

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

[DOI 10.35381/cm.v10i2.1469](https://doi.org/10.35381/cm.v10i2.1469)

Tuberculosis bovina: retos en el diagnóstico, control y potencial zoonótico

Bovine tuberculosis: challenges in diagnosis, control and zoonotic potential

Adriana Mercedes Solís-Bonilla

adrianasb03@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador

<https://orcid.org/0009-0009-3869-2579>

Ashley Dayana Moposita-Andrade

ashleyma30@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador

<https://orcid.org/0009-0000-5391-1228>

Marco Josué Herrera-Altamirano

marcoherrera206@gmail.com

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador

<https://orcid.org/0009-0006-2152-9773>

Alvaro Francisco Sánchez-Cedeño

ua.alvarosc29@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-0327-3509>

Recibido: 15 de mayo 2024

Revisado: 15 de junio 2024

Aprobado: 15 de septiembre 2024

Publicado: 01 de octubre 2024

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

RESUMEN

El propósito de este estudio fue analizar la tuberculosis en el ganado bovino. Metodológicamente, se llevó a cabo una revisión bibliográfica narrativa, exploratoria, de alcance descriptivo y con un enfoque cualitativo. Los artículos seleccionados pertenecían a las bases de datos Scielo y Redalyc. Entre los resultados se detectó que la confirmación post mortem se ha realizado mediante necropsia y análisis histopatológico o bacteriológico. Los métodos modernos como PCR han ofrecido alternativas rápidas para detectar bacterias en el ADN. Por consiguiente, se concluyó que la especificidad y la estandarización de las pruebas de diagnóstico han sido cruciales, prefiriéndose los productos de proteína purificada (PPD) a las tuberculinas saturadas concentradas en calor. Una gestión eficaz requiere un enfoque integrado que incluya métodos de diagnóstico sólidos, estándares estrictos de calidad, seguridad, investigación e innovaciones continuas.

Descriptores: Mycobacterium bovis; ganado bovino; diagnóstico; tuberculina; salud pública. (Tesauro UNESCO).

ABSTRACT

The purpose of this study was to analyze tuberculosis in cattle. Methodologically, a narrative, exploratory, descriptive and qualitative literature review was carried out. The selected articles belonged to the Scielo and Redalyc databases. Among the results, it was found that post-mortem confirmation has been performed by necropsy and histopathological or bacteriological analysis. Modern methods such as PCR have offered rapid alternatives to detect bacteria in DNA. Therefore, it was concluded that specificity and standardization of diagnostic tests have been crucial, with purified protein products (PPD) being preferred to heat-concentrated saturated tuberculins. Effective management requires an integrated approach that includes robust diagnostic methods, strict quality standards, safety, research and continuous innovations.

Descriptors: Mycobacterium bovis; cattle; diagnostic; tuberculin; public health. (UNESCO Thesaurus).

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

INTRODUCCIÓN

Mycobacterium bovis es un microorganismo zoonótico que debe ser manejado con las precauciones correspondientes a su clasificación en el grupo de riesgo/peligro III para prevenir infecciones en humanos (Díaz et al., 2003; Leal et al., 2016). La tuberculosis bovina constituye una enfermedad infecciosa causada por *M. bovis*, que afecta al ganado bovino, otros animales domésticos y varias especies salvajes, tanto en libertad como en cautiverio. Se caracteriza por la formación de granulomas nodulares llamados tubérculos (Rivera & Giménez, 2010). Aunque generalmente se considera una enfermedad crónica debilitante, la tuberculosis bovina puede progresar rápidamente en algunos casos. Puede afectar cualquier tejido del cuerpo, siendo más común encontrar lesiones en los ganglios linfáticos (especialmente en la cabeza y el tórax), los pulmones, el intestino, el hígado, el bazo, la pleura y el peritoneo.

La tuberculosis bovina, causada por *Mycobacterium bovis*, plantea una amenaza importante para la salud animal y mundial. La infección se propaga a través de aerosoles contaminados y puede transmitirse a los humanos, planteando importantes desafíos de control y diagnóstico. Dentro del organismo, esta causa granulomas nodulares, conocidos como tubérculos, que afectan pulmones y los ganglios linfáticos. El diagnóstico en animales vivos se basa en pruebas de hipersensibilidad retardada, pero los signos clínicos pueden ser poco llamativos. Son muchas las enfermedades transmisibles a los humanos, por ejemplo, la leptospirosis, según González & Rivera (2015) y la brucelosis, según Lozano et al. (2022).

La infección por *M. bovis* a menudo sigue un curso crónico sin síntomas evidentes, incluso en casos avanzados con múltiples órganos afectados. Cuando se presentan síntomas, varían en función del tejido afectado (González et al., 2018; González et al., 2007). La tuberculosis pulmonar puede causar tos, disnea y otros signos de neumonía de bajo grado. En casos avanzados, los ganglios linfáticos aumentados de tamaño pueden obstruir las vías respiratorias, el tracto digestivo o los vasos sanguíneos. Los

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

ganglios linfáticos de la cabeza y el cuello pueden agrandarse visiblemente y, a veces, romperse y drenar. La afectación del tracto digestivo puede causar diarrea intermitente y estreñimiento. En las fases terminales de la enfermedad, puede haber emaciación extrema y dificultad respiratoria aguda. Las hembras pueden desarrollar lesiones en los genitales, aunque en los machos, esto es raro.

M. bovis ha sido identificado en humanos en muchos países donde se han caracterizado cepas de micobacterias de pacientes humanos. La incidencia de tuberculosis pulmonar por *M. bovis* es mayor en trabajadores de explotaciones ganaderas y mataderos que en habitantes urbanos. La transmisión de *M. bovis* a humanos a través de la leche y sus productos, se elimina mediante la pasteurización (Garro et al., 2011; Cartín & Pascual, 2021). Los programas de erradicación de tuberculosis bovina han reducido significativamente la enfermedad y las muertes por tuberculosis bovina en humanos.

Aunque el ganado bovino es el principal hospedador de *M. bovis*, la enfermedad ha sido reportada en muchos animales domesticados y no domesticados, incluyendo búfalos, bisontes, ovejas, cabras, equinos, camellos, cerdos, cerdos salvajes, ciervos, antílopes, perros, gatos, zorros, visones, tejones, hurones, ratas, primates, camélidos sudamericanos, kudus, elandos, tapires, alces, elefantes, sitatungas, orixes, adaxes, rinocerontes, oposumas, ardillas de tierra, nutrias, focas, liebres, topos, mapaches y varios felinos depredadores como leones, tigres, leopardos y lince (Leal et al., 2016; Lozano et al., 2022).

A nivel mundial, la tuberculosis bovina sigue siendo un problema de salud animal y pública en muchas regiones, especialmente en países en desarrollo. Si bien algunos países han logrado erradicar la enfermedad en el ganado doméstico, la presencia de reservorios silvestres dificulta su control total. En Ecuador, la situación epidemiológica de la tuberculosis bovina no está bien documentada, por lo que se requiere una mayor vigilancia y estudio de la enfermedad en el país.

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

MÉTODO

Se desarrolló una investigación de revisión bibliográfica narrativa, exploratoria, de alcance descriptivo, con un enfoque cualitativo, dirigido a la caracterización en explotaciones lecheras mencionadas en revistas científicas, estudios realizados en animales, estudios realizados en países diferentes a América Latina, revisiones documentales, con enfoque diferente al tema planteado.

Se realizaron las búsquedas de literatura en Scielo y Redalyc en base a métodos diagnósticos y planes terapéuticos de tuberculosis. Se excluyeron artículos clasificados como literatura gris, publicaciones comerciales sobre la enfermedad y las que mostraban incoherencia en la información.

RESULTADOS

Identificación del gen patógeno

En programas oficiales para controlar la tuberculosis bovina, se recomienda que la Administración Veterinaria autorice las pruebas diagnósticas, así como los laboratorios designados para llevar a cabo dichas pruebas, y las personas capacitadas para aplicarlas, como las pruebas cutáneas en los animales (Rivera et al., 2009).

Se continúa investigando las respuestas inmunitarias a la infección por *M. bovis*, con el objetivo de mejorar o desarrollar métodos diagnósticos alternativos. La prueba del interferón gamma y otras como la proliferación de linfocitos y ELISA, se han mostrado útiles para mejorar la especificidad y sensibilidad en diferentes especies, como el ciervo común de granja.

Para confirmar la presencia de *M. bovis* en muestras clínicas, se emplean métodos como el examen de frotis teñidos o cortes de tejido, seguidos por el cultivo del microorganismo en medios adecuados. Es crucial el uso de recipientes limpios y estériles para evitar contaminaciones que puedan interferir con la identificación de la infección.

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

El transporte de muestras debe cumplir con regulaciones estrictas para evitar daños y garantizar la integridad del material biológico. El envío rápido al laboratorio es fundamental para aislar correctamente *M. bovis* y evitar la proliferación de contaminantes en muestras que puedan haberse refrigerado o congelado para su conservación (Rivera et al., 2009; Leal et al., 2016).

Es esencial tomar precauciones de bioseguridad en laboratorios veterinarios y en instalaciones donde se manipulen animales, siguiendo normativas específicas para gestionar el riesgo biológico durante procedimientos que involucren cultivos bacterianos, realizados idealmente en cabinas de seguridad biológica.

Examen microscópico

Mycobacterium bovis puede ser observado bajo el microscopio en frotis directos de muestras clínicas y en preparaciones de tejido. La resistencia al ácido de este microorganismo se evidencia típicamente mediante la tinción clásica de Ziehl-Neelsen, aunque también puede emplearse una tinción ácido-resistente fluorescente. Además, técnicas como la inmunoperoxidasa pueden ofrecer resultados satisfactorios.

El diagnóstico preliminar de la micobacteriosis puede realizarse cuando el tejido muestra características histológicas distintivas como necrosis caseosa, mineralización, células epitelioides, células gigantes multinucleadas y macrófagos. Debido a que las lesiones suelen tener pocos bacilos, la presencia de microorganismos acidorresistentes en cortes histológicos puede no ser evidente, aunque *M. bovis* puede aislarse en cultivos celulares.

Es importante destacar que, en lesiones de primates, felinos, mustélidos (como tejones) y marsupiales (como el falangero zorro), el diagnóstico y manejo de la micobacteriosis pueden presentar desafíos específicos debido a variaciones en la presentación clínica y patológica de la enfermedad (Rivera et al., 2009).

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

Cultivo

Para preparar muestras para cultivo, se comienza homogeneizando el tejido con un mortero, un digestor o una mezcladora. Luego, se descontamina y se neutraliza. La suspensión se centrifuga, y se utiliza el sedimento para el cultivo y el examen microscópico. Se sugiere que, al menos se cultiven muestras compuestas de ganglios linfáticos de la cabeza y el tórax si no hay lesiones visibles en animales positivos a la prueba de la tuberculina o del interferón en el examen post-mortem.

Para el aislamiento primario, los cultivos se incuban a 37°C durante un mínimo de 8 semanas (preferiblemente de 10 a 12 semanas), con o sin CO₂. Los medios deben estar en tubos bien cerrados para evitar la desecación. Si hay crecimiento, se preparan y tiñen frotis usando la técnica de Ziehl-Neelsen. El crecimiento de *M. bovis* generalmente se observa en 3–6 semanas, dependiendo del medio usado (Díaz et al., 2003). Se puede confirmar su presencia mediante el crecimiento en agar 7H10/7H11 Middlebrook o en medio con huevo sin piruvato, Es una bacteria microaerófila y no cromógena.

Algunos laboratorios utilizan sistemáticamente sistemas de cultivo líquido, donde el crecimiento se mide radiométrica o fluorométricamente. Si los medios de cultivo se contaminan macroscópicamente, se repite el proceso de cultivo con inóculos descontaminados con una sustancia diferente. La calidad deficiente de las muestras enviadas es un factor limitante en el aislamiento, por lo que se deben hacer todos los esfuerzos posibles para asegurar que el laboratorio reciba muestras de alta calidad.

Los patrones de crecimiento y la morfología de las colonias pueden ayudar a un diagnóstico provisional de *M. bovis*, pero todas las cepas deben confirmarse. Es crucial diferenciar *M. bovis* de otros miembros del "complejo de la tuberculosis", como *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii* y *M. caprae*. *Mycobacterium tuberculosis*, las cuales pueden infectar al ganado y sensibilizarlo a la tuberculina bovina sin causar lesiones típicas. También pueden aislarse *M. avium* u otras

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

micobacterias ambientales de lesiones tipo tuberculosis en el ganado. En tales casos, se requiere una identificación cuidadosa para excluir una infección mixta con *M. bovis*.

Método de reconocimiento del ácido nucleico

La identificación rápida de cepas del complejo *M. tuberculosis* se puede realizar mediante la sonda de ADN del complejo TB Gen Probe o mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el ARNr 16S-23S, las secuencias de inserción IS6110 e IS1081, así como genes específicos del complejo como MPB70 y el antígeno b de 38 kDa. Otras técnicas de tipificación molecular, como la espoligotipificación, permiten identificar cepas de *M. bovis* y proporcionar información epidemiológica sobre la cepa (Garro et al., 2011).

La PCR ha sido evaluada exhaustivamente para la detección del complejo *M. tuberculosis* en muestras clínicas, principalmente esputo, en pacientes humanos y se ha utilizado recientemente para el diagnóstico de tuberculosis en humanos. Varios kits comerciales y métodos internos han sido evaluados para detectar el complejo en tejidos frescos y fijados, utilizando diferentes cebadores y técnicas de hibridación y electroforesis en gel.

Los resultados de estas pruebas han sido variables, especialmente en muestras con bajos niveles de bacilos, debido a la baja cantidad de copias de la secuencia diana por bacilo y las variaciones en los métodos de descontaminación, extracción de ADN y eliminación de inhibidores. La mejora de la fiabilidad de la PCR como prueba práctica requiere el desarrollo de procedimientos estandarizados y robustos, y la contaminación cruzada sigue siendo un problema significativo, por lo que se necesitan controles adecuados en cada amplificación. Aunque la PCR directa puede proporcionar resultados rápidos, se recomienda realizar un cultivo paralelo para confirmar la infección viable por *M. bovis* (Garro et al., 2011).

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

Prueba de hipersensibilidad retardada

El método estándar para detectar la tuberculosis bovina es la prueba de la tuberculina, que consiste en inyectar intradérmicamente un derivado proteico purificado (PPD) de tuberculina bovina y, observar y medir la hinchazón (hipersensibilidad retardada) en el sitio de la inyección después de 72 horas. Esto se puede hacer utilizando solo tuberculina bovina o mediante una prueba comparativa con tuberculina aviar y bovina. Generalmente, la prueba se realiza en la parte media del cuello, aunque también se puede hacer en el pliegue caudal de la cola. La piel del cuello es más sensible a la tuberculina que la del pliegue caudal, por lo que en este último se pueden usar dosis más altas.

La prueba intradérmica comparativa de tuberculina se utiliza para diferenciar entre animales infectados con *M. bovis* y aquellos que responden a la tuberculina bovina debido a la exposición a otras micobacterias. Esta sensibilización cruzada puede ser causada por la reactividad a antígenos entre diferentes especies micobacterianas y géneros relacionados (Garro et al., 2011).

La hipersensibilidad retardada puede no aparecer hasta 3 a 6 semanas después de la infección. Por lo tanto, si se sospecha que un rebaño o animal ha estado en contacto reciente con animales infectados, se debe considerar realizar la prueba de hipersensibilidad retardada para reducir la probabilidad de falsos negativos. Dado que esta prueba no tiene una sensibilidad del 100%, es poco probable que un solo test de tuberculina erradique la tuberculosis en un rebaño. Es importante reconocer que, en animales con infecciones crónicas y enfermedades graves, la prueba de tuberculina puede ser menos sensible. Además, la prueba no está bien validada en la mayoría de las especies, tanto bóvidos como no bóvidos.

La potencia de las tuberculinas debe estimarse mediante métodos biológicos, comparándolas con tuberculinas estándar, y se expresa en Unidades Internacionales

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

(UI). En varios países, se considera que la tuberculina bovina tiene una potencia aceptable si cada dosis bovina garantiza al menos 2,000 UI ($\pm 25\%$) en ganado bovino. Para realizar correctamente la prueba de la tuberculina en bovinos, es esencial utilizar una técnica adecuada de inyección. Primero, se deben rasurar y limpiar los puntos de inyección. Luego, se mide el pliegue de piel con un compás de espesor cutáneo dentro de la zona rasurada y se marca el punto antes de la inyección. Se inserta una aguja corta con el bisel hacia afuera, acoplada a una jeringa graduada con tuberculina, oblicuamente hasta las capas más profundas de la piel. Se inyecta la dosis de tuberculina, utilizando una jeringa multidosis o una pistola de inyección múltiple, asegurando que se administre el volumen adecuado de forma segura. La dosis de tuberculina no debe ser inferior a 2,000 Unidades Internacionales (UI) de tuberculina bovina o aviar. La correcta inyección se confirma palpando una pequeña hinchazón en forma de guisante a cada lado de la inyección. Las dos inyecciones deben estar separadas por unos 12–15 cm. En animales jóvenes, si no hay suficiente espacio en un solo lado del cuello, se deben aplicar inyecciones en ambos lados del cuello, en puntos idénticos en el centro del tercio central del cuello. El espesor del pliegue de piel de cada punto de inyección se vuelve a medir 72 horas después. Las mediciones deben ser realizadas por la misma persona tanto antes de la inyección como al leer la prueba. Se han adoptado varios métodos alternativos para interpretar las respuestas a las pruebas cutáneas, y es crucial tener en cuenta que los falsos positivos pueden deberse a sensibilización por otras micobacterias y a inflamación local. Existe un equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad, y es posible que no se logren altos valores de ambas simultáneamente. En la prueba intradérmica simple (que requiere una sola inyección de tuberculina bovina), la reacción se considera negativa si solo se observa una pequeña hinchazón, con un aumento de no más de 2 mm y sin signos clínicos como edema difuso,

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

exudación, necrosis, dolor o inflamación de los conductos linfáticos en esa zona o de los ganglios linfáticos.

La reacción se considera inconcluyente si no se observan estos signos clínicos y el aumento del grosor del pliegue cutáneo es superior a 2 mm pero inferior a 4 mm. Se considera positiva si hay signos clínicos o un aumento de 4 mm o más en el espesor del pliegue cutáneo. En rebaños infectados por *M. bovis*, toda hinchazón palpable o visible debe considerarse una reacción positiva.

En la prueba del pliegue caudal, se inserta oblicuamente una aguja corta con el bisel hacia afuera en las capas profundas de la piel de la cara lateral del pliegue caudal, a medio camino entre el pliegue y la línea de pelo de la cara ventral del pliegue. La interpretación estándar es que cualquier cambio palpable o visible se considera una reacción positiva. Una interpretación modificada considera positivo cualquier hinchazón palpable o visible en el punto de inyección con una diferencia de espesor del pliegue caudal de 4 mm respecto al pliegue caudal opuesto. Si un animal solo tiene un pliegue caudal, la prueba se considera positiva si el espesor del pliegue es de 8 mm o más.

Pruebas de sangre

Además de la prueba intradérmica clásica de la tuberculina, se han utilizado varios análisis de sangre. Debido al costo y a la complejidad de las pruebas de laboratorio, estas suelen utilizarse como complementarias para maximizar la detección de animales infectados (prueba paralela) o para confirmar o negar los resultados de la prueba intracutánea (pruebas seriadas). También hay indicios de que, cuando a un animal infectado se le realiza la prueba intradérmica, durante la semana siguiente se puede obtener un resultado más alto en un análisis de sangre. Esto permite una mejor separación de las respuestas a las pruebas in vitro, logrando una mayor exactitud.

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

Tipos de pruebas de sangre para la tuberculosis bovina

- **Prueba del Interferón Gamma (IFN- γ):** Mide la respuesta inmunitaria celular mediante la detección de interferón gamma producido por linfocitos T sensibilizados cuando son estimulados con antígenos específicos de *M. bovis*. Es una prueba de detección temprana de infección y más específica que la prueba de tuberculina, reduciendo el número de falsos positivos (Díaz et al., 2003).
- **Prueba de la Proliferación de Linfocitos:** Evalúa la proliferación de linfocitos T en respuesta a la exposición a antígenos específicos de *M. bovis*. Es una prueba con alta especificidad.
- **ELISA (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas):** Mide la respuesta inmunitaria humoral mediante la detección de anticuerpos específicos contra antígenos de *M. bovis* en el suero. Esta prueba tiene menor sensibilidad en las etapas tempranas de la infección y puede dar falsos positivos debido a reacciones cruzadas con otras micobacterias (Díaz et al., 2003).
- **Uso de Pruebas Combinadas**
 - **Pruebas Paralelas:** Utilizan varias pruebas simultáneamente para aumentar la probabilidad de detectar animales infectados, mejorando la sensibilidad global del diagnóstico.
 - **Pruebas Seriadas:** Realizan pruebas secuenciales para confirmar o descartar la infección., mejorando la especificidad del diagnóstico.

Estas pruebas de sangre complementarias son esenciales para proporcionar un diagnóstico más completo y preciso de la tuberculosis bovina, especialmente en situaciones en las que la prueba de tuberculina no es concluyente o donde se busca una confirmación adicional de los resultados.

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

Control

Vacunas y material biológico

Actualmente, la única vacuna disponible contra infecciones por *Mycobacterium bovis* es la *bacillus* Calmette-Guérin (BCG), que es una cepa viva atenuada de *M. bovis*. La eficacia de la BCG en estudios con ganado bovino ha mostrado ser variable, lo cual puede deberse a varios factores, como la formulación de la vacuna, la vía de vacunación y el grado de exposición a micobacterias ambientales. Aunque se han probado otras vacunas, ninguna ha mostrado una protección superior a la de la BCG. La variabilidad en la eficacia de la BCG es similar a la observada en humanos. Actualmente, se están probando otras vacunas candidatas.

Uso de la BCG en la Vacunación del Ganado

En países infectados donde no se aplican pruebas ni control en los mataderos, podría utilizarse la vacuna BCG para reducir la propagación de la infección en el ganado vacuno. Sin embargo, no existen pruebas fehacientes de una reducción a largo plazo de la prevalencia ni de la seguridad para el ser humano y el medioambiente (González et al., 2018).

Dosis y Administración: La dosis normal es de entre 10^4 y 10^6 unidades formadoras de colonias administrada por vía subcutánea. La vacuna debe basarse en la cepa estándar de referencia, BCG Pasteur o Danish.

Antígenos DIVA (Diferenciación de Animales Infectados y Vacunados)

Se ha avanzado considerablemente en el desarrollo de antígenos DIVA, que permiten diferenciar animales vacunados con la BCG de animales infectados por *M. bovis*. Estos antígenos se basan en el uso de proteínas codificadas en regiones génicas de *M. bovis* que están ausentes en la BCG. La vacunación con BCG podría aplicarse junto con

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

estas pruebas DIVA una vez que se validen por completo y se adapten los marcos legales pertinentes.

Vacunación en Reservorios de Fauna Salvaje

Las vacunas BCG también podrían utilizarse para reducir la propagación de *M. bovis* en reservorios de infección de fauna salvaje. Antes de utilizar la vacuna, es crucial validar el sistema de administración en cada especie salvaje y considerar el impacto ambiental de la vacuna en otras especies (Leal et al., 2016).

DISCUSIÓN

La tuberculosis bovina, causada por *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), sigue siendo una enfermedad significativa en la salud pública y veterinaria. La detección precisa y confiable, a través de la prueba de tuberculina, es esencial para los programas de control y erradicación de la tuberculosis. La evaluación de la potencia y especificidad de las tuberculinas bovinas es fundamental para garantizar la efectividad de estas pruebas diagnósticas. A lo largo de las décadas, se han desarrollado diversas metodologías para evaluar estos parámetros, generando un cuerpo de literatura con perspectivas y hallazgos variados.

La mayoría de los estudios coinciden en que la potencia de las tuberculinas se evalúa mejor a través de inyecciones intradérmicas en animales sensibilizados, comúnmente cobayas y ganado bovino. Los diseños en cuadrado latino son ideales para comparar múltiples tuberculinas problema con un estándar internacional establecido. La medida del diámetro del eritema y su análisis estadístico, proporcionan datos precisos sobre la actividad biológica de las preparaciones de tuberculina.

Sin embargo, existen discrepancias sobre la aplicabilidad de estos métodos en diferentes contextos. Subrayan la necesidad de validar los resultados obtenidos en cobayas con pruebas en ganado bovino bajo condiciones naturales de infección. Esto

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

plantea un desafío debido a las diferencias en la respuesta inmunitaria entre las especies y las condiciones experimentales versus naturales.

La especificidad es crucial para evitar diagnósticos erróneos. Las pruebas de especificidad deben incluir la comparación entre tuberculinas bovinas y aviares en cobayas sensibilizadas de manera heteróloga. Este enfoque garantiza que las reacciones observadas sean específicas a *M. bovis* y no a otras micobacterias.

A pesar de este consenso, algunos investigadores, sugieren que las pruebas actuales pueden no ser completamente precisas para todas las cepas de *M. bovis*. Esto es particularmente relevante con la aparición de nuevas cepas y variaciones genéticas dentro de la especie. La vigilancia continua y la actualización de los métodos de evaluación son, por tanto, indispensables.

La validación de los métodos de evaluación de la potencia y especificidad de las tuberculinas, se realiza utilizando estándares internacionales, como los de la OMS y la Farmacopea Europea. Estos estándares aseguran que las preparaciones de tuberculina cumplan con criterios rigurosos de calidad y eficacia.

No obstante, también es necesario revisar y actualizar periódicamente estos estándares para reflejar los avances científicos y las prácticas actuales. Los avances en técnicas de análisis y una mejor comprensión de la inmunología animal pueden mejorar la exactitud de las evaluaciones.

A pesar de los avances en la estandarización de métodos, persisten desafíos significativos. La implementación práctica de estas pruebas en entornos clínicos y de campo sigue siendo compleja. Enfatizan la necesidad de desarrollar técnicas alternativas que reduzcan la dependencia de modelos animales sensibilizados, sin comprometer la precisión y fiabilidad de los resultados.

La continua vigilancia de la sensibilidad y especificidad de las tuberculinas frente a nuevas cepas emergentes de *M. bovis* es una prioridad. Las variaciones genéticas dentro de la especie representan un área crítica para asegurar la eficacia continua de

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

estos diagnósticos.

La implementación práctica de las pruebas de tuberculina en el campo y en entornos clínicos presenta múltiples desafíos logísticos y técnicos. Uno de los principales problemas es la necesidad de bioseguridad estricta y el aislamiento de animales durante las pruebas, lo que puede ser costoso y difícil de manejar en granjas grandes. Además, las condiciones ambientales y de manejo animal pueden influir significativamente en la respuesta a la tuberculina, generando variabilidad en los resultados que es difícil de controlar.

La dependencia de modelos animales sensibilizados, especialmente ganado bovino, ha sido una práctica tradicional en la evaluación de las tuberculinas. Sin embargo, esta práctica plantea preocupaciones éticas y logísticas, además de ser costosa y laboriosa. Como alternativa, se propone el desarrollo de modelos in vitro y técnicas moleculares avanzadas que puedan replicar con precisión la respuesta inmunitaria a las tuberculinas.

Las tecnologías emergentes, como la PCR y la secuenciación genética, tienen el potencial de ofrecer métodos más rápidos y menos invasivos para la evaluación de la potencia y especificidad de las tuberculinas. Estos métodos también podrían proporcionar información más detallada sobre la respuesta inmunitaria y las posibles variaciones entre diferentes cepas de *M. bovis* (González et al., 2018).

La variabilidad genética de *M. bovis* es un factor crítico que puede afectar la especificidad de las tuberculinas. Los estudios han demostrado que las diferentes cepas de *M. bovis* pueden provocar respuestas inmunitarias variables, lo que subraya la necesidad de una vigilancia continua y la adaptación de las preparaciones de tuberculina para mantener su eficacia.

Se ha encontrado que las cepas en áreas endémicas tienden a evolucionar y adaptarse, lo que puede disminuir la efectividad de las tuberculinas estándar. Por lo tanto, se propone un monitoreo genético regular y la creación de un banco de cepas

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

para asegurar que las tuberculinas utilizadas reflejen las cepas circulantes más relevantes.

El desarrollo de nuevas tecnologías para la evaluación de tuberculinas y la detección de tuberculosis bovina es un área de investigación activa y prometedora. Se exploran el uso de biomarcadores específicos y pruebas serológicas avanzadas que podrían complementar o incluso reemplazar las pruebas de tuberculina tradicionales. Estas técnicas, basadas en la detección de respuestas inmunitarias específicas, a nivel molecular, podrían ofrecer diagnósticos más precisos y rápidos, con menos dependencia de la interpretación subjetiva de reacciones cutáneas.

Los investigadores continúan indagando acerca de la aplicación de tecnologías de inteligencia artificial y aprendizaje automático para analizar grandes volúmenes de datos de pruebas de tuberculina. Estos sistemas podrían mejorar la precisión y consistencia de los diagnósticos al identificar correlaciones que son difíciles de detectar mediante métodos convencionales.

La integración de las tecnologías en los programas de control de tuberculosis, podría revolucionar la manera en la cual, se realizan las pruebas y se manejan los datos epidemiológicos.

CONCLUSIONES

Concluir sobre el estudio de las tuberculinas bovinas implica reconocer la complejidad y la importancia crítica de estas preparaciones en el contexto de la salud pública y la ganadería. En primer lugar, la evaluación rigurosa de la potencia y especificidad de las tuberculinas mediante métodos estandarizados, como pruebas en cobayas y ganado bovino, es fundamental para garantizar su eficacia en el diagnóstico y control de la tuberculosis bovina. Estos métodos no solo deben ser sensibles a las variaciones en la respuesta inmune de los animales, sino también robustos frente a diferentes condiciones ambientales y epidemiológicas.

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

Además, la continua evolución en las técnicas analíticas y el conocimiento inmunológico, ofrece oportunidades para mejorar la precisión y eficiencia de las pruebas de tuberculina. La integración de métodos moleculares y bioinformáticos podría proporcionar herramientas complementarias para la evaluación de la calidad y consistencia de las preparaciones, contribuyendo así a la actualización continua de los estándares internacionales y a la adaptación de las prácticas a las necesidades cambiantes de la salud animal.

Finalmente, el compromiso con la ética en la investigación animal y la sostenibilidad de las prácticas ganaderas, juegan un papel crucial en el desarrollo y aplicación de tuberculinas bovinas efectivas y seguras. La colaboración entre investigadores, reguladores y profesionales del sector agropecuario es esencial para garantizar que las innovaciones científicas se traduzcan en beneficios tangibles para la salud pública y la economía agrícola, al tiempo que se asegura el bienestar animal y se respetan los estándares internacionales de calidad y seguridad.

FINANCIAMIENTO

No monetario.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los autores de las investigaciones citadas y a quienes contribuyeron con la consolidación del devenir investigativo.

REFERENCIAS CONSULTADAS

Cartín, A., & Pascual, A. (2021). Alimentos de origen animal y enfermedades de transmisión alimentaria en Costa Rica: 2015-2020. [Food of animal origin and foodborne diseases in Costa Rica: 2015-2020.]. *Cuadernos de Investigación UNED*, 13(2), 1-27. <https://n9.cl/8wipw>

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

- Díaz, F., Banda, V., Jaramillo, L., Arriaga, C., González, D., & Estrada, C. (2003). Identificación de bovinos portadores de *Mycobacterium bovis* aplicando técnicas inmunológicas y moleculares. [Identification of *Mycobacterium bovis* infected cattle by immunological and molecular methods]. *Veterinaria México*, 34(1), 13-26. <https://n9.cl/yzuo9k>
- Garro, C., Cobos, M., Oriani, S., & Garbaccio, S. (2011). Tuberculosis en terneros: resultados de un estudio prospectivo. [Tuberculosis in calves: results of a prospective study]. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 12(12), 1-11. <https://n9.cl/6ot1>
- González, D., Díaz, F., Jaramillo, L., Santillán, M., Erazo, R., & Díaz, C. (2007). Detección y descripción anatomopatológica de tuberculosis en una colonia de Ankole-Watusi. [Detection and anatomopathological description of tuberculosis in an Ankole-Watusi colony]. *Técnica Pecuaria en México*, 45(1), 101-109. <https://n9.cl/k3fau>
- González, F., & Rivera, S. (2015). Caracterización de la leptospirosis bovina en Venezuela. Revisión breve sobre la enfermedad. [Characterization of bovine leptospirosis in Venezuela. Brief review of the disease]. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 16(2), 1-22. <https://n9.cl/vlleh>
- González, S., Cantó, G., Rodríguez, E., Flores, S., Román, S., & Milián, F. (2018). Resistencia natural contra la tuberculosis en ganado. Revisión. [Natural resistance to tuberculosis infection in cattle. Review]. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 9(2), 328-345. <https://n9.cl/wqbx5>
- Leal, A., Castro, C., Wintaco, L., Villalobos, R., & Puerto, G. (2016). Tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en trabajadores de fincas en saneamiento para tuberculosis bovina, de Antioquia, Boyacá y Cundinamarca. [Tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in workers of bovine tuberculosis sanitation farms in Antioquia, Boyacá and Cundinamarca]. *Revista de Salud Pública*, 18(5), 727-737. <https://n9.cl/ek62g>
- Lozano, E., Austreberta, D., & Nahed, J. (2022). Brucelosis bovina y humana en el sur de México: Una zoonosis desatendida. [Bovine and human brucellosis in southern Mexico: A neglected zoonosis]. *Revista chilena de infectología*, 39(2), 157-165. <https://n9.cl/jwvfu>

Adriana Mercedes Solís- Bonilla; Ashley Dayana Moposita-Andrade; Marco Josué Herrera- Altamirano; Álvaro Sánchez

Rivera, S., Jiménez, J., & Deward, J. (2009). Valoración de las pruebas diagnósticas para tuberculosis bovina en un rebaño bovino ubicado en zona de alta incidencia del estado Zulia, Venezuela. [Valuation of diagnostic tests for bovine tuberculosis in cattle herd located in a high incidence area of Zulia state, Venezuela]. *Revista Científica*, 19(6), 566-575. <https://n9.cl/pun5x>

Rivera, S., & Giménez, J. (2010). La Tuberculosis Bovina en Venezuela: patogénesis, epidemiología, respuesta inmunitaria y nuevas alternativas para el diagnóstico. [Bovine Tuberculosis in Venezuela: pathogenesis, epidemiology, immune response and new alternative for the diagnosis]. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 11(9), 1-27. <https://n9.cl/82a8cj>