

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/237515129>

Tuberculosis: ¿una zoonosis re-emergente?

Article in *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)* · January 2005

DOI: 10.20506/rst.23.2.1502

CITATIONS

6

READS

4,844

2 authors:



Pedro Abalos
University of Chile

42 PUBLICATIONS 210 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Patricio Retamal
University of Chile

57 PUBLICATIONS 279 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Zoos as Sentinels for health status and management of wildlife in Latinoamerica [View project](#)



INACH T 12 -13, 2013-2016. Campylobacter in Antarctica: diversity, origin and effects on wildlife [View project](#)

Tuberculosis: ¿una zoonosis re-emergente?

P. Abalos & P. Retamal

Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Departamento de Medicina Preventiva Animal, Universidad de Chile, Casilla 2, Correo 15, Santiago, Chile

Resumen

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa de distribución mundial, que reviste gran importancia económica y sanitaria en los países afectados. En el ser humano la infección es causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*, pero el patógeno propio de los animales, *M. bovis*, ha sido probablemente el agente zoonótico más importante en la historia de la humanidad. A pesar del control de la infección por *M. bovis* en animales, logrado en muchos países con la consecuente disminución de la infección humana, en los últimos años se ha establecido como un problema re-emergente en vista de la aparición de cepas multirresistentes a los antibióticos de elección para el tratamiento de la infección en el ser humano, de la diseminación del virus de la inmunodeficiencia humana, del establecimiento de reservorios silvestres y de la persistencia en el ganado doméstico, especialmente en las regiones en desarrollo. El esfuerzo conjunto de los sistemas de salud pública y sanidad animal, el mejoramiento del diagnóstico y el desarrollo de vacunas más efectivas para la prevención de la infección son las principales estrategias que se vislumbran para el control de esta enfermedad.

Palabras clave

Control – *Mycobacterium bovis* – *Mycobacterium tuberculosis* – Re-emergencia – Tuberculosis – Zoonosis.

Introducción

La emergencia de enfermedades ha sido un tema relevante durante los últimos quince años en medicina humana, existiendo también gran interés por aquellas infecciones emergentes que afectan a los animales, pues limitan la producción de alimentos para la población, y por las nuevas zoonosis que amenazan la salud de las personas. Los factores que generan la emergencia de enfermedades son consecuencia del aumento de la población mundial y aquellos de mayor influencia corresponden al movimiento de personas y animales, a disturbios ambientales, al cruce de la barrera inter-especies por parte de algunos patógenos y a cambios de manejo en los sistemas productivos (12).

Algunas enfermedades tradicionalmente endémicas, incluso con programas de control, pueden en determinadas circunstancias aumentar su incidencia. Así ha sucedido con la tuberculosis, de gran importancia en los ámbitos de la salud pública y de la sanidad animal. Al respecto, se estima que entre los años 2002 y 2020 aproximadamente 1.000 millones de personas se

infectarán, más de 150 millones desarrollarán la enfermedad y 36 millones morirán de tuberculosis. Esta enfermedad, producida por *Mycobacterium tuberculosis*, afecta principalmente al ser humano probablemente desde sus orígenes, pero hace 40 años se tuvo la esperanza de que la población pronto estaría libre de ella. Ahora que su incidencia aumenta, podemos considerarla una enfermedad re-emergente (16, 52).

Por otro lado, *Mycobacterium bovis*, que produce la enfermedad en el bovino, puede también infectar a una amplia variedad de especies y ello nos hace reconocerla como una zoonosis clásica, al considerarla como una infección que es transmisible naturalmente entre los animales y el ser humano (1, 23, 63).

El término tuberculosis se utiliza para las enfermedades que son causadas exclusivamente por agentes del complejo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*; *M. bovis*; *M. africanum*; *M. microti*). Con el fin de evitar confusiones respecto a

nomenclatura, en este trabajo nos referiremos a “tuberculosis zoonótica” o “tuberculosis bovina” para designar a la enfermedad causada por *M. bovis* en el ser humano y el ganado, respectivamente, mientras que la denominación general de tuberculosis designará a la enfermedad que afecta al ser humano y cuyo agente principal es *M. tuberculosis*.

La importancia relativa de la infección por *M. bovis* en las personas ha disminuido desde principios del siglo XX, debido a los procesos de industrialización de la leche y a los éxitos de países desarrollados en el control de la enfermedad en el ganado. Sin embargo hay hechos que hacen temer una re-emergencia de la tuberculosis animal, lo que podría incidir en el aumento de la infección de personas en algunas áreas (4, 16, 67).

Relación entre *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis* en la infección humana

Se ha determinado la existencia de infecciones por micobacterias desde hace miles de años, encontrándose el agente incluso en momias egipcias; se estima que el flagelo de la tuberculosis se estableció con el desarrollo urbano en la Edad Media en Europa, para luego diseminarse al Nuevo Mundo con los viajes de los descubridores, aunque la enfermedad ya existía en personas, en América por lo menos 700 años antes de nuestra era (46, 54).

El inicio de la producción industrial de leche con establecimiento de grandes rebaños durante el siglo XX, preparó el terreno para el aumento de la infección por *M. bovis* en el ganado, lo que se reflejaría luego en la transmisión del agente a las personas, principalmente a través del consumo de leche, influyendo inicialmente en la epidemia de tuberculosis humana. Posteriormente la pasteurización de la leche redujo drásticamente la incidencia de infección por *M. bovis*, pero en regiones en desarrollo o donde ha existido una producción de subsistencia con consumo de leche cruda, persiste el riesgo de zoonosis mientras no se controle la tuberculosis en el ganado o en otras poblaciones animales que compartan su hábitat y mantengan la infección (16, 18, 23). En algunos países desarrollados donde aún existe cierto consumo de leche no pasteurizada, como en el Reino Unido, se teme que la infección en el bovino pueda reflejarse en casos humanos (37). Esto se ha visto agravado por la aparición de cepas de *M. bovis* multirresistentes a los antibióticos de elección en el tratamiento de la infección y por la epidemia mundial del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que favorece el desarrollo de la tuberculosis en seres humanos, sea debida a *M. tuberculosis* o a *M. bovis*.

Esta situación es especialmente preocupante en África donde el 94% de la población vive en países en los cuales el control de tuberculosis bovina no se lleva a cabo o se hace parcialmente (16, 18, 23, 43).

Mycobacterium tuberculosis y *M. bovis* son especies estrechamente relacionadas, que a pesar de algunas diferencias bioquímicas, tienen una homología nucleotídica que alcanza a un 99,95%. Las diferencias entre ambas especies corresponden a deleciones ocurridas en el genoma de *M. bovis* y a polimorfismos nucleotídicos únicos (*single-nucleotide polymorphism*) en genes que codifican para proteínas secretadas y de la pared celular. Todo ello sugiere que *M. bovis* evolucionó como especie a partir de *M. tuberculosis*, adquiriendo en el proceso la capacidad de infectar a un mayor rango de hospederos y también de transmitirse entre ellos (10, 11, 27, 31).

No existen mayores diferencias en la patogenia de la infección por *M. bovis* entre humanos y bovinos (19, 66). Una vez que infecta al hospedero, la micobacteria genera una pequeña lesión granulomatosa en el sitio de ingreso y en el linfonódulo regional, lo que en conjunto se conoce como complejo primario de la infección. En el individuo inmunocompetente se genera una respuesta inmune protectora que elimina o encapsula al patógeno, siendo éste el curso habitual de la infección. La vulnerabilidad a la bacteria constituye un evento raro que depende de una combinación de factores microbianos, ambientales y del propio hospedero. Cualquiera sea la contribución relativa de esos factores, la enfermedad implica el fracaso de los mecanismos inmunológicos defensivos del individuo (14) y esto determina la incapacidad de contener a la micobacteria que ahora puede multiplicarse, generalizarse al resto del organismo, producir la enfermedad y diseminarse al medio ambiente para continuar su ciclo en otros individuos susceptibles (19, 32, 58, 59).

Debido a que en el ser humano la tuberculosis provocada por *M. bovis* es clínica y radiológicamente indistinguible de la que causa *M. tuberculosis*, el tratamiento es similar en la mayoría de los casos (18, 46, 66). Sin embargo, como *M. bovis* es naturalmente resistente a la droga pirazinamida, ésta debe ser omitida del tratamiento cuando se identifica a este agente en la etiología de la enfermedad (16).

Las lesiones que producen estas dos especies micobacterianas en seres humanos y animales no pueden ser diferenciadas mediante la observación morfológica o histológica, por lo que el diagnóstico diferencial debe recurrir al cultivo o a métodos moleculares (16, 35, 46, 61).

La diseminación de la bacteria al resto del organismo puede generar granulomas en prácticamente cualquier tejido, estableciendo diversos cuadros patológicos como la tuberculosis cavitaria, miliar y perlada (17, 32, 41). Una

vez infectado, el individuo puede permanecer como portador durante meses, años e incluso por el resto de su vida (19, 20, 28).

La vacuna utilizada extensivamente para proteger a las personas contra la tuberculosis, conocida como BCG (bacilo de Calmet y Guérin), proviene de una cepa atenuada de *M. bovis* y hoy en día, ante la falta de mejores expectativas, se considera junto con el uso de la biología molecular, como modo de protección del ganado y especies silvestres para desarrollar inmunidad protectora y diferenciar simultáneamente la respuesta vacunal de la infección natural. Sin embargo, se estima que los primeros avances en lograr un producto eficiente estarán disponibles alrededor de 2010 (4, 9, 29, 60).

Situación mundial de la tuberculosis humana y zoonótica

Cuando se analiza la información de la Organización Mundial de la Salud sobre tuberculosis humana en todas sus formas para el año 2002, se constata que el mayor número de casos nuevos ocurrió en el Sudeste de Asia, pero las tasas de incidencia y mortalidad son mucho más importantes en África. En cambio, Europa y las Américas son las regiones menos golpeadas por la enfermedad (Cuadro I y Fig. 1). Especialmente en los países desarrollados, se ha detectado que una importante proporción de los casos corresponden a emigrantes que se infectaron en sus países de origen, siendo éstos generalmente países de las regiones más afectadas por el flagelo (52).

La incidencia de tuberculosis humana en las Américas ha ido bajando consistentemente en los últimos años y es así como el número de casos entre 2000 y 2001 disminuyó en 2,3%, aunque la coinfección con el virus del SIDA está constituyendo un problema significativo que preocupa a las autoridades en algunos países (53).

Existen datos incompletos y dispersos respecto de la importancia relativa de la infección por *M. bovis* en la tuberculosis humana. Esto es debido a que en la mayoría de los países, especialmente aquellos en desarrollo, el diagnóstico de la tuberculosis en las personas se hace a través de baciloscopia, para iniciar pronto un tratamiento y muchas veces no se llega a definir la especie de micobacteria involucrada en la infección. En una revisión anterior, se indica que la infección por *M. bovis* podría llegar a un 3,1%, con una mayor frecuencia de casos extrapulmonares, aunque en países desarrollados, donde las prevalencias de tuberculosis bovina son bajas y el consumo de leche pasteurizada es generalizado, los casos pulmonares son los mayoritarios (18). Estudios específicos entregan cifras de infección por *M. bovis* en personas desde 0,4% a 6,2% en Argentina (57), menos de 0,5% en España (36) y aproximadamente en el 1% de los casos de tuberculosis humana en el Reino Unido (61). En Australia se informa de una media de 9,6 casos anuales de tuberculosis humana, debida a infecciones por *M. bovis*, durante un período de 25 años (21). Existe consenso de que un crecimiento de la incidencia de tuberculosis bovina aumentaría el riesgo de la tuberculosis zoonótica, siendo mayores los factores de riesgo asociados al contacto directo con animales enfermos en países desarrollados, y al consumo de leche no pasteurizada en países en desarrollo (33).

Cuadro I
Casos nuevos, incidencia y mortalidad de tuberculosis humana estimados para el año 2002

(52)

Regiones *	Casos			Muertes		
	Número (miles)	%	Por cada 100.000 personas	Número (miles)	%	Por cada 100.000 personas
África	2.354	26	350	556	30	83
Américas	370	4	43	53	3	6
Mediterráneo Este	622	7	124	143	8	28
Europa	472	5	54	73	4	8
Sudeste asiático	2.890	33	182	625	34	39
Pacífico Oeste	2.090	24	122	373	20	22
Total	8.797	100	141	1.823	100	29

* regiones de la Organización Mundial de la Salud

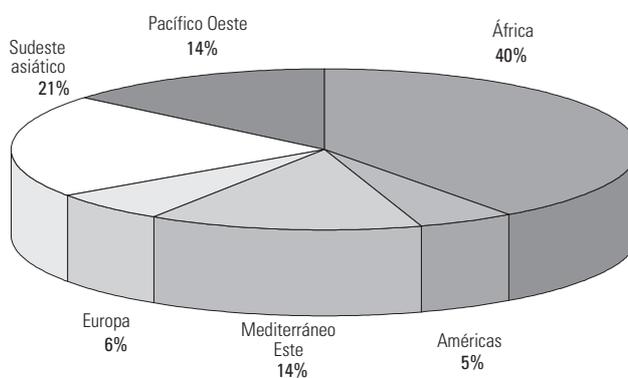


Fig. 1
Tasas de incidencia de tuberculosis humana estimadas para el año 2002 (52)

Infección por *Mycobacterium tuberculosis* en animales

Mycobacterium tuberculosis es primariamente un patógeno del ser humano, aunque se han descrito infecciones en animales domésticos y silvestres que están en estrecho contacto con personas, especialmente primates no humanos, elefantes y aves psitácidas mantenidas en colecciones zoológicas o presentadas en exhibiciones. Esta bacteria puede ser transmitida entre los animales y desde éstos al ser humano nuevamente, lo que implica un importante potencial zoonótico para veterinarios, personal de zoológicos o circos y público visitante (46).

Se han descrito varias especies domésticas capaces de infectarse con *M. tuberculosis*, como gatos y perros, consecuencia del estrecho contacto con sus propietarios. Sin embargo, aquellos que tienen un mayor riesgo poblacional son los bovinos lecheros, debido principalmente al manejo intensivo a que son sometidos y a la presencia de encargados de su cuidado que sufren de tuberculosis abierta. En los animales se desarrolla una enfermedad no progresiva, con lesiones pequeñas de los nódulos linfáticos retrofaríngeos y mediastinales, pero que sin embargo les hace reaccionar frente a las pruebas de diagnóstico de hipersensibilidad cutánea. Los ovinos o caprinos presentan una mayor resistencia a la infección por *M. tuberculosis* (38, 46).

En la actualidad hay informes de la infección en animales silvestres de vida libre, en los cuales se ha aislado *M. tuberculosis*. Este es el caso de individuos enfermos de dos especies de pequeños carnívoros africanos (*Mungos mungo* y *Suricata suricata*) que viven en colonias cercanas a asentamientos humanos. Por este motivo, el desarrollo de actividades deportivas y ecoturísticas puede constituir un factor de riesgo para la fauna silvestre, así como también para las personas que las practican y que pudiesen exponerse a estas fuentes animales de la infección (3). La práctica de visitar áreas remotas para observar y estudiar especies en peligro, puede amenazar tales poblaciones, especialmente a aquellas de primates (12), que son particularmente vulnerables al bacilo de la tuberculosis (46).

Infección por *Mycobacterium bovis* en los animales

Mycobacterium bovis tiene un rango excepcionalmente amplio de hospederos y aunque tradicionalmente la preocupación ha estado centrada en la infección del ganado y el ser humano, hoy en día la diversificación y cambios de manejo de las explotaciones ganaderas y la certeza de la importancia de otras especies en la manutención de la

enfermedad, ponen de manifiesto las limitaciones que puede tener el control de la infección, especialmente cuando los animales silvestres están involucrados en la persistencia de la bacteria (23, 30, 47, 67).

En la epidemiología de la infección por *M. bovis* se describen dos tipos de hospederos: los de manutención y los incidentales. Los primeros son capaces de infectarse, enfermar y diseminar la bacteria a otros individuos susceptibles, permitiendo el establecimiento de la infección en sus poblaciones. Los hospederos incidentales en cambio (conocidos como “spillover hosts”), son capaces de infectarse y cursar con la enfermedad, pero la diseminación a otros individuos es infrecuente, requiriendo una fuente externa de infección para mantener la enfermedad en la población. El ser humano se encuentra en este grupo (7, 47, 67).

Del total de especies susceptibles a *M. bovis*, unas pocas corresponden a hospederos de manutención y la gran mayoría se clasifican mejor como hospederos incidentales (67). No se ha demostrado predisposición genética de determinados hospederos a la infección por *M. bovis*, ni mayor susceptibilidad debido a edad, sexo o estado reproductivo (47).

La ocurrencia de la enfermedad en ovinos y caprinos es limitada por los sistemas productivos generalmente extensivos a que son sometidas estas especies y a sus diferencias de comportamiento, que impiden que se den las condiciones favorables para una transmisión (47). Sin embargo, en España se han identificado cepas de *M. bovis* aisladas desde caprinos que tienen características genotípicas particulares y que predominan en esta especie animal, representando un nuevo enfoque en la epidemiología de la enfermedad en pequeños rumiantes y otra fuente de amenaza para la salud pública. Esto ha llevado a postular a los aislados caprinos, como pertenecientes a una nueva especie del complejo *M. tuberculosis* denominada recientemente *M. bovis* subsp. *caprae* (6, 36, 50). Esta especie ha sido posteriormente encontrada en un tigre siberiano cautivo en Hungría, que presentaba un cuadro respiratorio de tuberculosis (42).

La infección en cerdos ocurre principalmente por vía digestiva al consumir productos lácteos o desechos de matadero contaminados con *M. bovis*, pero su importancia epidemiológica es limitada pues la transmisión entre cerdos es insignificante, sus lesiones son localizadas y sus sistemas productivos hacen que sean sacrificados a edad temprana. El caballo también puede infectarse pero ello tiene escasa significancia epidemiológica (47).

Perros y gatos, como hospederos potenciales de *M. bovis*, deben ser considerados en la vigilancia de la enfermedad, especialmente cuando viven en la proximidad de rebaños bovinos (47). Se ha demostrado que el gato puede

infectarse por consumo de leche bovina contaminada con el bacilo (38) y recientemente en el Reino Unido, se ha descrito la infección en un grupo de gatos, asociada a la de tejones muertos por tuberculosis. Un hallazgo interesante de este mismo estudio, es que el desarrollo de tuberculosis en los felinos pudo estar favorecido por la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia felina y su presencia eventualmente podría representar una amenaza zoonótica para las personas en contacto con estas mascotas (45).

La infección en especies de hospederos incidentales es probablemente una consecuencia de los sistemas de manejo y de la oportunidad que ofrecen éstos para una transmisión más eficiente del patógeno y el desarrollo de la enfermedad. Los factores de riesgo están más asociados a las explotaciones lecheras que a los rebaños de carne, debido a las condiciones intensivas de manejo y a las mayores exigencias productivas sobre los animales (47).

Tuberculosis bovina: características, estado y proyecciones de control

La enfermedad en el ganado genera una disminución de la productividad y por ello las pérdidas tendrán una relación directa con la prevalencia. La diseminación de la infección se produce por lo general sin que inicialmente se adviertan los signos clínicos de la enfermedad, que muchas veces se manifiestan tardíamente (20).

La principal vía de ingreso de la infección en los rebaños es mediante la introducción de bovinos enfermos o portadores de *M. bovis*. Debido a que el sistema respiratorio es la principal ruta por la cual ocurre y se disemina la infección, el contacto directo de nariz con nariz (lo que puede ser causa también de infección entre planteles vecinos) y el uso compartido de bebederos y comederos, son factores de gran riesgo que aumentan proporcionalmente con el tamaño del rebaño y la concentración de los animales. Todos los bovinos infectados son una fuente potencial de diseminación y una alta proporción de ellos excretarán *M. bovis* en algún momento de su vida. La importancia de la vía aérea en la transmisión se explica por la baja dosis infectiva que requiere *M. bovis* en el tejido pulmonar, con la posibilidad incluso de que una sola bacteria establezca una infección efectiva en el bovino a través de esta ruta (20, 44). La excreción de *M. bovis* desde animales infectados por vía aérea es más eficiente en las primeras etapas de la infección y la dosis infectiva tendrá una gran influencia en la cinética y gravedad de la enfermedad en el ganado (48).

Estudios epidemiológicos sugieren que los factores de riesgo más importantes en la ocurrencia y diseminación de

la tuberculosis bovina dentro de un rebaño son el número de animales infectados, la cantidad de animales susceptibles y las medidas tendientes a prevenir la diseminación. A pesar de que no todos los animales infectados transmiten la enfermedad, aquellos con cuadros respiratorios o con mastitis tuberculosa son los más infecciosos, y en muchos de éstos las micobacterias pueden estar presentes en orina, secreciones genitales, semen o deposiciones, lo que facilita su transmisión (20).

La investigación respecto de la supervivencia de *M. bovis* en el medio ambiente natural es variada pero no concluyente. Algunos datos están basados en la contaminación experimental de los sustratos (24), pero se estima que se debe considerar no solo el tiempo de supervivencia sino también la capacidad infectante, que disminuye considerablemente en condiciones adversas (51). Diversos factores ambientales, como la temperatura, humedad, luz solar y pH entre otros, determinan la supervivencia de las bacterias y por consiguiente, su capacidad de mantenerse en el ambiente y transmitirse a los animales susceptibles. Microgotas y partículas de polvo en suspensión son elementos que favorecen la vía aérea en la transmisión de la infección, ya que constituyen los fomites ideales para el transporte del bacilo y su posterior llegada al espacio alveolar (44, 47). Sin embargo, también ha resultado de importancia la penetración a través de las tonsilas con la consecuente infección de nódulos linfáticos retrofaríngeos y por ende una reacción a las pruebas de diagnóstico en algunos rebaños, sin mayores manifestaciones de enfermedad (15). En otras especies, como el ciervo, la vía aerógena y la digestiva son igualmente importantes en la infección, como se comprueba al verificar la distribución de las lesiones, en especial en los nódulos linfáticos retrofaríngeos, lo cual sugiere exposiciones frecuentes de las vías respiratorias y digestivas superiores (67).

La infección en el bovino se ha detectado en prácticamente todos los países del mundo, aunque con importantes variaciones en su control según el nivel de desarrollo de los mismos. De esta manera, en países en desarrollo la tuberculosis bovina se caracteriza por ser una enfermedad de patrón endémico, cuya prevalencia es variable según áreas geográficas y tipos de producción. Entre los países desarrollados los programas de control han tenido resultados variables y en algunos casos, las incidencias vuelven a elevarse debido a la presencia de reservorios silvestres de la infección y movimientos de ganado portador no detectado oportunamente (30, 34, 44).

En América Latina la mayoría de los países emprenden iniciativas de control de la tuberculosis, pero aun así se estima que un 24% de la población bovina no está bajo ningún sistema de control de la enfermedad (33). Los datos de ocurrencia de tuberculosis en los países de la región son limitados y no pueden ser comparados, debido a que se refieren a poblaciones heterogéneas, o específicamente a

cuencas lecheras y no a todo el país, a veces presentados como incidencia y a veces como prevalencia, u obtenidos mediante encuestas sanitarias realizadas sobre rebaños en los que no se aplica ninguna medida oficial de control, existiendo en el país además otra categoría de rebaños en programas voluntarios de certificación. Informaciones recogidas por los autores (encargados nacionales de programas de control y erradicación de tuberculosis bovina, comunicaciones personales) indican prevalencias menores del 1% en algunos países de Centroamérica (Nicaragua y Honduras), junto a República Dominicana que mantiene un programa nacional de control desde hace muchos años con resultados promisorios. Colombia también mantiene un programa de erradicación que ha logrado circunscribir la enfermedad a sectores muy definidos, llegando a niveles de prevalencia nacional de 1%. Argentina y Chile con diferentes modalidades de acción frente al control, mantienen niveles nacionales de prevalencia de 2,2% y 4%, respectivamente. Otros autores mencionan prevalencias de menos de 1% para algunas regiones de Brasil y México (33). En general, se debe considerar en el análisis de los datos que las prevalencias más altas se encuentran en los rebaños lecheros, siendo este tipo de ganado el más importante en la transmisión de *M. bovis* al ser humano. El riesgo representado por el ganado de carne, por sus sistemas productivos particulares, es mucho menor, tanto para la manutención de la infección como para su transmisión a las personas.

El interés de luchar contra la tuberculosis bovina se justifica tradicionalmente por su riesgo para la salud pública, las posibles limitaciones al comercio internacional de productos pecuarios y la disminución de la productividad de los animales afectados (21), pero también adquieren creciente importancia consideraciones de bienestar animal y el estigma social para los productores que mantienen la enfermedad en sus rebaños, quienes pueden ver limitados sus movimientos de animales y depreciados sus productos.

El control de la tuberculosis bovina está basado en un diagnóstico oportuno y la eliminación de los animales infectados, junto con la prevención de la diseminación de la infección tanto dentro como hacia fuera de los rebaños (48). Al igual que el control de la tuberculosis humana, las acciones deben complementarse con un seguimiento, contención y vigilancia de los animales contactos expuestos en el rebaño (20). Son interesantes y novedosas algunas acciones complementarias a los programas establecidos como la investigación de todo granuloma bovino detectado en animales de matadero (21) y de animales silvestres (tejones) muertos por atropello en las carreteras con el fin de establecer prevalencias de la enfermedad y desarrollar estudios epidemiológicos (9).

Entre las principales herramientas que se proyectan como desafíos para los programas de control, se encuentra el

desarrollo de nuevas técnicas para el diagnóstico de la infección en las poblaciones y la aplicación de técnicas de genotipificación para la investigación epidemiológica de los aislados (40, 66). En cuanto al diagnóstico, las técnicas tradicionales deben ser complementadas con alternativas de mayor eficiencia, especialmente cuando la prevalencia de la enfermedad ha llegado a niveles mínimos. En este sentido, se han desarrollado pruebas para la detección de respuesta inmune contra diversos antígenos micobacteriales (ESAT-6, CFP-10, MPB70, entre otros), para la detección de interferón- γ bovino y para la detección directa del ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano (13, 22, 39, 65, 66), que deben ser evaluadas para las condiciones epidemiológicas de las áreas de control y utilizadas como complemento al esquema tradicional de control de la infección.

Respecto a la genotipificación, en los últimos años se han desarrollado diversas técnicas que en países desarrollados están dando un gran impulso a los estudios de epidemiología molecular de la infección en distintas especies animales y a distintos niveles poblacionales (2, 40, 64). Este tipo de análisis es particularmente útil en:

- la investigación de brotes epidémicos, ya que permite determinar la expansión clonal de un patógeno en el ambiente e identificar la fuente primaria de infección (caso índice);
- la acción de vigilancia epidemiológica para conocer y monitorear la dispersión de un clon y la prevalencia de distintas cepas al interior de una población susceptible, como ayuda en la evaluación periódica de las estrategias de prevención y control (40, 55, 62).

Gracias a trabajos de epidemiología molecular, se ha logrado identificar reservorios silvestres de la bacteria, vías de transmisión de *M. bovis* en distintos escenarios poblacionales, asociar genotipos a zonas geográficas (“geotipos”) y descubrir fuentes de contagio en casos de zoonosis (25, 36, 40).

En los últimos años se han desarrollado un gran número de métodos de tipificación sobre la base del ADN (*fingerprinting*). Dentro de éstas, los análisis de polimorfismo en fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLP) y la tipificación de espaciadores de oligonucleótidos (ST) se han instaurado como los métodos más útiles para la identificación y tipificación de bacterias del complejo *M. tuberculosis* (2, 21, 39, 64).

Otra herramienta epidemiológica para el control de *M. bovis* en los animales es la vacunación, para lo cual se han estado desarrollando y estudiando distintos productos inmunogénicos en diversas especies susceptibles (60, 66). De obtenerse una vacuna efectiva, es probable que su aplicación constituya un complemento óptimo para el control de la enfermedad, especialmente en aquellos países

que tienen casos de tuberculosis en el ganado como consecuencia de la infección en reservorios silvestres, o bien en países en desarrollo donde otras medidas de control han fracasado (66).

Las estrategias actualmente reconocidas para el control de la enfermedad tendrán éxito siempre que exista el compromiso político de los gobiernos, dando la prioridad a un enfoque integral de la enfermedad, con coordinación estrecha de los servicios de salud pública y sanidad animal (7, 20, 26), y se facilite la integración entre los organismos públicos de salud y las instituciones de educación e investigación y de la industria ganadera como una oportunidad de ampliar las coaliciones nacionales contra la enfermedad y promover esfuerzos sostenibles (5, 56). Además, se requiere una evolución dinámica de las estrategias utilizadas, donde se vaya complementando el diagnóstico tradicional con otras técnicas de mejor eficiencia, aplicadas en el contexto de normas rigurosas, sistemas de identificación y registro de animales, vigilancia e investigación epidemiológica, indemnizaciones, etc. (9, 21). Todos los países y especialmente aquellos en desarrollo, necesitan de políticas de salud con objetivos sanitarios claros y sostenibles en el tiempo, que no dependan de recursos temporales ni tampoco de las decisiones de la autoridad de turno.

Los fracasos en el control de la enfermedad se explican principalmente por falencias en la eficiencia diagnóstica de las pruebas aplicadas, por la existencia de fuentes incontrolables de la infección, o por problemas relacionados con el manejo de los animales infectados, quienes permanecen en los predios o bien son comercializados en otros planteles productivos (47).

Tuberculosis zoonótica y re-emergencia

Cualquier acción, alteración o cambio en un programa de control, puede llevar a una re-emergencia de enfermedades como la tuberculosis. Existen diversos factores que vienen frenando el control de la tuberculosis bovina; uno de los más conocidos es la presencia de la infección en especies silvestres. Tejones (*Meles meles*) en el Reino Unido, zarigüeyas (*Trichosurus vulpeca*) en Nueva Zelanda y ciervos (*Cervus axis axis*; *Odocoileus virginianus*) en los Estados Unidos son algunas de las especies reconocidas como hospederos que mantienen la infección, lo cual ha generado grandes cambios de diseño en los programas de control en las regiones donde se encuentran (9, 23, 30, 67). En Latinoamérica no existen antecedentes que sugieran un escenario parecido, probablemente debido a las mayores tasas de infección que aún prevalecen en el ganado doméstico y que pueden enmascarar focos de

tuberculosis asociados a la transmisión desde la fauna silvestre. Esta situación constituye un vacío en la investigación epidemiológica que deberá abordarse en los próximos años conforme progresen los esfuerzos por controlar la enfermedad.

En los Estados Unidos de América se ha declarado la re-emergencia de la tuberculosis bovina debido a la importación de animales infectados desde México, la persistencia de bajos niveles de infección por *M. bovis* en grandes rebaños en Texas y Nuevo México, la presencia de tuberculosis en ciervos y renos criados con fines productivos y la presencia de tuberculosis en fauna silvestre cautiva y de vida libre, especialmente el ciervo y el bisonte (67).

En aquellas áreas donde *M. bovis* se encuentra en reservorios silvestres, las metas de control y erradicación de la enfermedad en el ganado son muy difíciles de alcanzar. En estos casos es necesario estudiar la importancia relativa y el papel de las especies afectadas en la epidemiología de la infección dentro del área, de manera que la intervención se enfoque en eliminar los puntos críticos que determinan la transmisión del patógeno entre los animales y su potencial llegada al ser humano (47, 23).

La posibilidad de que la tuberculosis transferida a la población silvestre pueda retornar al ganado y de éste al ser humano, es cada vez más factible cuando se comparten praderas o cuando el ganado comienza a invadir territorios silvestres, como ocurre comúnmente en áreas con sistemas productivos de subsistencia en África y en las que además es habitual el consumo de leche cruda (23).

La costumbre de alimentar a ciervos y bisontes para evitar muertes y desnutrición en inviernos duros, favorece la superpoblación por cortos períodos y el contacto directo entre estos animales en los comederos (67). Esto mismo es extrapolable a la transmisión entre bovinos sometidos a estabulación, que comparten comederos y bebederos en los cuales un animal con tuberculosis abierta tendrá la posibilidad de infectar a un mayor número de congéneres en corto tiempo, con el agravante del estrés productivo y la superpoblación como factores que predisponen a esta enfermedad.

Se estima que otras enfermedades que afectan a las poblaciones animales podrían tener efectos sobre la incidencia de tuberculosis bovina. Por ejemplo, la emergencia de fiebre aftosa en el Reino Unido se ha traducido por una gran absorción de recursos financieros y humanos, que ha debilitado las estrategias dirigidas a otras enfermedades. Además, el movimiento de animales para repoblar áreas afectadas ha producido la diseminación de tuberculosis bovina desde los lugares donde la enzootia estaba limitada, detectándose casos en áreas

tradicionalmente libres de la enfermedad (4). En este contexto se describió recientemente en el Reino Unido la transmisión de *M. bovis* desde el ganado a dos personas, en una granja con historial de tuberculosis bovina, luego de reconocerse la enfermedad en los animales. Los afectados habían sido vacunados con BCG y no tenían recuerdo de haber bebido leche no pasteurizada. Uno de los enfermos tenía contacto esporádico con secreciones nasales y saliva de vacas de las granja. Este hecho alerta nuevamente del riesgo de transmisión a las personas, por lo cual se debe mantener una vigilancia permanente sobre la enfermedad en los animales (61).

Ningún estudio ha relacionado directamente la tuberculosis bovina con la infección por el virus de la diarrea viral bovina, de amplia distribución mundial y alta prevalencia, que tiene la capacidad de suprimir funciones del sistema inmune y de aumentar la patogenicidad de agentes co-infectantes. Tampoco hay información respecto de la infección con el virus de la inmunodeficiencia bovina, pero se estima que no podría excluirse un efecto sobre las enfermedades crónicas del bovino (8, 49).

Se debe tener cuidado antes de pensar que se está frente a la re-emergencia de alguna enfermedad, cuando la autoridad sanitaria interviene con mayor énfasis en el control de ésta y debido a una mayor eficiencia y mejor cobertura diagnóstica se encuentra con una realidad más grave de lo previsto (63). Por lo tanto, antes de declarar la re-emergencia de una enfermedad se deben considerar datos provenientes de estudios equivalentes en el diagnóstico de la situación.

Entonces, ¿podemos considerar a la tuberculosis como una zoonosis re-emergente? Probablemente la respuesta a esta interrogante dependerá de las condiciones epidemiológicas de cada país; las regiones más pobres y donde se mantiene un contacto estrecho con animales de consumo son las que están en mayor riesgo de experimentar una re-emergencia.

La incidencia de la enfermedad en la fauna doméstica y silvestre está lejos de ser controlada en la mayor parte del mundo, por lo que debe ser un tema prioritario para las autoridades sanitarias nacionales e internacionales. Con las herramientas actuales para el diagnóstico y control de la infección en los animales y de su transmisión al ser humano, es difícil concebir un retroceso en la historia de la zoonosis por *M. bovis*. Sin embargo, la ausencia de nuevos recursos económicos y técnicos en los programas de control se puede traducir en la perpetuación del problema, ya que el patógeno aún se transmite y sobrevive indefinidamente en sus hospederos, genera enfermedad en determinadas circunstancias y está aprendiendo a resistir a las escasas drogas que se utilizan habitualmente para su control en el ser humano.

Por este motivo, los programas de control de tuberculosis bovina deben actualizarse y comenzar a incluir instancias de coordinación entre todas las autoridades sanitarias de los países, con el fin de abordar integralmente la epidemiología de la infección y atenuar la incidencia de *M. bovis* en los animales y en el ser humano.

Agradecimientos

Los autores expresan sus sinceros agradecimientos a las siguientes personas que a través de sus informaciones y opiniones contribuyeron a la presentación de este artículo: Dr. Luis Samartino (Argentina); Dr. Francisco Araujo (Brasil); Dr. Francisco Osorio (Colombia); Dres. Liliana Jiménez, Manuel Ureña y Ramiro Alpiza (Costa Rica); Dr. Gustavo Sotomayor (Chile); Dr. Guillermo Cruz (Honduras); Omar García y Mario González (Nicaragua); Dr. Julio Pinto (OIE); Dres. Vicente García, Reynaldo Peña y Jocelyn Quirico (República Dominicana); Dr. Peter Fernández (Estados Unidos de América, Departamento de Agricultura).



Tuberculosis: a re-emerging zoonosis?

P. Abalos & P. Retamal

Summary

Tuberculosis is an infectious disease that is found throughout the world and which can have a dramatic impact on the economy and on human and animal health. In humans, the principal cause of infection is *Mycobacterium tuberculosis*, but the animal-specific pathogen, *M. bovis*, is arguably the most important zoonotic agent in human history. Despite the fact that several countries have implemented control programmes for *M. bovis* infection in animals, which has resulted in a reduction in the number of human cases as well, recent years have witnessed a re-emergence of tuberculosis. This is due to the appearance of strains that are resistant to the main antibiotics used to treat the infection in humans, the spread of the human immunodeficiency virus, the maintenance of wild reservoirs and the persistence of the infection in livestock, particularly in developing regions. Coordinated efforts by human and animal health services, the improvement of diagnostic techniques and the development of more effective vaccines to prevent the infection are the main strategies for controlling this disease.

Keywords

Control – *Mycobacterium bovis* – *Mycobacterium tuberculosis* – Re-emergence – Tuberculosis – Zoonosis.



La tuberculose : une zoonose réémergente ?

P. Abalos & P. Retamal

Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse de distribution mondiale dont les effets peuvent s'avérer désastreux pour l'économie ainsi que pour la santé humaine et animale. Alors que la maladie est principalement causée par *Mycobacterium tuberculosis* chez l'homme, la tuberculose animale est imputable à un agent pathogène spécifique, *M. bovis*, qui est probablement l'agent zoonotique le plus important dans l'histoire de l'humanité. Or, ces dernières années ont été marquées par une réémergence de la maladie, malgré la mise en place dans plusieurs pays de programmes de lutte contre les infections à *M. bovis* chez les animaux, qui ont entraîné par ailleurs une diminution du nombre de cas de tuberculose chez l'homme. Cette évolution trouve son origine dans l'apparition de souches résistantes aux principaux antibiotiques employés dans le traitement des tuberculeux, la propagation du virus de l'immunodéficience humaine et la persistance des réservoirs sauvages et de l'infection chez les bovins, notamment dans les pays en développement. La coordination des efforts déployés par les services de santé publique et de santé animale, l'amélioration des techniques de diagnostic et la mise au point de vaccins plus efficaces contre l'infection constituent les principaux axes stratégiques de la lutte contre cette maladie.

Mots-clés

Lutte – *Mycobacterium bovis* – *Mycobacterium tuberculosis* – Réémergence – Tuberculose – Zoonose.



Bibliografía

1. Acha P. & Szyfres B. (2003). – Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, Publicación científica N° 580, 266-283.
2. Adams L. (2001). – *In vivo* and *in vitro* diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection. In Infecciones micobacterianas en animales domésticos y salvajes (E.J.B. Manning & M.T. Collins, edit). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **20** (1), 304-324.
3. Alexander K.A., Pleydell E., Williams M.C., Lane E.P., Nyange J.F.C. & Michel A. (2002). – *Mycobacterium tuberculosis*: an emerging disease of free-ranging wildlife. *Emerg. infect. Dis.*, **8**, 598-601.
4. Anón. (2003). – Tackling the problem of tuberculosis in cattle and people. *Vet. Rec.*, **152**, 608-610.
5. Anón. (2004). – Defining a new strategy on bovine TB: DEFRA takes the first step. *Vet. Rec.*, **154**, 186-187.
6. Aranaz A., Liébana E., Gómez-Mampaso E., Galán J.C., Cousins D., Ortega A., Blázquez J., Baquero F., Mateos A., Suárez G. & Domínguez L. (1999). – *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* subsp. nov.: a taxonomic study of a new member of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated from goats in Spain. *Int. J. system. Bacteriol.*, **49**, 1263-1273.
7. Ashford D., Whitney E., Raghunathan P. & Cosivi O. (2001). – Epidemiology of selected mycobacteria that infect humans and other animals. In Infecciones micobacterianas en animales domésticos y salvajes (E.J.B. Manning & M.T. Collins, edit). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **20** (1), 325-337.
8. Baker J.C. (1987). – Bovine viral diarrhoea virus: a review. *J. Am. vet. med. Assoc.*, **190**, 1449-1458.
9. Bourne J., Donnelly C.A., Cox D.R., Gettinby G., McInerney J.P., Morrison I. & Woodroffe R. (2000). – Bovine tuberculosis: towards a future control strategy. *Vet. Rec.*, **146**, 207-210.
10. Brosch R., Pym A., Gordon S. & Cole S. (2001). – The evolution of mycobacterial pathogenicity: clues from comparative genomics. *Trends Microbiol.*, **9**, 452-458.
11. Brosch R., Gordon S., Marmiesse M., Brodin P., Buchrieser C., Eiglmeier K., Garnier T., Gutierrez C., Hewinson G., Kremer K., Parsons L., Pym A., Samper S., Van Soolingen D. & Cole S. (2002). – A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc. natl Acad. Sci.*, **99**, 3684-3689.
12. Brown C. (2000). – Emerging diseases of animals: an overview. In Emerging diseases of animals (C. Brown & C. Bolin, edit.). ASM Press, Washington, DC, 1-12.
13. Buddle B., McCarthy A., Ryan T., Pollock J., Vordermeier H., Hewinson R., Andersen P. & de Lisle G. (2003). – Use of mycobacterial peptides and recombinant proteins for the diagnosis of bovine tuberculosis in skin test-positive cattle. *Vet. Rec.*, **153**, 615-620.
14. Casanova J. & Abel L. (2002). – Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu. Rev. Immunol.*, **20**, 581-620.
15. Cassidy J.P., Bryson D.G. & Neill S.D. (1999). – Tonsillar lesions in cattle naturally infected with *Mycobacterium bovis*. *Vet. Rec.*, **144**, 139-142.
16. Collins C. (2000). – The bovine tubercle bacillus. *Br. J. Biomed.*, **57**, 234-240.
17. Corner L. (1993). – Bovine tuberculosis: pathology and bacteriology. In Australian standard diagnostic techniques for animal diseases (L.A. Corner & T.J. Bagust, edit.). CSIRO for the Standing Committee on Agriculture and Resource Management, East Melbourne, 8 págs.
18. Cosivi O., Grange J.M., Daborn C.J., Raviglione M.C., Fujicura T., Cousins D., Robinson R.A., Huchzermeyer H.F.A.K., de Kantor I. & Meslin F.X. (1998). – Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg. infect. Dis.*, **4**, 59-70.
19. Cosma C., Sherman D. & Ramakrishnan L. (2003). – The secret lives of pathogenic mycobacteria. *Annu. Rev. Microbiol.*, **57**, 641-676.
20. Cousins D.V. (2001). – *Mycobacterium bovis* infection and control in domestic livestock. In Infecciones micobacterianas en animales domésticos y salvajes (E.J.B. Manning & M.T. Collins, edit). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **20** (1), 71-85.
21. Cousins D.V., Corner L.A., Tolson J.W., Jones S.L. & Wood P.R. (1998). – Eradication of bovine tuberculosis from Australia. Key management and technical aspects. CSL Ltd, Victoria, Australia, 45 págs.
22. Cousins D., Williams S., Liébana E., Aranaz A., Bunschoten A., van Embden J. & Ellis T. (1998). – Evaluation of four DNA typing techniques in epidemiological investigations of bovine tuberculosis. *J. clin. Microbiol.*, **36**, 168-178.
23. De Lisle G.W., Mackintosh C.G. & Bengis R.G. (2001). – *Mycobacterium bovis* in free-living and captive wildlife, including farmed deer. In Infecciones micobacterianas en animales domésticos y salvajes (E.J.B. Manning & M.T. Collins, edit). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **20** (1), 86-111.
24. Duffield B.J. & Young D.A. (1985). – Survival of *Mycobacterium bovis* in defined environmental conditions. *Vet. Microbiol.*, **10**, 193-197.
25. Durr P., Clifton-Hadley R. & Hewinson R. (2000). – Molecular epidemiology of bovine tuberculosis. II. Applications of genotyping. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **19** (3), 689-701.
26. Farga V. (1998). – Tuberculosis, presente y futuro. *Rev. chilena Infectol.*, **15**, 213-218.
27. Fitzgerald J. & Musser J. (2002). – Evolutionary genomics of pathogenic bacteria. *Trends Microbiol.*, **9**, 547-553.

28. Flynn J. & Chan J. (2001). – Tuberculosis latency and reactivation. *Infect. Immun.*, **69**, 4195-4201.
29. Gallagher J. (2000). – The bovine tuberculosis dilemma – What do we do next? *Vet. J.*, **160**, 85-86.
30. Gallagher J. & Clifton-Hadley R.S. (2000). – Tuberculosis in badgers; a review of the disease and its significance for other animals. *Res. vet. Sci.*, **69**, 203-217.
31. Garnier T., Eiglmeier K., Camus J., Medina N., Mansoor H., Prior M., Duthoy S., Grondin S., Lacroix C., Monsempe C., Simon S., Harris B., Atkin R., Doggett J., Mayes R., Keating L., Wheeler P., Parkhil J., Barrel B., Cole S., Gordon S. & Hewinson R. (2003). – The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc. natl Acad. Sci.*, **100**, 7877-7882.
32. Gazquez A. (1991). – Inflamaciones crónicas granulomatosas. In *Patología veterinaria*, 1ª edición. Interamericana-MacGraw-Hill, Madrid, 340-358.
33. Gil A. & Samartino L. (2000). – Zoonosis en los sistemas de producción animal de las áreas urbanas y periurbanas de América Latina. *Livestock Policy Discussion, Paper No. 2*. Food and Agriculture Organization Livestock Information and Policy Branch, AGAL. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma, 16-22.
34. Gortazar C., Vicente J. & Gaviera-Widen D. (2003). – Pathology of bovine tuberculosis in the European wild boar (*Sus scrofa*). *Vet. Rec.*, **152**, 779-780.
35. Grange J.M., Yates M.D. & de Kantor I.N. (1996). – Guidelines for speciation within *Mycobacterium tuberculosis* complex, 2ª edición. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, documento WHO/EMC/ZOO/96.4, 23 págs.
36. Gutiérrez M., Samper S., Jiménez M.S., Van Embden J.A.A., García Marín J.F. & Martín C. (1997). – Identification by spoligotyping of a caprine genotype in *Mycobacterium bovis* strains causing human tuberculosis. *J. clin. Microbiol.*, **35**, 3328-3330.
37. Hancox M. (2002). – Bovine tuberculosis: milk and meat safety (letter). *Lancet*, **359**, 706-707.
38. Huitema H. (1992). – Tuberculosis in animal and man with attention to reciprocal transmission of mycobacterial infections and the successful eradication of bovine tuberculosis in cattle in the Netherlands. *Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV)*, La Haya, Países Bajos, 185 págs.
39. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., Van Agtervaeld M., Van Soolingen D., Kuijper S., Bunschoten A., Molhuizen H., Shaw R., Goyal M. & Embden J. (1997). – Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. clin. Microbiol.*, **35**, 907-914.
40. Kato-Maeda M. & Small P. (2000). – How molecular epidemiology has changed what we know about tuberculosis. *West. J. Med.*, **172**, 256-259.
41. Kobzik L. (1999). – The lung. In *Robbin's pathologic basis of diseases*, 6ª edición (R. Cotran, V. Kumar & T. Collins, edit.). W.B. Saunders Company, Filadelfia, 1462-1464.
42. Lantos A., Niemann S., Mezosi L., Sós E., Erdélyi K., David S., Parsons L., Kubica T., Rüscher-Gerdes S. & Somoskövi A. (2003). – Pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* subsp. *caprae* in captive Siberian tiger. *Emerg. infect. Dis.*, **9**, 1462-1464.
43. Long R., Nobert E., Chomyc S., Van Embden J., McNamee C., Duran R., Talbot J. & Fanning A. (1999). – Transcontinental spread of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis*. *Am. J. respir. crit. Care Med.*, **159**, 2014-2017.
44. Menzies F.D. & Neill S.D. (2000). – Cattle-to-cattle transmission of bovine tuberculosis. *Vet. J.*, **160**, 92-106.
45. Monies R.J., Cranwell M.P., Palmer N., Inwald J., Hewinson R.G. & Rule B. (2000). – Bovine tuberculosis in domestic cats. *Vet. Rec.*, **146**, 407-408.
46. Montali R.J., Mikota S.K. & Cheng L.I. (2001). – *Mycobacterium tuberculosis* in zoo and wildlife species. In *Infecciones micobacterianas en animales domésticos y salvajes* (E.J.B. Manning & M.T. Collins, edit.). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **20** (1), 291-303.
47. Morris R.S., Pfeiffer D.U. & Jackson R. (1994). – The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. *Vet. Microbiol.*, **40**, 153-177.
48. Morrison W.I., Bourne F.J., Cox D.R., Donnelly C.A., Gettinby G., McInerney J.P. & Woodroffe R. (2000). – Pathogenesis and diagnosis of infections with *Mycobacterium bovis* in cattle. *Vet. Rec.*, **146**, 236-242.
49. Muluneh A. (1994). – Seroprevalence of bovine immunodeficiency-virus (BIV) antibodies in the cattle population in Germany. *J. vet. Med., B*, **41**, 679-684.
50. Niemann S., Richter E. & Rüscher-Gerdes S. (2002). – Biochemical and genetic evidence for transfer of *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* Aranaz et al. 1999 to the species *Mycobacterium bovis* Karlson and Lessel 1970 (approved lists 1980) as *Mycobacterium bovis* subsp. *caprae* comb. nov. *Int. syst. evolut. Microbiol.*, **52**, 433-436.
51. O'Reilly L.M. & Daborn C.J. (1995). – The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection in animals and man: a review. *Tubercle Lung Dis.*, **76**, 1-46.
52. Organización Mundial de la Salud (OMS) (2004). – Tuberculosis. Fact sheet No. 104. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/> (sitio accedido el 12.09.2004).
53. Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS) (2002). – Informe de la Reunión de los Jefes de programas de control de la tuberculosis. Ciudad de La Habana, Cuba, 11-13 septiembre 2002. <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/tb-reunion-pnt-habana-2002-inf.htm> (sitio accedido el 12.09.2004).
54. Ospina S. (2001). – La tuberculosis, una perspectiva histórico-epidemiológica. *Infectio*, **5**, 241-250.
55. Pfaller M. (1999). – Molecular epidemiology in the care of patients. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **123**, 1007-1010.

56. Raviglione M. & Pio A. (2002). – Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. *Lancet*, **359**, 775-780.
57. Ritacco V. & de Kantor I. (1992). – Zoonotic tuberculosis in Latin America (letter). *J. clin. Microbiol.*, **30**, 3299-3300.
58. Rook G. & Hernández-Pando R. (1996). – The pathogenesis of tuberculosis. *Annu. Rev. Microbiol.*, **50**, 259-284.
59. Samuelson J. (1999). – Infectious Diseases. In Robbin's pathologic basis of diseases, 6ª edición (R. Cotran, V. Kumar & T. Collins, edit.). W.B. Saunders Company, Filadelfia, 329-402.
60. Skinner M.A., Wedlock D.N. & Buddle B.M. (2001). – Vaccination of animals against *Mycobacterium bovis*. In Infecciones micobacterianas en animales domésticos y salvajes (E.J.B. Manning & M.T. Collins, edit.). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **20** (1), 112-132.
61. Smith R., Drobniowski E., Gibson A., Montague J., Logan M., Hunt D., Hewison G., Salmon R. & O'Neill B. (2004). – *Mycobacterium bovis* infection, United Kingdom. *Emerg. infect. Dis.*, **10**, 539-541.
62. Struelens M., de Gheldre Y. & Deplano A. (1998). – Comparative and library epidemiological typing systems: outbreak investigations versus surveillance systems. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, **19**, 565-567.
63. Toma B. (2000). – L'évolution des zoonoses. In Actualización en el campo de las zoonosis (P.-P. Pastoret, edit.). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **19** (1), 302-309.
64. Van Soolingen D. (2001). – Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. *J. intern. Med.*, **249**, 1-26.
65. Vordermeier H., Whelan A., Cockle P, Farrant L., Palmer N. & Hewinson R. (2001). – Use of synthetic peptides derived from the antigens ESAT-6 and CFP-10 for differential diagnosis of bovine tuberculosis in cattle. *Clin. diagn. Lab. Immunol.*, **8**, 571-578.
66. Wedlock D., Skinner A., de Lisle G. & Buddle B. (2002). – Control of *Mycobacterium bovis* infections and the risk to human populations. *Microbes Infect.*, **4**, 471-480.
67. Whipple D.L. & Palmer M.V. (2000). – Reemergence of tuberculosis in animals in the United States. In Emerging diseases of animals (C. Brown & C. Bolin, edit.). ASM Press, Washington, DC, 281-299.

