

# LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A LA TUBERCULOSIS EN RUMIANTES DOMÉSTICOS

Javier Bezos Garrido<sup>1</sup>, Carmen Casal Comendador<sup>1</sup>, Isabel García Fernández de Mera<sup>2</sup> y Ana Mateos García<sup>1,3</sup>. 2012. PV ALBEITAR 152, 17/2012.

<sup>1</sup>Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria (VISAVET), UCM.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación en Recursos Cinegéticos IREC (CSIC-UCLM-JCCM).

<sup>3</sup>Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria de la UCM.

[www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)

Volver a: [Enf. infecciosas comunes a varias especies](#)

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad crónica, que en ocasiones puede ser latente, y cuya vía de transmisión más común entre los rumiantes es la aerógena. La respuesta inmunitaria más importante y la que se establece con mayor intensidad es la celular mediada por linfocitos T.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica causada por micobacterias incluidas en el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) que afecta al hombre y a los animales mamíferos. Se transmite principalmente por vía aerógena y produce tos, fiebre, pérdida de peso y lesiones granulomatosas en los órganos afectados (The American Heritage Science Dictionary, 2005).

La tuberculosis en rumiantes está causada fundamentalmente por *M. bovis* y *M. caprae*. *M. bovis* es el principal agente etiológico de la tuberculosis bovina y *M. caprae* infecta más frecuentemente al ganado caprino, aunque ambas micobacterias pueden infectar indistintamente a bovino, caprino u ovino, a otras especies de mamíferos (domésticos y de vida libre) y al hombre (Aranaz y col., 2003; Aranaz y col., 2004; Crawshaw y col., 2008; Rodríguez y col., 2009; Schiller y col., 2010). En general, como describió la Task Force (Bovine Tuberculosis Subgroup of the Task Force, 2006), se define la tuberculosis bovina como la enfermedad producida en esta especie por cualquiera de las especies bacterianas incluidas en el MTBC, y no a la ocasionada exclusivamente por *M. bovis*. Igualmente, en los últimos años ha ido incrementándose el número de publicaciones referentes a tuberculosis caprina y en los casos descritos aparecen involucrados tanto *M. bovis* como *M. caprae*, que son indistinguibles a nivel clínico y con un patrón de lesiones similar.

A pesar de esto, la tuberculosis caprina no está incluida en la lista de enfermedades de declaración obligatoria de la Organización Mundial de la Sanidad Animal (Office International des Epizooties-OIE) y, por tanto, no está sometida a campañas oficiales de erradicación específica.



Intradermotuberculinización en cabra.

En el caso de España, el Programa nacional de erradicación de tuberculosis bovina sólo contempla el análisis obligatorio de caprinos mediante las pruebas oficiales de diagnóstico en aquellos rebaños que conviven o aprovechan pastos comunes con el ganado bovino, en el caso de que alguna de las dos especies se detecte como no libre de la enfermedad, y en aquellos rebaños que, aun no cumpliendo con el requisito de convivencia, se detecte, mediante la realización de una adecuada encuesta epidemiológica o basándose en estudios de caracterización molecular de las cepas implicadas, que el ganado caprino pueda actuar como fuente de infección para los rebaños bovinos del área de explotación (Programa nacional de erradicación de tuberculosis bovina presentado por España para el año 2011). Aun así, determinadas comunidades autónomas (como Castilla y León, Andalucía, Murcia o las Islas

Canarias), en las que el censo de este ganado es relevante, han puesto en marcha programas de control y erradicación de la tuberculosis caprina con el objetivo a corto plazo de disminuir la prevalencia de la enfermedad ya que, aunque no se disponen de datos nacionales oficiales, se sospecha que puede ser muy elevada en determinadas regiones o comarcas. Estos programas, que no se han instaurado todavía en todo el territorio nacional, suponen una gran inversión económica y son muy similares a los que se aplican actualmente en ganado bovino.

En ganado ovino, por los pocos datos existentes al respecto, la prevalencia de tuberculosis es mucho menor que en caprino aunque se han descrito brotes de tuberculosis producidos por *M. bovis* y *M. tuberculosis*, tanto en España como fuera de nuestras fronteras (Marianelli y col., 2010, Muñoz-Mendoza y col., 2011).

## VÍAS DE INFECCIÓN

La mayor parte de los estudios sobre patogénesis y respuesta inmunitaria de la tuberculosis en rumiantes se ha realizado en ganado bovino. A pesar de esto, la similitud entre rumiantes desde el punto de vista fisiológico es elevada y, por tanto, muchos de los hallazgos descritos en la bibliografía son aplicables entre especies. En este sentido, también hay que destacar que la patogénesis de la tuberculosis en animales domésticos no está tan bien definida como en humanos, debido principalmente al menor número de estudios existentes al respecto (Palmer y Waters, 2006).

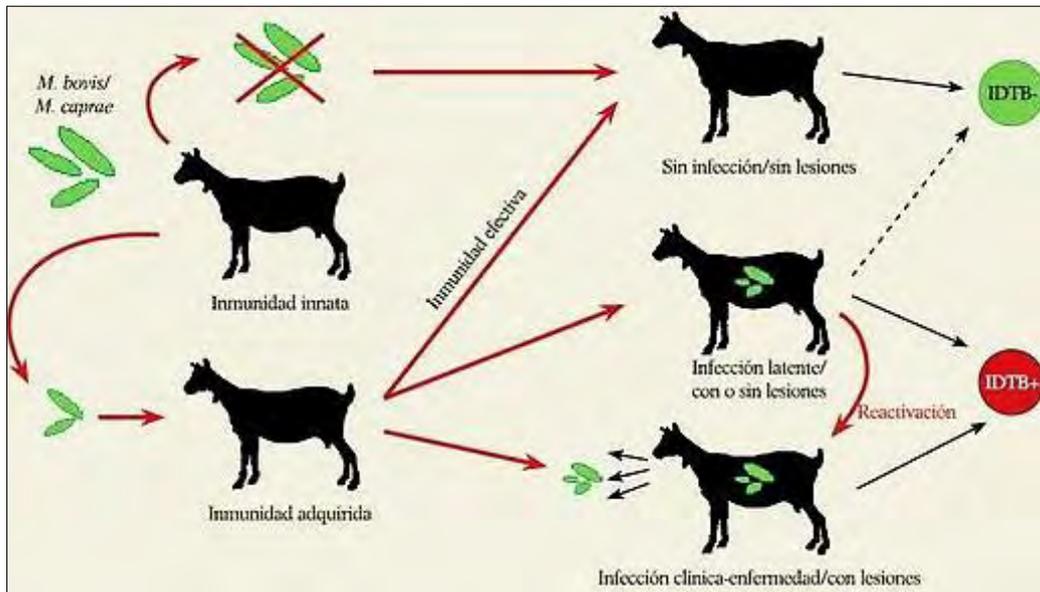
Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, ya sea debida a una infección natural o experimental, están influenciadas por varios factores: la vía de infección, factores inherentes al hospedador (principalmente el tipo de respuesta inmunitaria desarrollada, que a su vez puede variar según el estado fisiológico), la cepa de microorganismo y la dosis infectiva (Neill y col., 1994).

Salvo en contadas excepciones, la infección natural por *M. bovis*/*M. caprae* se suele producir por vía aerógena mediante la inhalación de aerosoles que contienen la bacteria. Así, en la mayoría de los animales en que se detectan granulomas tuberculosos, estos aparecen en linfonodos del aparato respiratorio (bronquiales, mediastínicos y retrofaríngeos) o en pulmón (Daniel y col., 2009; Sharpe y col., 2010). Sin embargo, en ganado bovino algunos estudios científicos han sugerido que la localización del patrón de lesiones no es indicativo de la vía de infección. En este sentido, Palmer y colaboradores (2004) observaron que al suministrar experimentalmente por vía oral diferentes dosis de *M. bovis* a vacas, las lesiones aparecían circunscritas a pulmones y linfonodos de la cabeza y del aparato respiratorio, y no se observaban lesiones en linfonodos mesentéricos o vísceras abdominales (Palmer y col., 2004).

La infección vía oral de forma natural también se ha descrito, y es más frecuente en animales jóvenes que han ingerido leche de madres con lesiones tuberculosas que afectan a la glándula mamaria (Neill y col., 1994). Además, la vía de infección oral se ha sugerido como más probable en lugares con clima templado, en los que es más fácil que *M. bovis* sobreviva en los pastos (Goodchild y Clifton-Hadley, 2001). En ganado bovino, el hallazgo de lesiones intestinales no es frecuente en los países en los que los programas de erradicación instaurados aseguran la eliminación de los animales tuberculosos antes de la diseminación del microorganismo. Sin embargo, en ganado caprino, al no existir programas de control en determinadas regiones, es más frecuente encontrar lesiones intestinales, debidas probablemente a infecciones por vía oral, pero también por la diseminación de la infección sistémicamente (Daniel y col., 2009; Sharpe y col., 2010).

## ¿ANIMAL INFECTADO O ANIMAL ENFERMO?

En el caso de la tuberculosis es importante aclarar los conceptos de animal infectado y animal enfermo. Un animal infectado se define como aquel que ha estado en contacto con micobacterias incluidas en el MTBC y cuyo sistema inmunitario ha permitido controlar la progresión de la bacteria aunque no eliminarla totalmente del organismo, por lo que se encuentra en un estado de latencia. El animal enfermo es aquel que presenta sintomatología o lesiones compatibles con la tuberculosis debido a la proliferación de la bacteria por una incapacidad del sistema inmunitario para contenerla y, por lo tanto, está excretando el bacilo y puede transmitir la infección a otros animales. La reacción de un animal a las pruebas de diagnóstico indica infección y no necesariamente enfermedad, aunque, a veces, desgraciadamente, tanto animales infectados como enfermos pueden no reaccionar a las pruebas diagnósticas (Pollock y col., 2001)(figura).



Representación esquemática de la evolución de la respuesta inmunitaria con el tiempo (figura adaptada de la publicada por Pollock y colaboradores, 2002).

### PATOGÉNESIS

Otros factores como la edad del animal o el sistema de producción influyen en la patogénesis de la enfermedad. En general, los animales que se infectan cuando son jóvenes desarrollan lesiones más severas que los adultos (Martín-Hernando y col., 2007). Además, la diseminación de la infección es más rápida en animales en sistemas intensivos, debido al hacinamiento y a una mayor vida productiva y estrés asociado (Ramírez-Villaescusa y col., 2010).

La virulencia de las cepas depende de una serie de complejas interacciones entre los microorganismos y el hospedador. Los bacilos tuberculosos expresan factores de virulencia, algunos de ellos asociados a los lípidos de la pared celular, que le permiten eludir las defensas del hospedador, multiplicándose en el punto de entrada antes de su diseminación a otros órganos. Cuanto más virulenta sea una cepa, mayor capacidad tendrá para mantener su crecimiento en los órganos diana antes de que los mecanismos de defensa inmunitarios del animal puedan ser efectivos (Collins, 2001).

La dosis de infección también afecta a la distribución y severidad de las lesiones. La dosis mínima de infección depende en gran medida de la ruta de infección. En numerosos estudios realizados en cobayas la infección por vía oral requiere dosis infectivas muy superiores a las requeridas en la infección mediante aerosoles. De hecho, mediante modelos matemáticos se ha establecido que dosis muy bajas (1-5 bacilos) pueden producir infección vía respiratoria, mientras que serían necesarios del orden de 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> bacilos para producir la infección por vía oral en ovejas y vacas (Neill y col., 1991; Johnson y col., 2006).

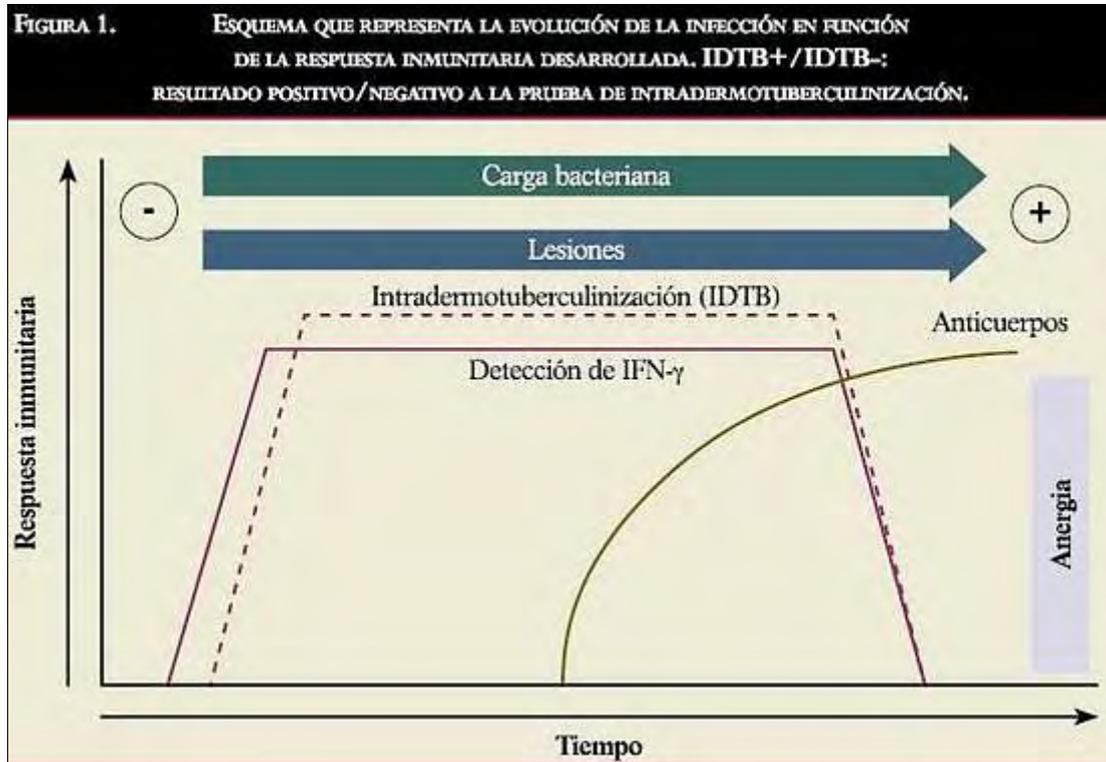


Lesión en linfonodo mediastínico bovino.

### RESPUESTA CELULAR

La respuesta inmunitaria de base celular (cell mediated immunity-CMI) mediada por linfocitos T es la más importante en el caso de la tuberculosis y la que se establece con mayor intensidad en las primeras fases de la enfermedad (Palmer y Waters, 2006; Pollock y col., 2006; Schiller y col., 2010). De hecho, las pruebas oficiales

de diagnóstico contempladas en el programa de erradicación de tuberculosis bovina (intradermotuberculinización y detección de interferón-gamma) tienen como fundamento este tipo de inmunidad (Schiller y col., 2010; Bezos y col., 2011). Además, también existe producción de anticuerpos, aunque en condiciones normales es menos relevante y comienza a adquirir mayor intensidad en fases avanzadas de la infección, cuando la respuesta de base celular va decayendo (figura 1). La dosis infectiva podría estar relacionada con las características de la respuesta inmunitaria desarrollada. Una vez que la bacteria supera las barreras primarias de defensa, la infección puede transcurrir en dos fases: un periodo primario y un periodo secundario (periodo de diseminación posprimario).



### PERIODO PRIMARIO

La tuberculosis primaria comprende la lesión inicial en el órgano que actúa como puerta de entrada, éste es el foco primario (ej. pulmón en caso de infección por vía respiratoria). Posteriormente los bacilos son transportados por los macrófagos vía linfática a los linfonodos regionales donde la infección puede ser contenida u originarse nuevamente lesiones. El conjunto de lesiones en el órgano de entrada y linfonodos regionales constituye el denominado complejo primario (ej. lesiones tuberculosas en pulmón y linfonodos bronquiales o mediastínicos). Este complejo primario puede evolucionar hacia la curación, la latencia o, en algunos casos, se produce una generalización precoz, diseminándose la bacteria por vía linfática y sanguínea, dando lugar a la denominada tuberculosis miliar, caracterizada por lesiones granulomatosas en las membranas serosas. En el caso de que la infección en el órgano de entrada quede resuelta sin formación de lesiones, pero sí se observa lesión en los linfonodos regionales, se denomina complejo primario incompleto.

### PERIODO SECUNDARIO

El periodo secundario (periodo de diseminación posprimario) ocurre como consecuencia de una segunda infección o por la exacerbación de una tuberculosis latente. En este caso el proceso no se propaga por vía linfática sino por vía canalicular. De esta forma, los linfonodos regionales no están afectados, no existe calcificación en las lesiones y estas quedan limitadas al órgano afectado. Finalmente, puede producirse el periodo de ruptura, debido a una generalización tardía por las vías linfática y hemática, dando lugar a caseificación de los tejidos e incluso de los vasos sanguíneos, pudiéndose afectar diversos órganos.



Lesión en pulmón de cabra.

## LA ENFERMEDAD EN LOS RUMIANTES

La tuberculosis es una enfermedad crónica y los signos clínicos pueden tardar meses o años en aparecer, como es el caso de infecciones latentes que se reactivan en situaciones de inmunosupresión.

En el caso de la tuberculosis bovina y caprina, la principal vía de infección es la respiratoria y los signos, por tanto, suelen ser respiratorios (principalmente tos seca). Además, a medida que progresa la enfermedad, se produce emaciación, disminución de la producción láctea y anemia (Daniel y col., 2009). Los signos clínicos descritos no son patognomónicos, por tanto, es importante hacer un buen diagnóstico diferencial con otras infecciones para descartar tuberculosis (Crawshaw y col., 2008).

La mastitis tuberculosa en el ganado caprino y otros animales domésticos no es infrecuente y hay que prestarle especial atención debido a las implicaciones que tiene en la transmisión, especialmente en aquellas regiones en las que no se poseen medios para tratar térmicamente la leche o donde se emplea para la elaboración de quesos artesanales. En los casos más graves puede producirse la muerte prematura del animal debido a una septicemia o a la afectación de órganos vitales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aranaz, A., Cousins, D., Mateos, A., Domínguez, L., 2003. Elevation of *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* Aranaz et al. 1999 to species rank as *Mycobacterium caprae* comb. nov., sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 53, 1785-1789.
2. Aranaz, A., de Juan, L., Montero, N., Sánchez, C., Galka, M., Delso, C., Álvarez, J., Romero, B., Bezos, J., Vela, A.I., Briones, V., Mateos, A., Domínguez, L., 2004. Bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) in wildlife in Spain. *J. Clin. Microbiol.* 42, 2602-2608.
3. Bezos J., Álvarez J., Romero B., Aranaz A., de Juan L. 2011. Tuberculosis in goats: Assessment of current in vivo cell-mediated and antibody-based diagnostic assays. *Veterinary Journal.* (en prensa).
4. Collins, D.M., 2001. Virulence factors of *Mycobacterium bovis*. *Tuberculosis.* (Edinb.) 81, 97-102.
5. Crawshaw, T., Daniel, R., Clifton-Hadley, R., Clark, J., Evans, H., Rolfe, S., de la Rúa-Domenech, R., 2008. TB in goats caused by *Mycobacterium bovis*. *Vet. Rec.* 163, 127.
6. Daniel, R., Evans, H., Rolfe, S., Rúa-Domenech, R., Crawshaw, T., Higgins, R.J., Schock, A., Clifton-Hadley, R., 2009. Outbreak of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in golden Guernsey goats in Great Britain. *Vet. Rec.* 165, 335-342.
7. Goodchild, A.V., Clifton-Hadley, R.S., 2001. Cattle-to-cattle transmission of *Mycobacterium bovis*. *Tuberculosis.* (Edinb.) 81, 23-41.
8. Johnson, L., Dean, G., Rhodes, S., Hewinson, G., Vordermeier, M., Wangoo, A., 2006. Low-dose *Mycobacterium bovis* infection in cattle results in pathology indistinguishable from that of high-dose infection. *Tuberculosis.* (Edinb.) 87, 71-6.
9. Marianelli, C., Cifani, N., Capucchio, M.T., Fiasconaro, M., Russo, M., La Mancusa, F., Pasquali, P., Di Marco, V., 2010. A case of generalized bovine tuberculosis in a sheep. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation,* 22, 445-448.
10. Martín-Hernando, M.P., Hofle, U., Vicente, J., Ruiz-Fons, F., Vidal, D., Barral, M., Garrido, J.M., de la Fuente, J., Gortázar, C., 2007. Lesions associated with *Mycobacterium tuberculosis* complex infection in the European wild boar. *Tuberculosis.* (Edinb.) 87, 360-367.
11. Muñoz-Mendoza, M., de Juan, L., Menéndez, S., Ocampo, A., Mourelo, J., Sáez, J.L., Domínguez, L., Gortázar, C., García Marín, J.F., Balseiro, A., 2011. Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium caprae* in sheep. *Vet J.* (en prensa).
12. Neill, S.D., O'Brien, J.J., Hanna, J., 1991. A mathematical model for *Mycobacterium bovis* excretion from tuberculous cattle. *Vet Microbiol.* 28, 103-109.
13. Neill, S.D., Pollock, J.M., Bryson, D.B., Hanna, J., 1994. Pathogenesis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. *Vet Microbiol.* 40, 41-52.
14. Palmer, M.V., Waters, W.R., Whipple, D.L., 2004. Investigation of the transmission of *Mycobacterium bovis* from deer to cattle through indirect contact. *Am J Vet Res.* 65, 1483-1489.

15. Palmer, M.V., Waters, W.R., Thacker, T.C., Greenwald, R., Esfandiari, J., Lyashchenko, K.P., 2006. Effects of different tuberculin skin-testing regimens on gamma interferon and antibody responses in cattle experimentally infected with *Mycobacterium bovis*. *Clin. Vaccine Immunol.* 13, 387-394.
16. Pollock, J.M., McNair, J., Welsh, M.D., Girvin, R.M., Kennedy, H.E., Mackie, D.P., Neill, S.D., 2001. Immune responses in bovine tuberculosis. *Tuberculosis*. (Edinb.) 81, 103-107.
17. Pollock, J.M., Rodgers, J.D., Welsh, M.D., McNair, J., 2006. Pathogenesis of bovine tuberculosis: the role of experimental models of infection. *Vet. Microbiol.* 112, 141-150.
18. Ramírez-Villaescusa, A.M., Medley, G.F., Mason, S., Green, L.E., 2010. Risk factors for herd breakdown with bovine tuberculosis in 148 cattle herds in the south west of England. *Prev. Vet Med.* 95, 224-230.
19. Rodríguez, E., Sánchez, L.P., Pérez, S., Herrera, L., Jiménez, M.S., Samper, S., Iglesias, M.J., 2009. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* in Spain, 2004-2007. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 13, 1536-1541.
20. Sharpe, A.E., Brady, C.P., Johnson, A.J., Byrne, W., Kenny, K., Costello, E., 2010. Concurrent outbreak of tuberculosis and caseous lymphadenitis in a goat herd. *Vet Rec.* 166, 591-592.
21. Schiller, I., Oesch, B., Vordermeier, H.M., Palmer, M.V., Harris, B.N., Orloski, K.A., Buddle, B.M., Thacker, T.C., Lyashchenko, K.P., Waters, W.R., 2010. Bovine tuberculosis: a review of current and emerging diagnostic techniques in view of their relevance for disease control and eradication. *Transbound. Emerg. Dis.* 57, 205-220.

Volver a: [Enf. infecciosas comunes a varias especies](#)