filos porque aunque tiene algunos efectos proinflamatorios: como favorecer la quimiotaxis de monocitos y aumentar la expresión de receptores Fe, inhibe la proliferación de linfocitos T, interfiere en la función de las células NK y en la función citotóxica de los linfocitos T.^{1, 3, 4}

La respuesta precoz e inespecífica del huésped será producir y combinar al mismo tiempo con las citocinas TNF α y INF γ . Estas citocinas son eliminadas por los NK y por las IL-12 de los macrófagos infectados. Estas dos principales citocinas le van a confinar al macrófago el poder para sobrevivir y combatir la enfermedad.¹

TNF α es una proteína –citocina, que es sintetizada por los macrófagos y los monocitos en respuesta de los lipopolisacáridos de *Mycobacterium bovis*, la principal función de esta citocina es inhibir la multiplicación de la micobacteria en el interior del huésped, quimiotaxis de macrófagos y polimorfonucleares y produce necrosis favoreciendo la formación de granulomas.^{3, 4}

INF γ es una glicoproteína –citocina, la mayor parte la sintetizan los macrófagos, linfocitos T y algunas interleucinas, la principal función es inhibir la replicación viral y algunos agentes intracelulares. El INF γ ejerce su actividad bactericida estimulando y aumentando la producción de peróxido de hidrógeno y metabolitos de óxido nítrico en el macrófago por que tiene un gran facilidad de meter nitritos y iones al citoplasma del macrófago.^{3, 4} La producción de estas dos citocinas (TNF α e INF γ) es fuertemente estimulada por la proteína peptidoglican, que es el mayor componente en la pared celular de las micobacterias. TNF α es particularmente estimulado por el lípido arábino manan (LAM). Cuando estas dos citocinas se juntan hacen tal sinergismo que activan al macrófago volviéndolo más agresivo en su respuesta impidiendo los mecanismos de evasión de la micobacteria, las respuestas que se hacen más notables son: la activación de los intermediarios del óxido nítrico, formación de granulomas en las áreas afectadas para que la bacteria no puede escaparse, incrementa la función fagocítica, aumenta la quimiotaxis de granulocitos, que estos a su vez van ayudar a destruir al macrófago.^{1, 3}

VII. LESIONES MACROSCÓPICAS SISTÉMICAS

Aparato Respiratorio y Linfático

En los bovinos tuberculosos los órganos más afectados son los nódulos linfáticos y el árbol respiratorio (bronquios y lóbulos pulmonares).^{1,19} Los nódulos cambian de tamaño según la gravedad de la lesión pero llegan a estar hasta el tamaño de una avellana que sobresalen de la superficie de un lóbulo grande o en otra parte bien ventilada del pulmón,¹ al corte vierten un líquido serofibrinoso de consistencia granular.¹⁹ Las lesiones surgidas por generalización precoz consisten en numerosos tubérculos típicos del tamaño de un grano de mijo o un número reducido de nódulos del tamaño de avellanas que muchas veces se encuentran duros y pueden estar delimitados por colágena, en estos casos los linfonodos regionales siempre están afectados en la medida correspondiente. Las lesiones de los pulmones generalmente aparecen encapsuladas y de color amarillo, en las zonas afectadas de la pleura muestran nódulos caseosos multifocales con un aspecto perlado, en la tuberculosis miliar aguda pueden estar afectados otros órganos y las lesiones pueden estar distribuidas en todo el cuerpo donde no hay esplenomegalia.^{29,30} Como se muestra en la figura 2.5, los lóbulos pulmonares pueden llegar a desarrollar adherencias entre los mismos, así como también la formación de granulomas, evidentes al corte del parénquima (figura 2.5 y 2.7) (Ver Anexo).

Aparato Digestivo

Las lesiones en aparato digestivo se presentan en dos formas la primaria y secundaria. En la primaria se manifiesta en los becerros que ingieren el bacilo tuberculoso a través de la leche. Este penetra en la submucosa intestinal y culmina en la formación de pequeños granulomas, linfonódulos mesentéricos y frecuentemente en hígado, donde la infección permanece latente.²⁹ La forma secundaria es característica de los bovinos adultos. Se originan por diseminación tardía de los complejos primarios de pulmón e hígado. Cuando *Mycobacterium bovis* llega a la mucosa intestinal, invade sobre todo en las zonas de cúmulos linfoides intestinales, placas de Peyer en ileon, ciego y colon, dando origen a úlceras tuberculosas.^{29, 30} En la figura 2.6 se aprecian múltiples granulomas a nivel de la submucosa (Placas de Peyer) intestinal. (Ver Anexo).

Aparato reproductor

Se puede encontrar metritis granulomatosa en vacas, los granulomas están predominantes en el endometrio. La tuberculosis por *M. avium* se puede encontrar en vacas que comen gallinaza, o pradera abonada con gallinaza., es posible que se presenten abortos repetidos en la misma vaca. Suele presentarse vacas con tuberculosis peritoneal y estas generalmente se encuentran múltiples granulomas a todo lo largo del oviducto y salpinx.²⁹

Glándula mamaria

En la tuberculosis de la glándula mamaria, de origen casi siempre hematógeno, cursa con el desarrollo de tubérculos de hasta el tamaño de unos limones que al corte crepitan y tienen un aspecto granular con una tonalidad rojogrisasea, estos granulomas se extienden alrededor del cuarto mamario.³⁹

Sistema nervioso

Generalmente cuando una vaca tuberculosa llega a necropsias se examinan las áreas neuroanatómicas como meninges: cuerpo mamilar, tálamo, corona radiada, núcleo caudado, fascículos mamilotalámicos, pudiéndose aislar *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium hominis* y *Mycobacterium avium*. En los animales, la tuberculosis causa meningoencefalitis crónica activa.^{29,39}

Sistema Tegumentario

Se aprecian: úlceras, abscesos, placas y nódulos adheridos a tejido subcutáneo, con secreción de material purulento, amarillento grisáceo y maloliente. Estas lesiones son más comunes en cabeza, cuello y los miembros. Se acompaña de anorexia, pérdida de peso y linfadenopatía.^{29,39}

Sistema musculoesquelético

La periostitis tuberculosa primaria es poco frecuente. Aproximadamente el 1% de los bovinos con tuberculosis sistémicas presenta lesiones óseas. Los huesos esponjosos son los más susceptibles (vértebras, epífisis, costillas, esternón, huesos del cráneo) y la lesión característica es el granuloma tuberculoso que se extiende en los espacios medulares del hueso esponjoso. Varios de estos granulomas pueden confluir y destruir hueso.^{29,39}

Aparato urinario

Este tipo de lesiones se presentan en la tuberculosis miliar, originando procesos inflamatorios granulomatosos diseminados. Las micobacterias causan nefritis granulomatosa y se pueden observar pequeño focos blanco grisáceos, distribuidos al azar en el riñón. Estos focos concéntricos pueden estar mineralizados causando una insuficiencia renal crónica.^{29,39} En la figura 2.12 se aprecian los granulomas en el parénquima del riñón a nivel de la corteza. (Ver Anexo).

VII.1 LESIONES MICROSCÓPICAS

La acción del agente causal determina las características morfológicas de la zona necrosada y los rasgos morfológicos de esta necrosis dependen de las enzimas liberadas en la zona y la desintegración de los componentes fosfolípidicos que presenta *Mycobacterium bovis*.¹³ En la figura 2.15 tinción de Ziehl Neelsen y en la figura 2.16 tinción HE se observan las células gigantes y macrófagos presentando a los bacilos. (Ver Anexo).

VII. 1. 1 EL TUBERCULO O GRANULOMA

En este tipo de lesión crónica se caracteriza por detalle celular que predominantemente son los macrófagos, estos pueden estar solos e inclusive pueden tener en su interior a los bacilo. Los macrófagos activados pueden unirse para formar células gigantes (Langhans) o células epiteliodes, los cuerpos extraños son de morfología mas

grande y tienen la función de fagocitar a los bacilos, los linfocitos T van a captar las respuestas del macrófago y van a dividirse en CD4 (cooperador) y CD8 (citotóxico), las células plasmáticas van a ayudar a la ozonización, los fibrocitos, fibroblastos y iones calcio van a hacer atraídos por los macrófagos y su función es crear microgranulos, que al final de cuentas nos van a encapsular la lesión. Otra característica de este tipo lesión granulomatosa es la persistencia de una necrosis de tipo caseoso. ¹⁹ En la figura 2.14 se puede apreciar el centro de un granuloma con todas las células inflamatorias presentes en el granuloma y como el sistema inmune limita la lesión. (Ver Anexo).

VII. 1. 2 EVENTOS CELULARES EN LA HIPERSENSIBILIDAD

La hipersensibilidad está mediada por células sensibilizadas (linfocitos T), cuando los linfocitos reaccionan con los antígenos invasores se secretan múltiples sustancias, llamadas linfocinas. Entre las linfocinas existen linfotoxinas, con capacidad de lisar células infectadas. Otras linfocinas modulan la respuesta inflamatoria, al atraer y activar a las células inflamatorias efectoras. Existe un tercer grupo de linfocinas denominados mitógenos, que inducen la proliferación de linfocitos. En resumen la hipersensibilidad incluye elementos como: antígenos, linfocitos T, linfocinas, células efectoras. Entre otros eventos celulares se incluyen a los macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células endoteliales y fibroblastos. De esta forma, el linfocito T regula la intensidad y la duración de la respuesta inflamatoria en la hipersensibilidad de tipo IV.. Con este mecanismo se pueden detectar animales subclínicos o fases tempranas de la enfermedad mediante la prueba de la tuberculina o intradermoreacción. ^{37,39} (Ver Anexo figura 2.11)

VIII. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Mediante el diagnóstico clínico el Médico Veterinario puede determinar hipotéticamente el grado o la enfermedad del animal, pudiendo recetar un tratamiento preventivo. Para llegar a un buen diagnóstico clínico hay que evaluar los siguientes puntos:

- Historia clínica completa
- Anamnesis (es un método clínico usado para recordar sucesos importantes)
- Signos clínicos
- Tuberculina
- Análisis histopatológicos y cultivos

Prueba de tuberculina

En la prueba de la tuberculina se utiliza un derivado proteico purificado (PPD), el cual es obtenido por la fraccionamiento químico de la *M. bovis*. El PPD se estandariza en términos de su actividad biológica en "unidades de tuberculina". Esto se hace por la dosificación que corresponde a cada huésped hipersensibilizado porque puede dar lugar a reacciones locales intensas y una exacerbación de la inflamación y la necrosis en el foco de la infección. Por esta razón, en las reacciones de tuberculina que se hacen en las investigaciones colectivas se usan 5 Unidades de Tuberculina (TU), en los bovinos en quienes se sospecha hipersensibilidad extrema, la prueba cutánea se comienza con 1 TU. Se administra un material más concentrado, solamente si la reacción con 5 TU es negativa. La cantidad inyectada intracutáneamente es en general de 0.1 ml. ³⁹

Las reacciones a la tuberculina pueden variar según el grado de infección que tenga el bovino por lo general reaccionan a las 24 Hrs. a 48 Hrs. con los siguientes signos : induración, edema, eritema y en las reacciones fuertemente positivas se da la necrosis central. La prueba cutánea debe leer a las 48 a 72hrs. La reacción se considera positiva si la inyección de 5 TU es seguida de una induración de 10 mm o más de diámetro. Las pruebas positivas tienden a persistir por varios días. La prueba de la tuberculina se hace positiva en cuatro o seis semanas después de la infección (o de la inyección de bacilos avirulentos). Se ha reportado que en infecciones experimentales los bovinos recién infectados eliminan al bacilo en esta primera etapa, siendo difícil su identificación positiva a la prueba de tuberculina, esto se puede deber a :

- a) La respuesta inmune celular y humoral están dando picos elevados de receptores y no se pueden regular como: consecuencia se desarrolla una anergia.
- b) Enfermedad Inmunosupresoras como: Leucosis y Brucella.
- c) Medicamentos inmunosupresores como : corticosteroides.

La reacción a la tuberculina es específica y nos ayuda a medir la hipersensibilidad retardada desde el punto de vista inmunitario.. Se cree que los linfocitos T circulantes sensibles a los antígenos encuentran primero al antígeno inyectado y responden haciendo que las células cebadas vecinas degranulen y liberen factores tensoactivos como la serotonina. El aumento de la permeabilidad es por consecuencia de estos mediadores y permite que más linfocitos T emigren desde la sangre hacia el interior de los tejidos. En la segunda etapa de la reacción los linfocitos T que emigraron encuentran a los antígenos que

les presentan las células de Langerhans; se dividen, se diferencian y liberan linfocinas. No está claro todavía que linfocinas participan y en qué orden actúan, pero se piensa que los macrófagos se acumulan en el lugar debido a la liberación de factores quimiotácticos inhiben su migración por acción de factores inhibidores de la migración (IFN α). Los cambios vasculares probablemente se deben a la liberación de mediadores de la inflamación aún mal definidos y de enzimas de los lisosomas de los macrófagos. Los macrófagos ingieren y por último destruyen al antígeno inyectado, lo cual permite que los tejidos regresen a la normalidad.³⁹ La figura 2.11, indica los eventos celulares a la reacción del antígeno PPD. (Ver Anexo).

En humanos después de la vacunación (con BCG) la prueba positiva se sostiene durante 3 a 7 años. Solo la eliminación de bacilos tuberculosos viables del organismo da por resultado la regresión a la negatividad de la reacción tuberculínica. Sin embargo los bovinos que durante años han sido PPD positivos que están saludables, pueden en un momento dado dar reacción negativa, aquí se discute el tema de que los animales están en estado de *anergia*.³⁹

d) Interpretación de la prueba de tuberculina- La prueba de la tuberculina se utiliza en la inspección con la colaboración de Médicos Veterinarios responsables. Toda vaca reactiva sospechosa o positiva es sometida a una nueva prueba por personal Veterinario regulador por medio de una prueba cutánea cervical comparativa si vuelve a dar un resultado positivo será decomisando la canal completa o por partes según el criterio del inspector de sanidad, este le hará una necropsia y deberá notificar ante las autoridades. Desgraciadamente la inspección de matadero adolece la falta de sensibilidad debido al tamaño insignificante de las lesiones en muchas vacas. ^{39,43}

La prueba de intradermoreacción tiene sus desventajas :

- a) Se realiza en forma directa sobre cada animal en las tablas del cuello o en la región anocaudal, además se tiene que contar con personal técnico o profesional.
- b) Requiere movilizar dos veces al animal, por lo general la lectura se hace positiva cuando el diámetro de la piel es de 5mm a más.
- c) Cuando la lectura es de 2 a 4mm el bovino queda como sospechoso y se tiene que volver hacer la prueba.

- d) El manejo del ganado provoca estrés y se ve reflejado en la sala de ordeña bajando un 8% promedio por día, por vaca sometida a la prueba.
- e) Si el animal acaba de contraer la infección la prueba de la tuberculina no lo detecta.
- f) Si el animal esta bajo la influencia de la anergia prueba de tuberculina no lo detecta.
- g) No se puede repetir antes de los 60 días debido a que el animal tiene que eliminar los antígenos de PPD. 19

Se han hecho modificaciones de las pruebas de tuberculina pero no están operando en nuestro país, pero incluyen la prueba térmica breve, la cual se administra un gran volumen de solución de tuberculina subcutánea y el animal se examina para ver si tiene un aumento en la temperatura entre cuatro y ocho horas más tarde (presumiblemente la tuberculina actúa sobre los linfocitos T, que entonces liberan linfocinas las que a su vez hacen que los macrófagos liberen interleucinas). La prueba de Stormont se basa en la sensibilidad aumentada en el lugar en que se realizó una prueba, que se produce después de una única inyección; se hace dando dos dosis de tuberculina en el mismo sitio, reparadas por siete días. Estas pruebas son todas relativamente sensibles, y pueden usarse en vacas después del parto, así como para animales muy infectados.^{19,48}

VIII.1 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Para hacer diagnóstico de laboratorio se pueden recurrir diferentes métodos, dentro de los más utilizados están las pruebas bacteriológicas (cultivos, aislamientos e inoculaciones animales de laboratorio) y las pruebas serológicas.

Para el cultivo, se puede hacer directamente de las secreciones, aspirado traqueal, muestra de jugo gástrico, evacuaciones (orina, leche, calostro, heces moco cervical etc.), en materiales no contaminados por otras bacterias. El esputo es primero tratado con hidróxido de sodio al 2% u otros agentes bactericidas para los microorganismos contaminantes. El esputo licuado se neutraliza, se centrifuga y el sedimento es inoculado en medios apropiados. El crecimiento del bacilo tuberculoso es lento aproximadamente 3 meses se tardan en entregar resultados pero es el más seguro en los medios de cultivo sintético

habituales. Por lo tanto, un diagnóstico definitivo de tuberculosis es cuando se cultiva *M. bovis* en medios orgánicos o de Löwenstein-Jensen.^{34, 35}

Las características tintoriales de *M. bovis* permite su rápida visualización (baciloscopia), observadas en microscopio de campo oscuro.^{35, 36} La tinción Kinyoun es similar a la de Ziehl-Neelsen, pero no utiliza el color para favorecer la captación de la tinción. Las técnicas fluorocrómicas con auramina-rodamina se basan en el mismo principio básico.³⁵

La inoculación en animales, partes del material para cultivo se puede inocular subcutáneamente en cobayos, a los cuales se les aplica una prueba de tuberculina tres o cuatro semanas después, a las seis semanas se les aplica una necropsia buscando tubérculos.³⁴

Las pruebas serológicas, son de mucha importancia ya que la tuberculosis debe ser erradicada. Dentro de las pruebas más utilizadas destacan: fijación del complemento, anticuerpos fluorescentes, aglutinación directa, anticuerpos monoclonales, radioinmunoensayo Elisa.³⁵ Se explicaran brevemente las pruebas más importantes.

La aglutinación directa consiste: en una célula o un antígeno insoluble aglutina directamente con el Ac-específico.³⁵

La prueba de radioinmunoensayo consiste en que el Ac. Conocido es conjugado con un elemento radioisótopo (I 125), lo cual permite cuantificar posteriormente si es que se ha producido la reacción Ag-Ac. Mediante una cámara gamma. Esta prueba es sensible y específica pero es muy costosa.^{35, 47}

La prueba de anticuerpos fluorescentes consiste: en marcar con colorantes fluorescentes (rodamina, isotiocianato de fluoresceína) un anticuerpo específico contra el antígeno tuberculoso. De esta manera se observa al microscopio de campo oscuro el anticuerpo fluorescente unido al antígeno.³⁵

La prueba ELISA (Enzyme-Linked Immuno sorbent Assay), es una técnica inmunoenzimática que se ha hecho muy popular gracias a su sencillez, versatilidad, capacidad de realizar gran número de muestras, rapidez y economía. Esta prueba consiste en reclutar un anticuerpo conocido que se conjuga con una enzima y se produce la reacción antígeno anticuerpo, posteriormente se le añade el sustrato específico produciendo una modificación en el color que puede ser visualizada a simple vista.³⁵

La prueba de ELISA es muy útil para diagnosticar TB y se base en utilizar anticuerpos monoclonales, diversos estudios coinciden en concluir que esta prueba es de alta sensibilidad y una baja especificidad, comparada a las pruebas de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) y la de INF γ .^{47,48} Sin embargo, el ELISA puede identificar animales infectados en las primeras etapas previas al desarrollo de la hipersensibilidad retardada de tipo IV, así como animales en los que la reacción está suprimida (anérgicos). La razón de dichos resultados radica en la divergencia entre la inmunidad celular y la humoral en el curso de la TB. Dicho esto los investigadores y doctores de la UNAM realizaron una investigación utilizando la prueba de ELISA y PPD de *M. bovis* dializado, esto se realizó en distintos estados de la República Mexicana con la ayuda de CANETB (Campaña Nacional de Erradicación de la Tuberculosis Bovina) y los resultados fueron sorprendentes, ya que de 270 bovinos que se les aplicó la prueba de tuberculina salieron negativos 177 y 93 fueron positivos, pero de los 177 que resultaron negativos se les puso a prueba con ELISA-PPD 2 bovinos salieron positivos, estos nos hace pensar que para erradicar la TB en México hace falta que se combinen la dos pruebas (tuberculina y con ELISA) para eliminar a los animales positivos.⁴⁹

VIII 1.1 Pruebas especiales

Dentro de las pruebas que van a la vanguardia destacan: Interferón gamma, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y citometría de flujo.¹⁸

La prueba de IFN γ es una prueba para medir la respuesta celular, los investigadores la emplean mucho para sus investigaciones por su alta sensibilidad y especificidad.⁴⁹ La detección y evaluación de interferón gamma se esta utilizando junto con la prueba intradérmica en la zona norte de nuestro país porque se considera una zona endémica y EUA quiere erradicar la enfermedad. Esta prueba detecta las linfocinas específicas (IFN- α) producidas por los linfocitos en respuesta a los organismos de la tuberculosis. Los bovinos marcados positivos se envían a plantas de matadero autorizadas. Los propietarios pueden percibir la indemnización correspondiente así como el valor del aprovechamiento.⁴⁰

La prueba de PCR es un método *in vitro* para replicar una secuencia de DNA definida en forma exponencial. Esta prueba amplifica una copia de algún gen en millones de forma sensible, selectiva y rápida.¹⁸ Basándose en este método se diseñó otra prueba más específica y la llamaron RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA), el cual consiste en la combinación de dos técnicas comúnmente usadas en biología molecular, que fueron

aplicadas para la identificación de un fragmento geonómico especie-específica del bacilo bovino con la técnica RAPD (Random Amplified polymorphic DNA) se obtiene un fragmento único de *M.bovis*, el cual fue usado en el diseño de iniciadores específicos en la reacción de PCR. La técnica de RAPD ha sido previamente utilizada para la tipificación de cepas de varios microorganismos incluyendo *M. tuberculosis*, también mediante esta prueba se puede diferenciar el *M.bovis* de otras especies de micobacterias aun cuando compartan una homología en el ámbito geonómico de 90%. La detección de este microorganismo por esta técnica presenta una ventaja enorme sobre las técnicas previamente reportadas mediante esta prueba combinada se pueden identificar el bacilo de la tuberculosis bovina en muestras orgánicas como la de leche. ⁶

La prueba de citometría de flujo permite analizar las células en suspensión, a medida que van desafiando frente a un rayo láser y se determinan sus características fisicoquímicas y su contenido de ac. nucleico, así como sus características fenotípicas de acuerdo a sus antígenos de membrana los que son marcados con anticuerpos monoclonales fluorescentes. Usando esta prueba se le dio seguimiento a un experimento en los venados cola blanca, evaluando y cuantificando los bacilos de *M.bovis* que tenían los venados. Esta prueba se uso para determinar la contribución relativa de células individuales monoclonales de sangre periférica infectadas con *M.bovis* en la respuesta del antígeno *M.bovis*. ²²

VIII. 2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la coroiditis por *Pneumocystis carinii*, las lesiones de aspecto oftalmoscópico y angiográfico similar (multifocales, blanco-cremosas o amarillo-anaranjadas, redondas u ovals, en polo posterior o en periferia media, uni o bilateral), son en general más grandes que las tuberculosas y presentan mayor tendencia a la confluencia. En EE.UU. el antecedente de neumonía por *Pneumocystis* y el estar realizando profilaxis con aerosoles de pentamidina orientarán hacia este diagnóstico. Las coroiditis por criptococo, también de aspecto semejante, suele presentarse en el contexto de una meningitis ya diagnosticada y asociar papiledema. Las metástasis coroideas linfomatosas son también muy similares pero en general de mayor tamaño y relieve; asocian mayor desprendimiento seroso perilesional. El hallazgo de lesiones neoplásicas en otros órganos y la buena respuesta quimio y radioterápica establecerán el diagnóstico diferencial definitivo. Las coroiditis por *Mycobacterium avium* son poco frecuentes, los nódulos más pequeños y se presentan en estados de inmunodepresión avanzado-terminal (CD4 menos de 50), a diferencia con la

coroiditis que puede observarse en estadios precoces con niveles altos de linfocitos CD4. La mucormicosis es causada por el hongo de la clase de los Zigomicetos, orden de los Mucorales, es una micosis oportunista. La localización de esta infección es pulmonar.²⁴

Los exudados algodonosos pueden simular una coroiditis miliar, pero en ésta las lesiones son más amarillentas y son cruzadas «por encima» por los vasos retinianos. También pueden ser confundidos con algunos casos excepcionalmente infrecuentes de la bacteria *Nocardia* tiene también las características de ser una acidorresistente, pero en el cultivo desarrolla filamentos y es de rápido crecimiento. La bacteria *Actinobacillus* desarrolla una pleuroneumonía fibrinopurulenta tromboembólica, dándose un cuadro agudo y mortal, generalmente esta enfermedad, es de especie específica (en el cerdo), pero pueden haber serotipos mutantes presentando un cuadro confuso en los bovinos.⁴⁸

IX. TRATAMIENTO

Las vacas que reaccionen positivas a la tuberculina deben aislarse del ganado sano y se agruparan en un corral. Las vacas sospechosas se estabularan aparte. Por la gravedad de la enfermedad y la localización de las lesiones deduciremos la posibilidad de continuar explotando a los animales afectados o de proceder a su aprovechamiento inmediato cuando exista una tuberculosis abierta.¹³

El tratamiento medicamentoso no se lleva a cabo porque el empleo de los fármacos representa una carga financiera bastante fuerte para el productor comparado a los beneficios que pueda dar el animal recuperado. Además no es imprescindible conservar la vida del paciente, como ocurre en medicina humana. El ganado debe proporcionar beneficio para la explotación y así mismo para la sociedad por lo que debe de cumplir con los aspectos zootécnicos como: gestación, parto y producción láctea de buena calidad, de esto dependerá la rentabilidad del animal y de la explotación. Si se desea emplear los medicamentos o los fármacos antituberculosos, deben tomarse en cuenta varios requisitos imprescindibles como: la combinación de al menos dos fármacos para reducir el riesgo, el tratamiento deberá ser siempre prolongado y por ultimo, debe considerarse que la respuesta inmunitaria del huésped es esencial en control de la infección, por lo que el tratamiento deberá modificarse según la enfermedad del paciente.^{13,20}

IX.1 FARMACOS DE PRIMERA LINEA

Isoniazida- Por su excelente actividad y bajo costo, es considerada un buen fármaco contra la tuberculosis. Esta actúa inhibiendo la síntesis de los ácidos micólicos de la pared celular, es acéfilada en el hígado y los dos efectos adversos son: su hepatotoxicidad y la producción de neuropatía periférica, en ocasiones produce reacciones cutáneas, fiebre, convulsiones y signos nerviosos.

Rifampicina- Esta actúa bloqueando la síntesis de RNA, inhibiendo la RNA polimerasa. Los efectos adversos son: la aparición de un síndrome pseudogripal, el desarrollo de trastornos digestivos, reacciones cutáneas, anemia hemolítica e insuficiencia renal por nefritis intersticial. La rifampicina es una enorme catalizador enzimático de las enzimas microsómicas hepáticas, por lo que disminuye el tiempo de vida de otros fármacos como los dicumáricos, corticoides, anticonceptivos y el propanolol.¹³

Estreptomina- Es un aminoglucósido con capacidad bactericida frente a *M.bovis* y es barato, pero tiene el inconveniente de que solo puede emplearse por vía intramuscular y tiene una importante toxicidad, por su ototoxicidad y nefrotoxicidad. Este fármaco actúa inhibiendo la síntesis de proteínas a nivel ribosómico.¹³

IX. 2 Fármacos de segunda línea

Existen otros fármacos pero son menos comerciales por sus efectos secundarios y porque son bacteriostático dentro de los más importantes están :Ácido paraaminosalicílico, tiacetazona, quinolonas y cefalosporinas.

El enfermo con esputo positivo se convierte en no infectante a las dos o tres semanas después de haber empezando la quimioterapia. En ocasiones, el tratamiento puede verse lento por las enfermedades persistentes o por inmunodepresores.²¹

IX. 3 Resistencia bacilar a los fármacos

La resistencia que ofrecen algunas cepas, se debe a una reducción en la producción de catalasa y peroxidasa que es debida a una delación en un aminoácido en el gen KatG, que codifica la producción de la enzima peroxidasa. También se ha encontrado una mutación que afecta un residuo de serina en el gen rpo B, que codifica la subunidad b de la

RNA-polimerasa. Siempre que aparezca resistencia a un fármaco debe añadirse al tratamiento al menos otros dos nuevos, si es posible bactericidas. La aparición cada vez más frecuente de cepas multiresistentes supone un enorme riesgo epidemiológico y un difícil reto terapéutico. ²¹

IX.4 Inmunoestimulante

El inmunoestimulante que ha revolucionado a la ciencia es el factor de transferencia, es un producto derivado de una estirpe de los leucocitos de la sangre. Este producto sirve para incrementar las actividades del sistema inmune, es un producto libre de contaminantes. Tiene la propiedad de transferir la inmunidad de un organismo, alguien que no la tiene. Otra característica, es que prácticamente carece de efectos secundarios y no es tóxico. ⁴¹

Pauta terapéutica

La pauta más habitual de tratamiento ha sido la administración diaria de izoniasida y rifampicina durante 9-12 meses. Con esta pauta suelen alcanzarse tasas de curación del 99%. Puede añadirse etambutol o estreptomina durante los 2 primeros meses, también se puede administrar el factor de transferencia para la estimulación de la respuesta inmune. ^{13, 21}

Pronóstico

La explotación económica de los reproductores valiosos, especialmente, es posible durante meses o años cuando las lesiones tuberculosas son de grado tan reducido que no producen síntomas morbosos, con tal que las circunstancias externas no aceleren el curso del proceso. En los casos de trastornos del estado general está indicado el aprovechamiento a tiempo mandando la leche a centros especializados para que traten la leche y posteriormente se procedera al sacrificio, esto se realiza por razones económicas. ¹⁶

X. PREVENCIÓN

Todo bovino de recién ingreso permanecerán en cuarentena, hasta que se les realice una exploración veterinaria. Esta medida es necesaria por el bienestar de la explotación, cuando existen garantías por parte del vendedor de que el ganado se encuentre libre de

tuberculosis o de que procede de un hato sano. Son absolutamente imprescindibles las medidas higiénicas más estrictas durante la crianza y explotación. Si el bovino tiene una dieta como la gallinaza o pollinaza se tendrá que estudiar para verificar que no este contaminada con *M. avium*. La leche y el calostro que se le dé a los terneros tendrá que ser de vacas exentas de toda enfermedad. La exploración medica de las personas que trabajan en el establo debe realizarse periódicamente. La base de lograr un hato libre de tuberculosis esta representada por la crianza rigurosamente higiénicas de todo el ganado joven.¹⁸

XI. VACUNACIÓN

La vacunación en humanos se basa en la administración una cepa viable atenuada de *M.bovis* llamada bacilo Calmette-Guérin (BCG) ha sido usada en más de 120 países durante muchos años, como vacuna para prevenir la tuberculosis. La eficacia del BCG ha variado del 0 al 85%, lo que indica la influencia de algún factor ambiental desconocido o de factores del huésped. Por ello se están realizando múltiples trabajos en busca de una nueva vacuna más eficaz. Algunos de estos trabajos investigan cepas atenuadas tanto de *M.bovis* como de *M. tuberculosis*. Pero también hay muchos que están intentando desarrollar vacunas de DNA que solas o con la ayuda de adyuvantes (como el interferón), sean capaces de inducir inmunidad celular. ^{1,13}

La vacunación con BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) no se utiliza en bovinos, debido a que no previene completamente la infección y el ganado vacuno reacciona a la prueba de tuberculina no pudiéndose distinguir entre los animales sanos. Sin embargo en algunos países de América del Sur se vacuna por diferentes razones como por ejemplo cuando no es posible por el momento instaurar un programa de erradicación pero se desea disminuir la frecuencia del padecimiento con vistas a la preparación de programas de erradicación de la tuberculosis. La vacuna BCG debe repetirse anualmente y los animales vacunados permanecen con reacción positiva a la tuberculina. Se deben vacunar los terneros lo antes posible tras el nacimiento ya que no logran inmunidad hasta pasadas 6 semanas. La inmunidad conferida no es muy sólida, por lo que los animales vacunados no deben someterse a exposición intensa y prolongadas. ⁷

XII. CONTROL

Con el objetivo de controlar la enfermedad a nivel del humano se diseñó la Campaña Nacional contra la Tuberculosis bovina citada en la Norma Oficial Mexicana NOM-031-ZOO-1995. Esta norma consiste en eliminar los animales infectados para controlar la propagación del proceso infeccioso y evitar la incorporación de nuevos animales. La identificación de los animales positivos y negativos depende en gran medida de la utilización de la prueba de tuberculina. Deben realizarse las pruebas en todos los animales de más de tres meses de edad y eliminar a los reactores positivos siguiendo la legislación local. Los reactores sospechosos se les aplicará una valoración clínica. Si los animales se encuentran vacunados no podrán participar en este programa, ya que saldrán positivos. Es por esto que la vacunación no se realiza. 7,34

Si la incidencia de reactores positivos es elevada los animales tendrán que ser sacrificados y los demás animales sospechosos se les repetirá la prueba cada dos o tres meses. Si el hato es nuevo negativo puede clasificarse como exento de la enfermedad en lo sucesivo se deben practicar inspecciones y pruebas anualmente. Tan pronto se elimine el primer grupo de reactores, los comederos deben limpiarse y desinfectarse. De forma similar si los reactores sospechosos siguen mostrando ciertos signos de duda se seguirán vigilando y haciendo pruebas en corrales aparte. Es de extrema importancia que los terneros se crían para reemplazar el ganado alimentados con leche exenta de tuberculosis procedente de animales sanos o bien con leche pasteurizada. De los animales sospechosos y de los sanos o de nuevo ingreso, se impedirá el uso comunal del suministro de agua o de pasto y se aislarán los animales mediante vallas adecuadas. 7,45 Para constar de que esta Norma se lleve acabo es apoyada por las Unidades de Regularización Zoonosanitaria (URZ). Esta unidad tiene el propósito de realizar pruebas de diagnóstico, tratamiento y además servicios zoonosanitarios. Para el efecto de la importación, todo ganado bovino que se pretenda introducir al territorio nacional deberá estar amparado de un certificado zoonosanitario oficial del país de procedencia, que indique que los animales están libres de enfermedad infecto-contagiosa y que resultaron negativos a las pruebas practicadas 60 días naturales antes de la exportación.

44

La campaña nos brinda Unidades de Producción Controlada (UPC) que tiene por objeto el acopio de animales productores de leche, positivos a las pruebas, con la finalidad de aprovechar su producción láctea antes del sacrificio de esta manera el productor se asegura y no pierde totalmente como en otros países. Únicamente los establos lecheros

podrán ser autorizados por la Secretaría como unidades de producción controlada, estas unidades serán autorizadas por la Secretaría y en forma conjunta con la Comisión deberá supervisar el cumplimiento de los siguientes requisitos: ⁴⁴

- a) Estar aislados sin la posibilidad de cualquier contacto con centros de producción animal.
- b) Deberá contar por lo menos con un Médico Veterinario aprobado.
- c) Contar con accesorios mínimos necesarios para las instalaciones de los animales.
- d) Contar con un programa de desinfección y los vehículos deberán ser limpiados y desinfectados
- e) Los animales identificados positivos, que ingresen a la UPC, deberán ser identificados con marca permanente con una letra T en el masetero izquierdo y con arete rojo, contarán además, con el certificado zoonosanitario correspondiente y para el mismo se debe expedir al rastro del destino final del animal.
- f) Cuando la incidencia global de la tuberculosis es del 5 por 100 o menos, el único método satisfactorio de erradicación consiste en la práctica obligatoria de ensayo y sacrificio de los reactores. ⁷
- g) La producción láctea obtenida de la UPC deberá ser destinada exclusivamente para pasteurización. ⁴⁴

XII.1 Las principales acciones de la campaña contra TB para este año 2002 son:

Prueba de TB y eliminación de reactores.

Inspección de rastros y envío de muestras al laboratorio.

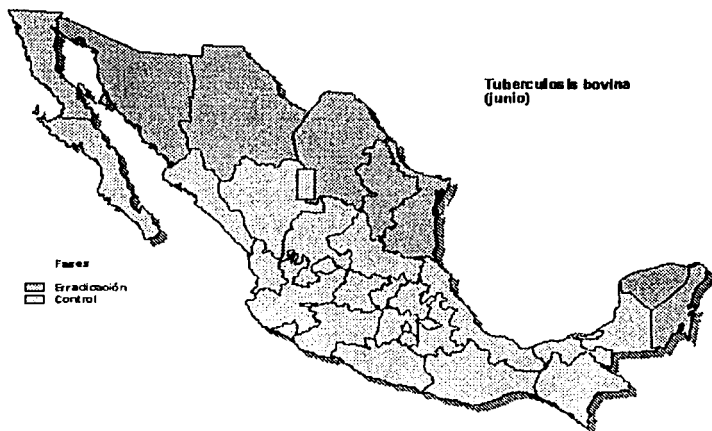
Análisis histopatológicos y bacteriológicos de hatos infectados.

Las metas para la campaña de TB en México para este 2002 son:

Incorporar a la fase de erradicación a los estados : Baja California Norte, Durango, Sinaloa, Zacatecas y Veracruz.

Tuberculinizar a 2.8 millones de bovinos. ⁴⁴

Figura 3.1 Mapa de avances en el control de la Tuberculosis Bovina.



En este esquema de la República Mexicana SAGARPA 2002 demuestra que a pesar del esfuerzo realizado en la campaña de erradicación, esta siguen siendo poco satisfactoria y los ganaderos siguen perdiendo entradas de millones de dólares por año.

XII.1 SACRIFICIO E INSPECCION DE CARNES

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. El sacrificio deberá realizarse 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 zosanitario con el que fueron movilizados. 44

Según el artículo 34.4 del reglamento de inspección de Carnes, todas las partes tuberculosas del cuerpo animal deben declararse inaptos para el consumo. Se considera tuberculosos a la carne u órganos cuando los nódulos linfáticos regionales correspondientes están afectados. En la tuberculosis de los nódulos mesentéricos se confiscan todos los intestinos, incluso la grasa mesentérica., en la tuberculosis pulmonar o de alguno de sus nódulos linfáticos, se confisca la traquea y la laringe. En la tuberculosis ósea debe deshuesarse la carne y eliminar los huesos. El resto del cuerpo del animal, en los casos anteriores.^{19,44} En la figura 2.9 se exponen los nódulos linfoides axilares, para su inspección y decomiso de la canal. (Ver Anexo).

Disposiciones judiciales

El seguro estatal considera a la tuberculosis bovina como una enfermedad profesional en el hombre si la transmitió el animal al hombre durante el trabajo. Si los patrones, cuidadores, ordeñadores, veterinarios o asistentes técnicos solicitan indemnización es necesario comprobar el agente *M.bovis*.¹⁹ Cuando exista venta de bovinos hay un período de garantía de 14 días para la tuberculosis siempre y cuando debido a esta enfermedad se observa una notable disminución del estado de nutrición. Cuando los bovinos de producción o de cría la tuberculosis tiene un período de indemnización o de reclamo de 6 semanas.¹³

34

XIII. CONCLUSIÓN

La tuberculosis es por añadidura una de las zoonosis más importantes aproximadamente el 10% de su incidencia en la especie humana se debe por bacterias procedentes del ganado bovino. El descenso de las producciones de leche y carne así como el desecho de los bovinos a consecuencia de las lesiones tuberculosas localizadas en distintos órganos alcanza unas proporciones que apenas pueden igualarse con las de otras enfermedades. A esto hay que añadir las cuantiosas pérdidas derivadas del decomiso de carnes y órganos no aptos para el consumo humano por proceder de animales tuberculosos.

Es necesario seguir investigando nuevas vacunas que no interfieran en el diagnóstico de la enfermedad y den falsos positivos, también es una excelente idea que en la campaña de erradicación contra tuberculosis bovis se hagan diagnósticos más específicos para combatir esta enfermedad.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Wedlock DN, Keen DL, Mc Carthy Anderson

Effect of different adjuvants on the immune responses of cattle vaccinated with *Mycobacterium Tuberculosis* culture filtrate proteins.

Veterinary Immunology and Immunopathology vol. 86 1-1 Elsevier Science, 2 May 2002

Pg 79-88

2. Reach DR, Bean Deangel

TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment granuloma formation and clearance of *Mycobacterium* infection.

Journal of Immunology vol. 168 no 99, 1 May 2002

Pg 4620-4627

3. Monoclonal Antibodies Against Bacteria Vol III

Edited by Alberlo J. L. Macario

Everly Conway de Macario

Copyright 1986 Academic Press Inc.

Pg 295-297,321-323

4. Inmunología Celular y Molecular

Abul K. Abbas

Andrew H. Lichtman

Jordan S. Pober

Mc. Graw Hill Interamericana

España 1999

Pg 385-389

5. Guahan Muniyappa

Mycobacterium Reca intein possess a novel ATP dependent site specific double stranded DNA endonuclease activity.

Journal of biological chemistry vol. 277 no 18 3 May 2002

Pg 16257-16264

6. Olleras MI, Guler R., Corazza

Antigen Recognition and Immunomodulation by gamma delat Cell in Bovine Tuberculosis.

Journal of Immunology vol. 168 no 7 1 April 2002

Pg 3394-3401

7.Hickman Sp, Chan J.

Mycobacterium tuberculosis induces differential cytokine production from dendritic cells and macrophages with divergent effects on naïve T cell polarization.

Journal of Immunology vol. 168 no 9 1 April 2002

Pg 4636-4642

8.Vanakayalapati R, Wize B.

The NKp 46 receptor contributes to the cell lysis of mononuclear phagocytes infected with an intracellular bacterium.

Journal of Immunology vol. 168 no 7 1 April 2002

Pg 3451-3457

9.Handbook of Veterinary

Edited by Paul-Pierre Pastoret, Phillip Griebel

Academic Press, Copyright 1998

Pg 439-470

10.Illustrated Dictionary of Immunology

Julius M. Cruse Robert E. Lewis

Copyright 1995 by CRC Press Inc.

Pg 169-172, 292, 302

11.Bergey's Manual of Determinative Bacteriology

9 edith. John G. Holt, Noel R. Krieg, Peter T. Sta. Ley

copyright 1994 Williams & Williams

pg 597-598

12.Manual of Clinical Microbiology 5th edición

Abbert Balows, William J. Hausler, Kenneth L. Hermann

Copyright 1991 American Society for Microbiology Washington D.C., Pg 324

13.Medicina Veterinaria

Libro de texto de las enfermedades del ganado vacuno, ovino, porcino y equino

D.C. Blood, O.M. Ryadosistis vol. I

Interamerica Mc. Graw Hill

Copyright 1992 7th edición

Pg 764,766,769,771-774,785

14. Cytokines in Veterinary Medicine
edited by VECJ Schinjs and M.C. Horzinek
Cab International 1997
Pg 19,36,37

15. Instituto Nacional de Investigación Agrarias Técnicas inmunoenzimáticas ELISA en patología animal y vegetal 2nd edición
J.M. Sánchez-Vizcaíno
M. Cambra Alvarez
Segunda Edición 1987
Serie Técnica No 7 1987
Pg 1,36

16. Microbiology Media
De Jawetz, Melnick y Adelberg
Editorial Moderna S.A. de C.V.
Mex. D.f. 1992 14th edición
Pg 289-295

17. Enfermedad del Ganado Vacuno Lechero
William C. Rabhun
Editorial Acribia
Copyright 1995 William Wilkins
Pg 613-616

18. Enfermedad del Ganado bovino
R. Von der AA.W Adam, H. Gangel
Traducido del Alemán por José Romero Muñoz de Arenillas
Editorial Acribia Zaragoza España 1973
Impreso en España
Pg 123-129

19. Enfermedades de los bovinos, TOMO II
Gustav Rosenberger, Gerrit Dirksen, Hans Dieter Grunder
Traducido por Juan Enrique Renner
Impreso de Argentina., editorial Hemisferio Sur
Primera edición 1983
Pg 139-150

20. Smith S, Liggitt D.

Local role for tumor necrosis factor alpha in the pulmonary inflammatory responses to mycobacterium tuberculosis infection.

Infection and Immunity vol. 70 no 4, 1 April 2002

Pg 2082-2089

21. Palendira U, Kamath A.

Coexpression of Interleukin 12 chains by a self splicing vector increases the protective cellular immune response of the DNA and *Mycobacterium bovis* BCG.

Infection and Immunity vol. 70 no 4 1 April 2002

Pg 1949-1956

22. Mc Shane H, Behboudi S.

Protective immunity against mycobacterium induced by dendritic cells pulsed with both CD8 super (+) and CD4 super (+) cell epitopes from antigen 85 A.

Infection and Immunity vol. 70 no 3 May 2002

Pg 1623-1626

23. Fischer K, Collins.

IL 4 and T cells are required for the generation of IgG1 isotype antibodies against cardiolipin.

Journal of Immunology vol. 168 no 6 15 May 2002

Pg 2689-2694

24. Pasula R, Wisniewski P.

Fibronectin facilitates *Mycobacterium tuberculosis* attachment to murine alveolar macrophages.

Infection and Immunity vol. 70 no 3 March 2002

Pg 1287-1292

25. Kennedy HE, Welsh MD.

Modulation of immune responses to *Mycobacterium bovis* in cattle depleted of WC1 super (+) gamma delta T cells.

Infection and Immunity vol. 70 no 3 March 2002

Pg 1488-1500

26. Palendra U, Bean Agd.

Lymphocyte recruitment and protective efficacy against pulmonary mycobacterial infection are independent of the route of prior *Mycobacterium bovis* BCG immunization.

Infection and Immunity vol. 70 no 3 March 2002

Pg 1410-1416

27. Guinet F, Ronet C, Mempel M.

NKT cells containing inflammatory lesions induced by *Yersinia pseudotuberculosis* glucolipids.

Immunology letters vol. 80 no.2 1 Feb. 2002

Pg 113-118

28. Coury, C. (1972) *La tuberculose au cours des ages*, Suresnes, Lepetit Ed., 264 pp. Cita de p. 85.

29. Texto de Patología segunda edición

Pelayo Correa, Javier Arias-Stella, Ruy Pérez Tamayo

Ediciones científicas La prensa Médica Mexicana S.A.

Pg 152-160

30. Evaluation of a rapid PCR*based epidemiological typing method for routine studies of *Mycobacterium tuberculosis*.

Yates MD, Drobniewski FA, Wilson SM.

Journal of Clinical Microbiology vol. 40 no. 2 Feb. 2002

Pg. 712-714

31. New real-time PCR able to detect in a single tube multiple rifampicin resistance mutations and high-level isoniazid resistance mutants in *Mycobacterium tuberculosis*.

De Vedma DG, Infantes MND, Lasala F.

Journal of Clinical Microbiology. Vol. 40 no. 3 March 2002

Pg 988-995

32. *ipo B* genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family isolates from East Asian Countries.

Gian L, Abe C, Lin T.

Journal of Clinical Microbiology vol. 40 no.3 March 2002

Pg. 1091-1094

33. A new evolutionary science for the *Mycobacterium tuberculosis* complex.

Proceeding of the natural Academy of Science USA. Vol. 99 no. 66 March 2002

Pg . 3684-3689

34. Cristal structures of Mycolic acid cyclopropane sintesis from *Mycobacterium tuberculosis*.
Huang C, Smith CV, Glickman MS.
Journal of Biology chemistry vol. 277 no.13 March 2002
Pg. 1159-11569

35. Hijacking the host : survival of pathologic mycobacteria inside macrophages.
Preters J, Gatgeid J.
Trends in microbiology vol. 10 no. 3 March 2002
Pg.123-126

36. Failure of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine some species of environment mycobacteria block
multiplications of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis.
Brant L, Cunna JF, Olsen AW.
Infection and Immunity vol. 70 no 2 Feb. 2002
Pg. 672-678

37. Patologia General Veterinaria
Segunda Edicion, 1993
McGraw Hill Interamericana
Francisco J. Trigo Tavera, Armando Mateos Pournian
Impreso en Mexico
Pg 31, 89,111, y 183-186

38. Patologia Sistematica Veterinaria
Tercera Edicion
McGraw Hill Interamericana
Francisco J. Trigo Tavera
Impreso en Mexico, 1998
Pg 72,107-116,146,171-177,235,288,311

39. Inmunologia Veterinaria
Quinta Edicion
McGraw-Hill Interamericana
Ian R. Tizard
Impreso en Mexico, 1999
Pg 127-130,194-203,409

40. Farmacología Veterinaria
Segunda Edición
McGraw-Hill Interamericana
Hector S. Sumano Lopez, Luis Ocampo Camberos
Impreso en Mexico, 1999
Pg 137-160

41. Crwle, J.A.,
Detection and measurement of the immune response in immunological diseases.
Edited by Samfre, M. Talmage, D., Frank, M.M., Auster, R., Clamon, H., Brown and Company.
Boston/Toronto, 4ed :3614-3684.1998

42. Improved quantitation and reproducibility in *Mycobacterium tuberculosis* DNA microarrays.
Schroeder BG, Peterson Lm, Fleischmann Rd.
Journal of molecular microbiology and biotechnology vol. 4 no. 2 March 2002
Pg. 123-126

43. Acha, P. 1986. Zoonosis y Enfermedades Transmisibles comunes al hombre y a los animales. Edit.
Organización Panamericana de la Salud. E.U.A

44. Discrimination of single-copy 156110 DNA fingerprints of *Mycobacterium tuberculosis* isolates by high-resolution minisatellite based typing.
Lee Asa, Tang LLH, Bellamy R.
Journal of Clinical microbiology vol. 40 no. 2 Feb. 2002
Pg. 657-659

45. Oreste, P. (1912) Enfermedades infecciosas de los animales domésticos. Madrid, Imp. Nicolás Moya,
831 pp. Cita de p. 753.

46. Auler LA. Assessment of an enzyme linked immunosorbent assay for the detection of cattle infected with *Mycobacterium bovis*. Auster Vet J 1987;.64:172-176

47. Wood PR, Corner LA, Rothel JS, Ripper JI, Fifis T, McCormick Bs, et al. A field evaluation of serological and cellular diagnostic tests for bovine tuberculosis. Vet Microbiol 1992;-331:243-249.

48. Ciro Estrada Ch., Raul Mancilla, Camila Ariaga D., Rafael Perez G., Fernando Diaz O., et
Determinacion de anticuerpos anti-PPD en hatos lecheros con distintas prevalencias de tuberculosis
bovina en Mexico. Vet Mex.,32 (3) 2001: 207-211.

49. Vaccination of the brushtail possum (*Trichosurus vulpecula*) against *Mycobacterium Bovis* infection
with bacilli Calmette-Guerin. The response to multiple doses.

Corner, LaL, Buddle BM.

Pfeiffer DV. Veterinary Microbiology vol.84 no.4 /4 Feb 2002

Pg. 327-336



Figura 2.1



Figura 2.2

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Figura 2.3



Figura 2.4



Figura 2.5



Figura 2.6



Figura 2.7

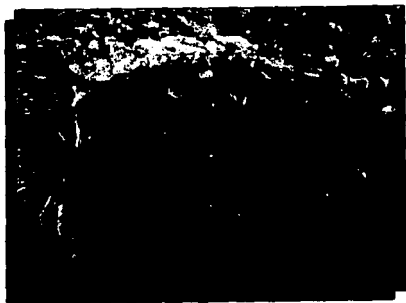


Figura 2.8



Figura 2.9

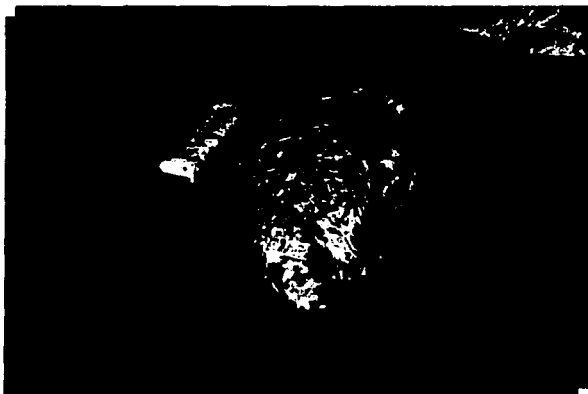


Figura 2.10

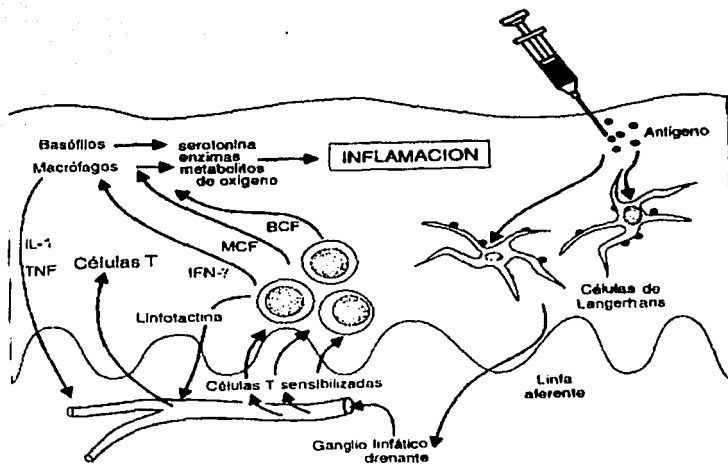


Figura 2.11



Figura 2.12



Figura 2.13

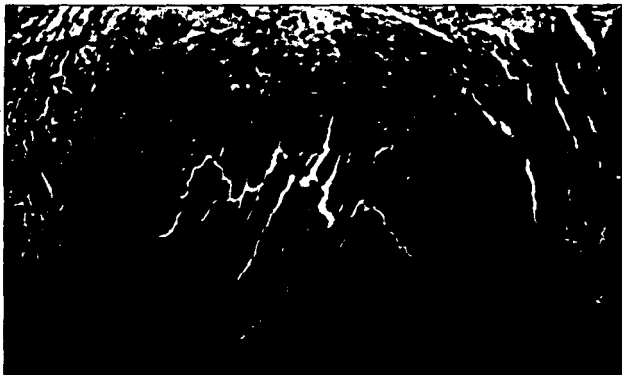


Figura 2.14

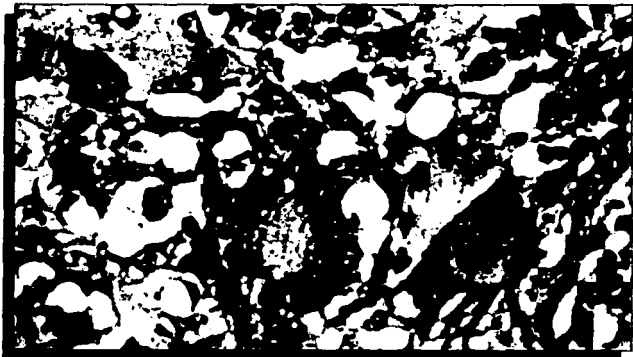


Figura 2.15



Figura 2.16