

Tuberculosis en búfalos: un duro camino desde los mitos a la realidad

^{1,2} Rene Ramírez García, TA MV MSc, Profesor Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Grupo de investigación INCA-CES Universidad CES.

Grupo de investigación CENTAURO Universidad de Antioquia.

E mail: renatogarnoss@gmail.com

(Presentado: noviembre 2016)

Resumen

La tuberculosis TB es una enfermedad de distribución mundial con un comportamiento epidemiológico con tendencia al incremento de casos y la presentación de bacterias multi resistentes. La tuberculosis de origen bovino bTB es ocasionada por *Mycobacterium bovis*, microorganismo que pertenece al complejo micobacterial responsable de la tuberculosis en humanos. Los búfalos han sido considerados una especie susceptible de padecer la infección bTB, además de ser considerada una especie relacionada con la enfermedad zoonótica. La especie bufalina ha presentado dificultades en el diagnóstico oportuno y preciso de la enfermedad bTB debido a la implementación de métodos diagnósticos de rutina diseñados para otras especies, las posibles dificultades técnicas en el procedimiento diagnóstico y las implicaciones legales que representa tener animales positivos en los sistemas de producción. Existe una relación directa entre la presentación de los casos de TB en humanos ocasionados por *Mycobacterium bovis* y el nivel de control de la enfermedad en cada país, el éxito del control de la enfermedad en rumiantes está relacionado con el diagnóstico preciso y el compromiso de productores y autoridades sanitarias para controlar la enfermedad. Este artículo presenta aspectos generales de como las micobacterias han sido consideradas a través de la historia como una enfermedad que puede estar rodeada mitos que a su vez pueden generar conceptos erróneos del cuadro infeccioso y su diagnóstico, generando un estigma sobre la enfermedad en la especie bufalina. Se revisan algunos aspectos generales relacionados con las diferentes políticas de control sanitario de la enfermedad y los métodos diagnósticos de rutina que podrían contribuir a realizar diagnósticos más precisos en la especie bufalina.

Palabras clave: micobacterias, infección, diagnóstico, zoonosis, molecular.

Introducción

La tuberculosis TB es una enfermedad re emergente zoonotica con distribución mundial la cual representa en el mundo 1,45 millones de muertes al año según datos de la organización mundial de la salud. Esta enfermedad representa la emergencia de formas patógenas multi resistentes que se convierten en un problema de salud pública principalmente en los países donde no existe control de la enfermedad(1). La tuberculosis TB ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium bovis* son clínicamente indistinguibles(2). La bacterias del complejo tuberculoso incluyen a *Mycobacterium bovis*, agente responsable de la tuberculosis bovina bTB, los búfalos son una especie de rumiantes que se infectan de manera natural y pueden desarrollar cuadro clínico de la enfermedad(3), pero también se ha considerado resistentes principalmente por la presencia de polimorfismos en TNF- α (4). Existen hipótesis y evidencias científicas que demuestran que *Mycobacterium bovis* infecta animales silvestres y de esta manera se plantea que en países donde existe erradicación de la enfermedad y presentan brotes, una posible explicación de la reactivación del ciclo infeccioso depende de estas especies.(5,6)

La trasmisión de la infección micobacterial relaciona el contacto con animales infectados o el consumo de subproductos de la industria ganadera, como subproductos no pasteurizados, además de la posible trasmisión por la vía aerogena (2,7). Algunos países cuentan con planes de erradicación y políticas sanitarias con mayores fortalezas que han permitido que el problema de la tuberculosis de los bovinos pase a un segundo plano y se interesan más por investigar y detectar las especies silvestres que pueden estar perdurando el ciclo de trasmisión y la presentación de nuevos brotes. En otros países los sistemas sanitarios intentan mediante planes de erradicación eliminar la enfermedad de los sistemas de producción, pero se ven enfrentados a múltiples eventos que pueden limitar el alcance propuesto de la erradicación, estos obstáculos pueden estar sustentados en el desconocimiento real de la enfermedad, su forma clínica y los métodos diagnósticos. Se hace necesario presentar algunos resultados de investigaciones en bTB, realizados con métodos de diagnóstico confiables que pueden brindar a los productores y profesionales información sobre esta enfermedad, desmitificar algunos cuadros clínicos búfalos que eran confundidos con formas extra pulmonares de la infección micobacterial y falsas creencias sobre los métodos

diagnósticos, además de explorar las futuras intervenciones en investigación con técnicas moleculares de alta sensibilidad y especificidad (8,9) que brindan información confiable para el diagnóstico y detección de formas multi resistentes que contribuyan con el control de la enfermedad en sistemas de producción con búfalos y disminuir los riesgos de salud pública que pueden presentar los animales infectados.

Consideraciones sobre estigma y enfermedad bTB

Mycobacterium tuberculosis fue el primer microorganismos bacterianos identificados mediante aislamiento como agentes causales del cuadro clínico tuberculoso en humanos, *Mycobacterium leprae* ha sido reportado como una entidad infecciosa que pueden evadir los postulados de Henle-Koch (10), *Mycobacterium avium sub especie paratuberculosis* ha sido relacionado de manera controversial con cuadros de enfermedad Crohn en humanos(11), las micobacterias y su mecanismo de trasmisión han sido relacionadas con estigmas de segregación en humanos, la conformación de centros de atención y aislamiento de humanos infectados con lepra en leprosarios en la historia antigua, el aislamiento de su núcleo familiar de pacientes diagnosticados con tuberculosis, la presentación histórica de una enfermedad sin tratamiento, la presentación actual de formas clínicas multi resistentes sin respuesta a tratamientos convencionales, la relación de una enfermedad como la tuberculosis que justifica su re emergencia en la historia de la infección con retrovirus como VIH(12) han contribuido a través de la historia de la humanidad a estigmatizar las infecciones micobacteriales. En la especie bufalina, no se encuentra afuera de esta situación particular, los búfalos al igual que otros bovinos son susceptibles de infectarse con *Mycobacterium bovis*(13,14), pero son los búfalos quienes en ocasiones han sido identificados como una especie portadora, a quienes además se les atribuye sin investigaciones que medien esta información que son la especie responsable de la reactivación de focos en zonas de control, estas apreciaciones solo podrán ser verificadas con investigaciones seria y profundas que relacionen filogenéticamente la especies halladas en búfalos y otros bovinos, aunque no se puede desconocer que los datos de frecuencia de individuos sacrificados con resultados positivos a la prueba de tuberculina sea mayor en búfalos que en otros bovinos.

Mitos de la bTB en la práctica clínica, la sospecha de caso error en diagnostico

Para algunos productores de búfalos, la presentación de cuadros clínicos no convencionales que relacionan la presencia de nodulaciones extra pulmonares sin respuesta a tratamiento, han sido vinculados con la tuberculosis, esta situación ha generado que muchos búfalos sean considerados portadores de la enfermedad o que requieran ser eliminados sin llegar a sacrificio controlado, algo interesante es que estos búfalos han sido probados a tuberculina con resultados negativos, lo que puede generar mayor incertidumbre de la prueba diagnóstica, esta situación ha sido verificada con diagnostico final post mortem , además de la realización de otras pruebas diagnósticas complementarias que han demostrado cuadros clínicos ocasionados por otros agentes infecciosos como *Staphylococcus aureus*, virus oncogenos como el virus de la leucemia bovina (BLV) y la presentación de linfomas multicentricos. Lograr diagnósticos finales confiables, permite que el productor, incluso los profesionales relacionados con el diagnóstico, no presenten presunciones que terminen por estigmatizar más la especie como portadora de un agente infeccioso, el cual no es el responsable de estos casos clínicos.

Políticas de control sanitario y diagnóstico de bTB

Las estrategias de control y erradicación de la tuberculosis en rumiantes siempre cuentan con métodos diagnostico prácticos, económicos y por supuesto con buen nivel de sensibilidad y especificidad, no existen métodos diagnósticos que apoyen las políticas de erradicación que sean ideales, las técnicas empleadas para el diagnóstico de caso sospechoso o caso confirmado, permiten a las autoridades sanitarias confiar a la prueba la determinación de la decisión de depoblacion de animales positivos, sin duda para el productor la decisión de eliminar de su sistema de producción animales clínicamente sanos, no es fácil más aun cuando se conoce en el desarrollo de las mismas pruebas que existen animales con signologia a otras enfermedades inespecíficas asociadas a manifestaciones clínicas como pérdida de peso que resultan negativas a las pruebas de tamizaje. Para el productor de búfalos el poder de la prueba es débil, pues el observa que sus animales con signos clínicos quedan en su hato y son diagnosticados negativos a bTB, pero sus mejores animales muchos de ellos gestantes y con buen desempeño en ganancia de peso deben partir a sacrificio, si revisamos esta situación el productor de búfalos necesita otras pruebas diagnósticas con mayor poder de discriminación, pero muchas de estas pruebas no son económicas ni viables para los sistemas de producción, los exámenes complementarios de rutina tampoco como las biometrías hemáticas y los seroperfiles tampoco son útiles para confirmar animales positivos con pruebas de tamizaje, queda entonces enfrentarnos al resultado del sacrificio y la observación macroscopica de lesiones compatibles con la enfermedad

granulomatosa , en el cual muchos de los animales positivos a bTB, no presentan lesiones granulomatosas pulmonares ni extrapulmonares macroscópicas, pero esto no los exime de ser considerados sospechosos de infección, pues *Mycobacterium bovis* es un agente intracelular y la fisiopatología de la enfermedad no siempre permite observar lesiones granulomatosas en linfonodos retrofaringeos, mediastínicos, pulmones o hígado de acuerdo a la evolución de la infección. Es necesario mencionar que los aislamientos de *Mycobacterium bovis* aunque no se emplean de rutina en el diagnóstico de la enfermedad, presentan resultados positivos en algunos individuos positivos a pruebas de tamizaje con lesión granulomatosa, esto demuestra que la elección de las pruebas de tamizaje tienen su eficacia en la erradicación de la enfermedad, pero que la duda sobre los resultados negativos a cultivos microbiológicos, pruebas moleculares como PCR que fueron eliminados por el control de la prueba de diagnóstico inicial. En un sistema de control y erradicación de la enfermedad debe emplearse las pruebas de diagnóstico validadas con procedimientos técnicos adecuados que permitan disminuir la presentación de resultados falsos positivos.

Investigación y relación epidemiológica bTB en humanos

Aunque el papel atípico de la epidemiología de la bTB en búfalos aún sigue siendo muy poco estudiada(14), se debe valorar la importancia de relacionar epidemiológicamente los resultados de búfalos positivos a bTB y la presentación de TB en humanos, esta información contribuirá al conocimiento de la transmisión real de la enfermedad. En países con normas de control y erradicación limitadas se presenta un alto índice de tuberculosis ocasionadas en humanos por *Mycobacterium bovis*, situación diferenciada en países con estrategias de control y erradicación estrictas donde la presentación de casos de tuberculosis en humanos por *Mycobacterium bovis* son muy inferiores. Es necesario pensar que estos países que han logrado controlar y erradicar la enfermedad mediante el uso métodos diagnósticos similares a los empleados en otros países, pero el éxito está en el estricto cumplimiento en la determinación de órdenes de sacrificio y vigilancia de sacrificio controlados al igual que la prohibición del consumo de animales positivos.

Conclusión

Los búfalos al igual que otros rumiantes pueden infectarse con *Mycobacterium bovis* y estar relacionados con la transmisión de la enfermedad en humanos(2) pero se hace necesario considerar que las estrategias de diagnóstico de los casos positivos requieren conocimiento y comprensión de los productores, al igual que el correcto establecimientos de protocolos por los profesionales para realizar las pruebas y evitar la presentación de falsos positivos. Muchos de los diagnósticos clínicos de bTB no son precisos y se requiere de ayudas diagnósticas de rutina para establecer diagnósticos finales confiables, los mitos que se establecen ante la enfermedad y

su relación con los búfalos, pueden perder vigencia si existe educación y el compromiso real de controlar y erradicar la enfermedad.

Referencias

1. Galarza M, Fasabi M, Levano KS, Castillo E, Barreda N, Rodriguez M, et al. High-resolution melting analysis for molecular detection of multidrug resistance tuberculosis in Peruvian isolates. *BMC Infect Dis.* 9 de junio de 2016;16:260.
2. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Martinez-Gamboa A, Garcia-Garcia L, Cruz-Hervert LP, Bobadilla-Del Valle M, et al. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: a retrospective comparison with *Mycobacterium tuberculosis* in a Mexican tertiary care centre, 2000-2015. *BMC Infect Dis.* 8 de noviembre de 2016;16(1):657.
3. Abdel-Moein KA, Hamed O, Fouad H. Molecular detection of *Mycobacterium tuberculosis* in cattle and buffaloes: a cause for public health concern. *Trop Anim Health Prod.* 12 de agosto de 2016;
4. Papaiani M, Cosenza G, Borriello G, Galiero G, Grasso F, Della Ventura B, et al. The tumor necrosis factor g1022G>A polymorphism is associated with resistance to tuberculosis in water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Anim Genet.* 14 de octubre de 2016;
5. Palmer MV. *Mycobacterium bovis*: characteristics of wildlife reservoir hosts. *Transbound Emerg Dis.* noviembre de 2013;60 Suppl 1:1-13.
6. Fitzgerald SD, Kaneene JB. Wildlife reservoirs of bovine tuberculosis worldwide: hosts, pathology, surveillance, and control. *Vet Pathol.* mayo de 2013;50(3):488-99.
7. Cezar RDS, Lucena-Silva N, Borges JM, Santana VLA, Pinheiro Junior JW. Detection of *Mycobacterium bovis* in artisanal cheese in the state of Pernambuco, Brazil. *Int J Mycobacteriology.* septiembre de 2016;5(3):269-72.
8. Lee ASG, Ong DCT. Molecular diagnostic methods for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* resistance: the potential of high-resolution melting analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* octubre de 2012;10(10):1075-7.
9. Issa R, Abdul H, Hashim SH, Seradja VH, Shaili N 'Aishah, Hassan NAM. High resolution melting analysis for the differentiation of *Mycobacterium* species. *J Med Microbiol.* octubre de 2014;63(Pt 10):1284-7.
10. Rodrigues GA, Qualio NP, de Macedo LD, Innocentini L, Ribeiro-Silva A, Foss NT, et al. The oral cavity in leprosy: what clinicians need to know. *Oral Dis.* 8 de septiembre de 2016;
11. Waddell L, Rajić A, Stärk K, McEwen SA. *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis detection in animals, food, water and other sources or vehicles of

- human exposure: A scoping review of the existing evidence. *Prev Vet Med.* 15 de septiembre de 2016;132:32-48.
12. Odone A, Matteelli A, Chiesa V, Cella P, Ferrari A, Pezzetti F, et al. Assessing the impact of defining a global priority research agenda to address HIV-associated tuberculosis. *Trop Med Int Health TM IH.* noviembre de 2016;21(11):1420-7.
 13. Corner L a. L. The role of wild animal populations in the epidemiology of tuberculosis in domestic animals: how to assess the risk. *Vet Microbiol.* 25 de febrero de 2006;112(2-4):303-12.
 14. Albernaz TT, Oliveira CMC, Lima DH da S, da Silva e Silva N, Cardoso DP, Lopes CTA, et al. Comparison of the tuberculin test, histopathological examination, and bacterial culture for the diagnosis of tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) in buffaloes (*Bubalus bubalis*) in Brazil. *Trop Anim Health Prod.* agosto de 2015;47(6):1153-9.