

***La lectura del presente material es necesaria para la REACREDITACIÓN de veterinarios privados.***

## **Módulo I. Generalidades sobre la Tuberculosis Bovina**

### **1. EL AGENTE ETIOLOGICO.**

(\*)KANTOR I. Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ, OPS/OMS).

Las micobacterias están incluidas en un único género, el Mycobacterium; se presentan habitualmente bajo la forma de pequeños bastones: están caracterizadas por su capacidad de conservar la coloración a pesar de la acción combinada del alcohol y de los ácidos fuertes (ácido - alcohol resistencia).

Las micobacterias están muy extendidas en la naturaleza y pueden ser parásitos estrictos del hombre y de los animales, tal como ocurre con Mycobacterium tuber-culosis, M. bovis, M. avium. Estos microorganismos producen lesiones semejantes; morfológicamente son parecidos pero varían en las características de cultivo, composición antigénica y en la patogenicidad para distintas especies.

Otras micobacterias que ocasionalmente pueden ser patógenas y cuyo número alcanza actualmente a más de cuarenta, han recibido la denominación de "atípicas" o no tuberculosas. Si bien "atípicas" no es el término correcto, ya que cada una de ellas es típica dentro de su especie, esta denominación ha alcanzado gran difusión y es de uso corriente.

El M. tuberculosis o bacilo tuberculoso humano es la especie más extendida y la más estudiada de esta familia. Bacilo inmóvil 2 a 5 micras, acapsulado, no esporulado, Gram positivo. Generalmente aparece como bastones rojos en la coloración de Ziehl-Neelsen, ligeramente incurvados, aislados o en pequeños paquetes o "amas" con bosquejos de cuerdas y conteniendo muy a menudo gránulos citoplasmáticos de naturaleza discutida. Más frecuentemente en cultivos viejos.

La ácido alcohol resistencia se pierde bajo la acción de ciertos antibióticos o quimioterápicos (isoniazida, etionamida, cicloserina).

*Mycobacterium bovis* es a menudo más corto que el *M. tuberculosis*.

Aerobio estricto, temperatura óptima de desarrollo 35-37°C y pH 6,7 - 6,9.

Presenta tres particularidades:

- exigencia nutritiva,
- aspecto típico de las colonias,
- desarrollo muy lento.

a) No desarrolla en medios simples. Los medios más comúnmente usados son el Löwenstein-Jensen, Stonebrink, Dorset, Dubos, Sauton, Middlebrook; siendo el de Stonebrink el de elección para *M. bovis*.

b) El aspecto típico de las colonias recién se verifica 15 a 30 días después de la siembra. Se observan opacas, redondeadas, brillantes de color crema y de fácil desprendimiento en medio sólido, formando una película fina que luego se hace rugosa en medio líquido.

c) Se multiplica muy lentamente. Es necesario hacer un tratamiento previo del material patológico para desembarazarlo de la flora saprófita contaminante.

### **1.1 CONSTITUCION QUIMICA Y ANTIGENA.**

Como todas las bacterias contiene proteínas, glúcidos y lípidos. De todas las bacterias es a partir del Complejo *M. tuberculosis* de donde se puede obtener la mayor cantidad de lípidos. Representa el 61% de los constituyentes de la pared. Por extracción en acetona se pueden obtener: grasas neutras, fosfátidos y ceras.

Los ácidos micólicos se encuentran en la fracción lipídica y son los responsables de la ácido-alcohol resistencia.

### **1.2 AISLAMIENTO Y CULTIVO.**

Técnicas de Estudio

1) Examen microscópico: Frotis directo, fijado por calor. Coloración de Frotis luego de homogeneizar. Ziehl-Neelsen.

Los materiales no contaminados tomados asépticamente: líquido cefalorraquídeo (LCR), biopsias, etc.; pueden sembrarse directamente.

En materiales contaminados se hace necesario la eliminación de la flora saprófita (esputo, tubaje gástrico, orina, abscesos fistulizados, en humanos, en general material de necropsia de animales).

La descontaminación puede obtenerse por distintos métodos.

Las más corrientes son las que utilizan ácido sulfúrico (Holm Löwenstein), hidróxido de sodio (Petroff) o el lauril sulfato alcalino (Tison). Se deben luego sembrar dos a seis tubos de medio por cada muestra.

### **1.3 LECTURA DE LOS CULTIVOS.**

Examen de los tubos de cultivo a los dos o tres días (contaminación eventual, desarrollo de micobacterias de crecimiento rápido). Luego todas las semanas a partir del 15avo. día. El cultivo se declara positivo desde el momento que aparecen colonias típicas, y nunca se declara negativo antes del 60mo. día. Recién al final del segundo mes la respuesta cultivo negativo es efectiva. De ahí el interés de conservar en cultivo los tubos por lo menos 2 meses en la estufa a 37°C.

## **2. DIAGNOSTICO.**

KANTOR I. Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ, OPS/OMS).

### **2.1 CLINICO.**

No reviste gran importancia pues esta enfermedad no produce signos clínicos evidentes y el animal afectado puede presentar un estado general aparentemente normal. Además, los signos químicos no son específicos de la tuberculosis y, por lo tanto, podrían ser debidos a otras causas.

La signología clínica en los bovinos puede estar caracterizada por la presencia en sus comienzos de tos seca y finalmente penosa. Cuando la

localización es de tipopulmonar puede haber zonas de silencio y matidez a la auscultación y percusión.

Cuando los ganglios linfáticos afectados de tuberculosis comprimen el esófago, puede haber timpanismo y alteraciones en la rumia.

Tanto en las lesiones tuberculosas pleurales como en las pericárdicas se pueden auscultar ruidos de frote.

En la tuberculosis de localización abdominal no se producirán grandes manifestaciones clínicas y podrán palparse por vía rectal las lesiones tuberculosas cuando asienten en los órganos genitales y en el intestino. Cuando la lesión asienta en el hígado o en el bazo puede haber un gran aumento de tamaño de estos órganos.

Lo más fácilmente demostrable clínicamente es el compromiso de los ganglios linfáticos superficiales, que en caso de estar afectados por tuberculosis pueden encontrarse aumentados en su tamaño hasta 20 veces.

## **2.2 BACTERIOLOGICO.**

Puede ser por examen directo o por cultivo.

**Directo:** consiste en realizar un extendido con el material sospechoso para realizar la coloración de Gram y Ziehl-Neelsen (Z-N) para ácido alcohol resistentes.

El material para realizar este diagnóstico debe ser tomado de la parte más joven del tubérculo o sea de la superficie interna de la cápsula, de este modo podrá verse por medio de la coloración de gram, bacilos delgados en pareja o grupos pequeños Gram (+), de color azul y con la técnica de Ziehl-Neelsen se verán bacilos delgados ácido alcohol resistentes, de color rosado.

**Cultivo:** este método consiste en sembrar el material sospechoso, previo sometimiento de éste a un proceso denominado homogeneización sulfúrica, consistente en mortereado de la muestra con ácido sulfúrico al 10%, ácido oxálico al 5% o bien por el método de Petroff (hidróxido de sodio al 4%), para destruir los gérmenes contaminantes, centrifugar, neutralizar y

sembrar el sedimento en medios especiales como Löwenstein-Jensen y Stonebrink, etc. e incubar en estufa a 37 °C durante un período máximo de 60 días.

La primera observación debe hacerse a las 48 hs. El desarrollo de colonia antes de 48 hs. es indicio de contaminación secundaria. Las observaciones posteriores se realizan semanalmente.

Solo se podrán informar resultados como negativos después de 60 días de incubación.

Las colonias típicas de *M. tuberculosis* son de color crema, rugosas, con aspecto de coliflor y difíciles de desprender del medio; las de *M. avium* son lisas, húmedas y de color blanco grisáceas, las de *Mycobacterium bovis* son lisas y de color crema.

De las colonias que no presentan características típicas se debe hacer un extendido y coloración de Z-N.

Si son bacilos ácido alcohol resistentes, se debe enviar el cultivo a un laboratorio de referencia para su tipificación.

**Tipificación:** Se realiza en función de las características del cultivo, pruebas bioquímicas, sensibilidad a las drogas y prueba biológica en el cobayo. Un "kit" de diferenciación de *M. tuberculosis*, *M. bovis* y de otras especies con o sin significación patogénica puede facilitar a los laboratorios la realización de los cultivos y la diferenciación de las micobacterias.

## **2.3 HISTOPATOLOGICO.**

Las muestras obtenidas son fijadas en formol al 10%, y sometidas a un proceso de deshidratación, aclaración e inclusión para la preparación de los cortes histopatológicos, para ser coloreadas con hematoxilina-eosina y el método de Z-N modificado para tejidos.

De la observación microscópica de los cortes se consideran lesiones compatibles con TBC cuando se observan los componentes celulares descriptos en el ítem lesiones.

Con la coloración de Z-N se pueden observar bacilos ácido-alcohol resistentes en el citoplasma de las células epiteloides, células gigantes y en la zona de necrosis.

## **2.4 EXPERIMENTAL.**

Este tipo de diagnóstico posee gran valor sobre todo en las muestras con escasa cantidad de gérmenes, aunque actualmente ha sido reemplazado por el cultivo, por ventajas de costos y bioseguridad.

El cobayo es muy sensible a la infección experimental por *M. tuberculosis* y *M. bovis*. Si se inocula por vía subcutánea, se producen lesiones (úlceras) de la pata e infarto del ganglio satélite. Pueden también observarse lesiones en los órganos internos, para lo cual debe sacrificarse al animal a las 4-6 semanas post-inoculación. En el caso de *M. avium* puede producirse un absceso local y aumento del tamaño de los ganglios satélites, pero no causa enfermedad progresiva.

Antes del sacrificio de los cobayos, puede realizarse la prueba tuberculínica intradérmica, en la parrilla costal inoculando 0.1ml conteniendo 80-100 UI de PPD aviar y bovino.

## **2.5 INMUNO-ALERGICO.**

La reacción tuberculínica aparece en el huésped casi simultáneamente con la inmunidad antituberculosa: 3 a 8 semanas después de la infección.

La prueba tuberculínica no diferencia infección de enfermedad y no existe relación entre la magnitud de la respuesta y el grado de avance de esa infección.

Ocurre también que una cierta proporción de animales enfermos, especialmente con formas graves, pierden su capacidad de respuesta tuberculínica por inmunodepresión. Son animales anérgicos o falsos negativos.

## **LAS PRUEBAS TUBERCULINICAS Y SU INTERPRETACION**

- a) Las tuberculinas.
- b) Procedimientos para la aplicación de las tuberculinas.

- c) La prueba tuberculínica de rutina.
- d) Factores para considerar en la interpretación de las pruebas.

Estos factores serán analizados en el Módulo II.

También puede aumentarse o disminuirse la sensibilidad de una prueba bajando o subiendo el valor límite entre negativo y positivo, valores que se miden en milímetros de aumento del grosor de la piel. Por ejemplo, es más sensible y por lo tanto menos específica una prueba con exigencias mínimas de 3 mm de respuesta para ser considerada positiva que si ese límite se llevara a 5 mm.

Se investigó la influencia de la vacunación antiaftosa con adyuvante oleoso (va-ao) aplicada de acuerdo al Plan Nacional de Erradicación, sobre la respuesta a la tuberculina PPD, y sobre el nivel de anticuerpos séricos anti-M. bovis determinado por un enzimoimmunoensayo (ELISA). Se incluyeron 40 bovinos de un establecimiento oficialmente libre de tuberculosis. Se efectuaron 2 vacunaciones con 6 meses de intervalo, pruebas tuberculínicas y sangrías para ELISA. Las sangrías se realizaron al inicio del estudio, a los 5 días y a los 3 meses después de cada vacunación. Los resultados obtenidos en ambas pruebas diagnósticas de tuberculosis, antes y después de 2 va-ao no mostraron interferencia de esa vacunación sobre la especificidad de las respuestas tuberculínicas o de los niveles de anticuerpos anti-M. bovis.

Se analizó también la presencia de respuesta cruzada anti-M. paratuberculosis con un ELISA, para el diagnóstico de TBC hallándose reacción cruzada en 6% de los animales; por lo tanto, se deben interpretar con precaución los resultados positivos en pruebas serológicas de enfermedad de Johnne (paratuberculosis) en predios con tuberculosis bovina.

## **2.6 SEROLOGICO.**

Actualmente se hallan en etapa experimental o de evolución, o ya en el mercado, algunas pruebas in-vitro; una vez determinada su eficacia y operatividad en condiciones de terreno, pueden ser utilizadas como pruebas

complementarias a la prueba tuberculínica, ya sea como instrumento para la vigilancia epidemiológica o para confirmación diagnóstica. **A la fecha, en la República Argentina, no se han validado técnicas complementarias a la prueba tuberculínica.**

El uso de pruebas en serie aumenta la especificidad final del diagnóstico, por lo tanto contar con varias pruebas complementarias a la prueba diagnóstica estándar puede, si son bien empleadas, resultar beneficioso para los programas de control.

Las pruebas in vitro presentadas son básicamente de tres tipos:

- **Basadas en la respuesta humoral:** determinación de anticuerpos Ig G específicos circulantes anti Mycobacterium empleando ELISA (Thoen et. al, 1983; Ritacco et. al., 1987-1990; E. Silva y col., 1994-96).

El ELISA evaluado proporciona información acerca del estado epidemiológico de los rodeos en relación a la infección tuberculosa, pero no es eficaz para identificar todos los animales infectados y, por lo tanto, no puede ser utilizado para la erradicación. Podría plantearse que el sacrificio de animales con niveles elevados de anticuerpos permitiría la disminución paulatina de la prevalencia ya que, al menos, se estaría eliminando gran parte de las fuentes de infección que son los animales con enfermedad TBC avanzada, generalmente positivos al ELISA. Sólo una evaluación en el terreno que permita comparar el costo/beneficio de tal estrategia con la que ya ha demostrado ser altamente eficaz: el sacrificio de reactores tuberculínicos, lograría validar esta hipótesis.

- **Basadas en la respuesta celular:** determinación de interferón gamma liberado por linfocitos en presencia de antígenos micobacterianos (Wood et. al, 1990).

Los niveles altos de anticuerpos Ig G circulantes anti-Mycobacterium tienen aparentemente buena correlación con la presencia de lesiones tuberculosas importantes y la existencia de gran cantidad de antígeno bacilar en el organismo. El método basado en esta detección tiende por tanto a revelar enfermedad y no infección o lesiones mínimas.

La determinación de interferón gamma, perfeccionada mediante el empleo de anticuerpos monoclonales, es un método que correlaciona muy bien con la infección tuberculosa, alcanzando alta especificidad. Sin embargo, tanto su costo como su complejidad técnica son mayores que las de la prueba tuberculínica.

- **Otro enfoque en la búsqueda de métodos diagnósticos es la detección rápida del antígeno bacilar mediante sondas de ADN, con el empleo de reacción en cadena de polimerasa (PCR).** Sin embargo, en este caso su limitante lo constituye la muestra a analizar (secreciones respiratorias o leche de animales vivos o muestras de tejidos tomadas post-mortem). En todos los casos el método deberá ser confirmado por el cultivo. Desde luego, estos métodos de búsqueda del antígeno en el animal vivo se correlacionan con enfermedad y deben ser siempre negativos en animales infectados pero no enfermos.

## **2.7 DIFERENCIAL.**

La tuberculosis debe ser diferenciada de las siguientes enfermedades:

**Abscesos pulmonares y en otros órganos:** La presencia de bacterias piógenas (estreptococos, estafilococos, etc.) pueden llevar a la formación de abscesos únicos o múltiples, en diferentes órganos. La sintomatología dependerá de su tamaño y localización. Presentan una cápsula fibrosa bien definida y en su interior un exudado que puede tener diferentes características de consistencia, semilíquido, cremoso, pastoso o semisólido y de color también variado, grisáceo, blanquecino, amarillento, verdoso.

**Retículo-pericarditis traumática:** producida por elementos punzantes que a través del retículo lesionan el pericardio, con posterior contaminación bacteriana. Es frecuente observar tos y disnea, por lo tanto es necesario su diferenciación, realizando una exploración clínica minuciosa y en la necropsia la observación del elemento punzante junto con la pericarditis fibrino purulenta.

**Neumonías parasitarias:** Estas neumonías pueden producir un adelgazamiento progresivo de los animales, y suelen cursar con disnea, afectan generalmente a animales jóvenes. Las lesiones se ubican principalmente en los lóbulos diafragmáticos, áreas neumónicas intercaladas con áreas enfisematosas. El diagnóstico se puede realizar en el momento de la necropsia por la exploración, donde se pueden encontrar los parásitos en el pulmón o la observación directa del parásito o larvas en secreciones y/o materia fecal.

**Hidatidosis o equinococosis:** es una enfermedad parasitaria producida por el *Equinococcus granulosus* cuyo huésped definitivo es el perro, el cual se infesta al ingerir los quistes hidatídicos de los rumiantes. Estos quistes de acuerdo a su localización pueden confundirse con TBC, por lo tanto es necesario realizar un correcto diagnóstico diferencial. La localización pulmonar de los quistes puede producir alteraciones respiratorias. Macroscópicamente son estructuras redondeadas, de tamaño variable, de superficie lisa, constituida por una cápsula externa fibrosa generalmente transparente, turgente, que contiene líquido con los protoescólices y las membranas prolíferas. El diagnóstico se realiza analizando el contenido de los quistes para la observación de los protoescólices en forma directa o por tinción.

**Parasitosis digestivas:** Las más comunes son las infecciones crónicas por coccidias (eimerias) especialmente cuando la dosis infectante es baja. Estas llevan a una diarrea crónica, emaciación, pelo hirsuto, etc. Mediante análisis coproparasitológico se puede arribar al diagnóstico de certeza.

**Actinobacilosis:** Enfermedad infecciosa crónica, producida por *Actinobacillus lignieressi*, caracterizada por lesiones granulomatosas supurativas rodeadas de tejido fibroso, que afectan generalmente tejidos blandos de cabeza y cuello. Las lesiones pueden asentarse entre otros órganos en lengua, piel, linfonódulos, vasos linfáticos, etc. La presencia de

las mismas en linfonódulos retrofaríngeos y submaxilares, hace necesario diferenciar con TBC. El diagnóstico de certeza es el cultivo bacteriológico, tinción y observación de drusas, como así también por histopatología.

**Paratuberculosis:** Enfermedad infecciosa producida por *Mycobacterium avium subsp paratuberculosis*, caracterizado por un cuadro de diarrea crónica que lleva a la emaciación y muerte del animal. Los más susceptibles de contraer la infección son los animales jóvenes, pero la manifestación clínica es más frecuente en animales mayores de 2 años. Las lesiones se localizan principalmente en yeyuno, íleon, válvula ileocecal, pudiendo extenderse y comprometer intestino grueso, como el resto de intestino delgado. Macroscópicamente las paredes del intestino se presentan engrosadas y la mucosa muestra pliegues muy marcados, tomando aspecto cerebriforme. No hay necrosis caseosa, ni calcificación, tampoco lesiones de tipo granulomatosas lo que la diferencia de TBC. Los vasos y nódulos linfáticos que drenan la región afectada presentan linfangitis y adenitis. Para su diagnóstico se utiliza prueba comparada en la tabla del cuello, biopsia rectal para tinción con Z-N, cultivo bacteriológico, inmunodifusión, fijación de complemento, ELISA.

**Leucosis E. Bovina:** Es una enfermedad infecciosa de etiología viral crónica que produce lesiones neoplásicas en diferentes órganos. Los síntomas dependen del órgano afectado. Frecuentemente se observa emaciación intensa y adenomegalia, lo que hace necesario diferenciar de TBC. A la necropsia aparecen nódulos celulares sin cápsula, ni exudado, adenomegalia, puede tener una presentación difusa comprometiendo la pared de órganos como ser el abomaso. Se puede diagnosticar por inmunodifusión en agar gel, hemograma e histopatología, ELISA.

### 3. PATOGENIA.

MARTÍNEZ VIVOT, M. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires (UBA).

El primer esquema del proceso evolutivo de la patogenia de la TUBERCULOSIS en el hombre fue propuesto por Ranke (ciclo de Ranke 1916). Nieberle se basó en el mismo, adaptándolo para el bovino y otras especies domésticas.

Se trata, pues, de una enfermedad cíclica, que cumple su proceso evolutivo en distintos períodos, caracterizados por síntomas, lesiones y estados de hipersensibilidad propios para cada uno de ellos, donde 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.

### **3.1 PERIODO PRIMARIO O TUBERCULOSIS PRIMARIA.**

El primer contacto del bacilo tuberculoso con un organismo virgen origina una lesión inflamatoria inespecífica llamada "chancro de inoculación". Su localización dependerá de la puerta de entrada (generalmente respiratoria o digestiva). Los bacilos son transportados dentro de los macrófagos o libres, por vía linfática a los ganglios linfáticos regionales, ocasionándoles una lesión del mismo tipo que la inicial (adenitis y/o linfangitis satelital).

La asociación entre lesión inicial en la puerta de entrada y el ganglio regional, constituyen lo que se denomina "COMPLEJO PRIMARIO". Este puede ser incompleto o disociado, cuando uno de sus elementos está ausente o pasa desapercibido a la simple observación.

El COMPLEJO PRIMARIO puede evolucionar de diversas formas:

#### **HACIA LA CURA:**

Esto sucede generalmente en el hombre, pudiendo dejar o no cicatriz. Hay cura bacteriológica.

#### **HACIA LA ESTABILIZACION: (FOCO LATENTE)**

En esta forma el proceso evolutivo puede detenerse y permanecer así durante meses, años, incluso toda la vida del sujeto. No hay cura bacteriológica, ya que hay bacilos virulentos enquistados en las lesiones. Es

necesario recordar que por diferentes circunstancias, puede producirse una reactivación de este proceso evolutivo latente y evolucionar, entonces, hacia el PERIODO SECUNDARIO O POST PRIMARIO.

#### HACIA LA GENERALIZACION PRECOZ INMEDIATA:

Es la forma resultante de la diseminación bacilar por vía linfática o hemática por todo el organismo, produciendo lesiones tuberculosas en diversos órganos, siendo la lesión ganglionar, una constante.

A su vez, este período de generalización precoz inmediata, según diversos factores (estado de resistencia, edad, especie, etc.) puede manifestarse de dos maneras:

**Generalización precoz aguda:** Se presenta cuando la resistencia es baja, la diseminación del bacilo se hace casi simultáneamente en numerosos órganos, dando lugar a lesiones uniformes (mismo estado evolutivo).

Son típicas las lesiones de TUBERCULOSIS MILIAR AGUDA (pequeños tubérculos grises o amarillos, similares a los granos de mijo). Se presentan en pulmón u otros órganos. También puede haber lesiones exudativas (neumonía, meningitis, etc.), con desenlace fatal.

Esta es la forma más común en carnívoros, aves y equinos.

**Generalización precoz moderada o lenta:** Se manifiesta cuando hay resistencia parcial, la diseminación linfohemática es de pocos bacilos y se realiza en forma de "oleadas" sucesivas, dando origen a lesiones polimorfas en diversos órganos (nodulares, caseocalcáreas, fibrosas, exudativas, etc.)

Son típicas la TUBERCULOSIS PERLADA, LA TUBERCULOSIS NODULAR, etc. (lesiones nacaradas, nodulares, pedunculadas, del tamaño de lentejas o garbanzos en pleura parietal o visceral).

Esta forma puede estabilizarse o evolucionar hacia el PERIODO SECUNDARIO O POST PRIMARIO (en bovinos o cerdos).

### 3.2 PERIODO POST-PRIMARIO O TUBERCULOSIS SECUNDARIA.

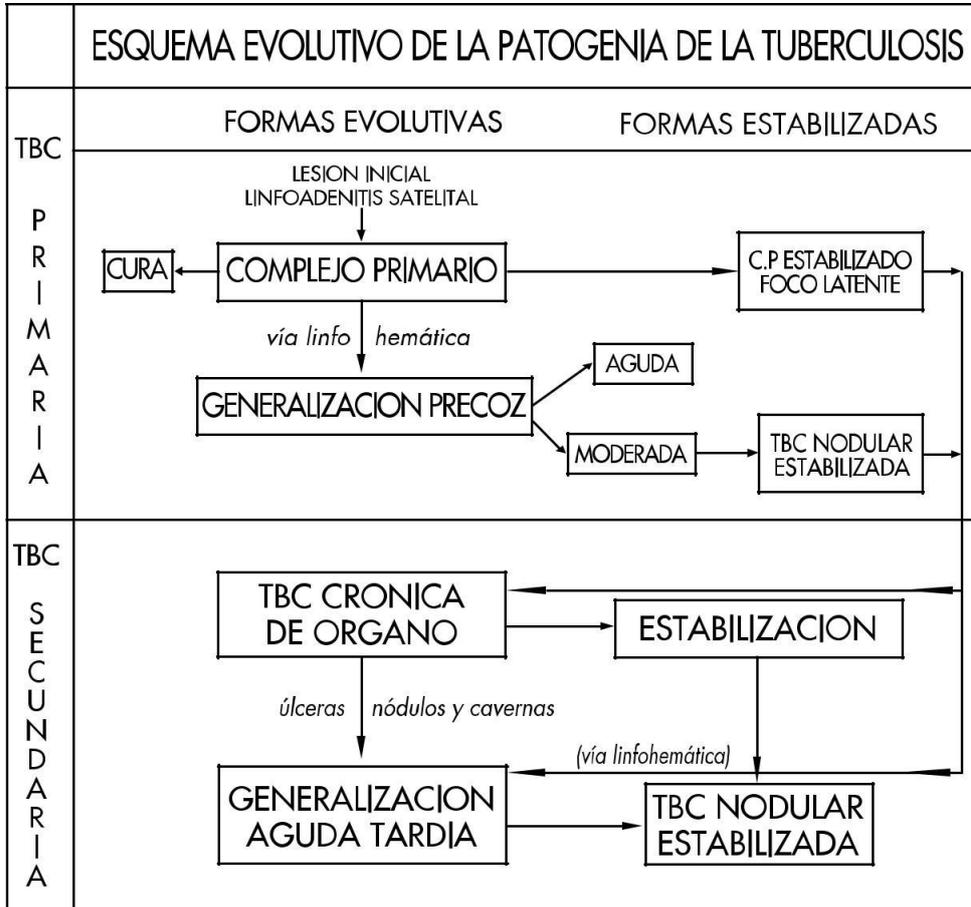
Este período representa la evolución de formas estabilizadas del PERIODO PRIMARIO. Se observa generalmente en bovinos y cerdos. La diseminación del bacilo no es aquí por vía linfohemática, sino por vía canalicular

(bronquios y bronquiolos en el pulmón, túbulos renales en el riñón, conductos galactóforos en la glándula mamaria, etc.). Las lesiones asientan en un solo órgano (aquel lesionado en el período primario), razón por la cual se denomina TUBERCULOSIS CRONICA DE ORGANO.

Son características las lesiones caseosas o las reblandecidas, con formación de úlceras, nódulos y cavernas. En este período los ganglios satélites no se ven comprometidos. Esta forma puede estabilizarse, sin compromiso inmediato de la vida del sujeto.

En ciertas ocasiones, como consecuencia de la pérdida total o parcial de la resistencia (estrés, nutrición, lactación, enfermedades, etc.) puede evolucionar hacia una GENERALIZACION AGUDA TARDIA, diseminándose el bacilo nuevamente por vía linfohemática, con el compromiso de ganglios regionales.

Son características la tuberculosis miliar tardía, la tuberculosis pulmonar acinosa galopante, nefritis exudativa, etc. Consecuentemente, sobreviene la muerte del animal.



---

#### **4. PATOGENIA.**

MARTÍNEZ VIVOT, M. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires (UBA).

La llegada de bacilos tuberculosos por inhalación, a los alvéolos pulmonares (vía de entrada más común), produce una reacción inflamatoria inespecífica.

Los macrófagos alveolares fagocitan y destruyen a la mayor parte de los bacilos, transportándolos eventualmente a los ganglios regionales.

Los microorganismos que sobreviven se multiplican a nivel intracelular, en forma logarítmica, en macrófagos reclutados del torrente sanguíneo, destruyéndolos, liberados, nuevamente atraen por mecanismos quimiotácticos, a monocitos y macrófagos, formándose un TUBERCULO PRIMARIO INICIAL.

Entre la segunda y tercera semana, el tubérculo presenta un pequeño centro caseoso necrótico (formado por la destrucción de los macrófagos cargados de bacilos), con acumulación de macrófagos parcialmente activados.

A partir de la tercera semana empiezan a ponerse en marcha los mecanismos de INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS y de HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA.

En los ganglios linfáticos, los macrófagos infectados hacen la presentación de los antígenos que tienen las micobacterias, a los LINFOCITOS T. Estos linfocitos tienen receptores en sus membranas, algunos de los cuales pueden corresponderse con la configuración molecular de algún antígeno del bacilo. Cuando esto ocurre, el linfocito T se activa y libera una serie de mediadores y linfoquinas (entre ellas la interleuquina 2), que atrae, sensibiliza y activa a numerosos linfocitos T, los que ahora serán reconocedores específicos del mismo antígeno. Todos ellos liberan una serie de sustancias de actividad biológica: las linfoquinas que ejercen su acción, a través de los macrófagos, activándolos, aglutinándolos, y transformándolos en potentes agentes contra los bacilos tuberculosos. Estos macrófagos activados, disponen de una máquina enzimática que les permite sintetizar

enzimas proteolíticas capaces de producir la destrucción intracelular de los bacilos.

Por lo tanto, los macrófagos son, por una parte, inductores de la respuesta inmune, al presentar los antígenos a los linfocitos T, y al mismo tiempo son efectores de la inmunidad retardada al ser activados por las linfoquinas que liberan estos mismos linfocitos.

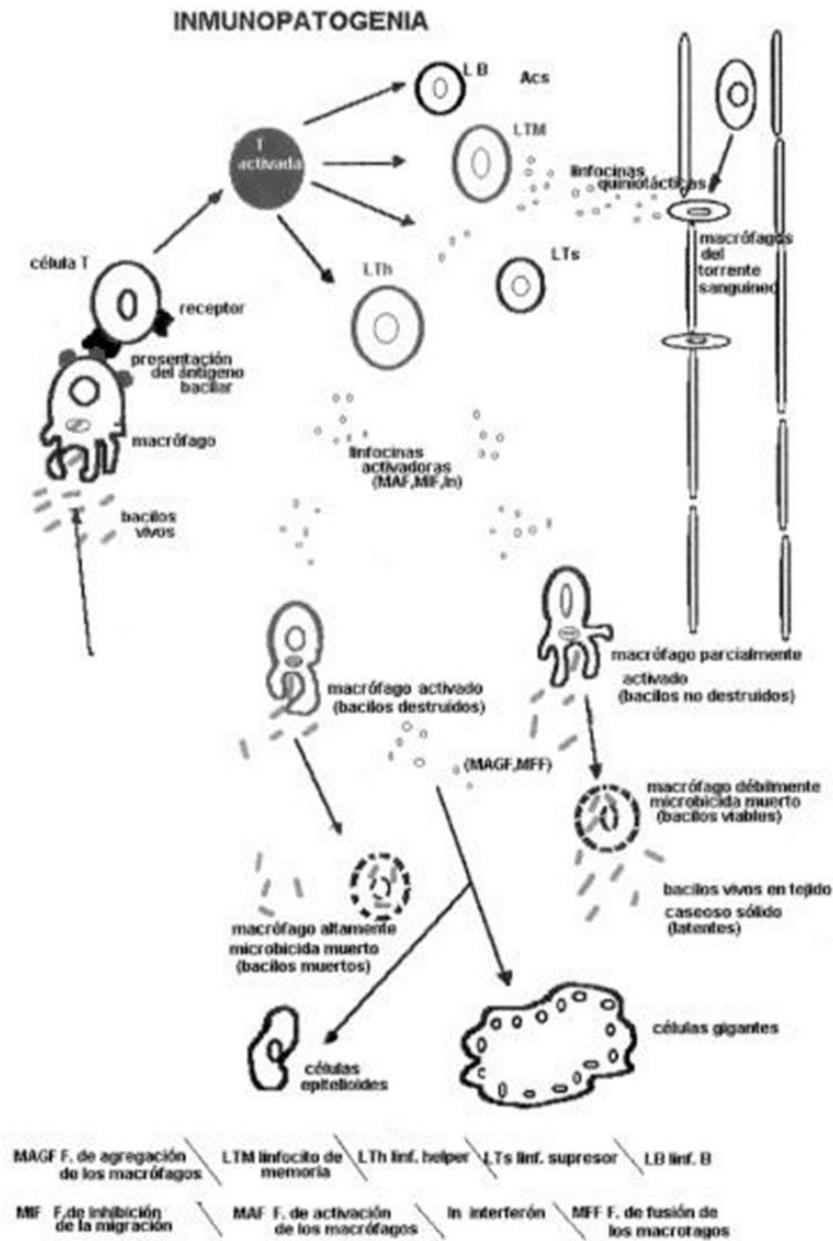
Se sabe que no todos los linfocitos son capaces de secretar las mismas linfoquinas, dependiendo del grado de maduración, o de activación, o del número y tipo de receptores que posean. Entre otras podemos mencionar:

- factor activador de los macrófagos (MAF),
- factor quimiotáctico sobre los macrófagos (MCF),
- factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF),
- factor de agregación de los macrófagos (MAgF),
- factor de fusión de los macrófagos (MFF),
- factor de inhibición del crecimiento de las micobacterias (GIF) y gammainterferón.

Por otra parte, se han identificado células (linfocitos supresores Ts) y linfoquinas necrotizantes que tienen una acción totalmente opuesta a la activación de los macrófagos, con evolución desfavorable.

Puede suceder, que los bacilos dentro de los macrófagos sean demasiado numerosos como para ser destruidos por el proceso de inmunidad celular, o ésta se demore, o sea frenada por los factores supresores; entonces, el proceso de hipersensibilidad retardada puede interrumpir el crecimiento logarítmico de los microorganismos, al destruir a los macrófagos cargados de bacilos.

Esto da lugar al centro caseoso del tubérculo, que aumenta de tamaño, produciendo la consecuente destrucción tisular. Este centro caseoso sólido, carece de oxígeno, su pH es ácido, no siendo apto para la multiplicación de los bacilos.



En este tejido, algunos bacilos se destruyen y otros permanecen con vida latente durante años.

Afortunadamente, el cociente entre INMUNIDAD CELULAR (macrófagos activados) e HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA (necrosis caseosa) es superior en animales resistentes, que en aquellos estresados, con alguna enfermedad recurrente, mala nutrición, edades extremas, etc.

Desafortunadamente, en ciertas ocasiones, la hipersensibilidad retardada se asocia a la licuefacción del foco caseoso (pudiendo estar implicada la inmunidad celular).

El organismo tiende a desembarazarse de tejidos muertos, liberando enzimas proteolíticas que licúan al caseo.

En el material líquido, los bacilos vuelven a encontrar un ambiente favorable y se multiplican activamente.

La elevada dosis resultante de antígenos bacilares da lugar a una intensa destrucción tisular secundaria y a la hipersensibilidad retardada. Se producen erosiones, que en el caso de la vía de entrada respiratoria, aparecen en los bronquios adyacentes, seguida por la formación de cavidades, diseminándose así, a través del árbol bronquial, a otras zonas pulmonares, o al ambiente exterior, constituyendo una FUENTE DE INFECCION para otros animales.

## **5. TUBERCULOSIS BOVINA - ANATOMIA PATOLOGICA.**

REY MORENO C. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires (UBA).

### **5.1 ASPECTO MICROSCOPICO DE LA LESION TUBERCULOSA.**

Las lesiones tuberculosas representan el prototipo de inflamación crónica granulomatosa. Como este tipo de inflamación se define en parámetros histológicos comenzaremos con la descripción microscópica de esta lesión llamada granuloma o tubérculo para el caso específico de TBC.

La lesión inicial es microscópica y puede ser de tipo productivo o exudativo.

**Lesión productiva:** Tiene un carácter netamente celular y con una cierta disposición concéntrica de los diferentes tipos celulares. En el centro se encuentran las células epitelioides, macrófagos y en menor número las células Gigantes de Langhans. En la periferia aparece un ribete de linfocitos y plasmocitos. Es una lesión circunscripta.

**Lesión exudativa:** En contraposición a la forma productiva aquí predomina un exudado fibrinoso junto con abundantes neutrófilos, además de los otros tipos celulares ya mencionados. Este tipo de lesión se da en casos muy agudos, con amplia difusión del *Mycobacterium bovis* (por ej. en la llamada TBC galopante) y tiene un carácter difuso e infiltrativo .

Con el transcurso del tiempo en el bovino ambos tipos de lesión tienden a sufrir una necrosis central y ésta a su vez puede calcificarse; no sucede así en otras especies (equino y carnívoros). En la medida en que el organismo desarrolle resistencia frente al bacilo, se formará en mayor o menor grado una cápsula de tejido fibroso alrededor del granuloma.

**Tipos celulares:** La presencia de macrófagos y linfocitos responde, como se vio en el capítulo de patogenia, a la inmunidad celular generada por el *M. bovis*. Mediante tinciones histológicas especiales (técnica de Ziehl-Neelsen) éstos pueden observarse a veces dentro de los macrófagos o libres en el espacio extracelular.

Las células epitelioides, también llamados macrófagos modificados, no son más que macrófagos acumulados en el foco y que han cambiado en su aspecto y función. Por la acción de (INF-gama) interferón gamma y de (IL-4) interleuquina 4. Esta denominación proviene de la similitud con las células epiteliales: núcleo grande y vesiculoso, citoplasma abundante de aspecto eosinofílico pálido, unión entre las células (por medio de interdigitaciones) que le dan al grupo celular el aspecto de un sincitio. La ultraestructura (mayor desarrollo del retículo endoplásmico rugoso, lisosomas y del aparato de Golgi) sugiere que están mejor dotadas, a diferencia de los macrófagos, para la secreción.

Las células Gigantes de Langhans están compuestas por la fusión de células epitelioides. Son redondas, de citoplasma eosinofílico, con varios núcleos distribuidos en la periferia en forma de herradura.

La aparición de necrosiscaseosa coincide con el desarrollo de hipersensibilidad retardada (tipo IV) frente al agente. Por lo tanto se cree

que la hipersensibilidad constituye el mecanismo de la destrucción tisular caseificante de la TBC.

Estos efectos lesivos estarían contrarrestados por el incremento simultáneo en el grado de resistencia frente a las bacterias infectantes, es decir, por el aumento en la capacidad para fagocitar e inhibir la replicación intracelular de los Mycobacteria. El aspecto microscópico de la necrosis caseosa es el de una masa homogénea eosinófila clara, sin detalles celulares, que puede encerrar algún que otro resto nuclear.

**Conclusión:** Para el diagnóstico histopatológico de un granuloma tuberculoso es imprescindible el hallazgo de células epitelioides; los demás elementos celulares pueden estar más o menos representados. La necrosis caseosa es un rasgo característico en la evolución de la TBC bovina.

## 5.2 ASPECTO MACROSCOPICO DE LA TBC.

El diagnóstico de TBC bovina a partir de una lesión macroscópica presenta dificultades, ya que su aspecto, tamaño, color, consistencia, distribución, etc. varía en el bovino, dependiendo de la puerta de entrada del Mycobacterium y de la etapa evolutiva de la lesión (período primario o secundario). La edad del animal y el tipo de M. (bovis, avium, tuberculosis) también condicionan el tipo de la lesión. A esto se suma la similitud de la TBC con otros procesos granulomatosos, como por ejemplo la actinomicosis, actinobacilosis, granulomas micóticos (coccidioidomicosis), granulomas parasitarios, granulomas a cuerpos extraños (pelos, cristales); incluso carcinomas metastásicos pueden adoptar formas semejantes. Para establecer un diagnóstico diferencial deberá conocerse la patogenia de todos estos procesos. Si aun así el diagnóstico anatomopatológico no fuera posible, se procederá a la toma de muestras para el cultivo bacteriano.

Conociendo las puertas de entrada del agente y la patogenia de la enfermedad, se podrán reconocer en la necropsia del bovino (o en la faena en frigorífico) el aspecto de las posibles formas anatómicas de presentación de la TBC (tabla 1).

Tabla 1: Principales cuadros anatomopatológicos de la TBC en el bovino. Adaptado de Guarda, F.; Mandelli, G. (1989).

<u>TBC PRIMARIA (PERIODO PRIMARIO)</u> - Complejo primario (completo o incompleto)	
<u>Generalización linfo-hematógena</u> - TBC miliar - forma nodular-nodosa (precoz lenta) - TBC perlada - TBC a grandes nódulos	
<u>TBC SECUNDARIA (PERIODO POSTPRIMARIO)</u>	
<u>Diseminación intracanalicular</u> - TBC orgánica crónica: - focos acinosos y acino-nodosos                      - nódulos y úlceras traqueobronquiales. - bronquitis caseosa    - formas intracanaliculares en riñón, glándula - cavernas bronquiectasias o de fusión.                      mamaria, testículo, etc.	
<u>Colapso de la resistencia</u> - TBC acinosa galopante    - forma caseosa en pericardio, glándula mamaria, etc. - TBC lobular caseosa - TBC miliar tardía	

### **Tuberculosis primaria o infección primaria (o período primario)**

Los complejos primarios más frecuentes en el bovino son el respiratorio y el digestivo.

Analizaremos por lo tanto en primer lugar los hallazgos más comunes y luego posibles variantes de menor importancia.

#### ***Complejo primario respiratorio.***

En un bovino adulto el complejo primario se encuentra en el 90% de los casos en los pulmones mientras que en terneros solo en un 40%. En el pulmón se observa un nódulo único (a veces varios) del tamaño de un poroto hasta de un puño. Se ubica con mayor frecuencia en la región dorsocaudal de uno de los lóbulos diafragmáticos (los más ventilados) en forma subpleural.

Al corte el centro está constituido por un material de color amarillento-grisáceo, de consistencia grumosa similar al requesón (necrosis caseosa) que puede estar parcialmente calcificado. En la periferia el nódulo está

rodeado por tejido fibroso más o menos desarrollado. Las lesiones en los ganglios linfáticos traqueobronquiales o mediastínicos son a menudo más extensas que en el foco pulmonar primario: su tamaño está agrandado con caseificación radial difusa, o conservan su tamaño normal y presentan pequeños nódulos netamente delimitados, caseificados y calcificados.

Algunos complejos primarios incompletos no permiten determinar la vía de entrada del agente. Por ejemplo:

- Lesiones caseosas únicamente en ganglios cervicales anteriores. La puerta de entrada pudo haber sido tanto respiratoria como digestiva.
- Lesiones caseosas únicamente en ganglios retrofaríngeos sugieren tanto una vía de entrada respiratoria (mucosa nasal) como digestiva (faringe).
- Tener en cuenta que la rápida velocidad de recambio de las mucosas hace que lesiones muy pequeñas puedan curar y ser restituidas "ad integrum".

### **Complejo primario digestivo.**

Los complejos primarios digestivos suelen ser incompletos. Si bien la lesión primaria podría ubicarse en cualquier parte del tracto digestivo solo se encontrarán afectados los ganglios regionales. Es frecuente encontrar solo afectados los ganglios retrofaríngeos y no la mucosa faríngea.

En los terneros alimentados con leche de vacas con mastitis tuberculosa la puerta de entrada suele ser la válvula ileocecal. En esta región aparecerán úlceras en la mucosa, hiperplasia e hipertrofia de las placas de Peyer, linfangitis y necrosis caseosa en los ganglios linfáticos mesentéricos locales.

En terneros de algunos meses de edad el hallazgo de lesiones caseosas en los gangliosportales, en ausencia de lesiones tuberculosas en hígado o intestino (complejo primario incompleto) sugiere tanto una infección congénita (ver más adelante vía de entrada congénita) como digestiva.

Tener en cuenta que los ganglios linfáticos porta-les drenan tanto hígado como duodeno.

En el caso de encontrar nódulos caseosos en una tonsila, ésta es al mismo tiempo puerta de entrada y órgano linfático (complejo primario completo). Si simultáneamente aparece una TBC, pulmonar abierta, la tonsilitis tuberculosa puede ser secundaria a la TBC pulmonar (infección a través del exudado pulmonar expectorado).

También las lesiones intestinales pueden ser secundarias a una TBC pulmonar abierta, debido a la deglución del exudado pulmonar expectorado. Otra puerta de entrada poco frecuente pero de importancia epidemiológica es la vía congénita. En este caso la infección llega al feto por las venas umbilicales a partir de una endometritis tuberculosa. El complejo primario suele ubicarse en hígado y ganglios portales; en caso de ser un complejo incompleto solo se ubicará en ganglios portales. En terneros de pocos días de edad el hallazgo de lesiones únicamente en los ganglios linfáticos portales es evidencia de infección congénita. En terneros de algunos meses de edad este hallazgo planteará la duda de si se trata de una infección congénita o digestiva (no dejar de examinar exhaustivamente la válvula ileocecal). Por lo general la TBC congénita se generaliza rápidamente.

**Conclusión:** No siempre es fácil determinar el sitio de infección primaria. El complejo primario puede pasar inadvertido a la inspección si ésta no es detallada y minuciosa. Las lesiones pueden ser muy pequeñas o un complejo primario puede ser incompleto. Frente a un cuadro de TBC generalizada, como veremos más adelante, se sobreponen otras lesiones más llamativas que pueden dificultar la búsqueda del complejo primario.

### ***Evolución del complejo primario pulmonar:***

#### **Posibles cuadros anatomopatológicos.**

Las lesiones del complejo primario y los múltiples cuadros de la generalización linfo-hematógena conforman en su conjunto el período primario de la infección, que transcurre en forma continua desde la entrada

del *Mycobacterium* hasta la muerte o hasta la estabilización del proceso. El primer caso es más característico del equino y del carnívoro; el segundo más del bovino y del cerdo. En general se acepta que el proceso pulmonar tuberculoso en el bovino tiende a progresar, a pesar de la inmunidad adquirida, que lo frena considerablemente pero no lo detiene.

A cada fase o período evolutivo del proceso tuberculoso corresponden obviamente lesiones diferentes, que pasaremos a describir (ver tabla 1):

**TBC miliar aguda:** El término miliar hace referencia a la similitud de las lesiones con granos de mijo.

Están dispersas por toda la superficie pulmonar (o de otro órgano). Estos nodulitos (2 a 3 mm de diámetro) son en un principio translúcidos o grisáceos (lo que equivale a una lesión productiva); luego se tornan amarillentos y opacos (caseificación y eventual calcificación). Los ganglios linfáticos están agrandados y presentan lesiones similares a las del complejo primario.

La diseminación miliar puede limitarse solo a los pulmones, o si la diseminación es intensa se produce una generalización sistémica con lesiones de tipo miliar en otros órganos.

**Forma nodular-nodosa:** También se la llama TBC precoz y lenta por su modalidad de generalización; es decir por la diseminación en la circulación de poca cantidad de bacilos y en episodios repetidos (en forma de oleadas). Estas lesiones (sea en pulmón o en otros órganos) no comprometen en forma rápida la salud del animal. El órgano exhibe pocos nódulos de diferentes tamaños que van desde miliares (signo de un reciente episodio de bacteriemia) hasta el tamaño de una nuez o más cuando confluyen varios nódulos vecinos. Al corte son netamente esclero-caseo-calcificados; o dicho de otra manera hay un predominio de tejido conjuntivo fibroso denso en el cual se reconocen uno o varios focos caseificados y calcificados.

**TBC perlada:** Es una forma de TBC pleural característica de los bovinos. Las lesiones son nodulares (sésiles o pedunculadas), del tamaño de una

lenteja a una ciruela, y se encuentran esparcidas tanto en la pleura visceral como parietal. El aspecto nacarado y la consistencia caseoso-calcificada al corte habla a las claras del origen de la denominación de este tipo de TBC. Acompaña a todo esto un exudado seroso a cero-fibrinoso.

**TBC a grandes nódulos:** Es una forma de presentación más rara en bovino y más frecuente en el equino y cerdo. Se caracteriza por nódulos de mayor tamaño que los vistos hasta ahora, o por áreas lobulares de aspecto lardáceo o sarcomatoso, de tonalidad grisácea. La lesión es de tipo preponderantemente productiva con escasos focos caseificados.

### **Tuberculosis secundaria o postprimaria (o período postprimario)**

En la mayoría de los casos se da por una reactivación de un proceso primario aparentemente curado o inactivo. Este fenómeno llamado antiguamente "reinfeción" presupone la rotura del equilibrio huésped-*Mycobacterium* armado sobre una base inmunitaria durante el período primario de la infección. Esta pérdida del equilibrio puede ser parcial, es decir que la reactivación del proceso lesivo se limita al órgano que había sido afectado en el período primario (sea pulmón, hígado, riñón, útero, glándula mamaria, etc.) asumiendo el carácter de una TBC crónica orgánica. Cuando la pérdida del equilibrio es total la evolución del proceso es bastante rápida e involucra todos los órganos de la economía. En este último caso se habla de un colapso de la resistencia.

Mientras que en el equino, suino y carnívoro la TBC se desarrolla y se resuelve en el período primario, el bovino es capaz de sobrevivir a la TBC primaria y sufrir pasado algún tiempo, esta segunda fase del proceso que tiene características anatomopatológicas sustancialmente diferentes de la TBC primaria.

**TBC crónica orgánica:** Una característica diferencial de este tipo de TBC es la difusión intracanalicular y no linfo-hematógena. Es decir que la diseminación intrapulmonar en la TBC crónica se daría por extensión broncogénica, dando lugar a una serie de lesiones características: 1 ) focos

acinosos y acino-nodosos, 2) bronquitis caseosa, 3) cavernas, 4) nódulos y úlceras laringo-traqueo-bronquiales. Estas lesiones se propagan aparentemente en forma ascendente e intracanalicular a las vías respiratorias más altas. En el riñón la diseminación sería por los túbulos renales, en la glándula mamaria a través de los conductos excretores, etc. Otra de las características de la TBC orgánica crónica es que en las lesiones no hay precipitación de sales de calcio y no están involucrados los ganglios linfáticos regionales. Los focos acinosos y acino-nodosos del pulmón están conformados por pequeños nódulos caseosos de color amarillento, del tamaño de una lenteja o un poroto, ordenados como las uvas de un racimo sobre un segmento bronquial central, que también puede estar caseificado. Al corte se podrán apreciar mejor estas estructuras insertas en un parénquima enrojecido.

Las cavernas pulmonares son cavidades que se forman por la confluencia de los nódulos anteriormente descriptos a lo que se suma la fluidificación del material caseoso que se vacía en un bronquio. Estas son muy características en el bovino y se ubican en el borde convexo del extremo caudal de los lóbulos diafragmáticos.

Otra característica es el hallazgo de úlceras en la bifurcación de la tráquea y en bronquios. En su estado inicial aparecen como tubérculos miliares de color amarillento, que con el tiempo se ulceran.

Los ganglios linfáticos regionales se conservan inalterados (esta es una gran diferencia con las otras formas de TBC pulmonar) o presentan pequeñas fibrosis o calcificaciones (a veces microscópicas) provenientes de una TBC primaria.

La TBC orgánica crónica del pulmón puede detenerse pero lo más común es que derive en una generalización tardía que lleva a un colapso de la resistencia. Las formas anatomopatológicas más características del pulmón son:

**TBC acinosa galopante:** El parénquima pulmonar está aumentado de volumen y enfisematoso. Los focos acinosos se distribuyen por todo el tejido pulmonar (a diferencia de la TBC acinosa donde solo estaban

afectados algunos lobulillos). Tienen una disposición que recuerda a las hojas de trébol, con un marcado reblandecimiento central y sin demarcación de tejido conjuntivo. En cuanto al color la lesión es menos amarilla y más blanquecina que la TBC acinosa. Se observan además tubérculos miliares (signo de reciente diseminación hematógena) sobre la superficie pulmonar. Los ganglios linfáticos regionales están hipertrofiados y muy edematosos (gelatinosos al corte) con caseificación infiltrativa. Además podrán encontrarse lesiones netamente delimitadas y calcificadas de un período primario.

**TBC lobulillar caseosa:** El pulmón tiene aspecto más voluminoso y está también enfisematoso y salpicado de focos lobulillares caseosos y resecos. Tanto en el pulmón como en el riñón aparecen lesiones miliares. Los ganglios linfáticos están edematosos y caseosos al igual que en el caso anterior.

**TBC miliar tardía:** Es bastante rara su presentación. En ella no aparecen signos de un proceso progresivo, salvo aquellos del período primario (un complejo primario latente en los lóbulos diafragmáticos o signos de una TBC precoz y lenta). El pulmón está aumentado de volumen, enfisematoso y exhibe los característicos focos miliares. En los ganglios aparecen los típicos signos del colapso de la resistencia: edemas gelatinosos y necrosis caseosa, además de la hipertrofia. Hay que recordar que en todas las formas de colapso de la resistencia falta en el seno de la necrosis caseosa la precipitación de sales de calcio.

### 5.3 TUBERCULOSIS EN OTROS ORGANOS.

**Hígado:** La infección llega por vía hematógena, sea por venas umbilicales (forma congénita), por arterias (desde un foco primario en pulmón) o por vena porta (desde un foco primario en el intestino). Lo más frecuente de encontrar son lesiones miliares o formas nodulares-nodosas (en un solo lóbulo o en varios). Estos nódulos hacen prominencia en la superficie y su tamaño oscila entre 1 a 10 cm de diámetro. Al corte presentan una espesa

cápsula y un contenido amarillento, caseoso, que puede estar en parte calcificado o fluidificado. Los ganglios linfáticos hepáticos también se encuentran afectados.

**Riñón:** Se dan las mismas formas que en el hígado. La miliar solo afecta la corteza; la nodular-nodosa solo 1 ó 2 lóbulos adyacentes. Las papilas renales pueden estar erosionadas y encontrarse una infección descendente a lo largo del tracto urinario (forma de TBC crónica).

**Peritoneo:** Esta infección serosa es menos común que la forma pleural. Su aspecto no es tan claramente nodular y perlado como aquella. Las lesiones son más difusas y blandas.

**Pericardio:** Existe una pericarditis exudativa y una caseificante. La primera se caracteriza por la constitución de un tejido vítreo y difuso entre las dos hojas pericárdicas. La segunda puede adoptar una forma de múltiples nódulos caseosos o puede formar una masa caseosa difusa que llena el espacio pericárdico.

**Útero:** La infección puede provenir de una peritonitis tuberculosa a través de los oviductos. El endometrio se encuentra tapizado de pequeños tubérculos caseosos. Estas vacas suelen abortar o gestar un ternero con TBC congénita.

**Testículos:** La infección llega por vía hematógena en el curso del período primario dando una forma de lesión miliar. Otra vía de diseminación menos frecuente sería la intracanalicular a partir de una TBC en próstata o vesículas seminales, dando una orquitis orgánica crónica sin participación de los ganglios linfáticos regionales.

**Glándula mamaria:** Es importante epidemiológicamente pues constituye una forma de TBC abierta. Su desarrollo es insidioso, sin mostrar signos de inflamación aguda ni cambios en el aspecto de la leche. La forma

anatomopatológica más común es la crónica con diseminación intracanalicular. Los conductos intra e interalveolares están engrosados y contienen material caseoso. Los lobulillos afectados presentan un color blanco a grisáceo, están más o menos caseificados y rodeados por una proliferación exagerada de tejido conectivo interlobulillar que le da a la glándula una firmeza particularmente aumentada al corte. Los ganglios linfáticos supramamarios no se ven afectados.

**Sistema nervioso central:** Las lesiones asientan lo más comúnmente en las meninges de la base del cerebro (meningitis basilar). Pueden extenderse al tejido encefálico subyacente. Las lesiones son de tipo exudativo-necrótico.

**Huesos:** En el curso de una diseminación hematógena se pueden ver afectados los huesos planos (vértebras, costillas, pelvis) y la epífisis y metáfisis de huesos largos, vale decir zonas ricas en hueso esponjoso vascularizado. Las lesiones son de tipo nodular con centro caseificado y tendencia a la licuefacción y erosión del hueso. Como consecuencia aparecen fístulas, ya sea en la corteza o en las superficies articulares, que constituyen las llamadas caries óseas. Estas a diferencia de la actinomicosis, no despiertan una respuesta ósea regenerativa. Se ven afectados en general animales jóvenes.

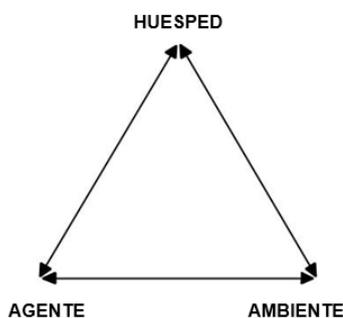
#### **5.4 LESIONES POR OTROS MYCOBACTERIUM.**

Una vez logrado el control del *Mycobacterium bovis* en el curso de una campaña de erradicación puede aparecer el *M. avium* como el agente causal de TBC. La infección en este caso es de curso benigno y autolimitada. Las lesiones, siempre y cuando puedan ser detectadas, no sobrepasan los 2 cm de diámetro y se ubican por lo general en ganglios linfáticos mesentéricos y retrofaríngeos. No suelen diseminarse; están bien encapsuladas pudiendo presentar un centro caseoso, calcificado o licuado. *M. tuberculosis* en bovinos puede llegar a causar pequeñas lesiones en ganglios linfáticos retrofaríngeos, mediastínicos y mesentéricos, pero no progresan.

## 6. EPIDEMIOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS BOVINA

(\*) KISTERMANN J. C. (\*\*) TORRES P. M. (\*) Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires (UBA) y SENASA. (\*\*) Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA).

Cuando estudiamos a las poblaciones, debemos establecer las relaciones mutuas entre el agente etiológico, el huésped y el ambiente, siendo éstos los componentes de la Triada Ecológica.



Estos componentes mantienen un equilibrio aparente no permanente, el cual puede romperse en algún momento en favor de alguno de los elementos de la tríada y en detrimento de otros.

Antes de analizar las interacciones entre el agente - medio - huésped que llevan al desarrollo de los procesos epidémicos, conviene establecer las características principales de cada uno de los elementos constituyentes de dicho proceso.

Estos componentes deben ser identificados detalladamente para que esto nos permita un análisis de cada uno de los factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad y con ello poder aplicar las medidas de prevención, control o erradicación adecuadas y necesarias.

### 6.1 COMPONENTES ECOLOGICOS DE LA TUBERCULOSIS.

#### 6.1.1 EL AGENTE.

Se reconocen tres tipos de bacilos tuberculosos fundamentales por su patogenicidad, importancia económica e impacto en salud pública, los cuales son de importancia en la epidemiología de la tuberculosis bovina, por ello debemos mencionar al *Mycobacterium bovis* (bovino), *M. tuberculosis*

(humano) y el complejo M. avium o MAC (aviar). Existen otras micobacterias de menor importancia con poca capacidad patógena y virulenta.

Los tres presentan características de cultivo y patogenicidad diferentes.

Los factores que determinan la evolución de la infección son: virulencia del bacilo, cantidad de inóculo y susceptibilidad del huésped.

El agente etiológico de la tuberculosis bovina es el M. bovis, cuyo reservorio natural es el bovino, pero que posee patogenicidad y virulencia para todos los mamíferos, especialmente para el hombre, siendo por ello el principal agente de la tuberculosis zoonótica.

#### **6.1.1.1 MORFOLOGIA.**

Bacilo de 1,5 a 4.0 micrómetros de largo por 0,3 a 0.5 micrómetros de ancho. Rectos ligeramente curvados (bastoncillos).

El M. tuberculosis suele ser más largo y delgado que el M. bovis, mientras que el M. avium presenta polimorfismo desde corto casi cocoide, a más alargado, especialmente cuando se observa directamente en las lesiones.

#### **6.1.1.2 INFECCIOSIDAD.**

Elevada capacidad de penetrar y multiplicarse en el organismo. Depende del número de microorganismos que penetren al huésped el hecho de producir infección. Si penetra por vía digestiva necesita gran cantidad de bacilos.

#### **7.1.1.3 INMUNOGENICIDAD.**

Su poder inmunogénico resulta de gran valor para las pruebas diagnósticas (prueba tuberculínica); esta sensibilidad o alergia aparece aproximadamente 30 días postinfección y en general perdura toda la vida.

El M. bovis y el M. tuberculosis son antigénicamente similares. El complejo M. avium (MAC) es diferente y se subdivide en grupos genéticamente muy relacionados.

Reviste gran importancia el elevado porcentaje con que participan la sensibilización por MAC en las reacciones tuberculínicas paraalérgicas en la

vigilancia efectiva de bovinos exentos de tuberculosis, aunque esa sensibilización a la tuberculina no dura por lo general más de 6-8 meses.

Tras la erradicación de la tuberculosis bovina la infección por *M. avium* reviste en los bovinos máxima importancia porque como consecuencia de una transitoria sensibilidad a la tuberculina puede originarse falsos resultados positivos en la tuberculinización.

#### **6.1.1.4 PATOGENICIDAD.**

Los tres *Mycobacterium* son patógenos sobre su hospedador primario, como así también en otras especies animales.

El *M. tuberculosis* cuyo reservorio es el hombre, es patógeno primordialmente para el hombre y muchos mamíferos: monos antropoides, todas las especies de simios, también para el cerdo, bovino, felinos y en aves a ciertos papagayos.

En porcinos el *M. avium* y el *M. bovis* producen tuberculosis, siendo este último el principal causante de la enfermedad en ellos.

En equinos solo se ven algunos casos de *M. bovis* y pocos de bacilo humano, otro tanto ocurre en cabras y ovejas.

El *M. avium* ataca principalmente las gallinas y otras aves y también mamíferos.

El curso generalmente en el bovino es benigno, sólo se registra la formación de un foco tuberculoso en los ganglios linfáticos del canal digestivo y en la mucosa entérica. La importancia del contagio de los bovinos con *M. avium* es escasa. En investigaciones realizadas en 100.000 bovinos de carnicería solo se detectaron 5 casos de tuberculosis aviar abierta, de donde se deduce la poca probabilidad de contagio de tuberculosis aviar de unos a otros bovinos.

#### **6.1.1.5 VARIABILIDAD.**

Las especies *M. bovis*, *M. tuberculosis* y *M. avium* son estables.

#### **6.1.1.6 VIRULENCIA.**

La virulencia del M. bovis es variable en función de las características del huésped susceptible (edad, estado nutricional y fisiológico).

#### **6.1.1.7 VIABILIDAD.**

Su viabilidad varía según el medio en que se hallen, alimentos, agua, aire, suelo, etc.

Los bacilos que el enfermo elimina al exterior en sus secreciones, mientras se mantenga en ambiente húmedo y protegidos de la acción solar directa permanecen inactivos, sin reproducirse mientras se hallan en el ambiente, pero pueden conservar intacta su viabilidad durante varios meses, siempre que no hayan sufrido la acción prolongada de factores adversos como el sol o los antisépticos. Esta resistencia se debe a la capa cérica que recubre al germen.

Las defensas inmunitarias del organismo que lo albergan parecen ser incapaces de destruir al bacilo dentro del organismo, solo se limitan a inhibir su desarrollo y multiplicación, siendo solo destruido por la acción de varios fármacos (3 ó 4) administrados simultáneamente.

Se ha hallado que los productos tales como yogur y quesos de pasta fresca, fabricados a partir de leche sin pasteurizar a veces contienen bacilos tuberculosos 14 días después de su preparación y la mantequilla hasta 100 días después de su fabricación.

La leche que se calienta a 65° C durante 30 minutos se halla libre de materia infectante. La pasteurización lenta o rápida es completamente efectiva para matar el bacilo tuberculoso.

Se aisló M. bovis de las heces de bovinos infectados luego de varios meses (150 días), como asimismo del suelo que tuvo contacto con las mismas, por ello no debe esparcirse estiércol en campos procedente de animales tuberculosos. El estiércol perfectamente fermentado se considera exento del germen.

Se aisló de agua estancada luego de 18 días de haber estado en contacto con animales tuberculosos.

En 1985 Genov mezcló *M. avium*, *bovis* y tuberculosis con heces, sangre y orina. La sobrevivencia fue de 150 - 332 días a 12-24 °C y resguardados de la luz solar, bajando a 18-31 días a 24-34 °C expuesto al rayo del sol.

En cuanto al frío los bacilos pueden vivir congelados mucho tiempo. La sobrevivencia de *M. bovis* en animales salvajes después de la muerte puede ser fuente de infección para animales de granja que pastan en el sitio de descomposición. En 1991 Pfeiffer y Morris recolectaron *M. bovis* del interior de carcasas secas de por lo menos un mes después de la muerte.

El bacilo es muy sensible a temperaturas elevadas, el vapor fluyente (100° C) es un buen método de esterilización de las superficies sólidas.

El hidróxido sódico o sosa al 3% es un método seguro para la destrucción del bacilo, también lo son las soluciones cloradas al 4%.

Los desinfectantes fenólicos tales como el Tricresol (ácido cresílico) al 3% o bien fenol conteniendo Ortofenil-fenol al 5% son los más utilizados y seguros en la destrucción del bacilo.

La salazón y el ahumado ejercen una débil acción sobre el bacilo.

El alcohol 70° destruye al bacilo en menos de un minuto.

En los pastos se puede eliminar el bacilo realizando la rotación de potreros de los animales despoblando los potreros donde estuvieron animales positivos por lo menos 30 días.

En medios de cultivos los bacilos tuberculosos pueden permanecer vivos durante 6 meses.

### **6.1.2 EL HUESPED.**

Existe una gran variedad de especies capaces de contraer la tuberculosis bovina: los búfalos, porcinos, ovinos, caprinos, equinos, perros, gatos, animales silvestres y el hombre son susceptibles al *M. bovis*.

Algunos aspectos del huésped hacen que varíe la presentación de la enfermedad en ellos como ser: especie, raza, sexo, edad, estado fisiológico, susceptibilidad individual, utilización, manejo y densidad de la población.

Ningún animal, cualquiera sea su edad, está exento de contraer la enfermedad ya que ella se instala en todo organismo en el que existan

condiciones necesarias para su desarrollo. Los animales jóvenes son más propensos a adquirirla.

La frecuencia de la tuberculosis aumenta a medida que aumenta la edad de los animales.

Las hembras son más propensas por factores estresantes como preñez avanzada, parición, alta producción lechera, fiebre de leche, acetonemia, hipocalcemia, etc. La tuberculosis en vacas lecheras es más frecuente también debido a su mayor período productivo a diferencia de los demás animales que se sacrifican tempranamente para la producción de carne.

Las sobrecargas funcionales de los órganos aumentan la incidencia de la tuberculosis (útero en multiparurientas y ubre en vacas lecheras).

Cerca del 5% de vacas con tuberculosis presentan metritis tuberculosas, de las cuales el 50% abortan.

El ganado enfermo desarrolla progresivamente sus lesiones presentando signos evidentes de enfermedad en la etapa avanzada, pudiendo en este período no reaccionar el ganado a la prueba tuberculínica (anergia).

Producida la infección bacilar el organismo reacciona de acuerdo a su capacidad de defensa y según la virulencia del bacilo se establece o no la "enfermedad tuberculosa". Si el organismo triunfa la lesión primaria entra en regresión dejando una fibrosis localizada y calcificaciones.

El bacilo así derrotado continúa albergándose en el organismo, conservando toda su vitalidad pero sin producir trastorno ostensible alguno. Los individuos que se hallan en estas condiciones NO SON ENFERMOS tuberculosos, sino solamente afectados de la INFECCION TUBERCULOSA; dicho estado de infección determina en el individuo la aparición de una sensibilidad especial a la tuberculina la que se pone de manifiesto mediante la llamada PRUEBA TUBERCULINICA.

Esta sensibilidad o alergia aparece alrededor de los 30 días postinfección y en general perdura toda la vida. Pero puede suceder que el organismo, por las causas que ya se han mencionado, pierda defensas y su resistencia natural, entonces en caso de agresión el bacilo quebrará la débil resistencia del organismo y la tuberculosis o ENFERMEDAD TUBERCULOSA puede hacer eclosión en cualquier momento (tuberculosis post-primaria).

### **7.1.2.1 TUBERCULOSIS EN OTRAS ESPECIES DIFERENTES AL BOVINO**

Los porcinos son susceptibles al *M. avium*, *M. tuberculosis* y *M. bovis* siendo este último el de mayor importancia económica y para la salud pública ya que causa lesiones más extendidas y más generalizadas que raramente es producida por las otras dos.

La infección por tuberculosis bovina en el cerdo es secundaria a la infección en el ganado bovino y proviene generalmente de la alimentación con subproductos lácteos de ganado infectado.

Los porcinos son infectados por el *M. tuberculosis* al comer residuos de restaurante u hospitales no procesados.

Los cerdos pueden adquirir la infección aviar por contacto con heces infectadas o comer aves enfermas.

En bovinos la infección por *M. avium* se produce por ingestión de pienso o agua de bebida contaminada con heces de gallinas tuberculosas.

En Nueva Zelanda existe una especie de comadreja (oposum) que es reservorio de la tuberculosis bovina al igual que en Inglaterra el tejón, lo cual produce ciclos endémicos que reinfectan a bovinos.

Salvo los papagayos las aves son resistentes al tipo humano por contacto con personas.

El búfalo es más resistente que el bovino, aunque el *M. bovis* es altamente patógeno para éste.

En ovinos y cabras aparecen asociados con bovinos afectados siendo su propagación muy lenta.

Los perros que viven con personas tuberculosas también pueden infectarse y enfermar de TBC.

Los gatos son altamente resistentes al tipo humano, natural o experimentalmente.

Los gatos infectados con *M. bovis* son importantes desde el punto de vista epidemio-lógico ya que la adquieren por vía digestiva de la leche, bofe o hígado crudo, pudiendo con ello ser reservorios de la infección en los establecimientos de campo.

El M. tuberculosis posee cierto grado de virulencia para los equinos.

El hamster, cobayo, conejo y ratón son sensibles al tipo humano y al tipo bovino.

En cuanto a los animales silvestres como la liebre, jabalí, camélidos y ciervos son susceptibles con ciclos endémicos.

Ningún animal que haya estado en contacto con ganado tuberculoso puede ser considerado totalmente a salvo de la enfermedad mientras viva.

### **6.1.3 MEDIO AMBIENTE.**

La frecuencia y distribución de la tuberculosis bovina no es uniforme en todo el mundo, esta diferente distribución está asociada con el grado de desarrollo del país.

Existen numerosas variables en el medio que facilitan la difusión de la tuberculosis bovina:

- clima húmedo,
- malas condiciones sanitarias del medio (agua, alimentos, desinfección, etc.),
- manejo del ganado,
- la tecnificación,
- sistema de comercialización (remates - ferias, acopio de ganado),
- hábitos sanitarios del personal,
- coexistencia de animales de distintas especies (aves o porcinos con bovinos).

Uno de los medios de mayor difusión de la tuberculosis en los rebaños son los movimientos realizados dentro del establecimiento por diferentes tareas como ser vacunaciones, desparasitaciones, etc., en donde aumenta el contacto entre animales enfermos y susceptibles sanos.

El nivel socioeconómico cultural de la comunidad determina el riesgo a la infección por la facilidad o no de la aplicación de medidas de prevención o control de la enfermedad.

En algunos países la costumbre de beber leche cruda hace que la infección sea mayor.

La tuberculosis es un peligro profesional para los trabajadores rurales, tamberos, veterinarios, trabajadores de la industria frigorífica, carniceros.

La tecnificación (lecherías) y el grado de hacinamiento (acopio de ganado, remates ferias, engorde intensivo) aumentan el grado de difusión de la enfermedad.

#### 6.1.4 INTERACCIONES AGENTE - AMBIENTE - HUESPED.

Para que se produzca una enfermedad es necesario el agente causal y un lugar donde este pueda sobrevivir (reservorio), y para que la enfermedad se propague de un individuo a otro, es necesario que dicho agente encuentre la forma de abandonar la fuente de infección por medio de una vía de salida, encontrar el medio de transporte vía de transmisión, mantenerse en él, hasta alcanzar un individuo susceptible, debiendo hallar también la manera de penetrar por una vía de entrada en el nuevo huésped para producir la enfermedad.

Estos pasos que sigue el agente causal para llegar al huésped constituyen los eslabones de la cadena epidemiológica de la enfermedad.



AGENTE	FUENTE DE INFECCION	VIA DE SALIDA	VIA DE TRANSMISION	VIA DE ENTRADA	HUESPED SUSCEPTIBLE
MYCOBACTERIUM	ENFERMO	AEROGENA	DIRECTA	AEROGENA	ESPECIE RAZA
	PORTADOR	DIGESTIVA	CONTACTO AEROSOLES	DIGESTIVA	SEXO EDAD
	RESERVORIO	URINARIA	INDIRECTA	MUCOSAS	SUSCEP. INDIV.
		CUTANEA	POR VEHICULOS	CUTANEA	ESTADO FISIO.
		MAMARIA	M. FECAL	GENITAL	UTILIZACION.
		GENITAL	AIRE AGUA LECHE SUELO POLVO ALIMENTOS		STRESS.

#### **6.1.4.1 FUENTE DE INFECCION.**

Fuente de infección es aquella que sirve como ambiente natural o sitio de multiplicación de un agente y de la cual por una u otra ruta puede infectar a un individuo susceptible.

Esta fuente de infección puede ser un individuo enfermo, un portador o un reservorio (ecológico o epidemiológico).

La principal fuente de infección de *M. bovis* es el bovino enfermo, que puede transmitir la infección a otros bovinos, al hombre y a muchas otras especies de mamíferos.

Existen variaciones en la fuente de infección según sea la especie considerada.

En el hombre la infección por *M. bovis* depende de la fuente animal, es muy rara la infección interhumana con dicho *Mycobacterium*.

#### **6.1.4.2 VÍAS DE SALIDA.**

La vía de salida más importante en los bovinos es la respiratoria, pues los pulmones son los que mayor cantidad de lesiones presentan.

La vía de salida más importante en los bovinos es la respiratoria, pues los pulmones son los que mayor cantidad de lesiones presentan.

La diseminación de la infección a otros animales y al hombre se produce durante largos períodos. Así la mayor parte de las pérdidas económicas y de los daños ocurren lentamente y pueden no ser detectados hasta que los niveles de infección han alcanzado elevadas proporciones.

La excreción por heces se debe a la deglución de moco pulmonar con bacilo o de lesiones intestinales, sobre todo úlceras.

En la tuberculosis renal como genital se eliminan los bacilos por orina.

En la tuberculosis genital en toros el bacilo se elimina por espermatozoides.

Existe excreción masiva en la tuberculosis uterina presente en un 5 a 10% de animales tuberculosos.

La excreción por leche es trascendente, habiéndose comprobado que el 4% de las vacas tuberculosas positivas a la tuberculina excretan bacilos por la leche.

Ubres infectadas por vía hemática pueden eliminar bacilos en leche sin que exista mastitis tuberculosa.

Otra vía de excreción posible es por ganglios linfáticos fistulizados (vía cutánea).

#### **6.1.4.3 VIAS DE TRANSMISION.**

La transmisión del M. bovis se realiza principalmente por medio de secreciones nasofaríngeas (vía respiratoria o aerógena) y en segundo término por heces (vía digestiva) y en otras por medio de vehículos como la leche, alimentos, agua, etc. y según sea la especie ambos mecanismos de transmisión tendrán diferente importancia.

Las secreciones del aparato respiratorio pueden entrar en contacto con otro animal por medio de pequeñas gotitas en suspensión de menos de cinco micras de diámetro o éstas se evaporan en el ambiente permaneciendo en suspensión en el aire, para luego por vía aerógena penetrar en el sistema respiratorio de otro animal hasta los alvéolos pulmonares por su pequeña dimensión, las gotas mayores nunca alcanzan a éstos pudiendo penetrar sólo hasta los bronquios y mucosas de las vías superiores, que son más resistentes a la infección. Esta vía respiratoria es la de mayor importancia en bovinos (75 al 80% de los casos), quedando en segundo término la vía enterógena o digestiva, por pastos contaminados con heces u orina de animales infectados (10 al 20%).

Al mugir el bovino expele microgotas con 100 a 200 bacilos. Al estornudar o toser expele pequeñas microgotas con 1 a 2 bacilos.

La leche es el vehículo ideal, los bacilos se encuentran en emulsión en la grasa y esta facilita su migración a través de la mucosidad y del tejido linfoide cuando los alimentos son digeridos.

Una sola vaca afectada por mastitis tuberculosa puede excretar la cantidad suficiente de bacilos viables para contaminar la leche mezclada de 100 vacas.

El transporte en camión cisterna puede culminar con la contaminación de importantes cantidades de leche.

El tratamiento industrial (pasteurización) elimina el bacilo tuberculoso.

#### 6.1.4.4 VIAS DE ENTRADA.

Las vías de entrada de un germen en el nuevo huésped son básicamente las mismas empleadas para su salida.

La vía de entrada puede descubrirse por medio de la investigación anatomopatológica ubicando una lesión primaria.

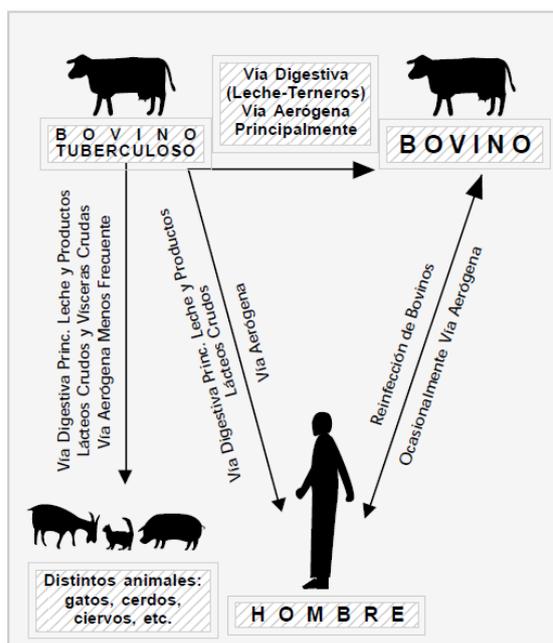
Por encontrarse en el 90% de los casos en bovinos adultos el foco primario en los pulmones ocupa lugar prevalente de contagio la vía respiratoria, jugando un papel importante en aquellas explotaciones estabuladas por medio de microgotas en suspensión, así como también en el polvo contaminado con bacilos.

En la tuberculosis genital en toros el bacilo se elimina por espermatozoides.

Existe excreción masiva en la tuberculosis uterina presente en un 5 a 10% de animales tuberculosos.

La excreción por leche es trascendente, habiéndose comprobado que el 4% de las vacas tuberculosas positivas a la tuberculina excretan bacilos por la leche. Ubres infectadas por vía hemática pueden eliminar bacilos en leche sin que exista mastitis tuberculosa.

La tuberculosis se transmite entre los animales y el hombre de la siguiente manera:



En cambio en terneros la infección es más frecuente por ingestión de leche que por vía aerógena.

El contagio congénito se observa con escasa frecuencia.

La infección congénita tiene un alto riesgo para el feto usualmente a través de la arteria umbilical. El feto es resistente a la infección. La baja tensión de oxígeno de la sangre fetal no favorece el cultivo bacilar. El contagio intrauterino se realiza por vía placentaria cuando existe tuberculosis uterina.

La conjuntiva no es importante como vía de entrada.

En el coito se produce contagio por contacto, presentándose la tuberculosis primaria en estos casos en el macho en pene, prepucio, testículos y ganglios linfáticos regionales; en la hembra en la vulva y vagina.

La inseminación artificial con semen contaminado con tuberculosis es mucho más peligrosa que el servicio natural pues el bajo pH vaginal debido al estro, inactivaría al bacilo.

La tuberculosis de útero es muy rara como contagio primario, así también como en la ubre a través de la abertura de los pezones, pese a la frecuente afección de tuberculosis a las mamas.

Uno a 2 % de las vacas tuberculosas tienen mastitis tuberculosas siendo diseminado-ras permanentes. La infección por vía cutánea se produce por tomar contacto con lesiones tuberculosas de la piel lesionada produciendo abscesos de piel; ocasionalmente son progresivas.

La infección por *M. avium* en bovinos se produce por ingestión de pienso o agua de bebida contaminada con heces de gallinas tuberculosas.