



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**ESTUDIO DE LA FRECUENCIA DE DIAGNÓSTICOS
HISTOPATOLÓGICOS DE LESIONES LINFONODALES EN
MUESTRAS DE BOVINOS DE MATADERO DEL PROGRAMA DE
VIGILANCIA DE TUBERCULOSIS DE CALIFORNIA, ESTADOS
UNIDOS**

María José Bravo Menares

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Patología Animal

PROFESOR GUÍA: FEDERICO CIFUENTES RAMOS

SANTIAGO, CHILE
2022



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**ESTUDIO DE LA FRECUENCIA DE DIAGNÓSTICOS
HISTOPATOLÓGICOS DE LESIONES LINFONODALES EN
MUESTRAS DE BOVINOS DE MATADERO DEL PROGRAMA DE
VIGILANCIA DE TUBERCULOSIS DE CALIFORNIA, ESTADOS
UNIDOS**

María José Bravo Menares

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Patología Animal

Nota final

Profesor guía	Federico Cifuentes R.
Profesor corrector	Julio Larenas H.
Profesor corrector	Claudio Lecocq P.

SANTIAGO, CHILE
2022

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a todos quienes me apoyaron en este proceso, quienes fueron un pilar fundamental en mi vida y quienes creyeron en mí hasta el final. Gracias por confiar en mí y motivarme a cumplir mis metas y sueños.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	6
ABSTRACT.....	8
I. INTRODUCCIÓN	10
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	11
Aspectos generales de la tuberculosis bovina	11
¿Qué hace Estados Unidos frente a la tuberculosis bovina?.....	12
Plan de erradicación de tuberculosis bovina en Estados Unidos	12
Diagnósticos diferenciales de tuberculosis bovina.....	14
III. OBJETIVO GENERAL	20
IV. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
V. MATERIALES Y MÉTODOS.....	21
VI. RESULTADOS	25
Objetivo 1.....	27
Objetivo 2.....	30
VII. DISCUSIÓN.....	32
VIII. CONCLUSIONES.....	38
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	39

INDICE DE TABLAS

Tabla N°1. Frecuencia de lesiones linfonodales macroscópicamente similares a tuberculosis provenientes de mataderos, del programa de vigilancia de tuberculosis bovina en California, EE. UU, según diagnóstico histopatológico y localización anatómica.....	25
Tabla N°2. Número de animales con lesiones linfonodales según número de linfonodos afectados y número de diagnósticos en linfonodos provenientes de mataderos, del programa de vigilancia de tuberculosis bovina en California, EE. UU.....	26
Tabla N°3. Frecuencia de diagnósticos histopatológicos en linfonodos de 1.507 bovinos provenientes de matadero del programa de vigilancia de tuberculosis bovina de California, EE. UU.....	27

INDICE DE FIGURAS

Figura N°1: Frecuencia de diagnósticos histopatológicos en linfonodos de 1.507 bovinos provenientes de matadero del programa de vigilancia de tuberculosis bovina de California, EE. UU	28
Figura N°2: Frecuencia de presentación de lesiones linfonodales según categoría patológica, de un total de 1.507 bovinos provenientes de matadero del programa de vigilancia de tuberculosis bovina de California, EE. UU	29
Figura N°3: Número de animales con lesiones linfonodales según diagnóstico histopatológico y zona anatómica.....	30
Figura N°4: Distribución del número de animales con lesiones linfonodales según zona anatómica y categoría de diagnóstico histopatológico.....	31

RESUMEN

La tuberculosis bovina (TBC) es una enfermedad infectocontagiosa crónica causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, principalmente por *Mycobacterium bovis*, y en menor medida *Mycobacterium caprae* y *Mycobacterium tuberculosis*. Se caracteriza por provocar lesiones granulomatosas en diferentes órganos de los animales infectados, especialmente en linfonodos. Durante la inspección de mataderos que se realiza para controlar la enfermedad, pueden observarse lesiones macroscópicamente similares a tuberculosis, pero que son producidas por otros agentes etiológicos.

El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia de diagnósticos histopatológicos de lesiones linfonodales en muestras de matadero del programa de vigilancia de tuberculosis en bovinos de California, EE. UU., siendo este un país que tiene controlada la TBC. Los datos utilizados fueron recolectados desde tres mataderos, entre los años 2012 a 2015. El total de animales muestreados fue de 1.534, sumando 2.282 linfonodos lesionados. Se registraron 17 diagnósticos histopatológicos distintos, en 21 localizaciones anatómicas diferentes. Los cuatro diagnósticos más frecuentes fueron granulomas no tuberculosos (31,5%), linfoma (25,7%), carcinoma de células escamosas (18,4%) e hiperplasia linfoide (13,2%). Al agrupar los diagnósticos por categoría patológica, la mayor frecuencia de presentación la representaron las neoplasias (50,2%), luego los procesos inflamatorios (36,6%) y finalmente la hiperplasia linfoide (13,2%).

En cuanto a la localización anatómica de los diagnósticos en base al número de linfonodos lesionados, los granulomas no tuberculosos tuvieron una mayor frecuencia de presentación en la zona de la cabeza, luego en el tórax y finalmente en el abdomen. El linfoma se presentó con mayor frecuencia en el tórax, luego en la cabeza y finalmente en el abdomen. En el caso del carcinoma de células escamosas, la mayor presentación de lesiones se localizó en la cabeza y luego en el tórax, sin lesiones en la zona del abdomen. Finalmente, la hiperplasia linfoide presentó mayor frecuencia de presentación de lesiones en la cabeza, luego en el tórax y en menor proporción en el abdomen.

Se concluye que, en una región geográfica libre de TBC, como es California, EE. UU., se hacen prevalentes como lesiones macroscópicamente similares a tuberculosis principalmente las neoplasias y las inflamaciones granulomatosas no tuberculosas. El tipo y frecuencia de lesiones linfonodales en un área geográfica no afectada por la TBC podría

ayudar a determinar una lista de prediagnósticos que permitan facilitar el proceso de inspección y diagnóstico de la enfermedad, tanto en países libres de tuberculosis como en aquellos que aún no logran erradicarla.

Palabras claves: Tuberculosis bovina, linfonodos, inspección y control, lesiones macroscópicas.

ABSTRACT

Bovine tuberculosis (TB) is a chronic infectious disease caused by the *Mycobacterium tuberculosis* complex, mainly *Mycobacterium bovis*, and to a lesser extent *Mycobacterium caprae* and *Mycobacterium tuberculosis*. It is characterized by causing granulomatous lesions in different organs of infected animals, especially in lymph nodes. During the inspection of slaughterhouses carried out to control the disease, lesions macroscopically similar to tuberculosis can be observed, but which are produced by other etiological agents. The objective of this study was to describe the frequency of histopathological diagnoses of lymphonodal lesions in slaughterhouse samples from the bovine tuberculosis surveillance program in California, USA, a country that has controlled TB. The data used were collected from 3 slaughterhouses, between the years 2012 to 2015. The total number of animals sampled was 1,534, totaling 2,282 injured lymph nodes. Up to 17 histopathological diagnoses were recorded, with 21 different anatomical locations. The 4 most frequent diagnoses were nontuberculous granulomas (31.5%), lymphoma (25.7%), squamous cell carcinoma (18.4%) and lymphoid hyperplasia (13.2%). When grouping the diagnoses by pathological category, the highest frequency of presentation was represented by neoplasms (50.2%), then by inflammatory diseases (36.6%) and finally by lymphoid hyperplasia (13.2%).

Regarding the anatomical location of the diseases based on the number of injured lymph nodes, nontuberculous granuloma presented more frequently in the head, then in the thorax and finally in the abdomen. Lymphoma was more frequently localized in the thorax, then in the head and finally in the abdomen. In the case of squamous cell carcinoma, most lesions were in the head and then in the thorax, with no lesions in the abdomen. Finally, lymphoid hyperplasia presented the highest frequency of lesions in the head, then in the thorax and to a lesser extent in the abdomen.

It is concluded that, in a geographic region free of TB, such as California, USA, neoplasms and non-tuberculous granulomatous inflammation are more prevalent as macroscopically similar lesions to tuberculosis. The type and frequency of lymphonodal lesions in a geographic area not affected by TB could help to determine a list of prediagnosics to facilitate the process of inspection and diagnosis of the disease, both in countries free of tuberculosis and in those that have not yet managed to eradicate it.

Key words: Bovine tuberculosis, lymph nodes, inspection and control, macroscopic lesions.

I. INTRODUCCIÓN

La importancia de la implementación de programas de control, erradicación y vigilancia de las enfermedades que afectan a la población animal, implica un desafío a las comunidades de los distintos países, entendiendo la diversidad epidemiológica que conllevan. El correcto funcionamiento de un plan de acción a nivel sanitario inherentemente requiere un fortalecimiento en los sistemas de control, vigilancia y prevención.

A pesar de que a nivel mundial se han logrado importantes avances en el control de la tuberculosis, los esfuerzos por la erradicación suponen un desafío aún mayor, considerando que aún no existe una vacuna eficaz aplicable a nivel predial, falta de métodos diagnósticos rápidos y eficaces, así como la aparición de *Mycobacterium* spp. resistentes a antimicrobianos.

Dentro de los protocolos instaurados en los programas de vigilancia epidemiológica de esta enfermedad, es importante considerar que existen diversos agentes etiológicos que pueden generar lesiones en el animal, que son similares a las de la tuberculosis bovina. Su identificación puede facilitar y complementar los esfuerzos en la detección de animales con lesiones de tuberculosis.

Debido al plan de control y erradicación de tuberculosis bovina, Estados Unidos ha logrado reducir la prevalencia de la enfermedad en el ganado bovino a menos de 0,001%. Actualmente el Estado de California se encuentra acreditado como zona libre de tuberculosis bovina. Debido a esta baja prevalencia, emergen otras enfermedades de importancia sanitaria que generan lesiones linfonodales similares a la tuberculosis bovina. Por lo tanto, se hace necesario diagnosticarlas ya que pueden influir directamente en los planes de vigilancia de tuberculosis.

El presente estudio recopila información proveniente de tres plantas faenadoras en el estado de California, EE. UU., en el contexto del programa de control de tuberculosis bovina. En este caso las lesiones estudiadas provienen de muestras de linfonodos de 1.534 bovinos de carne, recopiladas entre los años 2012-2015.

Este trabajo podría beneficiar futuros esfuerzos en el proceso de inspección de tuberculosis bovina a nivel nacional, cuando la prevalencia de la enfermedad en Chile disminuya debido al plan de control y erradicación.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Aspectos generales de la tuberculosis bovina

La tuberculosis bovina es una enfermedad infectocontagiosa crónica causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, principalmente por *Mycobacterium bovis*, pero también por *Mycobacterium caprae* y *Mycobacterium tuberculosis*. Puede infectar una amplia variedad de animales, como bovinos, búfalos, bisontes, camellos, ciervos, entre otros mamíferos. El ganado es la principal fuente de infección para los seres humanos (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2022).

Entre los motivos por los cuales es fundamental aplicar planes de control y erradicación de esta enfermedad, se encuentra el riesgo de infección para la población humana, restricciones en el comercio internacional y la pérdida de productividad en los animales infectados. La mayoría de los casos de tuberculosis humana son causados por *Mycobacterium tuberculosis*, sin embargo, las personas pueden contraer tuberculosis bovina a través del consumo de leche cruda, inhalación de aerosoles infectivos o manipulación de carne infectada. Al ser una enfermedad zoonótica, existe un riesgo ocupacional en trabajadores de mataderos, personal veterinario, trabajadores de lecherías y mantenimiento de establos (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2018).

A nivel mundial, los esfuerzos por erradicar la tuberculosis bovina implican la aplicación de programas nacionales que consideran las características particulares de cada región, como la historia de la enfermedad en el país, condiciones de manejo, escenarios de riesgo, políticas sanitarias, entre otras. En países desarrollados, el control de la tuberculosis se ha llevado a cabo a través de programas de carácter obligatorio, incorporando desde las entidades del Estado hasta productores del rubro. En países en vías de desarrollo, el principal problema en la aplicación de estos programas es su costo económico. Además, otros factores a considerar son las deficientes redes de información entre los involucrados y la falta de vigilancia activa de las enfermedades de importancia sanitaria (Reyes, 2012).

Actualmente en Chile la tuberculosis se encuentra categorizada como una enfermedad endémica, de distribución no homogénea, por lo que se han determinado tres zonas epidemiológicas. El objetivo de establecer estas zonas radica en las metas a alcanzar dentro del programa, así como también implementar medidas de control y mitigación específicas,

sin alterar la sustentabilidad de la zona. Las tres zonas se categorizan en: erradicación norte, erradicación sur y zona de control (Servicio Agrícola y Ganadero, 2020).

El año 2018, de un total de 188 países y territorios que declararon su situación actual respecto a esta enfermedad a la OMSA, el 44%, es decir, 82 países notificaron su presencia a nivel nacional (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2022).

¿Qué hace Estados Unidos frente a la tuberculosis bovina?

Estados Unidos comenzó a elaborar planes de erradicación de la enfermedad implementando medidas sanitarias nacionales de carácter obligatorio, que actualmente implican revisiones regulares de los rebaños, eliminación de animales infectados, inspección en centros faenadores y restricción de movimiento de los animales. Es fundamental que tanto la industria ganadera como los miembros gubernamentales trabajen en conjunto para llevar a cabo exitosamente los programas nacionales. Estos programas están basados en tres acciones fundamentales: la detección de animales infectados, aislamiento y eliminación, además de la protección de los animales sanos. A medida que existe una disminución en la prevalencia de la tuberculosis bovina en el ganado, adquiere relevancia realizar medidas enfocadas en los reservorios silvestres y, además, comienzan a surgir nuevas enfermedades con importancia económica y sanitaria (Reyes, 2012). A pesar de que la incidencia de la tuberculosis en los animales disminuye, debido al éxito que poseen los programas de control y erradicación de esta enfermedad, existe la posibilidad de que *M. bovis* traspase a especies de vida silvestre, creando un reservorio del patógeno. Un método complementario que han desarrollado algunos países frente a este hecho es la vacunación de fauna silvestre (Palmer, 2013).

Plan de erradicación de tuberculosis bovina en Estados Unidos

El plan nacional de erradicación de tuberculosis bovina en Estados Unidos es regulado por el Departamento de Agricultura (USDA/*United States Department of Agriculture*), el Servicio de Inspección de Sanidad Animal (APHIS/*Animal and Plant Health Inspection Service*), las agencias estatales de salud animal (CDFA/*California Department of Food and Agriculture*) y los productores de ganado. El programa fue iniciado en 1917 y en la actualidad ha logrado una baja prevalencia de la enfermedad en los animales y las personas.

La prevalencia en el ganado bovino, bisontes y cérvidos silvestres es aproximadamente 7 casos en 1 millón de animales. A nivel predial, los productores pueden reducir el riesgo de enfermedad, agregando solo animales con pruebas negativas; y si la enfermedad se encuentra presente en el rebaño, se puede eliminar el rebaño completo o utilizar pruebas diagnósticas, eliminando a los positivos.

Actualmente, Estados Unidos y México tienen acuerdos sobre comercio internacional de ganado bovino. Ambos países mantienen una alta frecuencia de importación de animales castrados para engorda, y por esta misma razón establecen un plan estratégico de colaboración, con el objetivo de generar estrategias conjuntas, en el contexto de las situaciones actuales de cada país (United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, 2020; s/a).

La vigilancia activa se realiza en la inspección de todas las canales en mataderos, a nivel federal y estatal, lo cual ha implicado que más del 80% de los rebaños infectados han sido detectados a través de esta monitorización. Todos los animales sacrificados en mataderos deben ser inspeccionados en búsqueda de evidencia de tuberculosis. Cada planta faenadora debe presentar lesiones granulomatosas sospechosas de al menos uno de cada 2.000 bovinos o bisontes sacrificados, para así demostrar que se inspeccionan minuciosamente las canales (United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, 2020).

La vigilancia de los animales vivos se realiza mediante pruebas de detección, seguidas de pruebas de confirmación. La prueba oficial para uso rutinario en ganado bovino donde se desconoce la prevalencia de la enfermedad es la prueba de tuberculina de pliegue caudal que consiste en la inyección intradérmica de tuberculina de proteína bovina modificada, evaluando la respuesta de los animales mediante observación y palpación 72 horas post inyección. Toda respuesta categorizada como sospechosa debe someterse a una nueva prueba denominada prueba comparativa de tuberculina cervical. En ella se inyecta por vía intradérmica tuberculina bovina y tuberculina aviar en dos sitios separados en el área cervical, evaluando la respuesta de los animales 72 horas post inyección. En los rebaños afectados por tuberculosis, la prueba diagnóstica primaria es la prueba cervical de la

tuberculina en donde se inyecta tuberculina bovina intradérmica en la zona cervical, para la cual todos los animales con una respuesta positiva a las 72 horas de evaluación post inyección se clasifican como reactivos. Si se confirma la presencia de animales reactivos el rebaño completo debe ponerse en cuarentena (United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, 2005).

Existen otros métodos de detección como el ensayo de interferón gamma bovino, histopatología, diagnóstico bacteriológico y PCR. Todos estos métodos deben utilizarse en conjunto con los resultados de tuberculina, necropsias y bases de datos de mataderos para establecer el estado sanitario de los rebaños (United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, 2005).

Diagnósticos diferenciales de tuberculosis bovina

Debido a que actualmente en Estados Unidos el monitoreo a nivel de matadero es una de las herramientas primarias en la detección de la tuberculosis bovina, es fundamental reconocer las lesiones macroscópicas que se observan en esta enfermedad. La inspección en las plantas faenadoras implica la evaluación de los principales linfonodos de la cabeza, cuello, tórax y abdomen, además de órganos como pulmones, hígado, bazo, corazón, tracto gastrointestinal, riñones y órganos reproductores. Las lesiones producidas por tuberculosis son inflamaciones granulomatosas en linfonodos de cabeza, tórax y abdomen; en algunos casos puede existir necrosis caseosa al interior de los granulomas o un centro más fluido. Es habitual encontrar “tubérculos”, es decir, nódulos, de consistencia firme, esféricos y generalmente pequeños. Sin embargo, debido a la cronicidad de la enfermedad, pueden coalescer en nódulos de mayor tamaño (United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, 2014).

Al estudiar las lesiones macroscópicas sospechosas de tuberculosis bovina, existen diversas enfermedades que pueden generar lesiones que se asemejan a las provocadas por la tuberculosis, por lo que es importante conocer diagnósticos diferenciales de esta enfermedad. En países donde la prevalencia de tuberculosis es baja, la probabilidad de diagnosticar otras enfermedades que producen lesiones similares a la tuberculosis bovina es alta, por lo cual deben considerarse dentro de las posibilidades diagnósticas (Northern Territory Government, 2022).

Al analizar la información disponible para la elaboración de la revisión bibliográfica de este estudio, se determinaron tres categorías patológicas principales que pueden producir lesiones similares a las de tuberculosis en los linfonodos de los bovinos, siendo estas inflamación, hiperplasia y neoplasia. A continuación, se realiza una descripción de cada una de ellas.

I. Inflamación: Los tipos de inflamación que pueden producir aumento de volumen en los linfonodos de los bovinos, son la supurativa y granulomatosa. La primera se asocia frecuentemente a especies bacterianas, en cambio en la inflamación granulomatosa se describe la presencia de patógenos bacterianos y fúngicos.

a. Supurativa/purulenta: Es un tipo de inflamación aguda en donde hay una acumulación de un exudado fluido con una alta concentración de proteínas plasmáticas y un alto número de leucocitos, predominantemente neutrófilos. Habitualmente a este líquido o colecta se le denomina “pus”, y a su vez una colecta de pus, circunscrita por una cápsula fibrosa se denomina “absceso”. Estos se pueden distribuir de manera focal o distribuida a lo largo de un tejido, como en fascias musculares o capas subcutáneas. Microscópicamente la zona afectada tendrá una alta cantidad de neutrófilos, detritus celular, bacterias, proteínas plasmáticas y fibrina (Zachary y McGavin, 2011).

b. Granulomatosa: Este es un tipo de inflamación crónica en el que predominan las células del sistema monocito-macrófago, particularmente macrófagos, macrófagos epitelioides y células gigantes multinucleadas. En este tipo de inflamación, las células están dispuestas entre el tejido conectivo y el parénquima, mientras que, una vez formado un granuloma, las células se localizan en masas o nódulos (Zachary y McGavin, 2011). A continuación, se describen las causas infecciosas más comunes de inflamación granulomatosa.

→ **Bacterianas:**

i. *Mycobacterium bovis*: La tuberculosis bovina es una enfermedad bacteriana crónica causada principalmente por *Mycobacterium bovis*. El nombre que se le atribuye a esta enfermedad se origina por los llamados “tubérculos” que esta genera

en los linfonodos y órganos de los animales infectados (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2018).

A la necropsia, es frecuente observar lesiones granulomatosas o piogranulomatosas en linfonodos bronquiales, mediastínicos, retrofaríngeos y portales (hepáticos), además de lesiones en órganos internos y superficies de cavidades del organismo. Las lesiones se observan en mayor frecuencia en linfonodos, pulmones, intestino, hígado, bazo, pleura y peritoneo. Es por este motivo que puede generar diversos signos clínicos como tos, disnea, diarrea intermitente o constipación, emaciación o caquexia progresiva (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2018; Reyes, *et al.*, 2018).

Mediante la histología es posible observar en el centro del tubérculo variadas células mononucleares, desde células epitelioides, células gigantes de Langhans, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, desarrollándose necrosis caseosa en el centro y fibrosis en la periferia. El método diagnóstico confirmatorio es el cultivo bacteriológico.

ii. *Mycobacterium avium subespecie paratuberculosis*: La enfermedad de Johne o Paratuberculosis bovina es una enfermedad infecciosa inflamatoria crónica de los intestinos causada por *Mycobacterium avium subespecie paratuberculosis*, que se asocia a rumiantes domésticos y salvajes. Afecta principalmente ganado lechero y se presenta en los animales emaciación y baja producción láctea del rebaño. En algunos casos es posible observar edema ventral y submandibular. En el examen *postmortem* pueden encontrarse linfonodos mesentéricos aumentados de tamaño y/o edematosos, y microscópicamente se observa una inflamación granulomatosa a nivel intestinal, además de engrosamiento de la mucosa. Puede diagnosticarse mediante histopatología detectando bacilos ácido-alcohol resistentes en forma simple o agregados (Servicio Agrícola y Ganadero, s/a; Rasmussen, *et al.*, 2021).

iii. *Actinomyces bovis*: La actinomicosis bovina es una enfermedad infecciosa crónica de tipo granulomatosa causada por *Actinomyces bovis*. Suele generar una lesión en la mandíbula, produciendo una osteítis y osteomielitis proliferativa. La manifestación más clásica de la enfermedad es la cérvico-facial, sin embargo, se

describe una forma torácica por aspiración de secreciones orales y una forma abdominal, por fisuras intestinales. Se describe la actinomicosis generalizada, a través de diseminación hematológica, por lo cual puede existir compromiso de más de un órgano. Microscópicamente forma redes ramificadas de hifas, similares a los hongos, rodeadas de los leucocitos típicos de inflamación granulomatosa. El diagnóstico se realiza a través de la detección directa por microscopía con tinción gram, de filamentos gram positivos (Dubarry, *et al.*, 2004; Hamid, 2016).

iv. *Actinobacillus lignieresii*: La actinobacilosis bovina es una enfermedad infecciosa crónica producida por *Actinobacillus lignieresii*. Las lesiones que genera esta enfermedad se producen en tejidos blandos, principalmente en la lengua, y se manifiesta como una inflamación crónica de tipo granulomatosa o piogranulomatosa. La infección se genera cuando hay algún tipo de lesión de la mucosa, permitiendo la diseminación del patógeno vía linfática. Al examen *postmortem*, se observan lesiones granulomatosas en boca, lengua y linfonodos regionales (Dubarry, *et al.*, 2004; Caffarena, *et al.*, 2018).

v. *Nocardia spp.*: La nocardiosis es una enfermedad infecciosa producida por bacterias gram-positivas del género *Nocardia spp.*, generando infecciones de curso crónico. La infección por *Nocardia spp.* y otros actinomicetos suele manifestarse con la formación de actinomicetomas, una inflamación granulomatosa en tejidos, entre ellos, piel y linfonodos. Las lesiones se caracterizan por un foco necrotizante purulento, de evolución subaguda a crónica. En menor frecuencia se producen lesiones granulomatosas, con células de Langhans. El diagnóstico definitivo se realiza aislando y cultivando el agente en placas de agar (Diaz y Soler, 2013).

→ Hongos:

vi. Zigomicetos: El término zigomicosis se ha empleado para denominar la infección oportunista de hongos pertenecientes a la clase Zigomicetos. Se encuentran regularmente en el suelo, aire y alimentos, predisponiendo a cuadros sistémicos en el ganado bovino mediante el ingreso a través de la mucosa gastrointestinal. Se determinó que algunos animales con linfadenitis zigomicótica no manifiestan sintomatología clínica en la evaluación *antemortem* en los lugares de

sacrificio, diagnosticándose la infección durante la inspección de la canal. Los linfonodos afectados se encuentran aumentados de tamaño, firmes, con múltiples focos granulares o caseosos, producto de una linfadenitis granulomatosa necrotizante. Los principales linfonodos afectados son los mesentéricos y en menor proporción se describe la afección de linfonodos mediastínicos. El diagnóstico puede establecerse por microscopía directa mediante tinción con hematoxilina-eosina y la técnica de Grocott (Pérez y Carrasco, 2000; Ortega, *et al.*, 2010; Nishimura, *et al.*, 2014).

vii. *Coccidioides immitis/Coccidioides posadasii*: La coccidioidomicosis es una infección fúngica causada por hongos dimórficos, como *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. Este hongo es endémico de Estados Unidos, algunas partes de Centroamérica y América del sur. En la gran mayoría de los casos la infección es por la inhalación de las artroconidias. Mediante aerosoles, estas llegan a los pulmones, transformándose y propagándose al resto del organismo a través de la sangre o por vía linfática. Las lesiones *postmortem* se caracterizan por focos de inflamación, miliares a nodulares, caseosos, incluso mineralizados. Estas lesiones pueden limitarse a los pulmones o diseminarse en el mediastino y linfonodos torácicos (The Center for Food Security and Public Health, 2010).

II. Hiperplasia linfoide/Hiperplasia folicular: Se define como el aumento en el número de células del sistema monocito-macrófago y del sistema linfoide, en conjunto con células inflamatorias encargados de montar una respuesta frente a un agente injuriante. En la evaluación macroscópica, la manifestación de este fenómeno se evidencia como el aumento de volumen de los tejidos u órganos linfoides, y microscópicamente son células semejantes a células normales, pero aumentadas en número, pudiendo incluso aumentar en tamaño, es decir, sufriendo hipertrofia (Zachary y McGavin, 2011).

III. Neoplasias:

a. Carcinoma de células escamosas (CCE): El CCE es una neoplasia maligna originada del epitelio de revestimiento (epidermis o mucosa) que puede formarse en diversos tejidos oculares y perioculares y es el tumor maligno con mayor prevalencia en el ganado de América del Norte. La presentación de la lesión se

asocia principalmente con el grado de exposición a la luz ultravioleta, existiendo cierta predominancia por raza, particularmente las hereford, cruza de hereford y holstein. Además, se cree que la hipopigmentación periocular juega un papel fundamental en la presentación de este tumor. Por esto es conocido como “cáncer de ojo”. Es la neoplasia más frecuente en ganado bovino (80%), y puede generar metástasis a linfonodos regionales, particularmente parotídeos y mandibulares, en aproximadamente un 5% de los casos (Tsujita y Plummer, 2010; Lecocq, *et al.*, 2012).

- b. Linfoma:** Esta es una neoplasia originada en linfocitos que tiene dos presentaciones epidemiológicas en el bovino, una asociada al virus de la leucemia bovina (BLV) y una forma esporádica que no se asocia al BLV. El virus de la leucemia bovina es el agente causal de la leucosis enzoótica bovina, la que afecta a linfonodos superficiales, pélvicos y abdominales, siendo la mayoría de las infecciones en el ganado subclínicas. En el examen *postmortem* es posible observar tumores en diferentes linfonodos además de corazón, abomaso, útero, bazo y riñones. El linfoma no relacionado a BLV, o “forma esporádica” se subdivide en tímico, cutáneo y multicéntrico. La causa aún es desconocida (Zachary y McGavin, 2011).
- c. Otras neoplasias:** Se han descrito distintas neoplasias en el bovino como el carcinoma de células escamosas de la piel, tracto gastrointestinal, pulmonar, vulvar, leiomioma, hemangiosarcoma, tumor estromal gastrointestinal, feocromocitoma, entre otros. Dentro de los tumores de vaina nerviosa benignos se describe el schwannoma, neurofibroma, ganglioneuroma. Sin embargo, se describe que, a partir de estos, pueden originarse neoplasias malignas conocidas como tumores malignos de la vaina de nervios periféricos (Vega, 2015; Tessele y Barros, 2016).

III. OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia de diagnósticos histopatológicos de lesiones linfonodales en muestras de matadero del programa de vigilancia de tuberculosis en bovinos de California, EE. UU., entre los años 2012-2015, provenientes del laboratorio Tulare del *California Animal Health & Food Safety* (CAHFS).

IV. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

i. Caracterizar la frecuencia de los diagnósticos histopatológicos asociados a lesiones macroscópicamente similares a tuberculosis en linfonodos provenientes de mataderos, del programa de vigilancia de tuberculosis bovina de California, EE. UU.

ii. Caracterizar la distribución anatómica de los diagnósticos histopatológicos asociados a lesiones macroscópicamente similares a tuberculosis en linfonodos provenientes de mataderos, del programa de vigilancia de tuberculosis bovina de California, EE. UU.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

Para este estudio se utilizaron los registros del laboratorio Tulare de salud animal y seguridad alimentaria de California (CAHFS), que entre los años 2012 y 2015 recibió muestras de linfonodos de bovinos provenientes de tres mataderos, en el contexto del programa de control de tuberculosis bovina, según la normativa del Servicio de Inspección y Seguridad Alimentaria (FSIS) perteneciente al Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA). Los registros analizados correspondieron a 1.534 bovinos faenados y un total de 2.282 linfonodos muestreados que presentaban lesiones macroscópicamente similares a tuberculosis. En varios casos los animales presentaron más de un linfonodo afectado.

Para este trabajo, el laboratorio entregó los datos recolectados en una planilla en formato Microsoft Excel, que incluyó: matadero de origen de la muestra, fecha de registro, tinción histológica utilizada y finalmente el diagnóstico histopatológico. Además, se incluyó la información del número de identificación, edad, raza y linfonodos afectados.

Además, los datos recibidos incluían el número del caso, el cual correspondía a un registro propio del laboratorio, que podía incluir a más de un animal y más de un linfonodo por cada uno. Es por este motivo, en la primera etapa del trabajo se separaron los diagnósticos por cada animal. Con esta información se elaboró una tabla que relacionó el diagnóstico histopatológico de los linfonodos de cada animal, y la ubicación anatómica de estos, siendo considerada la localización entregada por el patólogo.

En base a los datos recopilados, se realizó una tabla (denominada Tabla N°1) que relacionó la información de los diagnósticos histopatológicos, como por ejemplo actinomicosis, nocardiosis, tuberculosis, etc. y las localizaciones anatómicas específicas de los linfonodos lesionados, como por ejemplo, linfonodos retrofaríngeos, mediastinales, mesentéricos, entre otros.

De manera complementaria, se elaboró una segunda tabla (denominada Tabla N°2) que incluyó el número de linfonodos afectados en un mismo animal y el número vacas con más de un diagnóstico. De esta forma, se pudo determinar si existía en un mismo animal con distintos linfonodos lesionados, más de un diagnóstico histopatológico.

Una vez analizados los datos, se generó tres categorías de resultados y sus respectivos análisis estadísticos que se indican a continuación.

1. Establecer la frecuencia de lesiones histopatológicas que producen lesiones linfonodales similares a tuberculosis en una población de bovinos de matadero, en base al diagnóstico histopatológico de sus linfonodos. Se consideraron sólo los animales con un diagnóstico, expresado en tablas de frecuencia.
2. Establecer la asociación entre la presencia de lesiones linfonodales asociadas a un diagnóstico histopatológico y su ubicación anatómica. Para evaluar la presentación de enfermedades según la ubicación anatómica, se realizó una prueba exacta de Fisher, cuya hipótesis se describe como:
 - Hipótesis nula (H0): Las variables son independientes, por lo que lo observado en una variable no varía entre los distintos niveles de la otra.
 - Hipótesis alternativa (H1): Las variables son dependientes, por lo que lo observado en una variable varía entre los distintos niveles de la otra.
3. Establecer la relación entre una enfermedad (determinada en base al diagnóstico linfonodal) y el número de linfonodos encontrados en una ubicación anatómica.

Para evaluar el promedio del número de linfonodos, se utilizó el “Modelo 1” como se detalla a continuación:

$$\text{Modelo 1: } Y_{ij} = \mu + Z_i + E_j + Z^*E_{ij} + e_{ij}$$

Donde:

Y: Número de linfonodos observados

μ : Promedio poblacional

Z_i : Zona anatómica

E_j : Enfermedades descritas en bovinos

Z^*E_{ij} : Interacción entre zona anatómica y enfermedad

e_{ij} : Efecto residual

Para el desarrollo del estudio, se agruparon los datos según los criterios utilizados por Cardoso *et al.* (2015) y que se mencionan a continuación. Uno de estos criterios se basó en agrupar los linfonodos lesionados en zonas anatómicas regionales, en vez de linfonodos específicos. Se utilizaron las enfermedades más frecuentes diagnosticadas. Además, se agruparon los diagnósticos en tres categorías patológicas generales: neoplasia, inflamación e hiperplasia.

Se determinaron 21 localizaciones anatómicas específicas (ver en resultados) de los linfonodos con lesiones, las cuales fueron agrupadas en tres zonas anatómicas: cabeza, tórax y abdomen, debido a una relativa inconsistencia en la denominación anatómica entre los patólogos participantes. El detalle de cada localización específica se muestra a continuación:

Los linfonodos localizados en la **cabeza** son los siguientes: retrofaríngeos, parotídeos, mandibulares, cervicales, supramaxilares y cabeza.

Los linfonodos localizados en el **tórax** son los siguientes: bronquiales, mediastinales, pre escapulares, corazón, torácicos y pulmonares.

Los linfonodos localizados en el **abdomen** son los siguientes: ilíacos, mesentéricos, sub lumbares, pélvicos, hepáticos, renales, intestinales, portales y esplénicos.

Se consideraron solamente los animales con un diagnóstico histopatológico para evitar un sesgo por repetición de diagnósticos en los animales con más de un linfonodo afectado. Para la tabla N°3 se agruparon los diagnósticos de lesiones inflamatorias en la categoría “Granuloma no tuberculoso” los siguientes diagnósticos: Granuloma compatible con actinomicosis/actinobacilosis, granuloma compatible con coccidioidomicosis, granuloma no especificado, granuloma micótico, granuloma compatible con *Nocardia* sp. y granuloma compatible con *Zygomices* sp.

Del total de 1.507 bovinos con 2.211 linfonodos con lesiones, se realizó un primer filtro en el cual se consideró solamente los animales con los siguientes cuatro diagnósticos: granuloma no tuberculoso, linfoma, carcinoma de células escamosas e hiperplasia linfoide, obteniéndose un total de 1.339 bovinos con 1.955 linfonodos afectados. Para poder realizar los análisis estadísticos, se realizó un segundo filtro en el cual se consideraron los

linfonodos lesionados con sólo 1 zona anatómica afectada. De esta manera, se redujo el número de animales a 1.173, con 1.459 linfonodos con lesiones, datos que fueron utilizados para la resolución del objetivo 2. Como se mencionó anteriormente, el motivo por el cual se realizó el primer filtro de las muestras se basó en considerar los diagnósticos más frecuentes y representativos del total de lesiones, que superaron el 10% del total. Para el segundo filtro, se determinó la utilización de animales con lesiones en una zona anatómica, debido a que para poder realizar los análisis estadísticos no se podían considerar categorías con más de un dato.

Si los datos observados siguieran una distribución normal, se propuso realizar un análisis de varianza ANOVA. De lo contrario, se propuso una prueba H de Kruskal Wallis para el Modelo 1.

Para la prueba exacta de Fisher, se utilizó el software estadístico RStudio (RStudio, 2020) y para la prueba H de Kruskal Wallis se utilizó el software estadístico Infostat (Infostat, 2008). Para este estudio se consideró un nivel de significancia del 1%.

VI. RESULTADOS

Los datos obtenidos fueron ordenados según el diagnóstico histopatológico y los linfonodos específicos lesionados. Estos resultados se muestran en la tabla N°1.

Tabla N°1. Frecuencia de lesiones linfonodales macroscópicamente similares a tuberculosis provenientes de mataderos, del programa de vigilancia de tuberculosis bovina en California, EE. UU., según diagnóstico histopatológico y localización anatómica.

Diagnóstico histopatológico	Linfonodos	Retrofaringeo	Parotídeo	Mandibular	Cabeza	Bronquial	Mediastinal	Pre escapular	Corazón	Torácico	Cervical	Iliaco	Supramaxilar	Mesentérico	Sub lumbar	Pélvico	Pulmonar	Hepático	Renal	Intestinal	Portal	Esplénico	Total
Linfoma	LA	9	16	1	77	256	250	8	2	5	48	21	1	17	4		6	2	2		1	1	727
GC con actinomicosis/actinobacilosis	GA	111	18	20	221	4	7	1		1	14						1						398
Carcinoma de cél. Escamosas	CE	20	100	6	177	20	33	3		2	11						5						377
Hiperplasia linfoide	HL	20	47	4	73	50	67	20	2	8	21	18		6	1	1	9	2	1		2	1	353
Carcinoma no especificado	CN	4	15		39	13	19			2	7			3	1	1	3				1		108
GC con coccidioidomicosis	GC	1	1		5	13	52	1		10				2			8	1					94
Linfadenitis no granulomatosa	LN	5	6		16	8	14	6		2	5	1		3	1		2		1		2		72
Absceso	AB	10	1	2	13	5	11	1		3	1			3	1	4			1				56
Granuloma no especificado	GO	5	1	1	5	4	6	1			3			1									27
Neurofibroma	NF	1	2		1	3	5	1			1						1			1			18
Granuloma micótico	GM						1							16									17
Adenocarcinoma	AC				1	1	4			1	1						4						12
GC con <i>Nocardia</i> sp.	GN				2		1			1	1			2			1				1		8
GC con <i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>	EJ				1		1			1	1			2									6
Tumores estromales	TE		2		1	1											1						5
GC con <i>Zygomices</i> sp.	GZ					1								1									2
GC con <i>Mycobacterium bovis</i>	MB					1	1																2
Total		186	209	34	632	380	472	42	4	35	114	40	1	58	7	3	45	5	5	1	7	2	2.282

Del total de los 2.282 linfonodos muestreados, el laboratorio determinó los siguientes 17 diagnósticos histopatológicos (Tabla N°1): linfoma (LA) (n=727), granuloma compatible con actinomicosis/actinobacilosis (GA) (n=398), carcinoma de células escamosas (CE) (n=377), hiperplasia linfoide (HL) (n=353), carcinoma no especificado (CA) (n=108), granuloma compatible con coccidioidomicosis (GC) (n=94), linfadenitis no granulomatosa (LN) (n=72), absceso (AB) (n=56), granuloma no especificado (GO) (n=27), neurofibroma (NF) (n=18), granuloma micótico (GM) (n=17), adenocarcinoma (AC) (n=12), granuloma compatible con *Nocardia* sp. (GN) (n=8), granuloma compatible con *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (EJ) (n=6), tumor estromal (TE) (n=5), granuloma compatible con *Zygomices* sp. (GZ) (n=2) y granuloma compatible con *Mycobacterium bovis* (MB) (n=2).

Del total de 1.534 bovinos del estudio, 1.507 de ellos, es decir un 98% del total de la población muestreada, presentaron sólo un diagnóstico histopatológico independiente del número de linfonodos. Solamente 27 animales presentaron dos diagnósticos

histopatológicos distintos. No hubo animales con tres o más diagnósticos. Se determinaron hasta seis diferentes sitios de linfonodos con lesiones en un animal, como se muestra en la tabla N°2.

Tabla N°2. Número de animales con lesiones linfonodales según número de linfonodos afectados y número de diagnósticos en linfonodos provenientes de mataderos, del programa de vigilancia de tuberculosis bovina en California, EE. UU.

Número de linfonodos analizados por animal	Un diagnóstico	Dos diagnósticos	Total
1	1.005	17	1.022
2	356	8	364
3	102	1	103
4	33	1	34
5	10	0	10
6	1	0	1
Total	1.507	27	1.534

Objetivo 1.

Frecuencia de los diagnósticos histopatológicos.

Se elaboró una tabla de frecuencia (tabla N°3) de los diagnósticos asociados a lesiones linfonodales similares a tuberculosis, y como se mencionó previamente, se consideró la categoría “Granuloma no tuberculoso”.

Tabla N°3. Frecuencia de diagnósticos histopatológicos en linfonodos de 1.507 bovinos provenientes de matadero del programa de vigilancia de tuberculosis bovina de California, EE. UU.

DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS	SÓLO UN DIAGNÓSTICO	PORCENTAJE
Granuloma no tuberculoso	475	31,5
Linfoma	388	25,7
Carcinoma de células escamosas	278	18,4
Hiperplasia linfoide	199	13,2
Carcinoma no especificado	74	5,0
Linfadenitis no granulomatosa	39	2,6
Absceso	34	2,3
Neurofibroma	9	0,6
Adenocarcinoma	5	0,3
Tumor estromal	3	0,2
Granuloma compatible con <i>Mycobacterium avium</i> <i>subespecie paratuberculosis</i>	2	0,1
Granuloma compatible con <i>Mycobacterium bovis</i>	1	0,1
Total	1.507	100%

Las cuatro categorías de diagnóstico histopatológico diagnosticadas con mayor frecuencia fueron los granulomas no tuberculosos, linfoma, carcinoma de células escamosas e hiperplasia linfoide, graficados en la figura N°1.

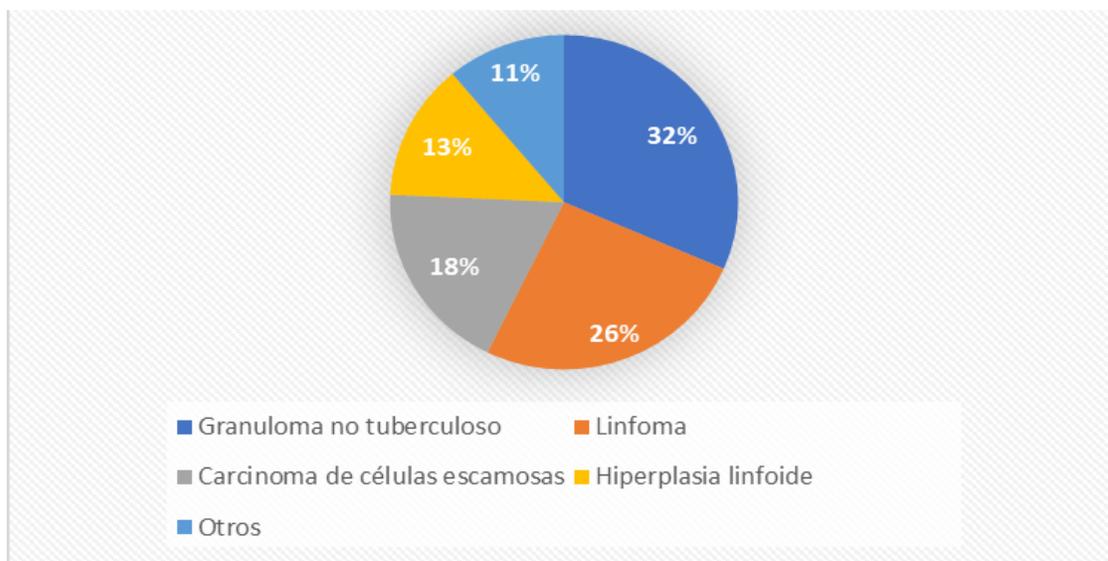


Figura N°1. Frecuencia de diagnósticos histopatológicos en linfonodos de 1.507 bovinos provenientes de matadero del programa de vigilancia de tuberculosis bovina de California, EE. UU.

Al agrupar los diagnósticos por categoría patológica general, se puede observar que el 50,2% del total de animales presentaron un diagnóstico de neoplasia, un 36,6% inflamación y un 13,2% hiperplasia linfoide (Figura N°2).

Al evaluar los diagnósticos según su morfología histopatológica, el granuloma no tuberculoso, representa la mayor frecuencia dentro del estudio. Sin embargo, al considerar estos diagnósticos según categorías patológicas generales, la mayoría fueron diagnósticos de neoplasias.

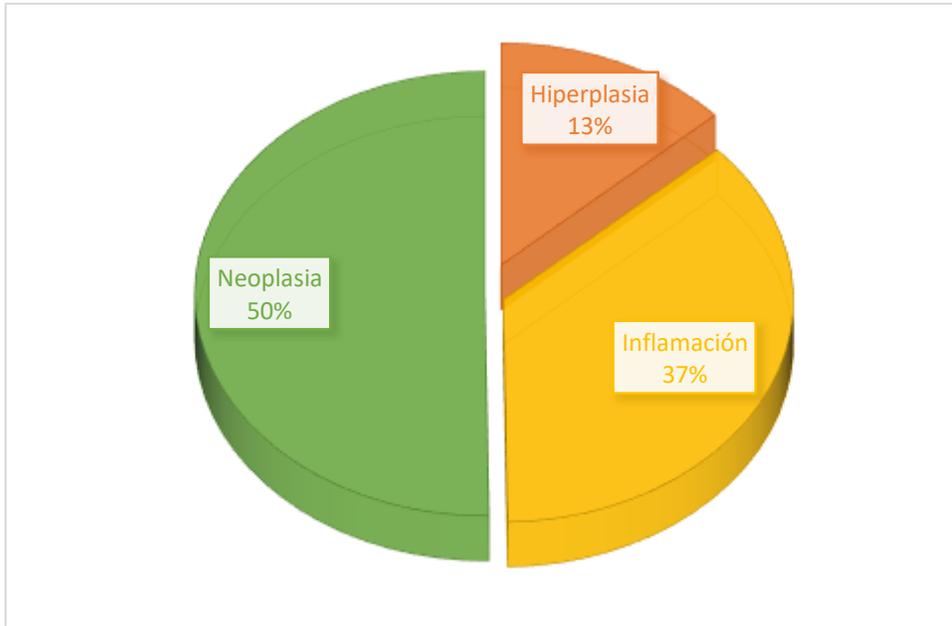


Figura N°2. Frecuencia de presentación de lesiones linfodales según categoría patológica, de un total de 1.507 bovinos provenientes de matadero del programa de vigilancia de tuberculosis bovina de California, EE. UU.

Objetivo 2.

Distribución anatómica de los diagnósticos histopatológicos.

Se utilizaron cuatro diagnósticos histopatológicos, los tres más frecuentes diagnosticados, es decir, linfoma (LA), carcinoma de células escamosas (CE), hiperplasia linfoide (HL) y una cuarta categoría denominada “granuloma no tuberculoso” (NT). Estos diagnósticos fueron seleccionados para realizar el análisis del objetivo 2 debido a que representaron cerca del 90% del total de linfonodos lesionados.

Para la asociación entre diagnóstico y zona anatómica, se obtuvo una asociación estadística significativa ($p\text{-value} = 0,0000001$), por lo tanto, las asociaciones observadas en la figura N°3 son coincidentes con el resultado de la prueba exacta de Fisher.

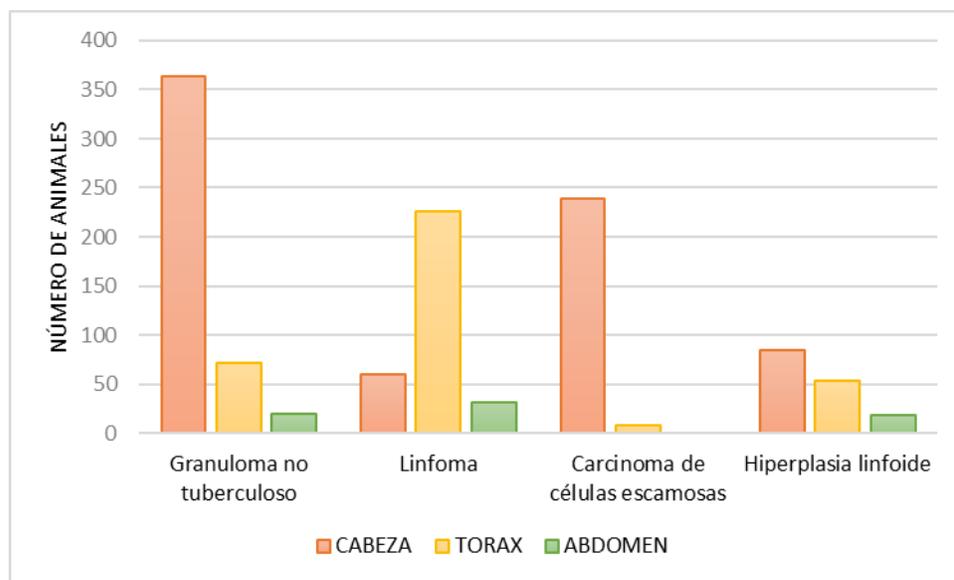


Figura N°3. Número de animales con lesiones linfonodales según diagnóstico histopatológico y zona anatómica.

Se realizó la prueba de Shapiro Wilks para verificar requisito de normalidad para el ANOVA del modelo 1. Como el $p\text{-value}$ fue significativo ($p\text{-value} = <0,0001$), se concluye que la distribución de los residuos no sigue una distribución normal, por lo que se prosiguió con una prueba de Kruskal Wallis.

La prueba de Kruskal Wallis para el modelo 1 fue significativa ($H = 296,17$; $p\text{-value} = <0,0001$), por lo que se puede inferir que la distribución del número de linfonodos es distinta tanto para la variable zona como para la variable diagnóstico histopatológico.

Para el modelo 1 se realizó una prueba H, la cual indicó que la distribución del número de linfonodos es la mayor para linfoma-tórax; les sigue de forma descendente hiperplasia linfoide-tórax, hiperplasia linfoide-cabeza y carcinoma de células escamosas-tórax; e indistintamente en menor medida para hiperplasia linfoide-abdomen, linfoma-abdomen, granuloma no tuberculoso-abdomen, linfoma-cabeza, granuloma no tuberculoso-cabeza, carcinoma de células escamosas-cabeza, granuloma no tuberculoso-tórax. Estos resultados se encuentran graficados en la figura N°4.

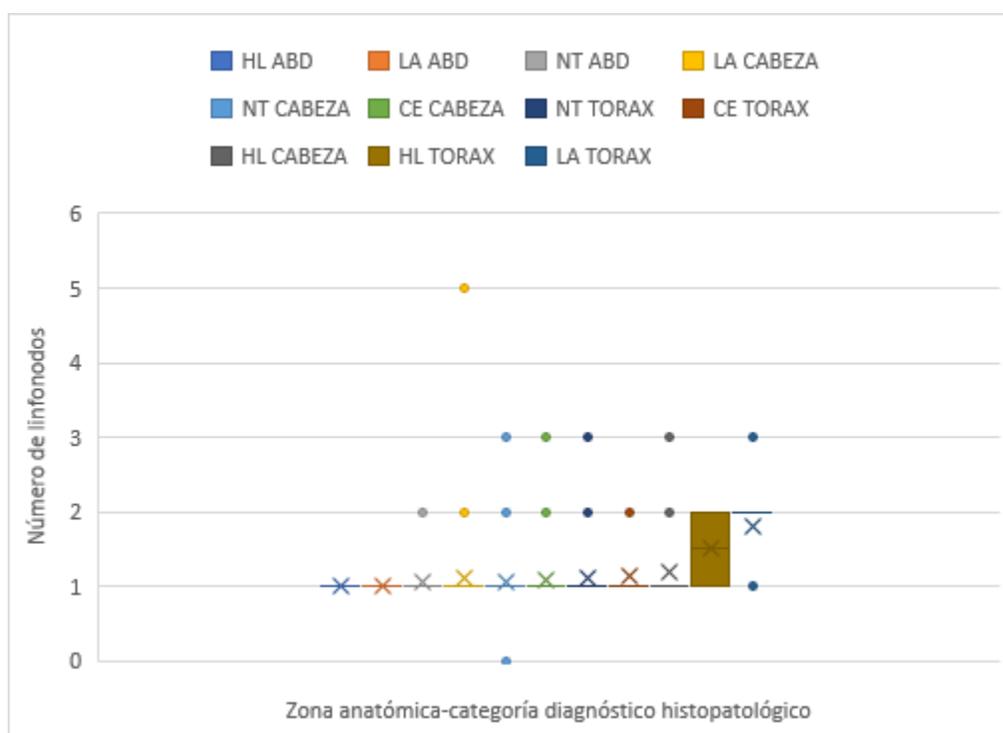


Figura N°4. Distribución del número de animales con lesiones linfonodales según zona anatómica y categoría de diagnóstico histopatológico. (En la figura: HL=hiperplasia linfoide, LA=linfoma, NT=granuloma no tuberculoso, CE=carcinoma de células escamosas)

VII. DISCUSIÓN

Entre los países libres de tuberculosis bovina que mantienen las menores tasas de prevalencia de la enfermedad destacan Australia, Japón y Estados Unidos, los cuales han logrado mantener este estatus realizando programas de carácter obligatorio, generando redes de comunicación y trabajo entre los involucrados, y considerando la salud pública humana y animal dentro de los pilares para el desarrollo de un sistema sanitario de alto nivel. No es la misma situación en países no libres de tuberculosis como lo son algunos del continente asiático, africano y sudamericano, incluido Chile, los cuales mantienen las pérdidas económicas más significativas del mercado de la carne debido a las altas prevalencias de enfermedades del ganado bovino como tuberculosis y brucelosis. Según datos del Servicio Agrícola y Ganadero (2021), la prevalencia predial de tuberculosis bovina en Chile varía entre 0,07% y 1,5% dependiendo de la zona epidemiológica. Se describe una prevalencia de alrededor del 3% en la masa bovina del territorio nacional, con un 28,5% de las explotaciones ganaderas afectadas (Mora, 2019).

Como se mencionó anteriormente, al inspeccionar animales con una baja prevalencia de tuberculosis bovina, se hacen evidentes otros agentes etiológicos que son capaces de generar lesiones linfonodales macroscópicamente similares a la tuberculosis. En un estudio de 2021, se analizó la situación sanitaria en ganado lechero de la región de Wuhan, China, donde la tuberculosis bovina es una enfermedad endémica (Zhu, *et al*, 2021). En la inspección manual de linfonodos y vísceras, destacó el riesgo de obtener un diagnóstico falso positivo de tuberculosis, al evaluar otras enfermedades que se manifiestan con granulomas, como la pleuroneumonía contagiosa bovina, pasteurelisis neumónica crónica y *Mycobacterium* no tuberculosas; haciendo énfasis en que la mayoría de las lesiones similares a tuberculosis se localizaron en el sistema respiratorio. En el presente estudio, la mayoría de las lesiones fueron detectadas en la zona de la cabeza, en segundo lugar en la zona del tórax y por último en la zona abdomen. En el presente estudio no se encontraron evidencias de pleuroneumonía contagiosa bovina ni pasteurelisis neumónica crónica. En base a este estudio, se puede disminuir la presentación de diagnósticos falsos positivos de

tuberculosis bovina durante la inspección de animales en el contexto de los planes de erradicación y control de la enfermedad.

Según un estudio publicado el año 2020, dentro del programa de control y erradicación de México, entre 2007 y 2011 se recopilaron muestras de 528 bovinos, para análisis histopatológico y microbiológico (Hernández, *et al*, 2020). Se aisló *Mycobacterium* de un 10,2% de las muestras, y de estas, cerca del 54% se identificó como *Mycobacterium bovis*, y el 46% restante se identificó como parte del grupo de *Mycobacterium* no tuberculosas. Este último grupo de bacterias es capaz de generar resultados falsos positivos en la prueba de tuberculina por reactividad inmunológica cruzada y de producir lesiones granulomatosas y piogranulomatosas en linfonodos, examinados al examen *postmortem* de las canales bovinas. En el presente estudio sólo se identificó un caso de *Mycobacterium bovis* y dos casos de *Mycobacterium avium subespecie paratuberculosis*. Las diferencias entre los datos de México y Estados Unidos pueden deberse a que este último podría seleccionar los animales de zonas mexicanas con menor prevalencia de la enfermedad para la exportación del ganado.

En el año 2015, Cardoso *et al.* realizaron un estudio similar a este, en cerdos, en el cual se analizaron lesiones similares a la tuberculosis asociados a diferentes microorganismos, que produjeron en su mayoría lesiones piogranulomatosas y granulomatosas. Se concluyó que los granulomas de estadios más avanzados afectaron linfonodos y pulmones, y los de estadios intermedios afectaron órganos como el hígado o bazo. Entre los microorganismos aislados se encontraron bacterias Corineformes, Estreptococos y bacterias del Complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Este último grupo de *Mycobacterium* fueron aisladas más frecuentemente de lesiones granulomatosas y piogranulomatosas de linfonodos submandibulares (Cardoso, *et al*, 2015). Salvando las diferencias entre especies, los agentes encontrados en este estudio son diferentes, entre ellos: *Actinomyces bovis*, *Actinobacillus lignieresii*, *Coccidioides* sp., *Nocardia* sp., *Zygomices* sp. Esta diferencia se puede deber a que estas son enfermedades prevalentes en el ganado bovino de la región geográfica del Norte de América, en un sistema de producción cárnica. Otro estudio realizado en cerdos determinó que las lesiones macroscópicas provocadas por neoplasias presentaron un aspecto similar a granulomas de origen fúngico o por micobacterias. Sin embargo, cabe

destacar que estos animales no presentan frecuentemente fenómenos de neoplasias, debido a que estos son beneficiados antes de alcanzar la madurez, limitándose a la presentación de linfomas y melanomas (Morey-Matamalas, *et al.*, 2021).

Debemos recordar que uno de los factores que han llevado a países desarrollados a controlar y erradicar la tuberculosis bovina se debe a la vigilancia realizada en los mataderos (Reyes 2012), en donde se realiza una primera evaluación de las vísceras de las canales bovinas, para luego continuar con el muestreo de las lesiones por parte del inspector de planta. Durante el proceso de recolección de muestras, existe la posibilidad de identificar más de un tejido con lesiones, dentro de una misma región anatómica o en más de una. En el manual para el personal de inspección de carnes (United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, 2014), se ejemplifica esta situación, denotando que, en un rebaño de 45 animales reactivos a tuberculosis, se localizaron lesiones solo en la zona de la cabeza, tórax o abdomen o en las combinaciones cabeza y tórax, cabeza y abdomen, y finalmente en cabeza, tórax y abdomen. En el análisis de las muestras enviadas al laboratorio, existe la posibilidad de encontrar en un mismo animal, más de un linfonodo lesionado, en diferentes zonas anatómicas; o de identificar en un mismo linfonodo lesiones producidas por más de un agente etiológico. En este estudio, se determinaron hasta dos diagnósticos histopatológicos distintos en un mismo animal. En cuanto al número de linfonodos con lesiones, en el caso de los animales con un diagnóstico histopatológico, se determinaron hasta seis linfonodos. En los animales con dos diagnósticos histopatológicos, el número máximo de linfonodos con lesiones en un animal fueron cuatro. Esto da cuenta de la baja frecuencia de lesiones linfonodales observada en países libres de tuberculosis bovina, pero además sugiere la pesquisa de que estos linfonodos pueden generar una menor sensibilidad, al ser potencialmente más difíciles de encontrar a la inspección visual. Dentro de los animales que presentaron dos diagnósticos histopatológicos, en algunos se encontró un diagnóstico primario y otro de hiperplasia linfoide. Este segundo diagnóstico de hiperplasia podría ser reactivo al proceso patológico primario o a algún fenómeno patológico no pesquisado en el linfonodo lesionado.

Los granulomas no tuberculosos presentaron la mayor frecuencia de presentación en este estudio. Dentro de esta categoría se decidió agrupar enfermedades que producen

inflamaciones granulomatosas y que dentro del estudio presentaron una baja frecuencia de presentación, y que al agruparlas generaron una categoría más representativa. Debemos recordar que dentro de las enfermedades que se consideraron en esta categoría, la actinomicosis y la actinobacilosis son las más frecuentes diagnosticadas. Esto podría deberse a la presencia de estos microorganismos en la mucosa oral de los animales y que lo que predispone a la presentación de la enfermedad son eventos traumáticos que lesionen la mucosa, permitiendo el ingreso del microorganismo a través de ella. En base a estos antecedentes, se puede explicar la alta frecuencia observada de estos diagnósticos.

En el caso del linfoma bovino en Estados Unidos, según Vega y Barragan (2015), en los rebaños afectados por linfoma, la seropositividad a leucosis enzoótica bovina en los animales puede acercarse al 80%. Esta podría ser una explicación de por qué el linfoma bovino es uno de los diagnósticos histopatológicos más frecuentes en este estudio.

Como se mencionó previamente, el carcinoma de células escamosas es el tumor maligno con mayor prevalencia en el ganado de América del Norte. En este estudio, las razas de bovinos con lesiones linfonodales fueron holstein y angus. En particular los bovinos de raza holstein pueden presentar baja o ausente pigmentación alrededor del ojo, en conjunto con la exposición a los rayos ultravioletas, predisponen al desarrollo de la enfermedad.

Actualmente 48 de los 50 estados de Estados Unidos, incluyendo California, se encuentran acreditados como zonas libres de tuberculosis bovina en el ganado bovino y bisonte (Carneiro y Kaneene, 2018). Para mantener este estatus sanitario es que el monitoreo de los animales en el matadero es fundamental para la detección temprana de animales reactivos, aislamiento del rebaño y sacrificio de los positivos a la enfermedad.

En cuanto a la relación entre un diagnóstico histopatológico y el número de linfonodos encontrados en una ubicación anatómica específica, se logró establecer la asociación entre las siguientes cuatro categorías de diagnósticos: granuloma no tuberculoso, linfoma, carcinoma de células escamosas e hiperplasia linfoide; y las siguientes tres categorías de zona anatómica: cabeza, tórax y abdomen. Puede existir una explicación en las tendencias observadas, si analizamos la patogenia de las enfermedades representadas por los diagnósticos histopatológicos. Cabe recordar que dentro de la categoría “granuloma no tuberculoso”, se incluyeron granulomas causados por *Actinomyces bovis*, *Actinobacillus*

lignieresii, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Nocardia* spp. y *Zygomices* sp. A continuación, se discute esta explicación.

La actinomicosis bovina es capaz de ingresar al organismo en la mayoría de los casos a través de la mucosa oral, y por vía linfática diseminarse a linfonodos de la cabeza; se describe además una afección de linfonodos torácicos por aspiración de secreciones orales y linfonodos abdominales por diseminación hematógena (Hamid, 2016). La actinobacilosis se produce por el ingreso de *Actinobacillus lignieresii* a través de lesiones en la mucosa oral y la posterior diseminación por vía linfática a linfonodos regionales de la cabeza y torácicos (Dubarry, *et al.*, 2004). La coccidioidomicosis se produce por inhalación de las astroconidias de *Coccidioides immitis* o *Coccidioides posadasii* al sistema respiratorio, diseminándose a través de la linfa o la sangre, principalmente a linfonodos torácicos (The Center for Food Security and Public Health, 2010). En este estudio, los “granulomas no tuberculosos” presentaron una frecuencia de presentación más alta en los linfonodos localizados en la zona de la cabeza, luego en el tórax y finalmente en el abdomen. Estos resultados son consistentes con la similitud que existe en estas enfermedades, las cuales, a nivel teórico, presentan una mayor tendencia a afectar linfonodos de la cabeza. De la misma manera, el carcinoma de células escamosas presentó una mayor tendencia en la zona anatómica de la cabeza y en menor proporción en el tórax, sin casos de lesiones linfonodales en el abdomen. Al analizar la patogenia de esta enfermedad, la formación de la lesión primaria se encontraría en el epitelio de revestimiento de los tejidos oculares o perioculares, aun cuando en este estudio no se identifican las lesiones primarias de esta neoplasia, se muestrean las metástasis a linfonodos regionales de la cabeza y el tórax producidos por la enfermedad (Tsujiya y Plummer, 2010). El linfoma bovino presentó la mayor frecuencia de presentación en la zona del tórax, en menor proporción cabeza y finalmente abdomen. En general, el linfoma bovino tiene dos presentaciones, la asociada a leucosis enzoótica bovina, la cual se manifiesta de forma multicéntrica, pudiendo afectar cualquier órgano del animal, y por consiguiente manifestar tumores en cualquier parte del organismo, y la otra es el linfoma esporádico bovino (Mello, *et al.*, 2019). Los resultados pueden sugerir que representan más probablemente la distribución de la forma viral, que como se mencionó anteriormente en Estados Unidos presenta una seropositividad cercana al 80%, más que la presentación esporádica, aunque no se realizaron pruebas

confirmatorias. Finalmente, las lesiones linfonodales por hiperplasia linfoide mostraron una mayor frecuencia en la zona de la cabeza, tórax y por último en abdomen. Debido a que el fenómeno de hiperplasia linfoide se produce como reacción a un desafío antigénico por parte de un evento inflamatorio o un agente infeccioso, esta lesión puede presentarse en linfonodos de cualquier zona anatómica (Zachary y McGavin, 2011).

La importancia de este tipo de estudios es que se pueden llegar a entender, por un lado, cuáles son las enfermedades más frecuentes encontradas en una población de bovinos de matadero en una región geográfica que se encuentra avanzada en el control y erradicación de la tuberculosis bovina, y por otro lado, esta información podría ser de utilidad en países que comparten condiciones climáticas y geográficas, y que aún no tienen un control de la tuberculosis, aun cuando pretenden avanzar hacia la erradicación de la enfermedad.

VIII. CONCLUSIONES

1. En una región geográfica libre de tuberculosis bovina, como es California, EE. UU., se hacen prevalentes como lesiones macroscópicamente similares a tuberculosis principalmente las inflamaciones granulomatosas no tuberculosas y neoplasias.

2. Las inflamaciones granulomatosas más comunes son asociadas a agentes de presentación mundial, como *Actinomyces* o *Actinobacillus*. De la misma forma, las neoplasias más frecuentes son asociables a condiciones epidemiológicas que pueden existir en varias partes del mundo (carcinoma de células escamosas de probable origen solar o linfoma de probable origen viral).

IX. BIBLIOGRAFÍA

- 1. CAFFARENA, R.D.; RABAZA, A.; CASAUX, L.; RIOSECO, M.M.; SCHILD, C.O.; MONESIGLIO, C.; FRAGA, M.; GIANNITTI, F.; RIET-CORREA, F.** 2018. Natural lymphatic (“atypical”) actinobacillosis in cattle caused by *Actinobacillus lignieresii*. [en línea] Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 30 (2): 218-225. <[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418681/](https://www-scopus-com.uchile.idm.oclc.org/record/display.uri?eid=2-s2.0-85041738265&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&nlo=&nlr=&nls=&sid=8d67766f67e66b9dd132cf155466eb81&sot=b&sdt=sisr&sl=31&s=TITLE-ABS-KEY%28animal+histology%29&ref=%28%28animal+histology+granuloma%29%29+AND+%28bovine+lymphadenitis%29&relpos=5&citeCnt=3&searchTerm=> [consulta: 15-04-2021]2. CARDOSO, F.; GÓMEZ, J.; AMARILLA, S.; VELA, A.; CARRASCO, L.; FERNÁNDEZ, J.; ASTORGA, R.; LUQUE, I. 2015. Multi-etiological nature of tuberculosis-like lesions in condemned pigs at the slaughterhouse. [en línea] PLoS ONE 10(9) < [consulta: 05-11-2022]
- 3. CARNEIRO, P.; KANEENE, J.** 2018. Bovine tuberculosis control and eradication in Brazil: Lessons to learn from the US and Australia. [en línea] Food control. 93: 61-63. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0956713518302524?fr=RR-2&ref=pdf_download&rr=765990c5f9e3286c> [consulta: 05-11-2022]
- 4. DIAZ, G.; SOLER, M.S.** 2013. Nocardiosis en cabra, un caso clínico. Tesis de grado Doctor en Ciencias Veterinarias. Montevideo, Uruguay. Universidad de la República, Fac. Veterinaria. 60 p.
- 5. DUBARRY, J.; ALVAREZ, A.R.; ERREA, A.; MARIA, A.; VERA, O.; VESPOLI PUCHEU, V.; GALEANO, M.F.** 2004. Actinomicosis y Actinobacilosis: una causa frecuente de lesiones granulomatosas en los bovinos del Departamento Maracó de la provincia de La Pampa - República Argentina. [en

línea] Ciencia Veterinaria. 6 (1): 34-41.
<<http://www.biblioteca.unlpam.edu.ar/pubpdf/revet/n06a04dubarry.pdf>> [consulta: 15-04-2021]

6. **HAMID, M.** 2016. Skin diseases of cattle in the tropics. A guide to diagnosis and treatment. [en línea] <<https://www.elsevier.com/books/skin-diseases-of-cattle-in-the-tropics/hamid/978-0-12-811054-6>> [consulta: 11-06-2021]
7. **HERNÁNDEZ, A.; MARTÍNEZ, J.; MOLINA, G.; DE LA CRUZ, N.; PALOMARES, J.; LÓPEZ, A.; BARRIOS, H.** 2020. Isolation and histopathological changes associated with non-tuberculous Mycobacteria in lymph nodes condemned at a bovine slaughterhouse. [en línea] Veterinary Sciences 7(4), 172. <<https://www.mdpi.com/2306-7381/7/4/172/htm>> [consulta: 05-11-2022]
8. **INFOSTAT.** 2008. InfoStat version 2008. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
9. **LECOCQ, C.; ZURITA, P.; QUEZADA, M.; MUÑOZ, D.** 2012. Carcinoma de células escamosas en linfonódulo mandibular diagnosticado a la inspección en matadero como tuberculosis bovina. [en línea] Archivos de medicina veterinaria. 44(2):173-177. <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-732X2012000200011> [consulta: 22-04-2021]
10. **MELLO, L.; PANZIERA, W.; BANDINELLI, M.; SONNE, L.; DRIEMEIER, D.; PAVARINI, S.** 2019. Clinical and pathological aspects of bovine lymphoma affecting the spinal cord. [en línea] Pesquisa Veterinária Brasileira. 39(01):32-39. <<https://www.scielo.br/j/pvb/a/RkvwVXG9NlyPWY9BpXTJ3gC/?lang=en#>> [consulta: 18-11-2022]
11. **MORA, I.** 2019. Caracterización del riesgo de tuberculosis bovina asociado al movimiento animal en predios bovinos de la provincia de Melipilla. Memoria título Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias. 61 p.

12. **MOREY-MATAMALAS, A.; VIDAL, E.; MARTÍNEZ, J.; ALOMAR, J.; RAMIS, A.; MARCO, A.; DOMINGO, M.; SEGALÉS, J.** 2021. Neoplastic lesions in domestic pigs detected at slaughter: literature review and a 20-year review (1998–2018) of carcass inspection in Catalonia. [en línea] *Porcine Health Management* 7(30). <<https://porcinehealthmanagement.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40813-021-00207-0#citeas>> [consulta: 01-12-2022]
13. **NISHIMURA, M.; TOYOTA, Y.; ISHIDA, Y.; NAKAYA, H.; KAMEYAMA, K.; NISHIKAWA, Y.; MIYAHARA, K.; INOKUMA, H.; FURUOKA, H.** 2014. Zygomycotic mediastinal lymphadenitis in beef cattle with ruminal tympany. [en línea] *Journal of Veterinary Medical Science*. 76(1): 123-127. <<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84893440081&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=e860e1c7b29183af9c2058af0c640fc3&sot=b&sdt=b&sl=88&s=TITL E-ABS-KEY%28Zygomycotic+Mediastinal+Lymphadenitis+in+Beef+Cattle+with+Ruminal+Tympany%29&relpos=0&citeCnt=4&searchTerm=>> [consulta: 16-04-2021]
14. **NORTHERN TERRITORY GOVERNMENT.** 2022. Granulomas in cattle. [en línea] < https://industry.nt.gov.au/_data/assets/pdf_file/0003/233481/722.pdf> [consulta: 24-01-2023]
15. **ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OMSA).** 2022. Tuberculosis bovina. [en línea] <<https://www.oie.int/es/enfermedad/tuberculosis-bovina/>> [consulta: 20-04-2022]
16. **ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL (OMSA).** 2018. Tuberculosis bovina. **In:** *Manual terrestres* de la OMSA 2018. OMSA pp. 1-18.
17. **ORTEGA, J.; UZAL, F.A.; WALKER, R.; KINDE, H.; DIAB, S.S.; SHAHRIAR, F.; PAMMA, R.; EIGENHEER, A.; READ, D.H.** 2010. Zygomycotic lymphadenitis in slaughtered feedlot cattle. [en línea] *Veterinary pathology*. 47(1): 108-115. <<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2->

[s2.0-77949744970&citeCnt=1&origin=resultslist&sort=plfo-
f&src=s&imp=t&sid=506f77d4cb77eb7c599d3d0d8408dc&sot=mulcite&sdt=mu
lcite&sl=25&s=REFEID%282-s2.0-
2842511190%29&relpos=3&citeCnt=21&searchTerm=>](https://doi.org/10.1111/tbed.12115) [consulta: 16-04-2021]

18. PALMER, M.V. 2013. *Mycobacterium bovis*: Characteristics of Wildlife Reservoir Hosts. **In:** Transboundary and Emerging Diseases. [en línea] 68(2):1-13. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tbed.12115>> [consulta: 08-05-2021]
19. PÉREZ, J.; CARRASCO. L. 2000. Diagnóstico histopatológico de micosis en patología veterinaria. [en línea] Revista Iberoamericana Micología 17:S18-S22. <<http://www.reviberoammicol.com/2000-17/S18S22.pdf>> [consulta: 11-06-2021]
20. RASMUSSEN, P.; BARKEMA, H.; MASON, S.; BEAULIEU, E.; HALL, D. 2021. Economic losses due to Johne's disease (paratuberculosis) in dairy cattle. [en línea] Journal of Dairy Science. 104(3):3123-3143. <[https://www.sciencedirect-com.uchile.idm.oclc.org/science/article/pii/S0022030221000461](https://www.sciencedirect.com.uchile.idm.oclc.org/science/article/pii/S0022030221000461)> [consulta: 20-04-2021]
21. REYES, B.; CARDONA, J.; MONTES, D.; VARGAS, M. 2018. Hallazgos anatomopatológicos en un bovino infectado con tuberculosis en Vicosá, Brasil. [en línea] Revista Colombiana de Ciencia Animal. 10(2): 190-196. <<http://www.scielo.org.co/pdf/recia/v10n2/2027-4297-recia-10-02-190.pdf>> [consulta: 20-04-2021]
22. REYES, P. 2012. Tuberculosis bovina: la importancia de los factores de riesgo en la introducción y exposición-diseminación de *M. bovis* en el rebaño bovino. [en línea] <https://www2.sag.gov.cl/Pecuaria/bvo/BVO_15_I_semestre_2012/libros/monografia_TB_factores_riesgo_PReyes.pdf> [consulta: 20-04-2021]
23. RSTUDIO TEAM. 2020. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. [en línea] <<http://www.rstudio.com>> [consulta: 20-06-2022]

- 24. SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO (SAG).** s/a. Ficha técnica: Paratuberculosis bovina (Enfermedad de Johne). [en línea] <http://www.sag.cl/sites/default/files/f_tecnica_paraTBC_bov.pdf> [consulta: 20-04-2021]
- 25. SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO (SAG).** 2021. Programa de control y erradicación de tuberculosis bovina en Chile. 2011-2020. [en línea] <http://www.cvpconosur.org/wp-content/uploads/2021/04/Programa_TBb_Chile_CVP.pdf> [consulta: 23-11-2022]
- 26. SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO (SAG).** 2020. Informe de vigilancia de tuberculosis bovina 2020. [en línea] <https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/informe_programa_tuberculosis_bovina_2020.pdf> [consulta: 24-09-2021]
- 27. TESSELE, B.; BARROS, C.** 2016. Tumores em bovinos encontrados em batedouros frigoríficos. [en línea] Pesquisa Veterinária Brasileira 36(3): 145-160. <<https://www.scielo.br/pdf/pvb/v36n3/1678-5150-pvb-36-03-00145.pdf>> [consulta: 30-04-2021]
- 28. THE CENTER FOR FOOD SECURITY AND PUBLIC HEALTH.** 2010. Coccidioidomycosis. [en línea] <<https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/coccidioidomycosis.pdf>> [consulta: 20-04-2021]
- 29. TSUJITA, H.; PLUMMER, C.** 2010. Bovine Ocular Squamous Cell Carcinoma. [en línea] Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice. 26(3):511-529. <[https://www.sciencedirect-com.uchile.idm.oclc.org/science/article/pii/S0749072010000368](https://www.sciencedirect.com.uchile.idm.oclc.org/science/article/pii/S0749072010000368)> [consulta: 22-04-2021]
- 30. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. ANIMAL AND PLANT HEALTH INSPECTION SERVICE.** s/a. Plan estratégico conjunto entre Estados Unidos-México para la colaboración en Tuberculosis bovina. 2013-2018.

- [en
línea] <https://www.aphis.usda.gov/import_export/animals/downloads/mx_us_tb_strategic_plan_espanol.pdf> [consulta: 20-06-2021]
- 31. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. ANIMAL AND PLANT HEALTH INSPECTION SERVICE.** 2005. Bovine Tuberculosis Eradication. [en
línea] <https://www.aphis.usda.gov/animal_health/animal_diseases/tuberculosis/downloads/tb-umr.pdf> [consulta: 08-05-2021]
- 32. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. ANIMAL AND PLANT HEALTH INSPECTION SERVICE.** 2014. Tuberculosis sample submission manual for meat inspection personnel. [en
línea] <https://www.aphis.usda.gov/animal_health/animal_diseases/tuberculosis/downloads/tb_guidebook.pdf> [consulta: 08-05-2021]
- 33. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. ANIMAL AND PLANT HEALTH INSPECTION SERVICE.** 2020. National tuberculosis eradication program. [en
línea] <<https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/animal-disease-information/cattle-disease-information/national-tuberculosis-eradication-program>> [consulta: 08-05-2021]
- 34. VEGA, C.** 2015. Revisión bibliográfica sobre la clasificación histológica de tumores de la vaina de nervios periféricos en animales domésticos y su diagnóstico. Memoria de título Médico Veterinario. Valdivia, Chile. U. Austral, Fac. Cs. Veterinarias. 34 p.
- 35. VEGA, H.; BARRAGAN, L.** 2015. Prevalencia de Leucosis viral bovina en ganado holstein lechero en el municipio de Pacho Cundinamarca, vereda El Hatillo mediante Elisa indirecta. Trabajo de grado. Bogotá, Colombia. Universidad de la Salle, Fac. de Ciencias Agropecuarias. 77 p.

- 36. ZACHARY, J.F.; MCGAVIN, M.D.** 2011. Pathologic Basis of Veterinary Disease. 5th ed. Elsevier. St. Louis, Missouri, USA. 1322 p.
- 37. ZHU, X.; YAN, Y.; WANG, Z.; ZHANG, K.; CHEN, Y.; PENG, Y.; PENG, Q.; GUO, A.; ROBERTSON, I.; ALERI, J.** 2021. An abattoir-based study on the prevalence of bovine tuberculosis from culled adult dairy cows in Wuhan, China. [en línea] Preventive Veterinary Medicine. 196. <[https://www.sciencedirect-com.uchile.idm.oclc.org/science/article/pii/S016758772100221X](https://www.sciencedirect.com.uchile.idm.oclc.org/science/article/pii/S016758772100221X)> [consulta: 05-11-2022]