

MITOS Y CIENCIA DE LA INFECCIÓN MICOBACTERIANA

Mitos y ciencia de la infección micobacteriana

Keith Cutler discute una posible nueva forma de avanzar para probar ganado que complementaría la prueba cutánea existente, y cumpliría con los llamamientos realizados en la revisión de Godfray para desarrollar y utilizar tecnologías de diagnóstico más sensibles para identificar animales infectados.

Aunque el comercio basado en el riesgo es un concepto ahora firmemente integrado en la gestión de la salud colectiva, sigue siendo un proceso falible que puede verse comprometido por la calidad y precisión de la información proporcionada sobre el estado sanitario de los animales individuales y sus rebaños de origen; solo se puede comprometer con éxito si se puede determinar con precisión el estado sanitario de los animales individuales y los rebaños de origen

Por supuesto, los animales que se comercian estarán sanos: **¿qué agricultor ofrecería animales enfermos o enfermos a la venta y qué agricultor compraría dichos animales para agregar a su rebaño o rebaño?**

Sin embargo, la enfermedad no es la única, o tal vez incluso la consideración primordial, en el comercio basado en el riesgo. El objetivo del comercio basado en el riesgo es poder evaluar con precisión el impacto en la salud del rebaño que puede tener la adición de un animal importado, ya sea inmediatamente o a largo plazo.

Incluso si parece saludable, un animal comprado puede ser portador de agentes infecciosos; todos somos conscientes de la diarrea viral bovina que los animales persistentemente infectados se compran y venden involuntariamente, y del potencial de que el ganado reproductor de reemplazo, en particular los toros, se infecten con *Campylobacter* venéreo si no son animales ví

En lo que respecta a las enfermedades micobacterianas, los animales aparentemente sanos pueden ser bacterias infecciosas y derramantes que pueden infectar a otros animales o, al menos, contaminar el entorno agrícola después de mudarse a un nuevo rebaño.

Incluso si no están enfermos o son infecciosos, los animales comprados pueden estar infectados con el potencial de progresar hasta convertirse en infecciosos y enfermedades en cualquier momento.

Esto se ha evidenciado recientemente por los comentarios realizados en el Welsh Senedd por el primer ministro galés, quien confirmó que más del 70% de los nuevos rebaños de averías de bTB en el área de bajo riesgo de Gales (lo que significa que es poco probable que la probabilidad de cualquier desafío significativo de enfermedades por parte de los embalses de vida silvestre

¿Apto para el propósito?

Algunos han interpretado los comentarios del primer ministro galés como culpando a los agricultores por comerciar, ya sea a sabiendas o no, animales infectados por M bovis. Si bien esto es obviamente lo que ha sucedido, culpar a los agricultores involucrados no es justo ni caritativo.

Para que un animal bovino sea comercializado legalmente dentro del Reino Unido, debe provenir de un rebaño oficialmente libre de bTB (OTF) y, si es necesario, haber dado un resultado negativo de la prueba de «piel» dentro de los 60 días anteriores al traslado.

Las pruebas necesarias para definir el estado de OTF – la única prueba comparativa intradérmica de tuberculina cervical (SICCT o «piel») – y cómo se define el estado de OTF son determinadas por el gobierno en el estatuto y una serie de procedimientos operativos estándar.

La conclusión lógica, por lo tanto, después de la declaración del primer ministro galés es que la tecnología de prueba que se está utilizando, y los protocolos de prueba vigentes y, de hecho, el estatuto, no son adecuados para el propósito previsto: la identificación de animales infectados por M bovis, y guiar la gestión de rebaños y animales individuales hacia la erradicación de la bTB, que es el objetivo declarado del Gobierno.

Esto tal vez no sea una sorpresa cuando incluso la mejor estimación de la sensibilidad de la prueba cutánea, hecha por Goodchild et al (2015) en una revisión patrocinada por el Gobierno, es del 80%. Esto significa que, sobre una base animal individual, la prueba cutánea no identificará al menos uno de cada cinco animales infectados (otros autores han afirmado una sensibilidad significativamente menor para la prueba cutánea, lo que significa que aún más animales infectados permanecerán sin ser detectados).

A pesar de esto, la política oficial sigue siendo el uso de la prueba cutánea para determinar el estado y una mayor frecuencia de pruebas para guiar el manejo para eliminar la M bovis de rebaños infectados endémicamente; parafraseando a Albert Einstein: «Solo un tonto persiste con el mismo curso de acción en la anticipación de un resultado diferente».

“Mientras el debate continúa furioso, seguimos negando los hechos... negándonos a nosotros mismos las ventajas de usar tecnologías y estrategias de diagnóstico

nuevas y sensibles... y negando la presencia de infección, alegando que la ausencia de enfermedad lo demuestra mientras, de hecho, continúa propagándose”

Revisión de Godfray

La prueba cutánea ha sido de uso común durante 100 años o más y ha sido la prueba legalmente requerida para definir el estado de bTB del rebaño desde la década de 1950. Ha cambiado poco durante este tiempo, a pesar del avance de la ciencia, el conocimiento y la tecnología de diagnóstico.

Sir Charles Godfray, en su revisión de la estrategia de bTB publicada en octubre de 2018, reconoció las limitaciones de la prueba cutánea y aconsejó el desarrollo y uso de tecnologías y estrategias de diagnóstico novedosas y más sensibles para identificar a los animales infectados. Estas nuevas tecnologías, algunas completamente validadas, otras con trabajo por hacer, ahora existen.

Las pruebas de fagos, basadas en el uso de un patógeno viral obligado de los organismos micobacterianos para detectar patógenos bacterianos viables, pueden proporcionar una alternativa altamente sensible y rápida incluso a las tecnologías de cultivo o PCR más avanzadas, pero no resolverán el problema de «infectados versus infecciosos».

La perspectiva histórica, debido a la patología de la enfermedad micobacteriana, con el agente infeccioso invadiendo y persistiendo dentro de los macrófagos, es que la inmunidad mediada por células es la respuesta inmunológica importante a la infección, particularmente en el caso de la M bovis, siendo la producción de anticuerpos una respuesta tardía a la infección. Ahora se sabe que esto no representa una imagen completa de la respuesta inmunológica después de la infección con patógenos micobacterianos.

Las pruebas serológicas, desarrolladas para detectar anticuerpos específicos producidos por un animal infectado en respuesta a esa infección, ofrecen una alternativa a la detección de una respuesta inmune mediada por células: una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado en la que se basa la prueba cutánea y la posibilidad de detectar la infección antes de que el animal infectado se vuelva infeccioso y progrese a enfermedad clínica (por ejemplo, Koo et al, 2005).

Una de esas pruebas es la prueba Enferplex. Esta es una prueba ELISA de anticuerpos bTB múltiple basada en 15 antígenos dispuestos en 11 «manchas»; se ha demostrado que el uso de antígenos múltiples mejora la sensibilidad y especificidad diagnóstica (Whelan et al, 2008).

Esta nueva prueba ha llegado al mercado como resultado de la colaboración entre Enfer Scientific, que desarrolla y produce kits de pruebas de diagnóstico, y proporciona servicios de diagnóstico a la industria agrícola; MV Diagnostics, que proporciona experiencia inmunológica durante el desarrollo de pruebas de diagnóstico; y veterinarios en la práctica que proporcionan información epidemiológica.

Los antígenos seleccionados han sido cuidadosamente elegidos para garantizar la especificidad; la selección de antígenos alternativos podría conducir al desarrollo de tecnología de prueba similar destinada a identificar a los animales infectados con la subespecie de *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP; la causa de la enfermedad de Johne).

Los estudios en humanos y monos infectados con *Mycobacterium tuberculosis* han demostrado que la magnitud de la respuesta de anticuerpos y el número de antígenos reconocidos aumenta con la progresión hacia la enfermedad (Kunnath-Velayudhan et al, 2010; 2012).

Del mismo modo, en la prueba Enferplex, el número de manchas que dan un resultado positivo de anticuerpos, y la magnitud de esas respuestas, pueden dar una indicación de la progresión de la infección a la enfermedad y, por lo tanto, del riesgo de transmisión de la infección dentro del rebaño.

La especificidad de la prueba ha demostrado ser del 98,4%, mientras que la sensibilidad en animales positivos para cultivos de *M bovis* es del 94,2% utilizando muestras anamnésicas recogidas entre 5 días y 30 días después del día 1 de una prueba cutánea (dosier de validación de la Organización Mundial de Sanidad Animal [OIE]).

Ambas pruebas = mayor sensibilidad

La mayor sensibilidad se obtiene cuando ambas pruebas se utilizan juntas para beneficiarse del efecto «impulso» en el sistema inmunológico del derivado de proteínas purificadas (PPD) utilizado en la prueba cutánea en un animal ya «cebado» por infección.

Aunque validado por la OIE según los estándares internacionales, la prueba Enferplex sigue siendo considerada por Defra de uso cuestionable (y «no relevante» en Gales), a pesar de las ventajas obvias que su sensibilidad superior, especialmente cuando se usa junto con la prueba cutánea, traería sobre las tecnologías y estrategias de prueba actuales en la detección de animales infectados por *M bovis* actualmente no detectados.

El inevitable aumento en el número de animales infectados por *M bovis* que traería el uso de un enfoque diagnóstico tan novedoso, utilizando una combinación de pruebas cutáneas y Enferplex, también puede ser considerado con sospecha por algunos en la industria agrícola, afirmando que los resultados positivos «falsos» son una consecuencia de la PPD utilizada en la prueba cutánea que imprima el sistema inmunológico y resulta en el resultado positivo. No existe evidencia de esta afirmación.

Para que el sistema inmunológico sea cebado, es necesaria la presentación de antígenos a los linfocitos T y los linfocitos B, junto con múltiples señales «peligrosas». Esto generalmente requiere virulencia, o al menos una «irritación» significativa, por lo que casi todas las vacunas inactivadas y subunidades, ya sea para uso humano o animal, incluyen un potente adyuvante.

La PPD sin virulencia y el potencial de causar enfermedad, y en ausencia de cualquier adyuvante efectivo, no se ha demostrado que «prima» una respuesta inmune, ya sea mediada por células o humoral. Sin embargo, la infección por M bovis o MAP puede preparar el sistema inmunológico, ya sea que esa infección sea detectable por las tecnologías y estrategias de diagnóstico de uso común o no. Sin embargo, una vez cebado, la PPD es capaz de aumentar la respuesta inmune de un animal ya infectado, lo que resulta en una mayor eficiencia de detección (una mayor sensibilidad).

Evidencia creciente

Un creciente cuerpo de evidencia apoya el refuerzo por PPD de un sistema inmunológico preparado por infección, particularmente en rebaños lácteos que realizan pruebas trimestrales individuales de anticuerpos MAP de leche animal. Los títulos de anticuerpos variarán entre las pruebas secuenciales dependiendo de muchos factores, incluido el kit utilizado, las condiciones en el laboratorio donde se realiza la prueba, la etapa de lactancia y el rendimiento.

En rebaños conocidos por estar infectados endémicamente con MAP, también pueden aumentar durante el período inmediatamente posterior a una prueba SICCT de rebaño entero, y muchas más vacas se definen como «positivas». Esto no es una sorpresa; la literatura está llena de estimaciones del número de animales infectados subclínicamente presentes por cada animal clínicamente afectado por la enfermedad de Johne en un rebaño infectado endémicamente, con una tasa de 20 animales subclínicos (infectados) presentes por cada caso clínico (enfermedad) a menudo citado.

Nos estamos engañando a nosotros mismos si interpretamos este aumento en el número de animales que dan positivo para anticuerpos contra MAP durante el período posterior a las pruebas SICCT como resultados falsos positivos, más aún si luego llevamos a cabo pruebas fecales e interpretamos un resultado negativo, la ausencia de MAP identificable en las heces, como apoyo para tal interpretación.

Un resultado negativo de la prueba fecal solo nos dice que el organismo causal no ha sido identificado o que actualmente no se está desprendiendo, en lugar de que el animal no está infectado.

Por supuesto, para aquellos que intentan vender ganado de alto estado de salud, y para un gobierno con el objetivo declarado de erradicar la bTB para 2038, es importante demostrar el progreso y retratar el estado de salud de nuestro ganado de la mejor manera posible.

Mientras tanto, mientras el debate continúa haciendo estragos, seguimos negando los hechos (recuerde la declaración del primer ministro galés), negándonos a nosotros mismos las ventajas de usar tecnologías y estrategias de diagnóstico más nuevas y sensibles (como recomendó Godfray) y negando la presencia de

infección, alegando que la ausencia de enfermedad lo demuestra mientras, de hecho, continúa propagándose.

Referencias

Fuente.

<https://axoncomunicacion.net/mitos-y-ciencia-de-la-infeccion-micobacteriana/>

Clic Fuente

