

UNA MIRADA AL PASADO, PRESENTE Y FUTURO DEL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS BOVINA

Los retos futuros son la mejora en el flujo de la información y en el diagnóstico.

La tuberculosis bovina es una enfermedad zoonótica sujeta a programas de erradicación desde hace años. Debido a que se trata de una patología crónica y a la continua eliminación de bovinos infectados, no es habitual encontrar animales con signos clínicos.

Bernat Pérez de Val[1] y Alberto Allepuz[1,2]

[1]IRTA-CReSA

[2]Universitat Autònoma de Barcelona

Imágenes cedidas por los autores

La tuberculosis (TB) en bovinos está causada por micobacterias pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis*, principalmente por *M. bovis* y *M. caprae*. Se trata de una zoonosis que en los países de nuestro entorno es fundamentalmente “ocupacional”, es decir, que afecta principalmente a personas por contacto estrecho y directo con animales, como ganaderos o veterinarios. El consumo de productos lácteos no pasteurizados derivados de animales infectados puede también ser la causa de la infección en personas; sin embargo, esta ruta es más frecuente en países empobrecidos debido a los hábitos alimentarios y a la elevada prevalencia en los mismos [1].

La TB bovina afecta normalmente al aparato respiratorio aunque puede presentarse también en formas extrapulmonares. Sin embargo, debido a que se trata de una enfermedad crónica y a la continua eliminación de animales infectados detectados a

través de las campañas de erradicación, no es habitual encontrar animales con signos clínicos (tos, disnea, anorexia, etc.) en los países de nuestro entorno [2].

Una historia de éxitos y de fracasos

El control de la TB bovina ha supuesto éxitos y fracasos a lo largo del tiempo. A continuación se citan algunos ejemplos de ello.

Éxito de la estrategia de “prueba y sacrificio” en los EE. UU

En 1900, una de cada nueve muertes de personas en los EE. UU. estaba causada por TB y se estima que por esas fechas un 15-20 % de las muertes de personas por TB en el mundo más desarrollado se debían a TB bovina [3]. En 1917, hace un siglo, los EE. UU. fueron el primer país en iniciar una campaña de erradicación basada en la estrategia de “prueba y sacrificio”, que supuso introducir, por primera vez, el criterio de sacrificio obligatorio de animales positivos. La prueba que se llevaba a cabo era la intradermotuberculinización (IDTB), que básicamente consiste en inocular intradérmicamente un derivado proteico de *M. bovis*, comúnmente conocido como tuberculina bovina y posteriormente determinar la respuesta inflamatoria midiendo el incremento del grosor del pliegue cutáneo en el punto de inoculación (*figura 1*). Entre 1917 y 1940 se realizaron unos 232 millones de IDTB y se sacrificaron unos 3,8 millones de bovinos (sobre un censo total de unos 66,4 millones de cabezas). Gracias a ello, conjuntamente con la pasteurización de la leche, se estima que se salvaron más de 25.000 vidas humanas cada año. Ello se tradujo en una reducción de la prevalencia del 5 % en 1917 a menos del 0,0002 % en el bovino de carne y menos del 0,002 % en el bovino de leche en la actualidad [4].



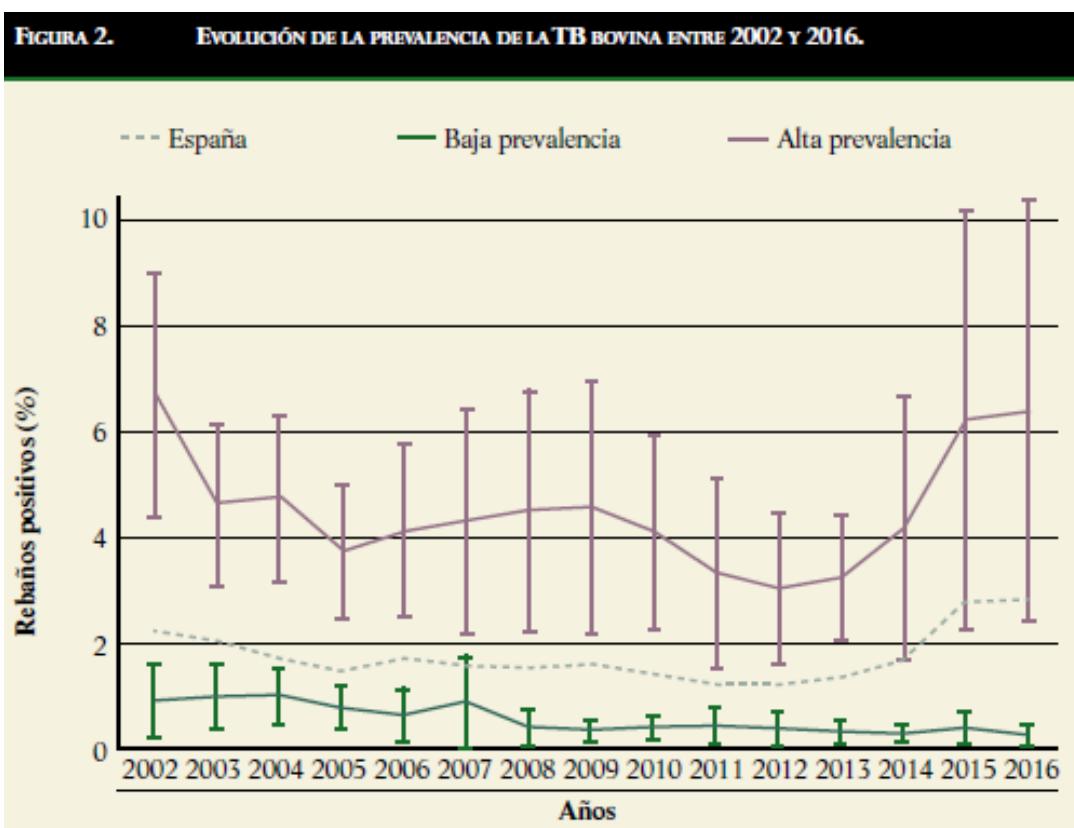
Figura 1. Lectura de una intradermotuberculinización (IDTB).

La crónica de un fracaso en Gran Bretaña

Si la de EE. UU. es una historia de éxito, la de Gran Bretaña es un fracaso histórico. Después de la II Guerra Mundial diversos países del centro y norte de Europa pusieron en marcha la estrategia estadounidense. En Gran Bretaña, tras un notable éxito en la reducción de la incidencia y prevalencia de la TB bovina desde los años cincuenta hasta mediados de los ochenta, el número de animales reactores a la IDTB no ha dejado de aumentar, extendiéndose también la distribución geográfica de los casos positivos. En 1958 se sacrificaron más de 25.000 bovinos y en 1986 únicamente 235, pero en 2016 se superaron los 35.000 bovinos sacrificados (Defra, 2017). A pesar de ser un tema de gran controversia y debate, parece bastante aceptado que este aumento coincide con el cambio de política en cuanto al control de la enfermedad en los tejones, cuya protección se reforzó a través de la legislación en los 80.

La tuberculosis bovina en España a día de hoy

La prevalencia de rebaños positivos en España se situó en 2016 en el 2,87 %, el valor más elevado de los últimos 15 años. De hecho, desde 2012 se ha ido produciendo un incremento continuado de la prevalencia, si bien la evolución ha sido muy dispar en las distintas áreas geográficas. Casi todo el incremento de estos últimos años se puede explicar por la evolución en determinadas CC. AA. de alta prevalencia, mientras que en otras esta se ha mantenido o reducido (*figura 2*; Mapama, 2017).



Se representa la media en España, en CC. AA. de baja prevalencia (< 1 %) o prevalencia cero en 2016 (Cataluña, Galicia, Navarra, País Vasco, Aragón, Asturias, Baleares y Canarias) y en CC. AA. de alta prevalencia (> 1 %) en 2016 (Andalucía, Extremadura, Castilla-La Mancha, La Rioja, Madrid, Castilla y León, Valencia y Murcia). Las barras de error representan el intervalo de confianza del 95 %.

Una epidemiología compleja

La epidemiología de la TB bovina es compleja, ya que en la transmisión de la misma se pueden ver implicados otros animales silvestres y domésticos además de los bovinos. Con relación a otros animales domésticos, se ha visto que el caprino es muy susceptible a la infección por *M. bovis* y *M. caprae* con desarrollo de lesiones diseminadas, que implican la eliminación de la micobacteria en la leche y otras secreciones [5]. También se ha demostrado que el ovino, a pesar de tener un papel menos claro que el caprino, es un posible reservorio de la enfermedad [6] y en el caso de los cerdos domésticos criados en extensivo en zonas del sur de España se han encontrado lesiones tuberculosas en numerosos animales [7]. En el caso de los animales silvestres, se ha visto que el jabalí y los ciervos pueden desempeñar un papel epidemiológico en la transmisión de la enfermedad, en especial en zonas del centro y sur de España. La capacidad de transmitir la infección se ha asociado a altas densidades debido al manejo cinegético, y a factores ambientales como la sequía, que da como resultado la agregación de animales domésticos y salvajes, especialmente durante los meses estivales [8].

Otro aspecto muy relevante es la aplicación de medidas de bioseguridad. Movimientos no controlados como compartir machos o instalaciones con otras granjas infectadas o interacción en pastos con bovinos de otras explotaciones positivas aumentarán el riesgo de infección de la granja.

La correcta ejecución de las pruebas de diagnóstico, así como la comprensión de los períodos de reactividad a las pruebas de diagnóstico que se emplean para la detección de los animales infectados en el programa de control son también factores muy importantes que se deben tener en cuenta. Si el animal se encuentra en una fase muy inicial de la infección o en una muy avanzada (animal anérgico) no seremos capaces de detectar el animal infectado y, por tanto, la TB bovina persistirá en el rebaño. De aquí la importancia de realizar dos chequeos antes de calificar una granja como negativa y de sacrificar todos los animales positivos para evitar tener animales anérgicos en el rebaño.

La importancia de todos estos factores en la aparición de casos de TB bovina fue evaluada por Guta y colaboradores [9]. En dicho trabajo se determinó que la causa principal de nuevas infecciones era la infección residual. Es decir, la reaparición de una infección en una granja que había sido recientemente positiva y en la cual, con alta probabilidad, no se habían eliminado todos los animales infectados en el brote anterior. Esto se puede deber a diferentes causas: a infección latente no detectable con las herramientas de diagnóstico disponibles o a falta de sensibilidad en algún paso del sistema previsto por el programa de erradicación. En este último caso, los datos sugirieron que es necesario centrar los esfuerzos en la mejora de los procedimientos de diagnóstico en los rebaños positivos.

En el mismo estudio se observó que otros factores como la interacción con reservorios silvestres, principalmente el jabalí y el ciervo, también podían desempeñar un papel no despreciable. Esta interacción fue especialmente importante en el sur y sudoeste de España, donde es imprescindible una estrategia específica de gestión de la fauna silvestre.

Retos de futuro

Los retos futuros a los que se enfrenta el control de la tuberculosis en bovinos son la mejora del flujo de la información y el diagnóstico.

El contexto “no biológico”

La campaña de erradicación de la TB bovina comenzó hace ya muchos años, en 1987 de manera completa tras la incorporación de España a la CEE, y el cansancio de ganaderos y veterinarios es un riesgo evidente que puede comprometer la erradicación de la enfermedad. Tras años de campaña se ponen en duda los resultados de las pruebas de diagnóstico, la eficacia del programa, los beneficios de ser libres de la enfermedad y se genera un clima de desconfianza hacia los servicios veterinarios oficiales que se traduce en diferentes percepciones como que “la TB bovina es una excusa para acabar con la cabaña bovina” o que “se trata de un invento de la administración” [10]. En este sentido, invertir en campañas de comunicación y mejorar el flujo de información entre las diferentes partes afectadas por las medidas de control debería ser una prioridad.

Hacia un enfoque multihospedador

La TB zoonótica es una enfermedad multihospedador, por lo tanto también se deben diseñar sistemas de control siguiendo esta aproximación, que vayan desde la bioseguridad de los rebaños de rumiantes domésticos y la mejora de la gestión de la fauna silvestre al desarrollo de un mejor diagnóstico, establecer un programa de erradicación en el caprino o mejorar la implantación de los planes de vigilancia en la fauna silvestre, así como contemplar la vacunación como una herramienta útil que podría complementar el control en otras especies domésticas y silvestres. Finalmente, también será necesario mejorar las estrategias de comunicación con relación a las medidas de control y sobre las ventajas reales de eliminar la TB.

Mejorar el diagnóstico, más allá de controversias

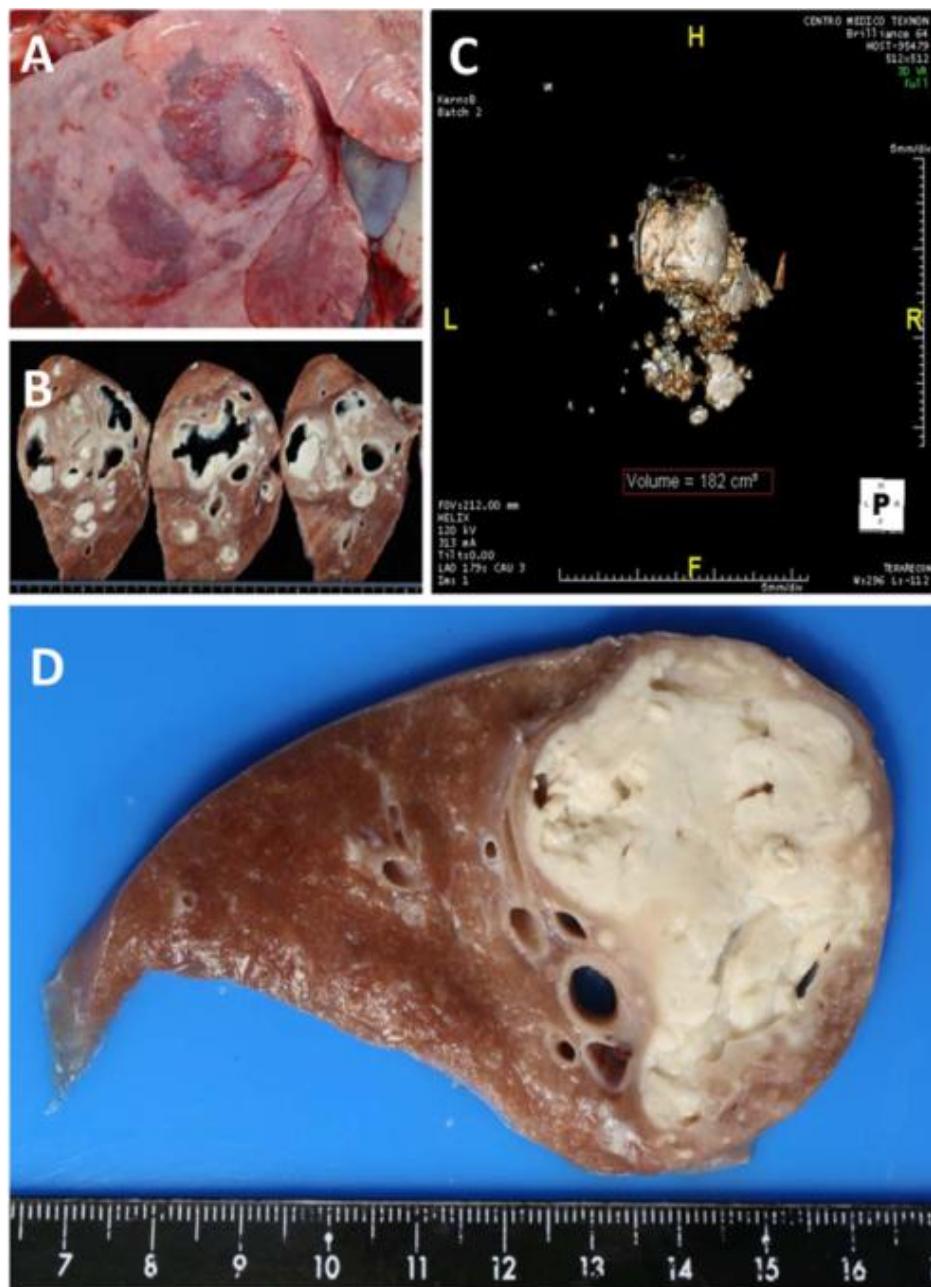
A finales del año 2012 se iniciaron cursos de formación para acreditar a los veterinarios que trabajan en las campañas de erradicación de tuberculosis bovina y es destacable el incremento de la prevalencia del año 2013 (*figura 2*). Es muy posible que este incremento no se deba a un aumento real de los casos sino que se trate de un aumento de la sensibilidad diagnóstica que junto con una mayor implicación de los servicios veterinarios oficiales ha permitido detectar un mayor número de rebaños infectados.

Por otro lado, según lo previsto en el Programa de erradicación de TB bovina, desde el año 2006, la prueba del interferón gamma (IFN- γ) se utiliza como prueba oficial complementaria exclusivamente en rebaños donde la infección ya ha sido detectada. A pesar de ello, no es ningún secreto que buena parte el sector ganadero español, incluso algunos veterinarios, ven esta prueba con recelo, debido a que obviamente implica el sacrificio de un mayor número de animales. Evidentemente la prueba es mejorable, pero esencialmente sufre del mismo problema que la IDTB: se basa en la respuesta inmunitaria del individuo frente a las tuberculinas y estas, al contener antígenos conservados dentro de todo el género *Mycobacterium*, a menudo inducen respuestas inespecíficas. Por lo tanto, la mejora en el diagnóstico *ante mortem*, tanto para la IDTB como para la prueba del IFN- γ , implica el desarrollo

y evaluación de nuevos reactivos, más específicos y al menos tan sensibles como las tuberculinas. En ello se centran actualmente algunas líneas de investigación. Finalmente, existen las pruebas serológicas, basadas en la detección de anticuerpos frente al bacilo tuberculoso. No obstante, una de las peculiaridades de la infección tuberculosa es que la respuesta de anticuerpos suele detectarse en estadios ya avanzados y eso, en el ganado bovino, que ya está sometido a una fuerte presión diagnóstica derivada del programa de erradicación, repercute en una baja sensibilidad. A pesar de ello, debido a su gran ventaja en cuanto a costes o manejo respecto a las pruebas de inmunidad celular (IDTB e IFN- γ), recientemente se están comercializando nuevos kits serológicos desarrollados con antígenos de la envoltura de la micobacteria que contienen epítopos específicos para anticuerpos, con unos valores de sensibilidad prometedores. Deberemos acumular datos de campo para confirmarlo.

Una nueva senda por explorar: la vacunación

Tanto la vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin), única con licencia para su uso en personas y ya utilizada desde los años veinte, como otras vacunas actualmente en fase de desarrollo, se basan en micobacterias enteras, ya sean vivas o inactivadas, que contienen antígenos conservados en las diferentes micobacterias. Por consiguiente, todas ellas pueden inducir una respuesta del individuo a las pruebas de diagnóstico basadas en tuberculinas. Por este motivo la vacunación con BCG u otros candidatos a vacuna está expresamente prohibida en los países de la UE que llevan a cabo programas de erradicación (Directiva 78/52/CEE). No obstante, esta legislación no impide la posibilidad de vacunar a la fauna silvestre u otros animales domésticos, como cabras y ovejas. Hasta la fecha se han realizado estudios preliminares exitosos con la vacuna BCG en cabras y ovejas infectadas experimentalmente [11,12] o en condiciones de campo [13] (*figura 3*), y también con una vacuna de *M. bovis* inactivada administrada por vía oral en jabalíes [14] o ciervos [15] que está siendo evaluada también para su uso en rumiantes domésticos. A pesar de los avances, estas vacunas están todavía en estudio y no estarán disponibles a corto plazo. A largo plazo, la vacunación del ganado bovino también podría plantearse en el caso que se demostrase que alguna de estas nuevas vacunas no interfiere en el diagnóstico o bien que se desarrollara un diagnóstico eficiente y capaz de diferenciar animales vacunados e infectados. Ambas líneas de investigación están hoy abiertas.



*Figura 3. Lesiones tuberculosas en el pulmón de una cabra infectada experimentalmente (A-C) y de otra infectada naturalmente (D), ambas con *M. caprae*. (A) Pulmón entero; (B) Cortes de 0,5 cm del pulmón A; (C) Imagen 3D de las lesiones pulmonares del pulmón A obtenida mediante tomografía axial computarizada.*

Bibliografía

1. Ayele WY, Neill SD, Zinsstag J, Weiss MG, Pavlik I. Bovine tuberculosis: an old disease but a new threat to Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004; 8: 924–37.
2. Reviriego Gordejo FJ, Vermeersch JP. Towards eradication of bovine tuberculosis in the European Union. *4th Int Conf Mycobacterium bovis* 2006; 112: 101–9.
3. Olmstead AL, Rhode PW. An Impossible Undertaking: The Eradication of Bovine Tuberculosis in the United States. *J Econ Hist* 2004; 64: 734–72. .

4. Naugle AL, Schoenbaum M, Hench CW, Henderson OL, Shere J. Bovine tuberculosis eradication in the United States. In: Zoonotic Tuberculosis. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Inc, 2014: 235–51. .
5. Crawshaw T, Daniel R, Clifton-Hadley R, et al. TB in goats caused by *Mycobacterium bovis*. Vet Rec 2008; 163: 127. .
6. Muñoz-Mendoza M, Romero B, del Cerro A, et al. Sheep as a Potential Source of Bovine TB: Epidemiology, Pathology and Evaluation of Diagnostic Techniques. Transbound Emerg Dis 2016; 63: 635–46. .
7. Parra A, Fernandez-Llario P, Tato A, et al. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections of pigs and wild boars using a molecular approach. Vet Microbiol 2003; 97: 123–33. .
8. Naranjo V, Gortazar C, Vicente J, de la F. Evidence of the role of European wild boar as a reservoir of *Mycobacterium tuberculosis* complex. Vet Microbiol 2008; 127: 1–9. .
9. Guta S, Casal J, Napp S, et al. Epidemiological investigation of bovine tuberculosis herd breakdowns in Spain 2009/2011. PLoS One 2014; 9: e104383. .
10. Ciaravino G, Ibarra P, Casal E, et al. Farmer and vet attitudes towards the bovine tuberculosis eradication programme in Spain: what is going on in the field? Front Vet Sci 2017; In press. .
11. Pérez de Val B, Vidal E, Villarreal-Ramos B, et al. A Multi-Antigenic Adenoviral-Vectored Vaccine Improves BCG-Induced Protection of Goats against Pulmonary Tuberculosis Infection and Prevents Disease Progression. PLoS One 2013; 8: e81317.
12. Balseiro A, Altuzarra R, Vidal E, et al. Assessment of BCG and inactivated *Mycobacterium bovis* vaccines in an experimental tuberculosis infection model in sheep. PLoS One 2017; 12: e0180546..
13. Vidal E, Arrieta-Villegas C, Grasa M, Mercader I, Domingo M, Pérez de Val B. Field evaluation of the efficacy of *Mycobacterium bovis* BCG vaccine against tuberculosis in goats. BMC Vet Res 2017; 13: 252. .
14. Garrido JM, Sevilla IA, Beltran-Beck B, et al. Protection against Tuberculosis in Eurasian Wild Boar Vaccinated with Heat-Inactivated *Mycobacterium bovis*. PLoS One 2011; 6: e24905. .
15. Thomas J, Risalde MÁ, Serrano M, et al. The response of red deer to oral administration of heat-inactivated *Mycobacterium bovis* and challenge with a field strain. Vet Microbiol 2017; 208: 195–202.

Fuente

<http://albeitar.portalveterinaria.com/noticia/16083/articulos-rumiantes/una-mirada-al-pasado-presente-y-futuro-del-control-de-la-tuberculosis-bovina.html>



MÁS ARTÍCULOS