



Revisión bibliográfica de la tuberculosis bovina y su potencial zoonótico en Colombia en los años 2010 a 2017

**Mary Johanna Ayala Clavijo
Anyi Lorena González Gómez**

Trabajo de investigación para optar al título de pregrado de bacterióloga y laboratorista clínico

**Asesora
Angie Johanna Sánchez MSc.
Bacterióloga y laboratorista clínico MSc.
Profesora Facultad Ciencias de la Salud UCMC**

**Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Facultad Ciencias de la Salud
Bacteriología y Laboratorio Clínico
Bogotá D.C
2019**

Con toda gratitud a nuestras familias, a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, que nos ha permitido formarnos de forma adecuada para incidir en la salud de muchos colombianos.

Tabla de contenido

Lista de tablas	7
Lista de figuras	8
Resumen	1
1.INTRODUCCIÓN	2
2. OBJETIVOS	4
2.1 Objetivo general.....	4
2.2 Objetivos específicos	4
3. ANTECEDENTES	5
4. MARCO TEÓRICO	10
4.1. Características de Mycobacterium bovis.....	10
4.2 Clasificación.....	11
4.2.1 Clasificación científica de las Micobacterias.....	11
4.2.2 Clasificación de las Micobacterias según Runyon por producción de pigmentos.....	12
4.2.3 Clasificación por tiempo de crecimiento.....	12
4.2.4 Clasificación de la Micobacterias según Woods y Washington.....	13
4.2.5 Clasificación de especies de Micobacterias según su hospedero.....	13
4.3. Fisiopatología	14
4.4. Manifestaciones clínicas en bovinos.....	15
4.5. Métodos diagnósticos para la detección de tuberculosis bovina.....	16
4.5.1 Prueba cutánea de la tuberculina.....	16
4.5.2 Aislamiento bacteriano.....	17
4.5.3 Diagnóstico clínico.....	17
4.5.4 Diagnóstico post mortem.....	17
4.5.5 Ensayos de interferón gamma.....	17
4.5.6 ELISA.....	18
4.5.7 Métodos moleculares	18
4.6. Zoonosis.....	18
4.7.1 Transmisión de tuberculosis bovina a humanos.....	19
4.7. 2 Manifestaciones clínicas de la tuberculosis en humanos.....	19
4.7.3 Métodos diagnósticos para la detección de la tuberculosis.....	20
4.7.4 Lo que se hace en Colombia	20
4.8. Tratamiento.....	27
4.9. Epidemiología.....	29
4.10 Regulación e inclusión de la tuberculosis en la salud pública de Colombia	35
4.10.1 Vigilancia e intervención de las autoridades competentes	36
4.10.2. Prevención	37

5. METODOLOGÍA	39
5.1 Universo.....	39
5.2 Muestra	39
5.3 Estrategia de búsqueda	39
5.4 Criterios de inclusión.....	39
6. RESULTADOS	40
7. DISCUSIÓN	49
8. CONCLUSIONES	53
9. RECOMENDACIONES	54
10. BIBLIOGRAFÍA	55

Lista de tablas

Tabla 1	Subdivisión del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> para cuatro pruebas.	11
Tabla 2	Clasificación científica.	11
Tabla 3	Clasificación según Runyon	12
Tabla 4	Clasificación según Runyon modificada según tiempos de crecimiento.....	13
Tabla 5	Clasificación de Woods y Washington.....	13
Tabla 6	Clasificación de especies de <i>Mycobacterium</i> según su hospedero.....	14
Tabla 7	Parámetros para interpretación de la prueba de tuberculina.....	21
Tabla 8	Cuadro comparativo de los diferentes métodos de diagnóstico.....	23
Tabla 9	Esquema de medicamentos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis....	28
Tabla 10	Resistencia a antibióticos.....	29
Tabla 11	Predios positivos para tuberculina en Colombia de los años 2010 al 2015.....	31
Tabla 12	Animales positivos para tuberculina en Colombia de los años 2010 al 2015.	32
Tabla 13	Casos de tuberculosis por <i>Mycobacterium bovis</i> en plantas de beneficio en Colombia del año 2010 al 2015.....	33
Tabla 14	Casos de tuberculosis bovina en Colombia según la OIE del año 2010 al 2017.....	33
Tabla 15	Casos nuevos en Colombia de tuberculosis por entidad territorial de residencia, informe anual del sivegila del año 2010 al 2017.....	35
Tabla 16	Definiciones establecidas en la resolución 17463 de 2017	36
Tabla 17	Casos de tuberculosis zoonótica según la OMS, OIE y la FAO para los años 2016-2017.	40
Tabla 18	Porcentaje de animales tuberculinizados en Colombia de 2010 a 2015.....	46

Lista de figuras

Figura 1. Pared celular Micobacteriana	10
Figura 2 Flujograma para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en Colombia.	25
Figura 3 Flujograma para el diagnóstico de tuberculosis Extra pulmonar en Colombia.	26
Figura 4 Flujograma para definición de caso e intervención en tuberculosis	27
Figura 5 Prevención de la tuberculosis bovina.	38
Figura 6 Países del Continente Asiático con mayor número de casos de tuberculosis zoonótica 2010-2017.	41
Figura 7 Países del continente Africano con mayor número de casos de tuberculosis zoonótica 2010-2017.	42
Figura 8 Países del continente Europeo con mayor número de casos de tuberculosis zoonótica 2010-2017.	42
Figura 9 Países del continente Americano con mayor número de casos de tuberculosis zoonótica 2010-2017	43
Figura 10 Países del continente Oceánico con mayor número de casos de tuberculosis zoonótica 2010-2017.	43
Figura 11 Distribución de la tuberculosis bovina en el mundo según OIE para el año 2017.44	
Figura 12 Reportes de tuberculosis zoonótica según la OIE	45
Figura 13 Casos nuevos en Colombia de tuberculosis en humanos por Mycobacterias del complejo tuberculosos según el SIVIGILA 2010-2017.	45
Figura 14 Predios positivos para la prueba de tuberculina en Colombia de 2010 a 2015	48
Figura 15 Animales positivos para la prueba de tuberculina en Colombia de 2010 a 2015 ...	494
Figura 16 Casos de tuberculosis bovina en Colombia según la OIE.....	55
Figura 17 Casos en Colombia de tuberculosis bovina, muertes y sacrificios según la OIE 2010-2017.....	56

Lista de anexos

- Anexo 1.** Casos de tuberculosis zoonótica por países.
- Anexo 2.** Población bovina en Colombia de 2010 a 2017.



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

Revisión bibliográfica de la tuberculosis bovina y su potencial zoonótico en Colombia en los años 2010 a 2017

Resumen

Mycobacterium bovis pertenece al complejo *Mycobacterium tuberculosis*, afecta principalmente a ganado vacuno y es menos frecuente en búfalos, cabras y venados. La tuberculosis bovina es una enfermedad que tiene impacto en el sector económico y en la salud pública debido a su potencial zoonótico. El objetivo de esta monografía es realizar una revisión de los reportes de casos de tuberculosis bovina en Colombia y describir su potencial zoonótico.

Actualmente no se conoce la magnitud de la enfermedad tuberculosa en humanos causada por *Mycobacterium bovis*, principalmente en países en desarrollo, pues permanece subnotificada debido a las limitaciones de laboratorios de diagnóstico que impiden distinguir *Mycobacterium bovis* de *Mycobacterium tuberculosis*.

El diagnóstico preciso de la tuberculosis identificando la especie del complejo *Mycobacterium tuberculosis* es importante ya que al momento de instaurar un tratamiento farmacológico para el paciente, *Mycobacterium bovis* es naturalmente resistente a la pirazinamida, antibiótico de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis, además permitiría al laboratorio la notificación precisa a los entes competentes quienes pueden determinar si las medidas tanto de control de enfermedades animales como la inocuidad de los alimentos son eficientes en el país.

En el presente documento el término **Tuberculosis zoonótica** hace referencia a la enfermedad causada por la transmisión de la tuberculosis de bovinos a humanos, **Tuberculosis bovina** a la tuberculosis padecida por los animales y **Tuberculosis** a la enfermedad causada por alguna especie de las *Mycobacterias del complejo tuberculoso* a los humanos.

Palabras clave: *Mycobacterium bovis*, resistencia, tuberculosis, zoonosis, bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR).

1. Introducción

El presente trabajo se refiere a la tuberculosis bovina como enfermedad crónica de los bovinos y algunos otros animales como cabras y venados, es provocada por una bacteria llamada *Mycobacterium bovis* que guarda estrecha relación con las bacterias causantes de la tuberculosis humana y aviar.¹ es una enfermedad de gran importancia económica en el contexto de la ganadería ya que afecta la productividad animal e influye en el comercio de productos de origen animal, adicionalmente tiene un potencial zoonótico lo que quiere decir que es considerada un problema de salud pública.² *Mycobacterium bovis* puede transmitirse a los humanos por consumo de carne infectada mal cocida, por inhalación y con menos frecuencia por contacto con piel lastimada.³

Lo anterior representa un gran riesgo para las personas que están en constante contacto con estos animales o manipulan su carne y sus vísceras, como personas comercializadoras de carnes, médicos veterinarios, cazadores o trabajadores de producciones pecuarias. Sin embargo, actualmente no se conoce con claridad la magnitud de la tuberculosis zoonótica, a pesar de que ésta es de gran importancia en el momento de instaurar un tratamiento farmacológico para el paciente, ya que éste agente es resistente a la pirazinamida.⁴

La característica principal de la tuberculosis zoonótica es que es clínicamente indistinguible de la tuberculosis causada por *Mycobacterium tuberculosis*⁴ por lo que se requiere de un análisis de laboratorio que permita la identificación de la especie causal de la enfermedad. Una de las técnicas utilizadas es la PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa), técnica basada en la biología molecular en donde se amplifica el número de copias de DNA, a través de un ciclo de tres etapas, desnaturalización, hibridación y extensión,⁵ de esta manera se obtiene como resultado un aumento en el material genético que será visualizado a través de la electroforesis.⁶

Otra característica importante son las severas pérdidas económicas ya que se reduce la capacidad reproductiva del ganado, se disminuye la producción cárnica y lechera, se establecen restricciones en el mercado internacional tanto de animales como de productos animales quienes son decomisados y finalmente sacrificados.¹

La tuberculosis en 1993 fue declarada como emergencia mundial por la OMS debido al aumento de la incidencia de casos.⁷ Aunque se estima que la tuberculosis la padece un tercio de la población mundial por lo que es considerada una epidemia, se sabe que el 90% de esta fracción no presentará los signos y síntomas de la enfermedad activa;⁷ por otro lado la probabilidad de desarrollar la enfermedad según Llerena P, et al⁸ excede el 10% en personas con VIH, malnutrición, diabetes, niños menores de 5 años y consumo de tabaco de las cuales al no recibir un tratamiento adecuado, morirían aproximadamente el 45% de las personas VIH negativas con tuberculosis y prácticamente la totalidad de las personas con coinfección Tuberculosis/VIH.⁹

Así, la tuberculosis es la novena causa de muerte en el mundo, sin contar con que puede presentar resistencia a los medicamentos. Incluso, se pueden presentar algunos casos de multiresistencia, lo cual constituye una amenaza continua para la humanidad.¹⁰ Es importante mencionar que en cuanto a Colombia, no se ha logrado erradicar la tuberculosis definitivamente debido a múltiples razones como son la resistencia a fármacos, la asociación con el VIH y las migraciones de personas (desplazados).⁷

Los síntomas de la enfermedad pueden ser leves durante varios meses provocando que muchos pacientes no busquen atención médica a tiempo transmitiendo la bacteria a otras personas. En el transcurso de un año un enfermo de tuberculosis puede infectar de 10 a 15 personas y hasta dos terceras partes de los enfermos tuberculosos mueren si no reciben tratamiento adecuado, cabe anotar que la tuberculosis es prevenible y curable.¹¹

La investigación de esta problemática se realizó por el interés de obtener información sobre la tuberculosis bovina y su potencial zoonótico en Colombia, los objetivos del presente escrito son realizar una recopilación de documentos sobre la situación de este evento entre los años 2010 a 2017 en Colombia, dentro de estos documentos se incluyen reportes de casos de instituciones competentes, que permitan tener una noción de la epidemiología de la enfermedad, describir el número de casos reportados de tuberculosis zoonótica en Colombia en el periodo 2010-2017, de igual manera conocer las políticas que se implementan y fortalecen el control y la vigilancia de esta enfermedad como zoonosis en el territorio colombiano.

El desarrollo de este trabajo consta de una revisión cronológica de antecedentes de la enfermedad, posteriormente una descripción de la enfermedad en donde se detallará el agente causal, sus características, fisiopatología, transmisión a humanos y métodos diagnósticos utilizados para su identificación. Esto conduce a la consulta de datos epidemiológicos provenientes de entidades competentes a nivel nacional e internacional que dará una noción de la distribución de la enfermedad en Colombia y en el mundo y finalmente las políticas que regulan en Colombia el reporte de la tuberculosis bovina y zoonótica.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Analizar la información relacionada con la tuberculosis bovina e identificar su posible impacto zoonótico en la población Colombiana entre los años 2010-2017.

2.2 Objetivos específicos

- Recopilar, por medio de una revisión bibliográfica, la información existente relacionada con la tuberculosis bovina en Colombia en el periodo 2010-2017.
- Describir el número de casos reportados de tuberculosis zoonótica en Colombia en el periodo 2010-2017.
- Definir la importancia en salud pública que trae la presencia de la tuberculosis bovina en Colombia.

3. Antecedentes

Para comprender mejor la tuberculosis es importante conocer sobre el origen del agente causal; es así que Michel, Muller, Helden², determinaron que el ancestro común de *Mycobacterium tuberculosis* surgió de su progenitor hace unos 40000 años en el Este de África, entre 10000 y 20000 años más tarde evolucionaron dos clados independientes, el primero dió como resultado linajes de *Mycobacterium tuberculosis* en humanos, mientras que el otro se extendió de humanos a animales, lo que resulta en la diversificación de su espectro de hospedadores y en la formación de otras especies miembro de *Mycobacterium tuberculosis*, incluyendo a *Mycobacterium bovis*.

Más tarde, Coll P. y García D,¹² determinaron mediante estudios de regiones de delección, que dentro de la especie *Mycobacterium tuberculosis* las cepas pueden clasificarse en antiguas o modernas según tengan o no la región TbD1. La delección de la región TbD1 probablemente ocurrió antes del siglo XVIII y la aparición de las cepas modernas de *Mycobacterium tuberculosis* pudo contribuir a la enorme expansión de la tuberculosis (TB) a partir del siglo XVIII.

Una vez más se ratificó la antigüedad del género *Mycobacterium*, esta vez, los estudios paleopatológicos de Donoghue H¹³ determinaron que la tuberculosis osteoarticular genera cambios esqueléticos significativos en cualquier parte del cuerpo, siendo más común en las articulaciones óseas con lesiones reactivas en el periostio de los huesos tubulares. Mediante el análisis de marcadores genéticos específicos fue determinada la existencia de *Mycobacterium bovis* en un grupo de pastores de Siberia de la Edad de Hierro (Siglo IV a. C. al siglo IV d. C.) que invernaron en cabañas junto con sus animales.

En el continente Americano se identificó por primera vez el patógeno *Mycobacterium tuberculosis* como causante de Mal de Pott, esta es una enfermedad ósea, en donde se presenta afectación en la columna vertebral, fue descubierto en un niño momificado de 8 años del Perú del siglo II d.C, este hallazgo fue a través de la presencia radiológica de un absceso del músculo psoas iliaco (drenaje natural del Mal de Pott de localización dorso-lumbar)¹⁴

En un estudio realizado en una momia encontrada en una cueva del departamento de Santander, Colombia, en busca de determinar la causa de muerte del sujeto se hicieron exámenes radiológicos que identificaron una osteólisis, posiblemente por una periostitis con drenaje espontáneo del proceso infeccioso a través del músculo psoas, estos signos son compatibles con Mal de Pott, por este motivo se obtuvo muestras muy pequeñas de tejido óseo de la columna vertebral, del tejido broncopulmonar y del tejido torácico, de estas muestras se realizó extracción de ADN bacteriano y posteriormente una PCR en donde se identificó el gen IS6110, un segmento de ADN único de *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁵

En relación con el género *Mycobacterium*, a través de los años se ha avanzado en la exploración del genotipado, permitiendo hallar distintos linajes en el mundo dependiendo de la ubicación geográfica, lo que ha ayudado a realizar grandes avances epidemiológicos. Hasta el momento, según el artículo Genotypic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Buenos Aires, Argentina, realizado por Monteserin J, Paul R, Gravina E, Reniero A, Hernández T, Mazzeo E, et al ¹⁶ se han descrito siete linajes distribuidos globalmente, con diferentes especificidades filogeográficas, éstos son el Linaje 1 indo oceánico (que corresponde al linaje de África oriental o EAI en el SITVIT), Linaje 2 Este de Asia (incluido Beijing), Linaje 3 Este de África India (correspondiente a Asia Central o CAS en la base de datos SITVIT), Linaje 4

Euro América, Linaje 5 Oeste de África (*M. africanum*), Linaje 6 Oeste Africa (*M. africanum II*) y Linaje 7, descrito más recientemente en el Cuerno de África. La mayoría de las cepas encontradas en Latinoamérica pertenecen al linaje 4 Euro-América, esto debido a que fueron traídos desde Europa presuntamente durante la colonización y exploración.

Durante años, la tuberculosis ha sido una enfermedad de importancia en la salud pública pues además de ser una de las principales causas de mortalidad en el mundo, con el tiempo ha presentado resistencia al tratamiento con antibióticos, ésta multiresistencia se ha producido por tratamientos inconsistentes o parciales, porque el paciente no toma todos los medicamentos regularmente por el periodo determinado, porque se prescriben los medicamentos equivocados o en combinaciones inadecuadas o debido a que el suministro de medicamentos es irregular¹⁷ lo que generó que en 2017 hubiera 558000 nuevos casos con resistencia a la rifampicina (medicamento de primera línea y más efectivo) de los cuales el 82% tenían tuberculosis multiresistente y casi la mitad (47%) de estos casos sucedieron en India, China y la Federación Rusa.¹⁸

En vista del aumento de la tasa de morbilidad y mortalidad por tuberculosis, se vió la necesidad de crear un método de prevención. Para el año 1921 se realizó la primera aplicación de la bacteria BCG y hoy en día se sigue usando sobre todo para la prevención de formas graves de tuberculosis en la infancia. En 1920, según el doctor Pablo García Medina, en Colombia la tuberculosis se había extendido especialmente en las costas y regiones de clima templado.⁸ En 1993 la OMS declaró que la tuberculosis había adquirido carácter de emergencia mundial y hoy en día la tuberculosis es la novena causa de muerte en el mundo, superando las causadas por VIH.¹¹ En el 2017, 1,6 millones de personas murieron por tuberculosis entre ellas 0.3 millones de muertes en personas VIH positivas, la mayoría de estos casos son provenientes de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental con un 62% de los nuevos casos,seguidos por la región África con un 25%. Dos tercios de los nuevos casos se presentaron en La India, China, Indonesia, Filipinas, Pakistán,Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica¹⁸. la tasa de mortalidad por tuberculosis disminuyó entre 1990 y 2015 en un 47%.¹⁹

Con respecto a la tuberculosis zoonótica en 2016 hubo 147000 nuevos casos en humanos y 12500 muertes por esta causa aunque estas estimaciones son imprecisas debido a la falta de datos de vigilancia sistemática de las poblaciones humanas y animales de la mayoría de los países.²⁰

En cuanto al tratamiento cabe mencionar que la búsqueda de un medicamento efectivo ha sido un proceso largo a través del tiempo pues en el pasado se realizaron muchos intentos para tratar la tuberculosis entre ellos la colapsoterapia, el neumotórax terapéutico y la seroterapia;²¹ tiempo después en 1943 se inició el periodo de quimioterapia en tuberculosis, al purificar a partir de *Streptomyces griseus* la estreptomocina, posteriormente llegó el ácido p-aminosalicílico, isoniazida, pirazinamida, cicloserina, etambutol y rifampicina.²²

Es importante tener en cuenta que para el control de la tuberculosis se hace necesario un conocimiento profundo sobre la epidemiología de la enfermedad, que permita la intervención a las cadenas de transmisión recientes, además de un plan de medidas preventivas para brotes próximos, como también la existencia de una base de diagnósticos eficientes. Reynaud Y, Millet J, Rastogi N.²³

Los objetivos de Desarrollo sostenible (ODS), específicamente el ODS 3 contiene la meta consistente en poner fin a la epidemia mundial de la tuberculosis²⁰. Para ello actualmente

existe la estrategia de fin de la Tuberculosis de la OMS aprobada por la Asamblea Mundial de la Salud en 2014, donde se hace un llamado para la reducción del 90% de las muertes por tuberculosis y una reducción del 80% de la tasa de incidencia para el 2030, en ella se define por primera vez a las personas en riesgo de padecer tuberculosis zoonótica como una población desatendida que merece mayor atención.²⁰

Fue así, que en el 2014 se organizó un grupo de trabajo por la subsección de tuberculosis zoonótica de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y enfermedades Respiratorias pero no fue sino hasta en abril de 2016 en Ginebra en donde se definió una hoja de ruta para poner fin a la tuberculosis zoonótica en la cual se menciona la prioridad a la cuantificación y mitigación del riesgo de transmisión de la TB zoonótica de animales a personas, al fortalecimiento de la capacidad de laboratorio y la vigilancia, la mejora del acceso a un diagnóstico oportuno y a un tratamiento eficaz, y la promoción de la colaboración intersectorial.²⁰

Para el caso de la región de América existe un progreso en el control de la tuberculosis con una disminución de los casos en un 48% entre los años de 1990 a 2013,²⁴ pero sin duda alguna esta región continúa con el desafío, comprometiéndose a la implementación de un plan de acción para la prevención y el control de la tuberculosis, abordado desde un acceso eficiente a la atención y prevención de la tuberculosis de alta calidad, centrado en el paciente; también aborda los determinantes sociales y debilidades en los sistemas de salud, además de una gran apuesta a la investigación e innovación para mejorar métodos y enfoques. Becerra F, Espinal M, Reeder J.²⁴

En el caso de la tuberculosis causada por *Mycobacterium bovis* según Ghavidel M, Mansury D, Nourian K, Ghazvini K²⁵ es importante resaltar que no solo es una zoonosis descuidada sino también es la segunda causa principal de tuberculosis en humanos responsable de 5 a 7.2 casos nuevos de tuberculosis en países desarrollados, cifra que aumenta hasta 15% en países no desarrollados.

Con respecto a la vigilancia de la tuberculosis en América Latina, Thoen C , Kaplan B , Thoen T , Gilsdorf M y Shere J, en su artículo Zoonotic tuberculosis. A comprehensive one health approach,²⁶ manifiestan que es muy bajo y subestimado el reporte de casos de tuberculosis en humanos por *Mycobacterium bovis* siendo de menos del 1%, por la insuficiencia de instalaciones de laboratorio que permitan diagnosticar y diferenciar las especies de *Mycobacterium* implicadas en la patología.

De esta forma, en la revisión científica Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans realizada por Müller B et al ²⁷ se describe que se atribuye una relación entre la proporción de casos de tuberculosis por *Mycobacterium bovis* y el consumo de productos lácteos contaminados no pasteurizados, conclusión a la que llegaron por el alto índice de casos zoonóticos en comunidades hispanas radicadas en EEUU, principalmente originarias de México, uno de los países americanos en donde se produce quesos con leches no pasteurizadas y en donde existe un porcentaje promedio de casos de tuberculosis por *Mycobacterium bovis* de 7.6% (rango 0% -31.6%),²⁸ aunque en América el porcentaje de tuberculosis causada por *Mycobacterium bovis* es menor al porcentaje de casos por *M. tuberculosis*, se estima que la tuberculosis zoonótica puede ser una causa importante de muertes entre humanos en ciertos grupos de población y entornos,²⁷ con el propósito del control de esta zoonosis, en algunos países se pretende hacer una erradicación de la tuberculosis bovina en la industria cárnica y láctea, puesto que son importantes en el sector económico de estos países.³

Otro avance importante es la identificación de Zumárraga²⁹ de los espoligotipos predominantes en los países latinoamericanos que se relacionan con países europeos, los cuales tenían una alianza económica preferencial en la segunda mitad del siglo XIX, se trata de: Argentina y Chile con el Reino Unido y Venezuela, México con España y Brasil con Portugal. Estos datos sugieren la presencia de tuberculosis bovina en estos animales importados. Para controlar ésta situación, Brasil lanzó un programa nacional de control de TBB en 2001 y añadió nuevas reglamentaciones en 2004.³⁰

La técnica "Direct Variable Repeat Spacer Oligonucleotide Typing"(spoligotyping) se basa en la amplificación de una región del genoma denominada locus DR (direct repeat). Esta región está compuesta por secuencias repetidas (DR) separadas por secuencias denominadas espaciadores a los que va dirigida la reacción en cadena de la polimerasa y que son detectados mediante hibridación de los productos generados a una membrana con oligonucleótidos unidos covalentemente. Al final del protocolo se obtiene un patrón (perfil de espoligotipo), caracterizado por la presencia o ausencia de 43 espaciadores únicos. Esta técnica es específica para especies bacterianas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*, *M. bovis*, *M.caprae*, *M.africanum*, *M.pinnipedii* y *M.microti*).³¹ Actualmente los espoligotipos de mayor circulación a nivel mundial son SB0120, encontrado en varios continentes, mientras SB0121 existe en Europa, África y América y SB0140 se encuentra en Europa, Asia y América.²⁹

Según Jojoa,³² en países industrializados la incidencia de tuberculosis en bovinos y humanos ha ido en descenso, esto se debe a procesos de pasteurización de la leche y un adecuado manejo de programa de eliminación, lo que no ocurre en países en desarrollo donde hay insuficiencia de procesos de pasteurización generalizado, y falta de documentación sobre el estado sanitario de las cadenas de producción bovina.

Así mismo, Jojoa con muestras de bovinos positivos para tuberculina con la técnica molecular spoligotypes, determinó que en Colombia existe una gran cantidad de bovinos infectados, estudio que se llevó a cabo con 492 muestras recogidas en los departamentos de Antioquía, Boyacá, Cesar, Córdoba, Cundinamarca, Magdalena, Nariño y Risaralda mostrando una positividad de 47.56% (n=234) muestras, de las cuales el 34.13% (n=86) fueron identificadas como *M.bovis* y 65.87% (n=148) presentaron un patrón de identificación correspondiente a *M. tuberculosis*.

Igualmente, en el estudio realizado por Jojoa et al se confirmó la circulación en los departamentos de Antioquia, Boyacá, Cundinamarca y Magdalena de 7 genotipos de *Mycobacterium bovis* causante de tuberculosis bovina en animales provenientes de fincas ganaderas³² por lo que se hace necesario intensificar las medidas de vigilancia y control en Colombia por parte del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), ya que este agente es de carácter zoonótico y por lo tanto constituye una amenaza para la salud pública, sin embargo Leal et al⁴ en su artículo: Tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en trabajadores de fincas en saneamiento para tuberculosis bovina, de Antioquia, Boyacá y Cundinamarca, manifiestan que no encontraron casos de ésta enfermedad por éste agente zoonótico.

En Colombia, según la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE)³³ se estima que la población bovina en el país en 2017 fue de 26.403.259 cabezas que de acuerdo al ICA estuvieron distribuidas en 514.794 predios. Los departamentos con mayor hato bovino son: Antioquia (11,75 %), Córdoba (8,74 %), Casanare (7,93 %), Meta (7,38 %), Caquetá (6,33 %),

Santander (6,14 %) Cesar (5,56 %), Magdalena (5,13 %) y Cundinamarca (4,88 %). Estos 8 departamentos agrupan el 63,84 % de la población total nacional.³⁴

Por otro lado, estudios realizados por el Instituto Nacional de Salud (INS) refieren que en el 2011 se encontraron casos de tuberculosis bovina en cinco departamentos de Colombia y se confirmó un caso de tuberculosis zoonótica por *Mycobacterium bovis*, en el año 2012, sacando a la luz la importancia de conocer la prevalencia de la zoonosis, los factores de riesgo y realizar acciones que interrumpan la cadena de transmisión.³⁵

La transmisión de la tuberculosis bovina a humanos está dada principalmente por el consumo de productos lácteos no pasteurizados y productos cárnicos mal cocidos de animales infectados. En Colombia la Federación Colombiana de Ganaderos (FEDEGAN) ente que apoya el desarrollo eficiente, sostenible y competitivo del sector ganadero del país, reportó que para el año 2017, Colombia produjo 7094 millones de litros de leche obtenida principalmente de ganaderos que explotan un sistema de producción de razas adaptadas al trópico y cruces con razas lecheras, siendo responsables del 60% de la producción territorial, que se concentra en el trópico bajo. Por otro lado, está la lechería especializada que se dedica a la explotación de razas lecheras siendo éste responsable del 40% de la producción total y se concentran en el altiplano Cundiboyacense, Nariño y Suroriente Antioqueño.³⁵

De la anterior producción apenas el 46% de la leche, es decir 3381 litros se dirige a plantas de acopio para ser procesada, cerca del 10% se destina al autoconsumo en finca y el resto: 44% hace parte de la informalidad y se distribuye cruda en todo el país, haciendo parte también de productos de elaboración artesanal.³⁵

En cuanto a la producción cárnica en el 2017, se produjeron 905 582 toneladas de carne bovina y hasta diciembre del mismo año se encontraban autorizados 524 establecimientos³⁶ que cumplieran con el decreto 1500 de 2007, el cual da las pautas normativas acerca de la inspección, vigilancia y control de la carne, productos cárnicos comestibles y derivados cárnicos,³⁷ sin embargo existen plantas de sacrificio clandestinas e ilegales que para el año 2016 habían sacrificado cerca de 4.2 millones de bovinos, siendo esto un poco más del 13% del sacrificio total de ganado en el país.³⁸

Por otra parte, para la semana epidemiológica 52 del 2017 se notificaron en Colombia al Sivigila 14480 casos de tuberculosis en humanos, de los cuales 83,3% pertenecen a la forma pulmonar y 16,7% a formas extrapulmonares, de éstos el 19% con localización meníngea, así mismo el grupo de edad mayor a 65 años aportan el mayor número de casos con un 20% seguido del grupo 25 a 29 años con el 10,9%, de los cuales el 64,2% de los casos corresponden al sexo masculino. En cuanto a la incidencia, Risaralda y Amazonas aportan las mayores tasas con un 49,6% y 64,1% respectivamente y los departamentos de Antioquía, Valle del Cauca y Bogotá aportan el mayor número de casos.³⁹

Hay que mencionar además, que la influencia más amplia en la epidemia de la tuberculosis son los niveles de pobreza, el tabaquismo, la desnutrición y la infección por VIH,¹⁸ siendo esta última uno de los principales factores de riesgo para desarrollar tuberculosis, en Colombia, se implementaron directrices nacionales mediante la circular 058 de 2009 del Ministerio de Salud y Protección Social para adoptar en los planes estratégicos de TB en el ámbito territorial, lineamientos generales estrictos, como el uso de métodos diagnósticos más sensibles como el cultivo, apoyado con pruebas de sensibilidad a antibióticos antituberculosos para todos los pacientes con diagnóstico concomitante de infección por VIH,⁴⁰ las anteriores directrices

permitieron además atender a la necesidad del país entre los años 2005-2009, en donde se presentaba un subregistro de la situación de coinfección TB/VIH en Colombia.

Cabe señalar que en Colombia, el diagnóstico de la tuberculosis se basa en la positividad de la baciloscopia y el crecimiento del bacilo en medios de cultivo, sin embargo, estas metodologías no son capaces de diferenciar la especie del cMtb (*Complejo Mycobacterium tuberculosis*) causante de la enfermedad; por lo que el uso de metodologías moleculares con mayor capacidad de resolución, son útiles para discriminar entre las especies.⁴

4. Marco teórico

4.1. Características de *Mycobacterium bovis*.

Mycobacterium bovis pertenece a la familia Mycobacteriaceae. Junto con *M. tuberculosis*, *M. africanum* y *M. microti* estas constituyen el complejo de bacterias causantes de la tuberculosis (TB)⁴¹ Son bacilos aerobios estrictos, inmóviles, Gram positivos, tienen un tamaño entre 0.2 - 0.7 y 1-10 micras, son ligeramente curvados y de crecimiento lento, no esporulados ni formadores de cápsulas, pero muy resistentes a factores adversos del medio ambiente (deseccación, determinados desinfectantes, etc.),⁴² debido al alto contenido en lípidos de su pared, la cual está compuesta por tres estructuras: el peptidoglicano, el arabinogalactano y los ácidos micólicos, complejos responsables de la resistencia al alcohol, su baja permeabilidad, que contribuye a la resistencia presentada a agentes antimicrobianos, patogenicidad, virulencia, interacciones moleculares entre la micobacteria y la célula huésped y la baja velocidad de crecimiento.⁴³

Son bacilos ácido resistentes (BAAR), nombre que le ha sido dado debido a que las micobacterias resisten a la decoloración con una mezcla del 3% de ácido clorhídrico y 95% de etanol y es por esta propiedad que las micobacterias se tiñen por la técnica de Ziehl-Neelsen/Kinyoung, o con los fluorocromos (Auramina y Rodamina).⁴⁴

El genoma en promedio comprende 400 genes, el DNA mide aproximadamente 300 a 1400 micras de largo y se presenta en la célula superenrollado.⁴⁴

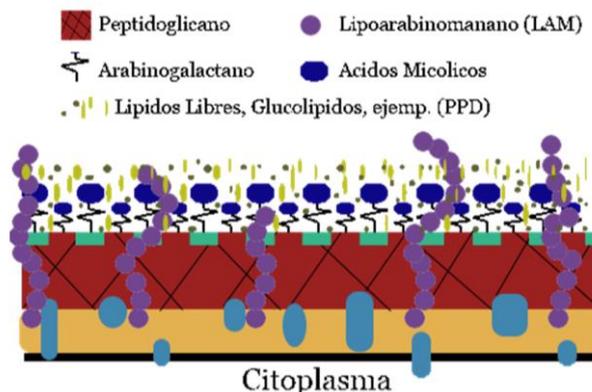


Figura 1. Pared celular Micobacteriana⁴⁴

Figura tomada de: Mendoza Wong E. Biología de las Micobacterias [internet]. [consultado 2018 Mayo 8]. Disponible en: http://www.fcq.uach.mx/phocadownload/DOCENCIA/MATERIAL-DE-ESTUDIO/micobacterias/biologia/biologia_de_las_micobacterias.html

Existen algunos desinfectantes efectivos en el mercado que incluyen 5% de fenol, soluciones de yodo con un alto concentración de yodo disponible, glutaraldehído y formaldehído, para aquellos ambientes con bajas concentraciones de material orgánico, el hipoclorito de sodio al 1% con un largo tiempo de contacto es efectivo. *Mycobacterium bovis* también es susceptible a calor húmedo de 121 ° C (250 ° F) durante un mínimo de 15 minutos y la luz solar y ultravioleta.³

En la tabla 1 se encuentran definidas las diferencias en cuatro pruebas de bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*

Tabla 1 Subdivisión del complejo *Mycobacterium tuberculosis* para cuatro pruebas.⁴⁵

Especies y variantes	Actividad nitrata	Preferencia de oxígeno*	Susceptibilidad a la pirazinamida	Susceptibilidad TCH**
<i>M. tuberculosis</i> Clásica	Positiva	Aeróbico	Sensible	Resistente
Variante asiática	Positiva	Aeróbico	Sensible	Sensible
<i>M. africanum</i> Tipo I	Negativa	Microaerófilo	Sensible	Sensible
Tipo II	Positiva	Microaerófilo	Sensible	Sensible
<i>M. bovis</i> Clásica	Negativa	Microaerófilo	Resistente	Sensible
BCG	Negativa	Aeróbico	Resistente	Sensible

* Determinado por superficie o crecimiento profundo en medio de agar semisólido. ** TCH "hidrazida del ácido tifen-2-carboxílico.

Tabla tomada de: Grange JM. *Mycobacterium bovis* infection in human beings. Harcourt Publishers Ltd. [internet] 2001; 81(12): 71-77[consultado 2018 Abril 18]. Disponible en: doi: 10.1054/tube.2000.0263

4.2 Clasificación.

4.2.1 Clasificación científica de las Micobacterias.

Tabla 2 Clasificación científica de las Micobacterias.⁴⁶

CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA	
Dominio: Bacteria Filo: Actinobacteria Orden: Actinomycetales Suborden: Corynebacterineae Familia: Mycobacteriaceae Género: Mycobacterium	
Especies	
<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium microti</i>
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Mycobacterium avium complex</i>
<i>Mycobacterium bovis</i>	<i>Mycobacterium Kansansii</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Mycobacterium lepromatosis</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Mycobacterium malmoense</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	<i>Mycobacterium monacense</i>
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>	
<i>Mycobacterium xenopi</i>	<i>Mycobacterium avium complex</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium africanum</i>	<i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i>
<i>Mycobacterium bovis BCG</i>	<i>Mycobacterium avium silvaticum</i>
	<i>Mycobacterium avium homnissuis</i>

Tabla tomada de: Crespo MP, Corral R, Alzate A, Micobacterias no tuberculosas en personas VIH positivas y en personas sin factores de riesgo a la infección, Colombia Med; [internet] 1997; (28) 136-144 [consultado 2018 mayo 19]. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/65>

4.2.2 Clasificación de las Micobacterias según Runyon por producción de pigmentos.

Las Micobacterias presentan diferentes tipos de clasificaciones a lo largo del tiempo, la principal y más usada en microbiología es la realizada por Runyon en el año 1954 basándose en la producción o no producción de pigmentos carotenoides y en relación con la dependencia o independencia a la exposición a la luz.

Esta clasificación permitió un avance importante en la microbiología pues estableció las Micobacterias en cuatro grupos, actualmente ha perdido relevancia pues a la hora de la identificación de Micobacterias pues con el paso del tiempo se ha ido generando en estas bacterias una incesante aparición de nuevas especies que adoptan características fenotípicas distintas lo que ha llevado a los microbiólogos a tener la necesidad de identificar individualmente a las Micobacterias a nivel de especie, para lo cual la clasificación de Runyon pierde importancia.⁴⁷

Tabla 3 Clasificación de las Micobacterias según Runyon ⁴⁸

Clasificación de Micobacterias según Runyon		
Grupo I	Fotocromógenos: producen pigmento amarillo en presencia de luz.	M. kansasii M. marinum
Grupo II	Escotocromógenos: producen pigmento amarillo a naranja en la oscuridad.	M. scrofulaceum M. gordonae
Grupo III	No fotocromógenos: no producen pigmento.	M. avium
Grupo IV	Rápidos crecedores: crecen en menos de una semana	M. fortuitum

Tabla tomada de: Crespo MP, Corral R, Alzate A, Micobacterias no tuberculosas en personas VIH positivas y en personas sin factores de riesgo a la infección, Colombia Med ; [internet] 1997; (28) 136-144 [consultado 2018 mayo 19]. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/65>

4.2.3 Clasificación por tiempo de crecimiento.

Se establecen dos grupos de Micobacterias según su tiempo de crecimiento, clasificándose en Micobacterias de crecimiento rápido, aquellas que requieren de 7 días para su crecimiento y Micobacterias de crecimiento lento aquellas que requieren más de 7 días para su crecimiento, lo anterior establecido denotando la capacidad del crecimiento de colonias bacterianas visibles en un subcultivo sólido con un inóculo diluido.⁴⁷

Tabla 4 Clasificación de las Micobacterias según Runyon modificada por tiempos de crecimiento ⁴⁷

Micobacterias de crecimiento lento			MNT de crecimiento rápido
Grupo I Fotocromógenas	Grupo II Escotocromógenas	Grupo III No cromógenas	Grupo IV No cromógenas
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. flavescens</i>	<i>M. africanum</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. bovis</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. szulgai</i>	<i>M. gastri</i>	<i>M. mucogenicum</i>
	<i>M. xenopi</i>	<i>M. genavense</i>	<i>M. peregrinum</i>
		<i>M. haemophilum</i>	<i>M. porcinum</i>
		<i>M. intracellulare</i>	
		<i>M. malmoense</i>	
		<i>M. nonchromogenicum</i>	
		<i>M. shimoidei</i>	
		<i>M. terrae</i>	
		<i>M. triviale</i>	
		<i>M. tuberculosis</i>	
		<i>M. ulcerans</i>	

*MNT: Micobacterias No Tuberculosas.

Tabla tomada de: Alcaide F, Moreno JF, González J, Palacios J. Procedimientos de microbiología clínica. SEIMC, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [internet] 2005 [consultado 2018 marzo 10]. Disponible en:

<https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia9a.pdf>

4.2.4 Clasificación de las Micobacterias según Woods y Washington.

Ésta clasificación es realizada con base a la orientación clínica de las Micobacterias, teniendo en cuenta propuesta publicada por Wolinski, allí se clasifican las bacterias según su potencial para producir enfermedad en los humanos y su velocidad de crecimiento. ⁴⁵

Tabla 5 Clasificación de las Micobacterias según Woods y Washington ⁴⁹

CLASIFICACIÓN DE WOODS Y WASHINGTON		
Especies potencialmente patógenas en humanos.	Micobacterias saprófitas que raramente producen enfermedad en humanos.	Especies con una velocidad de crecimiento intermedia.
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Mycobacterium flavescens</i>
<i>Mycobacterium Kansansii</i>	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	Especies con una velocidad de crecimiento intermedia.
Complejo <i>Mycobacterium fortuitum-chelonae</i>	Complejo <i>Mycobacterium terrae-triviale</i>	<i>Mycobacterium flavescens</i>
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	<i>Mycobacterium shimoidei</i>	Especies de crecimiento rápido.
<i>Mycobacterium xenopi</i>	<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium szulgai</i>	<i>Mycobacterium nonchromogenicum</i>	<i>Mycobacterium smeagmatis</i>
<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium simiae</i>		Complejo <i>Mycobacterium parafortuitum</i>
<i>Mycobacterium genavense</i>		<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>		
<i>Mycobacterium ulcerans</i>		
<i>Mycobacterium haemophilum</i>		
<i>Mycobacterium celatum</i>		

Tabla tomada de: Corrales C, Serrano F, Torres EH, Bucio M, Soto S, Sánchez S, et al. Cronología en la clasificación de las Micobacterias. Unidad Académica Escuela de Biología [internet]. 2013 [consultado 9 Mar 2018]; Disponible en: http://sistemanodalsinaloa.gob.mx/archivoscomprobatorios/_15_memoriaextenso/1925.pdf

4.2.5 Clasificación de especies de Micobacterias según su hospedero.

Las micobacterias se consideran cosmopolita está difundido, y la infección por esta afecta a un número amplio de animales incluyendo al hombre. Se transmite ampliamente y las especies

más frecuentes son: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium avium*, causantes de la tuberculo-sis en el hombre, los bovinos y las aves, respectivamente.

Al ser esta una enfermedad infectocontagiosa de forma de transmisión diversa, el animal que contrae la infección se convierte en un foco de diseminación para las demás animales.⁵⁰

Tabla 6 Clasificación de especies de *Mycobacterium* según su hospedero.⁵¹

Especies de <i>Mycobacterium</i>	Hospedadores principales	Otros hospedadores	Enfermedades específicas
<i>Mycobacterium avium</i>	Aves	Porcinos	Tuberculosis
<i>Mycobacterium bovis</i>	Bovinos	Hombre	Tuberculosis
<i>Mycobacterium leprae</i>	Hombre	Armadillo	Lepra
<i>Mycobacterium paratuberculosis</i>	Bovinos		Paratuberculosis
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Hombre		Tuberculosis

Tabla tomada de: Scalan CH.M. Libro Introducción a la bacteriología veterinaria. Ciencias veterinarias, Higiene e inspección Sección III: Bacterias extracelulares y facultativamente intracelulares. Editorial acribia S.A.1991 [consultado 9 Mar 2018].

4.3. Fisiopatología

La tuberculosis en humanos puede desarrollarse a través de la infección por contacto no solo de *Mycobacterium tuberculosis*, sino con alguno de los demás agentes etiológicos pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMT). Según lo planteado por Miranda y Cerda,⁵² dentro de este complejo se encuentra *Mycobacterium bovis*, patógeno de origen animal, que representa un riesgo zoonótico y antropozoonótico a nivel mundial, se transmite principalmente por vía aérea, por medio de microgotas expulsadas en estornudos o tos, también por el consumo de leches no pasteurizadas, consumo de productos cárnicos mal cocidos de animales infectados y el contacto de vísceras contaminadas con lesiones abiertas del manipulador. Es necesario aclarar que aunque cualquier miembro del CMT es patogénico para el hombre, se pueden producir diferencias en cuanto a la capacidad de contagio y patogenicidad del agente, esto debido a las pequeñas diferencias en el genoma de cada uno de estos miembros. Para el caso de *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium tuberculosis*, entre estos patógenos existe una coincidencia en su secuencia genómica de más de 99,95%, siendo más frecuente la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, según las cifras epidemiológicas.⁵³

La tuberculosis en humanos provocada por *Mycobacterium bovis*, según lo descrito por Grange⁴⁵ es clínica, radiológica y patológicamente indistinguible a la causada por *Mycobacterium tuberculosis*, y tampoco es posible diferenciar ambas especies mediante pruebas tuberculínicas, pero la enfermedad debida a *Mycobacterium bovis* puede ser tan grave y extensa como la debida a *M. tuberculosis*, aunque también puede ser menos virulenta como la debida a algunas de las micobacterias ambientales.

Según Rey, Hermoso y Cardenal⁵⁴ el desarrollo de la tuberculosis depende del estado inmunológico del hospedero. Inicialmente, la penetración del patógeno se realiza de forma prioritaria por vía aérea, vehiculizada por micropartículas o aerosoles; posteriormente, consiguen llegar al alveolo pulmonar en donde las micobacterias son fagocitadas por los

macrófagos que se encuentran en la superficie de las mucosas respiratorias, siendo incapaces de lisarlas en la mayoría de las ocasiones. En el escrito de López y Lazo,⁵⁵ se argumenta que esto se da, debido a la presencia de componentes de la pared celular de *Mycobacterium*, como lo son el factor cordonal que inhibe la migración de leucocitos, el factor LAM (lipoarabinomanano) heteropolisacárido que cumple varias funciones, entre ellas, producir interferón- γ , capaz de inactivar macrófagos, inducir en los macrófagos la producción de TNF- α que causa fiebre, pérdida de peso y lesión tisular, y la IL-10, que suprime la proliferación de las células T inducida por las Micobacterias. Por otro lado, está el factor del complemento activado de la superficie de las micobacterias que permite la opsonización de *Mycobacterium*, accediendo a la captación del complemento existente en los macrófagos por medio del receptor CR3 (integrina Mac-1) y convirtiendo al macrófago en su lecho de protección intracelular, lo que aumenta su resistencia. Finalmente, existe un cuarto factor llamado proteína de golpe de calor, la cual es altamente inmunogénica y, por lo tanto, posteriormente juega un papel autoinmunitario.

Esta batalla entre hospedero-microorganismo, según el artículo Mecanismos de evasión y persistencia de *Mycobacterium tuberculosis*,⁵⁶ deja como consecuencia la formación de granulomas conformados por una área de necrosis tisular que a su vez se encuentra rodeada por macrófagos y linfocitos. Este granuloma presenta un ambiente hipóxico, lo que genera una baja tasa de replicación de Micobacterias. A este fenómeno se le denomina latencia, estado que generalmente es asintomático y en el cual se encuentra la mayoría de la población infectada.

En el artículo *Molecular genetics of Mycobacterium tuberculosis pathogenesis*, Clark y Haydel⁵⁷ enuncian que el ciclo de latencia se repite en la mayoría de los hospederos inmunocompetentes, dando como resultado una enfermedad consuntiva y progresiva con presencia de una mínima cantidad de bacterias inactivadas, por lo que no poseen un potencial infeccioso; es decir, son incapaces de propagar la tuberculosis a otros hospederos.

Por otro lado, según el *Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know*,⁵⁸ existen algunas personas que contraen el bacilo tuberculoso o que poseen la enfermedad en estado latente y, por algún motivo, no poseen la suficiente capacidad inmunitaria para contrarrestar la multiplicidad y progresión de la enfermedad, lo que resulta en una tuberculosis infecciosa. En este punto, según el estudio de Smith,^{59,60} los granulomas producidos durante el estadio latente puede reactivarse en un proceso desconocido, convirtiéndose en un medio en el que las bacterias reviven, adquiriendo nuevamente la capacidad de replicación de manera incontrolada. De esta manera, se manifiestan como microorganismos viables capaces de escapar del granuloma y diseminarse dentro de los pulmones (tuberculosis pulmonar) e incluso a otros tejidos a través de la vía linfática y la vía sanguínea (tuberculosis miliar o extrapulmonar). Cuando esto sucede, el hospedero se vuelve infeccioso y requiere de antibióticos como terapia para sobrevivir.

4.4. Manifestaciones clínicas en bovinos.

Según, Han, Orta, Kwon e Inman,⁶⁰ la tuberculosis por *Mycobacterium bovis* se presenta en un gran número de animales tanto domésticos como silvestres que pueden contagiarse a través de la vía alimentaria o inhalatoria., Babaahmady⁶¹ describe que dentro de los animales domésticos, se presenta principalmente en los bovinos adultos; y la forma más frecuente es la enfermedad del aparato respiratorio (los pulmones) manifestándose inicialmente por la presencia de tos breve, seca y fuerte, posteriormente, la falta de apetito y estado de cansancio

progresivo, palidez de las mucosa, caquexia, presencia de secreción mucopurulenta en ocasiones deglutida y finalmente en un estado avanzado de la enfermedad, el animal se postra con los codos a portados del pecho, la cabeza baja y la lengua fuera; la respiración es resollante y quejumbrosa, la tos es dolorosa y por la nariz fluye una secreción purulenta y después de una prolongada agonía, mueren.

El CFSPH (The center for food security and public health)⁶² describe que los síntomas se pueden dividir en tres fases:

- Fase aguda: Se caracteriza por la formación de un complejo primario (invasión y formación de lesiones en el primer órgano de entrada) y diseminación progresiva al organismo, involucrando la inflamación de ganglios linfáticos; además, en casos de inmunosupresión, la infección puede progresar a tuberculosis miliar (muchos tubérculos o granulomas pequeños) en varios órganos.
- Fase tardía: Presenta síntomas como la emaciación progresiva, fiebre, debilidad y falta de apetito. Se puede diseminar a pulmón provocando tos húmeda, disnea y taquipnea. También, en esta fase se puede presentar una diseminación multiorgánica de tuberculosis miliar.
- Fase terminal: comúnmente se presenta caquexia acompañada de signos pulmonares agudos y puede desencadenar en muerte.

En cuanto a los hallazgos post mortem en el artículo Concordancia de la PCR y métodos rutinarios para el diagnóstico,⁶³ se dice que las lesiones características que se presentan principalmente son en nódulos linfáticos, asociados al tracto respiratorio y lesiones compatibles con presencia de bacilos ácido-alcohol resistente a la tinción de Ziehl-Neelsen.

4.5. Métodos diagnósticos para la detección de tuberculosis bovina.

Existen varios métodos utilizados que incluyen la detección directa del agente etiológico en material biológico así como la detección indirecta mediante la identificación de la respuesta inmune del hospedero al agente etiológico; entre estas se cuentan la prueba de la tuberculina, cultivo, examen post-mortem, ELISA, interferón gama y pruebas moleculares.³⁰

4.5.1 Prueba cutánea de la tuberculina.

En Colombia la prueba de la tuberculina se realiza a bovinos o bufalinos mayores de seis semanas de edad y se considera un predio libre de tuberculosis bovina cuando el 100% de los animales mayores de 6 semanas tienen dos pruebas negativas de tuberculina ano-caudal con un intervalo de 4 meses, no obstante, esta prueba sólo se realiza en los predios en donde sus dueños estén interesados en adquirir la certificación como libres de tuberculosis bovina.⁶⁴

El diagnóstico inmunológico constituye una prueba de hipersensibilidad de tipo retardado in vivo, puede revelar infecciones de 3 a 8 semanas después del contacto con *Mycobacterium bovis*. Mide la inflamación dérmica debido a una respuesta inmune mediada por células tres días después de la inyección intradérmica de purificado derivado de proteína (PPD) en la piel del pliegue caudal o cuello, las respuestas reactivas cruzadas pueden ocurrir ya que muchos antígenos son compartidos entre micobacterias tuberculosas y no tuberculosas,⁶⁵ por lo tanto la especificidad de la prueba depende de la pureza, potencia, dosificación de la PPD, la rigurosidad de la interpretación de la respuesta en el animal como la sensibilización del animal con micobacterias ambientales.

4.5.2 Aislamiento bacteriano.

La identificación de cualquier miembro del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* por métodos bacteriológicos de rutina no deberían ser un problema, pues las técnicas de tinción y medios de cultivo son muy comunes a excepción de algunos medios que contienen piruvato que son esenciales para *Mycobacterium bovis* ya que es incapaz de metabolizar el glicerol debido a una alteración natural en genes implicados⁶⁶

La principal limitación para el cultivo de *Mycobacterium bovis* en animales es la obtención de muestras que se realiza generalmente de autopsias, para superar esta limitación se sugiere el uso de hisopos nasales para reducir la contaminación de las muestras y aumentar la sensibilidad del método.

4.5.3 Diagnóstico clínico.

La tuberculosis bovina puede manifestarse como una enfermedad crónica y debilitante en el ganado. En etapas avanzadas suele aparecer con síntomas como emaciación progresiva, debilidad, inapetencia y fiebre fluctuante de bajo grado, ganglios linfáticos agrandados que pueden romperse y drenar, obstruir vasos sanguíneos, vías respiratorias y/o tracto digestivo observándose diarrea intermitente y estreñimiento. Así mismo los animales con afección pulmonar pueden presentar tos húmeda que empeora en la mañana, durante el ejercicio o el clima frío y se puede evidenciar disnea y taquipnea.³⁰

4.5.4 Diagnóstico post mortem.

Según Schiller, Oesch, Vordermeier, Palmer, Harris, Orloski et al,⁶⁵ el hallazgo de un animal tuberculoso inicia con una investigación a través de la prueba cutánea de la tuberculina de la manada de origen y cualquier otro animal potencialmente expuesto, aunque solo 50 a 70% de esta investigación resulta en la identificación de la manada de origen y en la búsqueda de todos los animales expuestos.

Posteriormente el diagnóstico se realiza a través de la inspección sanitaria de los cadáveres en mataderos, caracterizada por la formación de granulomas en los sitios donde se encuentran las bacterias distinguibles por ser amarillentos, caseosos, calcáreos y encapsulados aunque patógenos como *Actynomices bovis*, *Trueperella pyogenas* y otros, tienen una inflamación granulomatosa y características morfológicas similares a *Mycobacterium bovis*³⁰ por lo que es importante que esta práctica sea respaldada por bacteriología avanzada de diagnóstico incluida la tipificación de cepas basada en ADN. En el ganado, los tubérculos se encuentran en ganglios linfáticos concretamente en la cabeza y tórax como también se pueden encontrar en pulmón, bazo, hígado y las superficies de las cavidades corporales y puesto que en terneros alimentados con leche de vacas con mastitis tuberculosa o por ingestión de agua o forraje contaminado también el tracto digestivo supone una ruta de infección por esto puede hallarse tubérculos en órganos digestivos.

Se puede hacer también un diagnóstico presuntivo mediante histopatología o demostración microscópica de bacilos ácido alcohol resistentes en lesiones características, como necrosis caseosa, mineralización, células epitelioides, células gigantes multinucleadas y macrófagos⁶³, éstas muestras pueden evaluarse mediante la coloración de Ziehl-Neelsen seguida de microscopía óptica o tinción de auramina O y microscopía de fluorescencia.

4.5.5 Ensayos de interferón gamma.

Es una prueba de laboratorio que detecta respuestas inmunes celulares específicas mediadas por linfocitos circulantes, consiste en incubar sangre total heparinizada con antígenos durante

18-24 horas, esta estimulación antigénica induce la producción y liberación de IFN γ por linfocitos T predominantemente la cual se cuantifica en un sandwich de ELISA con PPD.⁶⁵ La aplicación de éste ensayo como complemento de la prueba de la tuberculina facilita la eliminación temprana de animales infectados que han dado negativo para la prueba de la tuberculina identificando animales de alto riesgo que sean potencialmente infecciosos para otros bovinos. Los antígenos específicos del complejo ESAT6 y CFP10 también se han usado para mejorar la especificidad del IFN γ , el uso de éstos antígenos ofrece la capacidad de diferenciar entre animales vacunados con BCG de los no vacunados.³⁰

4.5.6 ELISA.

Aunque la ventaja de la ELISA es su simplicidad, la sensibilidad está limitada por el desarrollo de la respuesta inmune en el ganado; los antígenos que se utilizan son: PPD, Ag85 y MPB70 y su proteína altamente homóloga MPB83.³⁰

Actualmente existe una prueba de flujo lateral que se basa en la detección de más de un antígeno que ha mostrado muy buenos resultados para el diagnóstico de la tuberculosis en algunas especies animales.³⁰

4.5.7 Métodos moleculares.

Estas pruebas son de alta especificidad y sensibilidad, por lo que para evitar falsos positivos sólo se analizan esputos BAAR(Bacilos ácido alcohol resistentes) positivos. Se basan en la amplificación de material genético bacilar por PCR, la hibridación con sondas que detectan genes específicos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y de resistencia y su posterior revelado.⁶⁷ Con respecto al uso de la PCR para detectar tuberculosis bovina se ha usado ampliamente para detectar micobacterias en leche, tejidos frescos y tejidos fijados en formol o incrustados en parafina, para lo cual se han utilizado marcadores como IS6110 e IS1081,secuencias de inserción que se encuentran repetidas varias veces en el genoma, ambos específicos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, pero su presencia y número de copias varía entre cepas de *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*⁶⁸Es así como IS6110 se encuentra en la mayoría de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* y en mayor número de copias, mientras que IS1081 se encuentra generalmente con mayor frecuencia y en mayor número en cepas de *Mycobacterium bovis*,⁶⁹ también se utilizan genes que codifican proteínas tales como MPB70(proteína secretada por *Mycobacterium bovis*) de 24 kDa, antígeno B de 38 kDa que es una glicoproteína de unión a fosfato de liberación lenta al ambiente extracelular y es uno de los antígenos inmunodominantes,⁷⁰ y HSP de 65 kDa o la secuencia de ADN RD7 presente en *M. tuberculosis* y ausente en *Mycobacterium bovis*.³⁰ Existen algunas limitaciones para la aplicación de ésta técnica, entre las que están la extracción de ADN genómico de calidad amplificable, la disponibilidad de oligonucleótidos con alta especificidad y la contaminación cruzada por lo que se recomienda que el cultivo se use en paralelo para confirmar *Mycobacterium bovis* viable.³⁰

4.6. Zoonosis.

Según Cobos Valdés, et al, la zoonosis es cualquier enfermedad que puede transmitirse de animales a seres humanos. La palabra deriva del griego zoon (animal) y nosos (enfermedad). Se trata de enfermedades que afectan generalmente a los animales vertebrados, incluyendo al hombre.⁷¹

Mycobacterium bovis se considera de carácter zoonótico ya que puede ser transmitido al hombre a través de productos lácteos crudos, leche no pasteurizada e inclusive la inhalación de

aerosoles producidos por animales enfermos o en plantas de beneficio, por lo que se encuentran en riesgo principalmente personas como ganaderos, médicos veterinarios, trabajadores rurales, ganaderos, comercializadores de cárnicos y personal de laboratorios clínicos.⁷²

4.7.1 Transmisión de tuberculosis bovina a humanos.

Existen factores de riesgo que aumentan la posibilidad de adquisición de la enfermedad algunos propios del agente etiológico como la virulencia, la viabilidad y transmisibilidad del bacilo y otros dependientes del hospedero entre los que se encuentran susceptibilidad genética, el estado inmune, tiempo de exposición al agente.⁷³

Ahora bien, hay varias vías de transmisión de *Mycobacterium bovis* a humanos. El CFSPH (*The Center for Food Security and Public Health*)⁶² explica que la ingestión de productos lácteos no pasteurizados, los aerosoles y heridas son la principal forma de contagio de *Mycobacterium bovis* en humanos; por lo tanto las personas con mayor riesgo de contagio de tuberculosis bovina son: los granjeros, médicos veterinarios, personas que trabajan en mataderos o tienen contacto común con animales infectados⁹², es bueno tener en consideración que la principal fuente de contagio se centra en los bovinos, que generalmente eliminan la bacteria en la leche, secreciones respiratorias, heces o en algunas ocasiones en orina, secreciones vaginales y semen. En una proporción más pequeña se da el contagio por medio de carne cruda o mal cocida en la que se encuentre *Mycobacterium bovis*, siendo este, capaz de sobrevivir a temperaturas frías entre 12 y 24 °C. Por lo tanto *Mycobacterium bovis* penetra principalmente por vía orodigestiva por medio del tejido linfático de la faringe o de la mucosa intestinal.⁷⁴

Aun así, como lo demuestra Olea Popelka, Muwonge, Perera, Dean , Mumford , Vindel et. al,⁷⁵ parte del ganado que está infectado con tuberculosis bovina, adquirieron a *Mycobacterium bovis* de animales silvestres, siendo esto, un potencial riesgo de infección para las comunidades que consumen estos bovinos. Eso sin contar que en los resultados del estudio, se observó una gran variedad de otro tipo de Micobacterias, que pueden afectar a humanos que se involucran de manera íntima, con los animales salvajes afectados; además, como lo demuestra Firdessa, Berg, Hailu, Schelling, Gumi, Erenso et. al,⁷⁶ en lugares como Etiopía África, se puede encontrar relación filogenética entre *Mycobacterium bovis* de varios lugares de África, producto de la movilización de animales infectados, sin la debida regulación, poniendo en peligro la población humana y bovina, propensa a sufrir tuberculosis. Para los dos casos anteriores, los autores refieren que los bovinos se contagian por contacto indirecto con los animales silvestres infectados, por medio de pasturas y bebederos infectados con fluidos o heces compartidos de manera accidental.

4.7. 2 Manifestaciones clínicas de la tuberculosis en humanos.

En humanos se pueden presentar síntomas como astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso, febrícula vespertina, sudoración nocturna asociado a sintomatología respiratoria como sibilancia s⁷⁷, dolor torácico, hepatoesplenomegalia, tos, expectoración que no responde a tratamientos, hemoptisis, adenopatías,⁷⁸ sin embargo, el signo clínico más frecuente de la tuberculosis pulmonar es la tos persistente por más de 15 días en ocasiones con escasa presencia de sangre.^{73,79}

El tiempo de incubación comprende de 2 a 10 semanas, sin embargo, en algunas personas puede permanecer la tuberculosis en forma latente y por lo tanto no presentar síntomas⁷³

De acuerdo con el CFSPH,⁶² se explica que la tuberculosis causada por *Mycobacterium bovis* , generalmente es de carácter crónico y debilitante; aunque, en algunos casos es aguda y rápida,

todo esto depende del estado inmunológico del hospedero afectado. Herrera Sánchez, Castilla Rodríguez, Castrejón Vázquez, Vargas Camaño, Medina Torres, Galicia et. al,⁸⁰ mencionan que esta enfermedad se asocia a cuadros clínicos complicados en personas con enfermedades con inmunodeficiencias como el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Humana) y IDCV (inmunodeficiencia común variable). En el caso clínico del artículo, se habla de un paciente con IDCV que presenta una baja respuesta humoral independiente de la cantidad de linfocitos B. La invasión multisistémica de *Mycobacterium bovis* en este paciente, implica una baja respuesta inmunológica de tipo humoral y celular; por consiguiente, personas con inmunodeficiencias primarias asociadas a deficiencia de anticuerpos también pueden presentar afectaciones de tipo celular, facilitando la invasión de bacterias como *Mycobacterium bovis*.

Dicho lo anterior, Han et. al,⁶⁰ nos expresan que la mayoría de los animales y humanos afectados por *Mycobacterium bovis* presentan inflamación de los ganglios linfáticos de cabeza y cuello. En cada una de las fases de la enfermedad se puede presentar una inflamación de los ganglios linfáticos, que puede progresar en un agrandamiento, apertura y salida de material purulento en esta zona; por lo cual, al inflamarse los ganglios linfáticos cerca de vías respiratorias y gástricas, existe la posibilidad de una obstrucción en la respiración o alimentación, empeorando la sintomatología del paciente.

4.7.3 Métodos diagnósticos para la detección de la tuberculosis.

El diagnóstico se realiza basado en sintomatología y por medio de aislamiento microbiano en donde se realiza la detección de la bacteria en muestras de esputo o biopsias, es una prueba de referencia y de alto valor sensible, pero a pesar de esto cuenta con una desventaja, su tiempo estimado de positividad es de 2-3 semanas, lo que genera un retraso en la aplicación de tratamiento, aumentando así, no solo el avance de la enfermedad, sino también la posibilidad en la dispersión de la enfermedad, por tanto se determina como prueba inicial la observación microscópica de las muestras de personas afectadas.⁸¹

Toda persona que presente tos y expectoración por más de quince días es considerado sospechoso de tuberculosis y se le debe practicar la baciloscopia seriada de esputo (3 muestras),⁷⁴ sin embargo, sólo cerca del 50% de los enfermos tiene baciloscopia positiva y en 40% de los casos el examen es negativo,⁸² esto se debe principalmente a que se necesita de una alta carga bacteriana para ser visible por microscopía.

4.7.4 Lo que se hace en Colombia^{79,73}

Los métodos más empleados en el país son la baciloscopia y el cultivo, se han agregado otros métodos como microscopia de fluorescencia, cultivo líquido, métodos basados en PCR como el sistema Xpert y las sondas LIPA.⁷³

- **Baciloscopia:**

Es el primer método a emplear en Colombia, debido a que tiene bajo costo, es sencillo y rápido, además de ofrecer una estimación cuantitativa del grado de contagio del paciente.⁸³ Esta prueba detecta la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en muestras de esputo y teñidas con la coloración de Ziehl Neelsen, Kinyoun o de auramina-rodamina.

Se deben tomar tres muestras seriadas de expectoración mucopurulenta provenientes del árbol bronquial recolectadas preferiblemente en el momento que el paciente se despierta. La recolección se llevará a cabo así.⁸⁴

- Primera muestra al momento de la consulta
- Segunda muestra al despertar el día siguiente
- Tercera al momento de entregar la segunda muestra

- **Aislamiento bacteriano**

El aislamiento de *Mycobacterium bovis* se considera el “estándar de oro” para el diagnóstico debido a su sensibilidad, puede evidenciar de 10 a 100 BAAR en una muestra, aunque se requiere de un largo periodo para el aislamiento y la identificación bioquímica requiriendo más de doce semanas para completar el diagnóstico final de tal manera que si se requiere una toma de decisiones para establecer un tratamiento efectivo su valor es limitado. Las muestras recogidas deben descontaminarse adicionando NaOH, H₂SO₄, ácido oxálico o compuestos de amonio cuaternario con el fin de eliminar microorganismos competitivos, por desgracia, los efectos tóxicos pueden afectar la viabilidad bacteriana lo que obstaculiza el cultivo del organismo.³⁰ Existen dos tipos de medios de cultivo, sólidos y líquidos; en los primeros el desarrollo es más lento (mínimo 20 días a partir de las baciloscopias), se considera positivo un cultivo con más de 10 colonias; por su parte los medios líquidos permiten un desarrollo más rápido de las micobacterias pero no se aprecia la morfología de las colonias.³² Los métodos de identificación incluyen determinación de la velocidad de crecimiento, crecimiento a diferentes temperaturas, morfología de la colonia, producción de pigmentos y susceptibilidad a los agentes, como pruebas bioquímicas (catalasa, niacina y nitrato reductasa) que permiten la identificación de género y especie.⁶⁷

Los medios sólidos usualmente empleados son Lowenstein Jensen y Stonebrink en base a huevo y el Middlebrook 7H10 en base a agar. Existen varios medios líquidos en base a caldo, entre ellos el de Dubos y el Middlebrook 7H12.⁶⁷

Los métodos automatizados como el BACTEC MGIT 960 utilizan medio líquido y un revelado de desarrollo bacteriano por fluorescencia permitiendo en 10-13 días obtener resultados positivos. Los negativos se observan hasta 42 días.⁶⁷

- **Prueba de sensibilidad a los fármacos**

Se realiza para buscar los casos resistentes; se aplica para casos de tuberculosis nuevos y reinicidentes para lo cual se utilizan pruebas de amplificación de ácidos nucleicos y métodos convencionales como son el método de proporción en medios de cultivos sólidos y el método de Bactec MGIT 960.⁷³

- **Prueba cutánea de la tuberculina**

No determina al enfermo de la tuberculosis, simplemente diferencia aquellas personas que han presentado infección de aquellas que no la han tenido; se utiliza en menores de diez años que no tienen cicatriz de BCG, que sean contactos de un caso confirmado.⁷⁸

Se inyecta una dosis de 0.1 ml de PPD por vía intradérmica en la cara anterior del antebrazo y se lee 48 a 72 horas más tarde, se espera que una persona que ha estado expuesta desarrolle una respuesta inmune en la piel, la base de la lectura es la presencia o ausencia de induración que se determina por inspección y mediante palpación, los factores de riesgo médicos de la persona determinan el tamaño de la induración, el resultado es positivo 5 mm, 10 mm o 15 mm.⁶⁷

Tabla 7 Parámetros para interpretación de la prueba de tuberculina.*

Induración		
= 5 mm	= 10 mm	= 15 mm
Infectados de VIH Contactos recientes de tuberculosos infectantes Personas con radiografía de tórax sospechosa de tuberculosis antigua Receptores de trasplantes de órganos y otros inmunosuprimidos. Pacientes que están con agentes citotóxicos inmunosupresores tales como ciclofosfamida o metotrexato. Pacientes en tratamiento corticosteroide sistémico a largo plazo. (Más de seis semanas) y	Provenientes de alta prevalencia sin otros factores de riesgo. Trabajadores de la salud Residentes y empleados de establecimientos o instituciones que congregan a grupos de alto riesgo como población carcelaria, hogares de ancianos, hospitales. Usuarios de drogas inyectables, silicóticos, gastrectomizados, diabéticos, leucemias, linfomas, cáncer de cabeza y cuello, desnutridos. Niños menores de 4 años o	Sin factores de riesgo

*Tabla elaborada a partir de información obtenida de las guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública (2007), el Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) (2016) y el artículo Mantoux test and its interpretation (2015)

- **Identificación fenotípica del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.**

Existen otras micobacterias que pueden ser causantes de enfermedades respiratorias, por eso es importante la identificación fenotípica que permita el adecuado tratamiento, para esto existen pruebas de inmunoanálisis cromatográfico que detectan el antígeno MPT64 que segrega el complejo *Mycobacterium tuberculosis* en el medio de cultivo.⁷³

- **Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.**

Xpert MTB/RIF se ha utilizado a partir de 2010 desde que la OMS la recomienda como diagnóstico inicial en todas las personas con signos y síntomas de tuberculosis, además de ser el método disponible generalmente para el diagnóstico de tuberculosis pediátrica.¹⁰ La prueba detecta de forma simultánea la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina, siendo éste el fármaco más importante en la lucha contra esta enfermedad pudiéndose obtener un resultado en 2 horas aproximadamente, lo hace por medio de la extracción de ADN, amplificación genómica por PCR en tiempo real, detección semicuantitativa e identificación de resistencia a rifampicina por mutaciones en el gen rpoB.⁸⁵

De igual manera la OMS aprobó tres métodos rápidos para detectar farmacorresistencia: Nitrato (Griess) 15, Rezasurina y el MODS (observación microscópica directa y prueba de sensibilidad). Los tres permiten detectar resistencia a Isoniacida (H) y Rifampicina (R) en lapsos desde 7 hasta 30 días.⁶⁷

- **Amplificación e hibridación con sondas en línea (LIPA)**

Permite evidenciar resistencias en muestras de esputo cuando la baciloscopia y el cultivo son positivos, determinando las mutaciones más usuales a los fármacos isoniazida (genesinhA y KatG) y rifampicina (Gen rpoβ).⁷³

- **Métodos serológicos**

la técnica ELISA es utilizada para detección de anticuerpos hacia antígenos como CFP-10(10-kDa Culture Filtrate Protein), ESAT-6 (6-kDa Early Secreted Antigenic Target), MTB81 y 38kDa, o complejos de antígenos crudos de Mycobacterium tuberculosis como la PPD.⁸² Sin embargo estas no son recomendadas para diagnóstico porque los resultados generan confusión al momento de definir una conducta médica.⁷³

La Adenosina deaminasa(ADA)se utiliza como ayuda diagnóstica en líquidos extrapulmonares dado que esta enzima se aumenta en pacientes con tuberculosis.⁷³

- **Biosensores**

Son dispositivos analíticos que utilizan reacciones bioquímicas mediadas por biomoléculas, tejidos, organelas o células enteras acoplados o inmovilizados a un transductor capaz de transformar una interacción bioquímica en una señal medible y cuantificable. Existen diversos tipos de traductores como son potenciométricos, amperométricos, ópticos,térmicos y piezoeléctricos.⁸⁶

- **Diagnóstico por imágenes**

En humanos se utiliza la radiografía de tórax que debe incluir las proyecciones anteroposterior y de frente y perfil, en éstas radiografías puede observarse linfadenopatías hiliares, opacidades parenquimatosas de espacio aéreo o del intersticio, enfermedad traqueobronquial, derrame pleural (Puede ser la única manifestación de la tuberculosis), diseminaciones hematógenas que se caracterizan por presentar nódulos de distribución uniforme y con tamaño y densidad variables. El engrosamiento pleural y la calcificación pueden observarse como secuelas de ésta enfermedad.⁶⁷

Ahora bien, la ecografía puede ser útil en determinadas localizaciones de la tuberculosis, por ejemplo, como dice Choudhury,S.⁸⁷ la ecografía puede ser conveniente en la tuberculosis abdominal donde se puede apreciar presencia de fluido ecogénico, engrosamiento y nodularidad del peritoneo, engrosamiento del mesenterio y ganglios intestinales, estos últimos se pueden observar dilatados.

- **Histopatología**

Biopsias de tejido que sean granulomatosas,con caseificación y necrosis y que en la baciloscopia sean positivas, es diagnóstico de tuberculosis.⁷⁸

En la tabla 8 se realiza un comparativo de las diferentes pruebas diagnósticas en el que se establece ventajas y desventajas para cada una de ellas.

Tabla 8 Comparativo de los diferentes métodos de diagnóstico.⁸⁶

Método diagnóstico para la tuberculosis	Tiempo de entrega de resultados	Ventajas	Desventajas
Prueba cutánea con PPD	2 a 3 días	No requiere preparación de la muestra ni alta tecnología. Presenta un bajo costo y es fácil de aplicar y leer	Alta reactividad cruzada con la vacuna del BCG, por micobacterias no tuberculosas y VIH
Baciloscopia	1 a 2 días	Es sencilla y rápida. Detecta la presencia del bacilo	Muestra difícil de tomar, no es una prueba específica para <i>Mycobacterium bovis</i> , tiene baja sensibilidad y requiere para la detección una alta carga bacilar (5.000-10.000 bacilos/ml)
Cultivo	Líquido: 5 a 10 días Sólido: 4 a 8 semanas	Es sencillo y económico	Es muy demorado para la entrega de resultados
Serodiagnóstico	2 a 3 horas	Son rápidos y no requieren un laboratorio muy sofisticado	Necesita pretratamiento de la muestra, hay dificultades en la interpretación de resultados por desconocimiento en la dinámica de aparición de anticuerpos y su duración
Técnicas moleculares	Extracción de ADN: 24 a 48 horas PCR: 4 horas Secuenciación automatizada: 4 horas	Son pruebas de alta sensibilidad y especificidad	Requiere instrumentación costosa, tiempo y no se recomienda para su uso rutinario en países de bajos recursos
Biosensores	1 a 3 horas	Son reutilizables y pueden ofrecer una detección rápida, sensible y específica	Se deben miniaturizar para ser portables y bajar costos

Tabla tomada de: Jaramillo M, Torres RA, Pabón E, Marín PA, Barrientos K, Montagut Y, Robledo JA. Diagnóstico de la tuberculosis: desde lo tradicional hasta el desarrollo actual. *Medicina y Laboratorio* [internet] 2015; 21(7-8):311-332 [consultado 2018 Nov 23]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/313902497_Diagnostico_de_tuberculosis_desde_lo_tradicional_hasta_el_desarrollo_actual/download

En Colombia existen protocolos tanto para el diagnóstico como para la intervención individual y colectiva que lleven a la identificación y actuación correcta frente a casos de tuberculosis. Las figura 2, 3 y 4 contienen los flujograma para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y de definición de caso e intervención en tuberculosis.

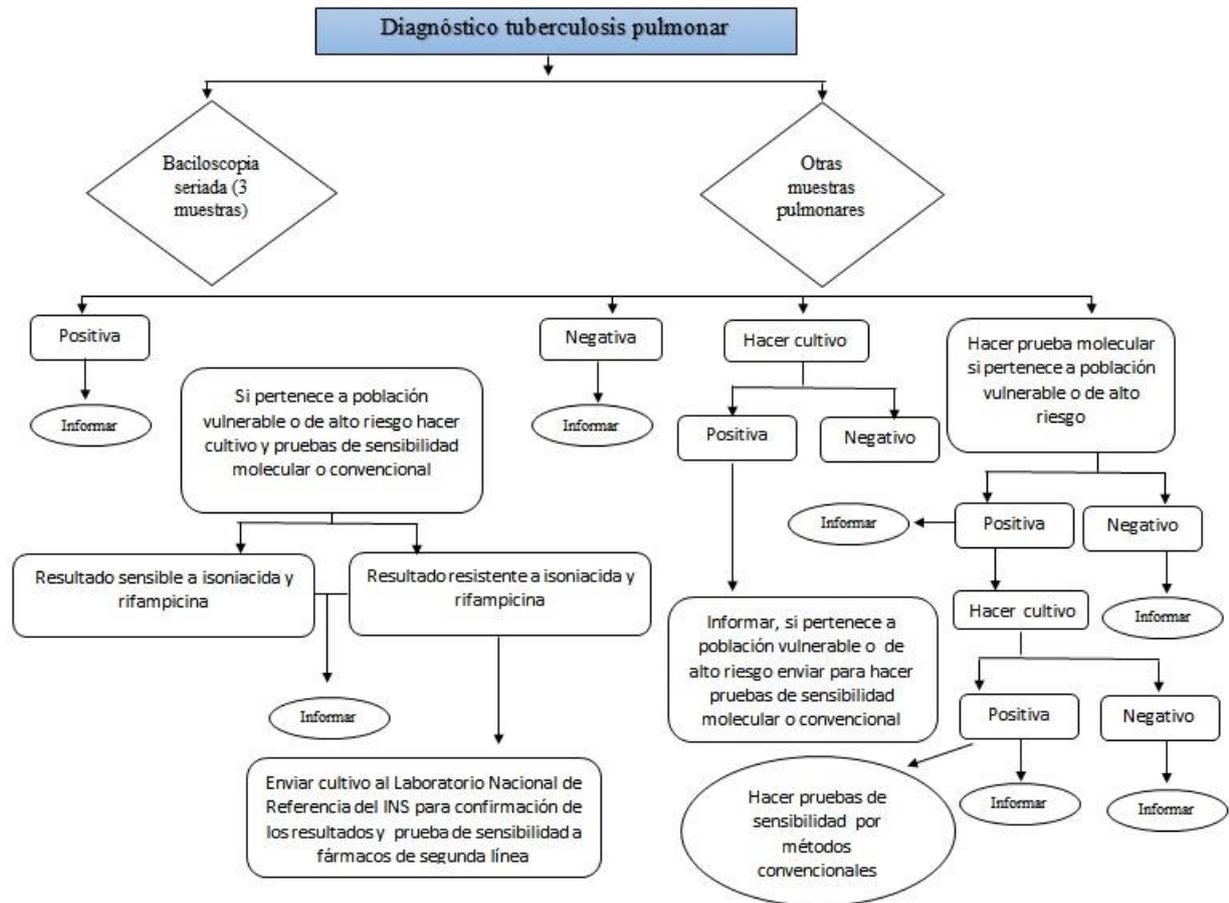


Figura 2 Flujograma para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en Colombia.*⁸⁴

*Figura tomada de: Fadul S. López M. Protocolo de vigilancia en Salud Pública. Tuberculosis. Instituto Nacional de Salud [internet]. 2016[consultado 2018 Mayo 18] Disponible en: <https://www.clinicamedihelp.com//documentos/protocolos/PRO%20Tuberculosis.pdf>

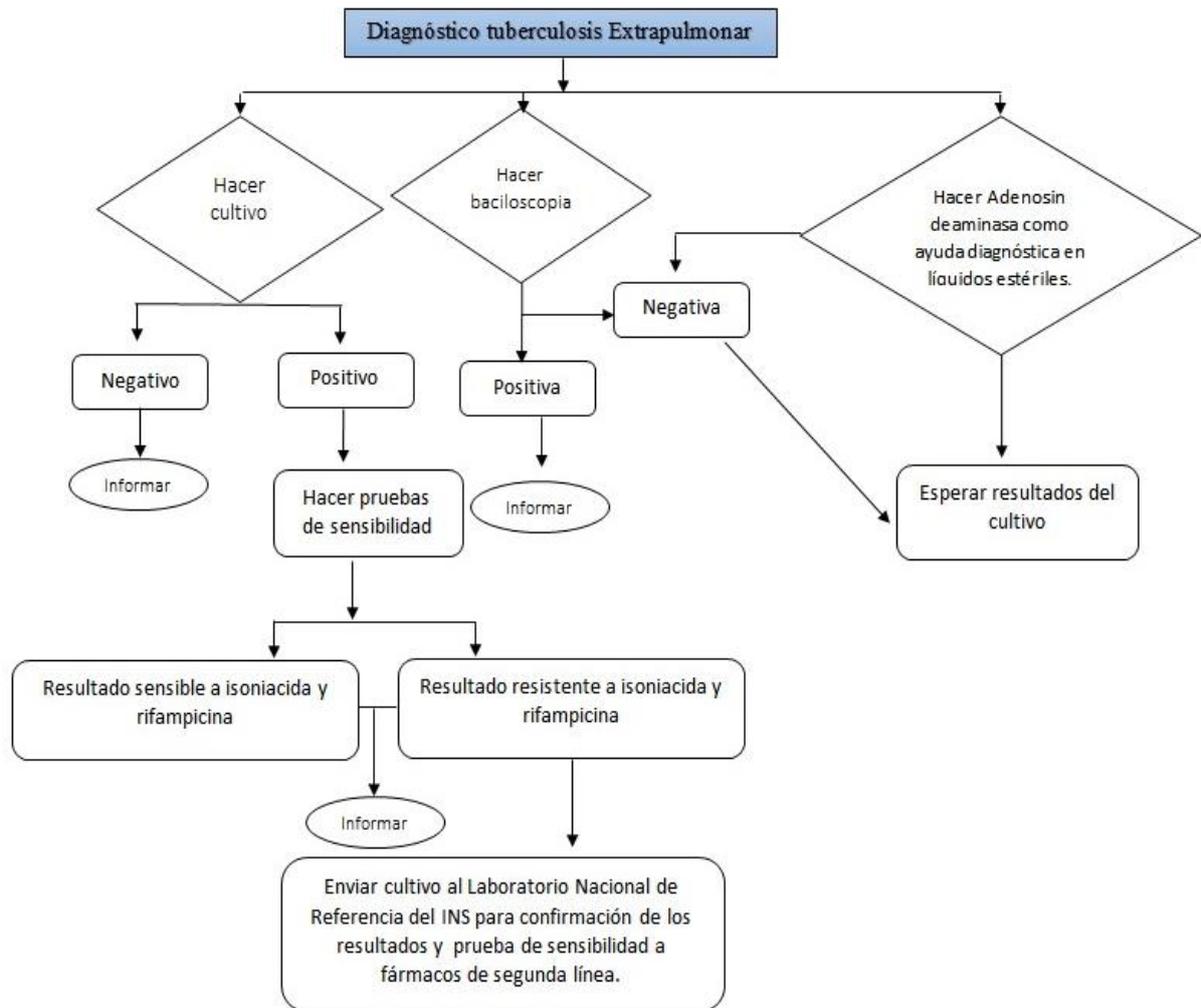


Figura 3 Flujograma para el diagnóstico de tuberculosis Extra pulmonar en Colombia.*⁸⁴

*Figura tomada de: Fadul S. López M. Protocolo de vigilancia en Salud Pública.Tuberculosis. Instituto Nacional de Salud [internet]. 2016[consultado 2018 Mayo 18] Disponible en: <https://www.clinicamedihelp.com//documentos/protocolos/PRO%20Tuberculosis.pdf>

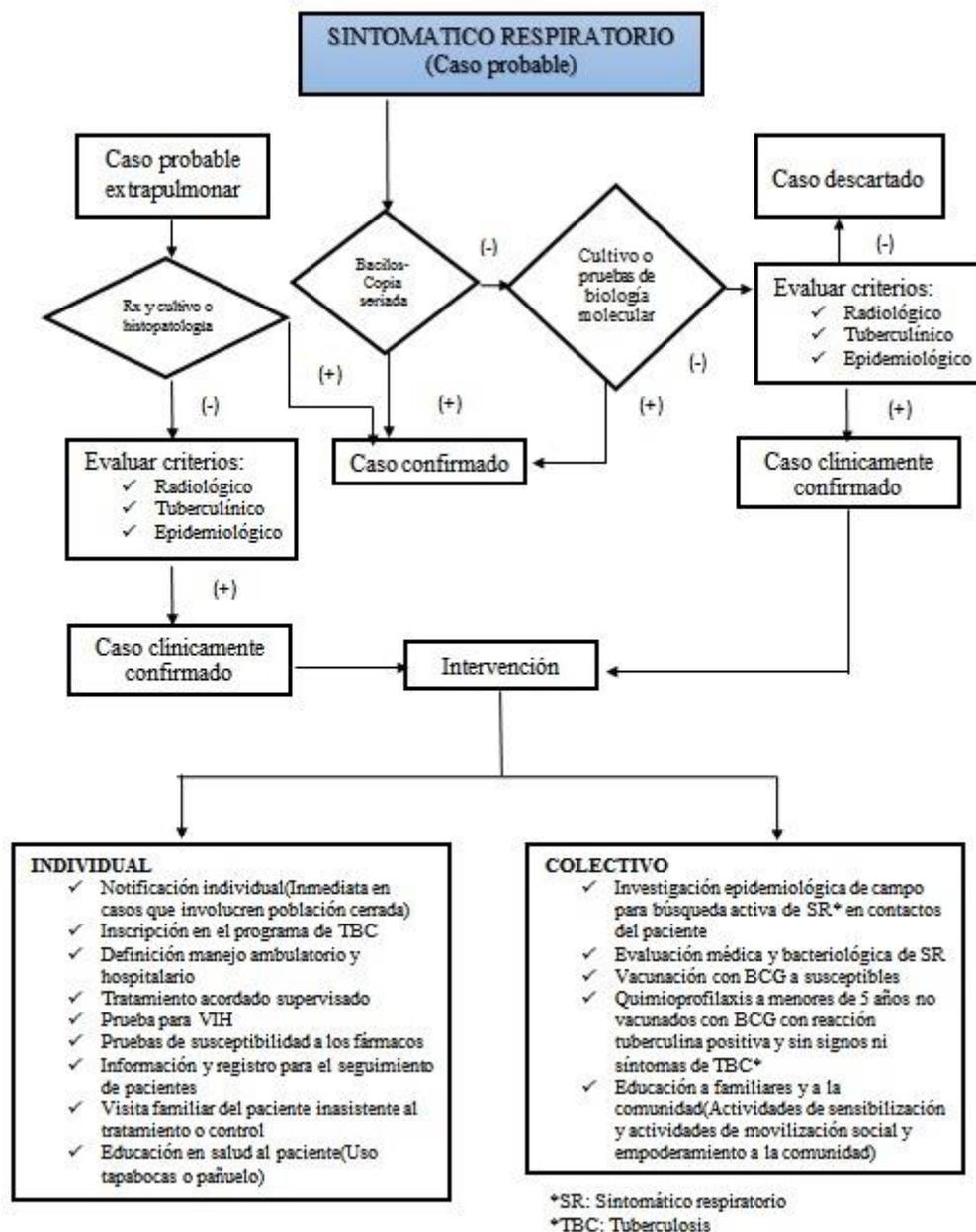


Figura 4 Flujograma para definición de caso e intervención en tuberculosis*^{78 84}

*Figura tomada de: Fadul S. López M. Protocolo de vigilancia en Salud Pública. Tuberculosis. Instituto Nacional de Salud [internet]. 2016 [consultado 2018 Mayo 18] Disponible en: <https://www.clinicamedihelp.com/documentos/protocolos/PRO%20Tuberculosis.pdf>

4.8. Tratamiento.

El tratamiento de la tuberculosis en Colombia está enmarcado en la estrategia que la OMS recomienda para el control de la tuberculosis denominada con la sigla “DOTS” (tratamiento breve bajo observación directa), en donde se reúnen un conjunto de medidas para propender el tratamiento, todo esto encaminado a que el paciente tenga una función central en las actividades de control de la tuberculosis y ofrece todo lo que necesita para su curación.

Medicamentos antituberculosos de primera línea ^{88 89}

Este esquema tiene una fase inicial de 2 meses seguida de la fase de continuación de 4 o 7 meses. Los medicamentos a utilizar y su mecanismo de acción se definen a continuación: ⁹⁰

- Isoniazida (H): Este medicamento tiene como función inhibir la síntesis de los ácidos micólicos al unirse fuertemente a la subunidad β de la polimerasa de ARN dependiente del ADN bacteriano, de ésta manera inhibe la síntesis de ARN
- Etambutol (E): Es bacteriostático, actúa inhibiendo la síntesis de arabinogalactano y lipoarabinogalactano
- Rifampicina (R): Es un antibiótico macrocíclico que actúa inhibiendo la síntesis de ARN. Tiene acción bactericida y tiene un efecto de esterilización contra bacilos tuberculosos tanto intra como extracelulares
- Pirazinamida (Z): Tiene un efecto bactericida débil pero posee una potente actividad esterilizante, especialmente en el medio intracelular ácido de macrófagos y zonas de inflamación aguda. Este medicamento acorta las pautas terapéuticas y reduce el riesgo de recaídas.

En la tabla 9 se define el esquema de los medicamentos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis: según la circular externa 0007 de 2015 que contiene la actualización de los lineamientos para el manejo programático para la tuberculosis y Lepra en Colombia. ⁸⁸

Tabla 9 Esquema de medicamentos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis. ⁸⁸

Rango de peso en Kg	Número de tabletas	
	Fase intensiva Diaria, lunes a sábado(56 dosis)	Fase de continuación Tres veces por semana(56 dosis)
	RHZE* 150mg/75mg/400mg/275mg	RH* 150mg/150mg
30-39	2	2
40-54	3	3
55 kg o más	4	4

*R:Rifampicina,H: Isoniazida,Z: Pirazinamida, E: Etambutol

Tomado de: Ministerio de Salud y Protección Social. Circular Externa 0007 de 2015. [Internet].[consultado 2018 julio 15]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/circular-externa-0007-de-2015.pdf>

En los casos en los que se presenta resistencia, según la Guía de Atención Integral de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar ⁹¹ se ha definido el siguiente esquema:

Tabla 10 Resistencia a antibióticos⁹¹

Resistente a:	Primera fase		Segunda fase	
	Medicamentos	Duración mínima (meses)	Medicamentos	Duración mínima (meses)
Isoniazida, Rifampicina y Estreptomicina	1. Aminoglucósido*	3	1. Ethionamida	18
	2. Ethionamida	3	2. Ofloxacina	18
	3. Pirazinamida	3	3. Ethambutol	18
	4. Ofloxacina	3		
	5. Ethambutol	3		
Isoniazida, Rifampicina, Estreptomicina y Ethambutol	1. Aminoglucósido*	3	1. Ethionamida	18
	2. Ethionamida	3	2. Ofloxacina	18
	3. Pirazinamida	3	3. Cicloserina**	18
	4. Ofloxacina	3		
	5. Cicloserina	3		

** Si no hay Cicloserina puede usarse ácido paraaminosalicílico (PAS).

* Kanamicina, Amikacina o Capreomicina.

Tabla tomada de: Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. [Internet]. [consultado 2018 julio 20]. Disponible en: <https://www.policia.gov.co/sites/default/files/24-TUBERCULOSIS.pdf>

4.9. Epidemiología

Mycobacterium bovis es un importante agente causal de Tuberculosis zoonótica en el mundo. En el estudio presentado por Bapat, Dodkey, Shekhawat, Husain, Nayak, Kawle et. al,⁹² explican que a pesar de que se desconoce la cantidad de personas infectadas con *Mycobacterium bovis*, este se considera un importante patógeno productor de tuberculosis en aproximadamente nueve millones de personas al año en todo el mundo.

Los países asociados de manera endémica a tuberculosis bovina, son aquellos que se encuentran en vía de desarrollo, donde los animales y humanos comparten el mismo microambiente, exhibiendo de un 10% a un 15% de transmisión de tuberculosis bovina a humanos.

Como lo explica Olea Popelka, Muwonge, Perera, Dean, Mumford, et. al,⁹³ la importancia de *Mycobacterium bovis* se ve opacada por la alta prevalencia de *Mycobacterium tuberculosis* como agente causal de la tuberculosis en humanos, provocando que se ignoren los casos por contacto zoonótico. En el 2016 la presencia de *Mycobacterium bovis* en 147000 nuevos casos de tuberculosis en el mundo, de las cuales 12500 resultaron en muertes,²⁰ representan un reto para los entes encargados de la creación y aplicación de programas de control y erradicación de

enfermedades infecciosas; porque, como lo mencionan varios autores, Bapat et. Al y Olea Popelka et al^{92,93} en los países donde la tuberculosis bovina es endémica, no existen programas de vigilancia, asociados a los factores de riesgo y tampoco se tiene la disponibilidad de un diagnóstico eficiente que permita hacer un diferenciamiento etiológico entre *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium tuberculosis* en los casos de tuberculosis en humanos, afectando el reporte de la misma para la salud pública.

Los anteriores autores ,también mencionan, que para Europa, Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda la prevalencia de Tuberculosis bovina en humanos es de 1/100000; mientras, que los datos correspondientes a la incidencia para estos países es inexistente en los reportes mundiales. Países de América del sur, Asia, algunos de Medio Oriente y África son endémicos para tuberculosis bovina zoonótica; por ejemplo, Firdessa, Berg, Hailu, Schelling, Gumi, Erenso et. al ⁷⁶, exponen sus estudios en una población con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en Etiopía África, mencionan que este país tiene una alta prevalencia de tuberculosis del 1 al 10% de la población total, 261/100000 personas que padecen tuberculosis presentan linfadenitis en nódulos linfáticos cervicales y la frecuencia en la presencia de *Mycobacterium bovis* sobre el total de casos de tuberculosis en la población de Etiopía es del 17%.

Adicional a lo anterior, la CFSPH y Bapat ⁹² et. al , explican que las personas con mayor riesgo de contagio de tuberculosis bovina son: los granjeros, médicos veterinarios, personas que trabajan en mataderos o tienen contacto común con animales infectados; además, se tienen en cuenta como factores de riesgo, condiciones intrínsecas de cada individuo, como su ubicación geográfica, edad, sexo, estado nutricional e inmunológico y presencia de hábitos que involucran el consumo de alimentos cárnicos de dudosa procedencia, productos lácteos y leche no pasteurizada.

En cuanto a Colombia, los reportes de predios positivos para la prueba de tuberculina, proporcionados por el ICA, se mencionan en la siguiente tabla que contiene la información del año 2010 a 2015.^{94 95 96 97 98}

Tabla 11 Predios positivos para tuberculina en Colombia de los años 2010 al 2015.*

Año Lugar	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total de predios positivos por depto.
Amazonas							0
Antioquia	2	3	21	35	63	69	193
Arauca						1	1
Atlántico					1		1
Bolívar							0
Boyacá	8	3	52	28	13	15	119
Caldas				4		4	8
Caquetá	1	6					7
Casanare							0
Cauca			2				2
Cesar							0
Chocó							0
Córdoba				2	2	1	5
Cundinamarca		2	155	55	37	41	290
Distrito capital							0
Guaviare							0
Guainía							0
Huila					1		1
La Guajira							0
Magdalena				1			1
Meta						1	1
Nariño	2	3	29	64	97	27	222
N. Santander							0
Putumayo		1		5		10	16
Quindío	2						2
Risaralda	1			3	2	1	7
San Andrés							0
Santander					1		1
Sucre							0
Tolima			1			1	2
Valle							0
Vaupés							0
Vichada							0
Total acumulado en cada año	16	18	260	197	217	171	879

*Tabla elaborada a partir de información del Instituto Colombiano Agropecuario ICA, boletines epidemiológicos pecuarios anuales de 2010 a 2015.

Como se observa en la tabla 11, la mayor parte de predios positivos para la prueba intradérmica de tuberculina se encontraron en Cundinamarca, seguido por Nariño, Antioquia y Boyacá lo que constituye un riesgo para la población de éstos departamentos.

En cuanto al reporte de los animales positivos para la prueba de tuberculina, proporcionados por el ICA en la tabla 12 se realizó tabulación que contiene la información del año 2010 a 2015.^{1, 2, 3, 91, 92, 93, 94, 95}

Tabla 12 Animales positivos para tuberculina por departamento en Colombia de los años 2010 al 2015.*

Año Lugar	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total de animales positivos por depto.
Amazonas							0
Antioquia	11	6	109	212	400	263	1001
Arauca						1	1
Atlántico					1		1
Bolívar							0
Boyacá	19	3	116	87	21	31	277
Caldas				5		4	9
Caquetá	1	14					15
Casanare							0
Cauca			24				24
Cesar							0
Choco							0
Córdoba				1	213	316	530
Cundinamarca		4	475	202	106	134	921
Distrito capital							0
Guaviare							0
Guainía							0
Huila					3		3
La Guajira							0
Magdalena				8			8
Meta						1	1
Nariño	2	3	32	96	128	49	310
N. Santander							0
Putumayo		5		5		12	22
Quindío	11						11
Risaralda	2			5	2	90	99
San Andrés							0
Santander					1		1
Sucre							0
Tolima						2	2
Valle			2				2
Vaupés							0
Vichada							0
Total acumulado en cada año	46	35	758	621	875	903	3238

*Tabla elaborada a partir de información del Instituto Colombiano Agropecuario ICA, boletines epidemiológicos pecuarios anuales de 2010 a 2015.

Como se puede evidenciar en la tabla anterior los departamentos del territorio Colombiano que presentan mayor número de animales con prueba de tuberculina positiva son Antioquia,

Cundinamarca, Córdoba y Nariño y el año que presentó mayor número de animales positivos fue el año 2015 lo que indica que los casos positivos van en ascenso.

Así mismo en el boletín epidemiológico de la semana 18 de 2018 (29 de abril al 5 de mayo del 2018), se notificaron 23 casos de tuberculosis bovina en 6 departamentos de Colombia, de los cuales 7 casos resultaron positivos, distribuidos en los departamentos de Cundinamarca, Santander y Sucre. Todos estos casos, se presentaron en bovinos, siendo esto, una alarma para la comunidad productora de leche y cárnicos en estos departamentos; ya que afecta la calidad y seguridad de los productos derivados, los cuales llegan a consumidores y de esta manera transmitir tuberculosis bovina a humanos y padecer los síntomas sin percatarse del origen de la enfermedad, que se puede confundir con la tuberculosis causada por *Mycobacterium tuberculosis*.

A pesar de la regulación que existe en el país para el manejo de la tuberculosis bovina, según datos del ICA existen casos notificados en plantas de beneficio que se describen a continuación: ^{1, 94, 95, 96, 97}

Tabla 13 Casos de tuberculosis bovina en plantas de beneficio en Colombia del año 2010 al 2015.*

Lugar \ Año	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Bogotá	4					
Zipaquirá	3					
La Dorada	1					
Caucasia	1					
Cundinamarca		9	14	24	5	13
Antioquia		3	2	5	6	4
Bogotá		2	3			
Amazonas			1			2
Caldas			1			
Boyacá				4	7	5
Valle				2		
Córdoba				1	4	3
Magdalena				1		
Meta					1	
Quindío						1
Santander						1
Total acumulado	9	14	21	37	23	29

*Tabla elaborada a partir de información del Instituto Colombiano Agropecuario ICA, boletines epidemiológicos pecuarios anuales de 2010 a 2015

En todos los años existen reportes de tuberculosis bovina en plantas de beneficio en mayor o menor medida en varias ciudades o departamentos del territorio nacional y al igual que los predios positivos la mayor cantidad de casos se presenta en Cundinamarca, Antioquia, Boyacá y Córdoba.

Ahora bien, según lo reportado por el país a la OIE, en la tabla 14 se registran los siguientes casos de tuberculosis bovina en Colombia entre los años 2010-2017:

Tabla 14 Casos de tuberculosis bovina en Colombia según la OIE del año 2010 al 2017.⁹⁹

Año	Total de focos	Animales susceptibles	Casos	Muertos	Sacrificados
2010	15	2762	13	4	6
2011	21	886	33	0	33
2012	43	4255	79	0	34
2013	28	1981	39	6	19
2014	13	1495	18	10	0
2015	29	702	96	92	0
2016	29	1479	158	62	145
2017	35	7868	128	25	103

Tabla elaborada a partir de información de Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet] [actualizado Abril 2019; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.oie.int/es>

Como se puede observar los casos notificados a este organismo internacional a partir del año 2015 han aumentado notoriamente.

Observando otros datos, según la OMS¹¹ la tuberculosis causada por *M. tuberculosis*, para el 2016 a nivel mundial se presentó en 10,4 millones de personas, dentro de las cuales fallecieron 1.7 millones de personas, contando entre ellos los pacientes que también padecían SIDA con 0.4 millones de fallecidos; además, esta misma entidad en conjunto con la OPS, mencionan que para Latinoamérica los casos de incidencia en el 2016 fueron de 222.750 infectados con un 27% de población infectada con VIH, que en comparación con años anteriores desde el 2000, demuestra su progresivo decrecimiento del 1.7% de pacientes infectados por año, el cual debe aumentar en 5.3% por año para alcanzar las metas establecidas en la Conferencia Ministerial celebrada en Moscú en 2017: "Poner fin a la tuberculosis en la era del desarrollo sostenible: una respuesta multisectorial."¹⁰⁰ Por último, para Colombia se reportaron para el año 2017, 14.480 casos de tuberculosis, en las que se observó una proporción de la incidencia de 26,3 casos por cada 100.000 habitantes.¹⁰¹

Hay que mencionar, que la OMS¹¹ explica que las poblaciones más propensas a padecer tuberculosis son los niños, adultos mayores, personas inmunocomprometidas, personas con enfermedades de base y poblaciones vulnerables en condición de desnutrición, abandono y ambientes adversos para su subsistencia; dicho lo anterior, se puede apreciar una mayoría de casos de tuberculosis en países con bajo desarrollo económico, donde la población en su mayoría es pobre o vive en condición de pobreza extrema, que junto con la poca escolaridad y bajo conocimiento en prácticas saludables agrícolas, promueven la transmisión de enfermedades infecciosas en grandes volúmenes de personas.

En la tabla 15 se presenta el informe de la tuberculosis en Colombia para los años 2010 a 2017 del SIVIGILA que revela los casos nuevos del evento para cada año según la entidad territorial de residencia.^{101 102 103 104 105 106 107 108}

Tabla 15 Casos nuevos en Colombia de tuberculosis por entidad territorial de residencia, informe anual del sivigila del año 2010 al 2017.*

Año Lugar	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total
Amazonas	103	70	67	75	55	55	128	50	603
Antioquia	2259	2140	2326	2190	2497	2205	2275	2654	18546
Arauca	56	56	65	103	111	115	95	101	702
Atlántico	251	277	304	269	305	322	323	369	2420
Barranquilla	527	452	521	487	599	533	523	571	4213
Bogotá D.C	846	799	1003	907	1094	994	1084	1135	7862
Bolívar	75	95	117	92	122	96	111	135	843
Boyacá	77	98	96	121	117	98	122	115	844
Buenaventura							196	199	395
Caldas	180	224	236	257	309	277	299	370	2152
Caquetá	135	127	166	143	173	135	167	223	1269
Cartagena	130	139	191	215	290	236	230	354	1785
Casanare	81	76	108	91	117	90	115	186	864
Cauca	217	232	255	245	272	227	243	267	1958
Cesar	239	253	218	211	270	262	328	393	2174
Choco	229	190	275	256	261	227	256	231	1925
Córdoba	238	224	242	227	266	204	215	263	1879
Cundinamarca	291	288	326	306	362	354	369	438	2734
Guainía	11	6	10	8	12	9	18	16	90
Guajira	278	196	225	214	241	230	254	317	1955
Guaviare	23	27	32	27	29	30	27	48	243
Huila	218	329	337	317	322	304	294	358	2479
Magdalena	85	90	109	83	130	114	138	144	893
Meta	368	307	356	346	416	379	427	520	3119
Nariño	157	179	192	140	142	160	165	164	1299
Norte de Santander	323	367	359	366	436	391	395	486	3123
Putumayo	110	114	95	71	92	87	90	102	761
Quindío	237	273	237	169	261	190	187	225	1779
Risaralda	377	410	465	429	471	449	539	556	3696
San Andrés	8	8	13	14	13	7	15	14	92
Santander	421	516	463	482	559	567	571	677	4256
Santa Marta	80	65	86	109	125	149	155	181	950
Sucre	58	66	59	56	70	57	70	94	530
Tolima	351	386	412	376	416	433	417	516	3307
Valle	1513	1768	1990	1414	1816	1601	1537	1921	13560
Vaupés	7	13	12	11	21	11	11	16	102
Vichada	30	16	12	15	16	23	27	25	164
Exterior	19	10	10	7		26	23	46	141
Desconocida	14	9			16				39
Total acumulado	10622	10895	11990	10849	12824	11647	12439	14480	

*Tabla elaborada a partir de información del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública en Informe del evento. Tuberculosis Colombia de 2010 a 2017.

La mayor cantidad de casos de tuberculosis de 2010 a 2017 se presentaron en Antioquia con un 18.3%, seguido del Valle del Cauca con un 13.3%, por otro lado los lugares en donde se presentaron menos casos fueron Guainía, Vaupés y San Andrés con 0.1% de los casos reportados.

Aunque se pueden obtener datos acerca de los casos de tuberculosis en humanos entre los años 2010-2017, según la OIE no existen datos registrados para tuberculosis zoonótica en el país aunque para los años 2011, 2012 y 2013 Colombia reporta 0 casos de tuberculosis zoonótica esta entidad, para los años 2010, 2014, 2015, 2016 y 2017 no existe información ya que el país no la tiene.⁹⁹

4.10 Regulación e inclusión de la tuberculosis en la salud pública de Colombia

La tuberculosis en humanos es una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en la Región de las Américas y Colombia de manera que con el propósito de cumplir con las metas nacionales de eliminación de la tuberculosis y adherirse a la Estrategia mundial Fin de la

Tuberculosis cuenta con el Plan Estratégico: Hacia el Fin de la Tuberculosis, 2016-2025, esta estrategia está enmarcada en el objetivo 3 de los objetivos de desarrollo sostenible una de cuyas metas es el fin de las epidemias de malaria, VIH y tuberculosis para el 2030.¹⁰⁹

El país ha formulado a través del Plan Decenal 2012 – 2021 grandes retos en la salud pública, siendo la tuberculosis considerada una de las prioridades a intervenir en el marco de la dimensión Salud libre de enfermedades transmisibles.¹⁰⁹

Respecto a la tuberculosis bovina es una de las enfermedades que figuran en el Código Sanitario para los Animales Terrestres de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), como afecciones de notificación obligatoria.⁹⁹

En cumplimiento a lo anterior en Colombia la tuberculosis bovina es una enfermedad de control oficial y de declaración obligatoria, por tanto, el ICA como autoridad sanitaria, diseñó el “Programa nacional de control y erradicación de la tuberculosis bovina, y la certificación de predios libres de esta enfermedad”, en donde se implementan como estrategias, la detección de predios positivos, saneamiento de predios positivos, indemnización, control de movilización, certificación de predios libres, incentivo al ganadero y vigilancia.

Cabe resaltar que según la resolución 17463 del 15 de diciembre de 2017, el certificado de predio libre de tuberculosis bovina es de carácter voluntario, exceptuando explotaciones bovinas y bufalinas legales de asociaciones registradas de razas puras que asisten a exposiciones, que tengan programas de reproducción para el mejoramiento genético y comercialización de semen o embriones quienes tendrán la obligación de obtener el certificado mencionado, por parte del ICA.⁶⁴

4.10.1 Vigilancia e intervención de las autoridades competentes

La tuberculosis bovina (TBB), es una enfermedad infecciosa que afecta gravemente a la economía del país y además es de carácter zoonótico

La tuberculosis bovina es una enfermedad muy importante en salud pública y una zoonosis de alto riesgo de salud ocupacional.⁷² es por eso que la erradicación de la TBB en el territorio nacional se basa en la detección de animales infectados mediante tres metodologías, las cuales son: proceso de predios libres de la enfermedad, procesos de saneamiento y vigilancia en planes de saneamiento tal como está contemplado en la resolución 17463 de 2017.

Tabla 16 Definiciones establecidas en la resolución 17463 de 2017

ANIMAL INFECTADO	Es un reactor positivo con pruebas de diagnóstico que confirmen la presencia de la enfermedad.
ANIMAL NEGATIVO	Bovino o bufalino, que no evidencia presencia de la enfermedad según los resultados de las pruebas.
ANIMAL PARA FANEADO	Animal destinado para el sacrificio en un breve plazo bajo la autoridad del control veterinario competente
ANIMAL REACTOR POSITIVO	Bovino o bufalino, que después de 72 horas de haber sido sometido a la prueba de tuberculina intradérmica presenta un engrosamiento de la dermis

Tabla elaborada a partir de información obtenida del Instituto agropecuario Colombiano, Resolución 17463 de 2017 “Por la cual se establecen medidas sanitarias para el Control y la Erradicación de la Tuberculosis bovina y bufalina en Colombia y los requisitos para la certificación de predios libres de tuberculosis bovina” dada en Bogotá a los 15 días del mes de diciembre.

Todos los animales positivos deben ser sacrificados en la planta de beneficio autorizada por el INVIMA, para lo cual el propietario debe llevarlos dentro de los 45 días calendario a la fecha después de haberse diagnosticado; así lo establece la resolución 00043 febrero de 2002 expedida por el Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural.¹¹⁰

Una de las medidas de control que se tienen es la prueba intradérmica ano-caudal (PAC) como el principal método diagnóstico. Dicha prueba es de referencia a nivel mundial y se utiliza ampliamente como prueba tamiz para el diagnóstico in vivo de la enfermedad. La utilización de ensayos diagnósticos confirmatorios, como la bacteriología y la histopatología post mortem, permiten arribar a un diagnóstico definitivo de los casos.¹¹¹

A continuación se relacionan algunos decretos y resoluciones que reglamentan la vigilancia de los productos cárnicos:¹¹²

- **Decreto 1500 de 2015:** Por el cual se establece el reglamento técnico a través del cual se crea el Sistema Oficial de Inspección, vigilancia y control de la carne, productos cárnicos comestibles y derivados cárnicos destinados para el consumo humano.
- **Resolución 072 de 2007:** Por la cual se establece el manual de buenas prácticas de manejo para la producción y obtención de piel de ganado bovino y bufalino
- **Resolución 2905 de 2007:** Por la cual se establece el reglamento técnico sobre los requisitos sanitarios y de inocuidad de la carne y productos cárnicos comestibles de la especie bovina y bufalina destinados para el consumo humano

Respecto a la leche la normatividad en Colombia es la siguiente.¹¹³

- **Decreto 616 de 2016:** Por el cual se expide el reglamento técnico sobre los requisitos que debe cumplir la leche para consumo humano que se obtenga, procese, envase, transporte, comercialice, expendi, importe o exporte en el país y los decretos que la modifican como son el decreto 02838 de 2006, el decreto 2964 de 2008 y el decreto 3411 de 200, los cuales dictaminan que toda la leche cruda y leche cruda enfriada que se comercialice para consumo humano directo deberá proceder de ganaderías inscritas en programas de saneamiento establecidas por el ICA los cuales han cumplido con procesos de vigilancia epidemiológica de brucelosis y tuberculosis bovina.

4.10.2. Prevención

La Tuberculosis bovina suele ser de curso crónico, y los síntomas pueden tardar meses o años en aparecer. Generalmente, se manifiestan signos inespecíficos (caída de la producción lechera y deterioro del estado general de salud).⁹⁹

Esta bacteria es excretada en la leche de los bovinos afectados, y por eso el consumo de leche cruda o queso fresco elaborado con leche cruda es la fuente de diseminación más importante de esta enfermedad tanto entre los animales como el hombre pero también por contacto directo con el animal en la finca o en las plantas de sacrificio.

El método habitual para controlar la tuberculosis consiste en una prueba individual de detección seguida del sacrificio de los animales infectados, estos exámenes postmortem buscan la presencia de tuberculosis en los pulmones y ganglios linfáticos, la detección de estos animales impide que su carne sea distribuida para consumo humano.¹¹⁴



Figura 5 Prevención de la tuberculosis bovina.

Las medidas para disminuir la tuberculosis zoonótica deben enfocarse en: ⁷²

- Las buenas prácticas de higiene en mataderos-frigoríficos, plantas procesadoras de carne e industria láctea.
- El hervido de la leche y la pasteurización con garantía de calidad.
- La protección de los trabajadores en riesgo (teniendo en cuenta la transmisión por vía respiratoria).
- El reforzamiento de las actividades de control de la tuberculosis bovina, en sanidad animal y en salud pública como controlar la introducción de animales al predio mediante la cuarentena (aislamiento, realizando en ella una prueba de tuberculina), separar dentro de los establecimientos en saneamiento las distintas categorías de animales, separando novillas de vacas viejas, realizar un examen preventivo a todo el personal del predio que está en contacto con los animales. No se debe consumir leche cruda y sus subproductos.
- Todos los animales clasificados como reactivos o positivos deberán utilizar un área de pastoreo exclusiva.
- Evitar que perros y gatos tengan acceso a instalaciones utilizadas por los bovinos y que consuman leche, calostro o suero crudo.
- El estiércol debe ser sometido a procesos que aseguren la destrucción de *Mycobacterium bovis*, tales como compostaje, o fermentación. Si es utilizado como fertilizante debe usarse en tierras de cultivo y praderas que no estén expuestas a consumo directo por animales, al menos durante 2 meses.
- La información al público en situación de riesgo y las medidas preventivas.
- El saneamiento de los focos de la enfermedad incluyendo su investigación epidemiológica.

Es importante resaltar que los animales no se vacunan, ya que las vacunas existentes presentan una eficacia variable e interfieren en la realización de pruebas destinadas a erradicar la enfermedad. En humanos, sí se practica la vacunación. ¹¹⁵

5. Metodología

Tipo de investigación:

El presente trabajo es de tipo descriptivo, cualitativo y retrospectivo, tiene como propósito analizar por medio de revisión bibliográfica la información existente sobre la tuberculosis en bovinos y en humanos.

Por ello, este estudio describe fenómenos, situaciones, contextos y sucesos; esto es, detallar cómo son y se manifiestan.

5.1 Universo.

Se incluyeron artículos científicos, libros, informes, normas, tesis y sitios web que brindan información confiable acerca de las características generales de *Mycobacterium bovis*, su comportamiento a nivel mundial, regional y nacional; las repercusiones económicas que conlleva la presencia de ésta micobacteria en la industria ganadera y su impacto en salud pública debido al riesgo de transmisión a humanos.

5.2 Muestra.

La muestra a analizar fueron 126 documentos. Las bases de datos utilizadas fueron:

- Sciencedirect
- Pubmed
- Scielo
- Google académico
- BIREME
- Otras.

5.3 Estrategia de búsqueda.

Se incluyeron términos de búsqueda como *Mycobacterium bovis*, epidemiología *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis* en Colombia, boletín epidemiológico de tuberculosis, tuberculosis en el mundo, diagnóstico de tuberculosis bovina, diagnóstico de tuberculosis.

5.4 Criterios de inclusión.

Revistas indexadas publicadas entre los años 1998-2019 en idioma inglés o español y documentos provenientes de institutos de vigilancia en salud pública y sanidad animal.

- Confiabilidad de los resultados.
- Pertinencia de los resultados para hacer parte del trabajo.
- Para la realización de los antecedentes y características generales de las micobacterias se incluyeron artículos desde el 1998.

- Para la realización del marco teórico se consultaron artículos y bases de datos epidemiológicas correspondientes a los años 2001 a 2019.

6. Resultados

En este apartado se utilizará una matriz para identificar los reportes de casos de *Mycobacterium bovis* producidos en humanos y ganado en distintos países, para posteriormente acercarse al caso colombiano, que como se ha venido afirmando tiene problemas con la identificación plena de las transmisión de este tipo de bacterias en humanos, para este proceso investigativo resultó de mucha importancia la información extraída de los informes anuales de la Organización Mundial de la Salud OMS y de la Organización Mundial de Sanidad Animal. Se puede ponderar que son las fuentes de autoridad más completas que han tratado el tema y han brindado orientaciones para mitigar esta patología.^{116, 117}

Tabla 17 Casos de tuberculosis zoonótica según la OMS, OIE y la FAO

2016-2017.

REGIÓN	CASOS DE INCIDENTES		MUERTES	
	MEJOR ESTIMADO	INTERVALO DE INCERTIDUMBRE	MEJOR ESTIMADO	INTERVALO DE INCERTIDUMBRE
África	76300	20300-168000	10000	2570-22500
América	804	218-1770	46	12-98
Mediterráneo oriental	7490	1883-16900	639	113-1610
Europa	1290	350-2840	103	28-225
El sudeste de Asia	47700	11300-109000	2280	602-5050
Pacífico Oeste	15900	4290-34900	286	77-630
GLOBAL	149000	71600-255000	13400	5050-25700
África	72 700	19 500-160 000	9 300	2 460-20 600
América	822	223-1 810	41	11-90
Mediterráneo oriental	7 660	1 930-17 300	654	173-1 450
Europa	1 160	309-2 570	84	23-183
El sudeste de Asia	46 700	11 100-107 000	2 080	548-4 620
Pacífico oeste	18 000	4 740-40 000	350	92-777
GLOBAL	147.000	71 800-249 000	12 500	4 870-23 700

Tabla tomada de; 116 World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 y 2017. [Internet]. [Consultado 2019 marzo 10]. Disponible en: <http://apps.who.int>

En la tabla 17 no aparece información de años atrás debido a que hasta el año 2014 se creó un grupo de trabajo por la subsección de tuberculosis zoonótica de la unión Internacional de la lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias y hasta abril del 2016 luego de una reunión en Ginebra de organizaciones internacionales de la esfera de la salud humana y animal surgió la hoja de ruta²⁰ para poner fin a la tuberculosis zoonótica puesto que anteriormente durante mucho tiempo fue una enfermedad desatendida. A partir de entonces se pueden consultar los datos de tuberculosis zoonótica a nivel mundial.

Los datos de la tabla 17 deben tomarse con mucha precaución, pues no necesariamente significan avances en la erradicación de la tuberculosis zoonótica, sino que pueden deberse a una subnotificación, ya que los países latinoamericanos y del Caribe tienen debilidades diagnósticas, entre las cuales están las siguientes: Dificultades técnicas existentes para un correcto aislamiento e identificación del agente, Uso limitado de pruebas de diagnósticas, inspección veterinaria insuficiente en la mayoría de los mataderos, registros inapropiados para los casos positivos, falta de adecuada compensación por la eliminación de animales positivos.¹¹⁸

En las figuras 6, 7, 8, 9 y 10 se presentan los países con mayores casos de tuberculosis zoonótica en cada uno de los continentes, estas gráficas fueron realizadas a partir de tabulación de datos (ver anexo 1.) obtenidos del Sistema de información zoonosanitaria mundial (WAHIS),⁹⁹ herramienta de recopilación de datos de la OIE creada con el fin de garantizar la transparencia de la situación zoonosanitaria en el mundo, WAHIS puede ser utilizado por cualquier persona que tenga interés en obtener información sobre la sanidad mundial animal, esta información es actualizada constantemente a lo largo de todo el año por el Departamento de información y análisis de la sanidad animal mundial de la OIE. Todos los datos se publican tal y como son notificados en los informes semestrales y anuales enviados por los países, después de un proceso de verificación y validación por la OIE.

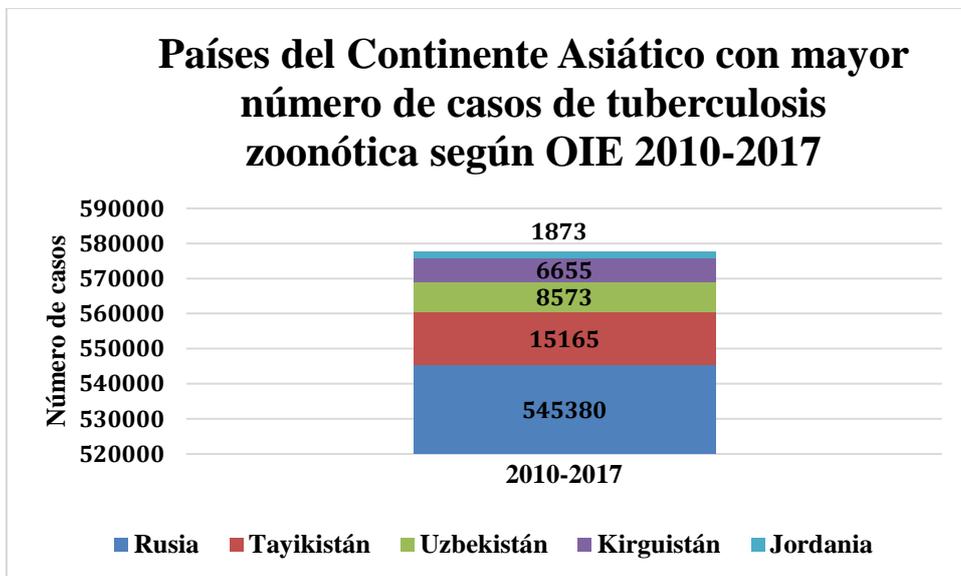


Figura 6 Países del Continente Asiático con mayor número de casos de tuberculosis zoonótica 2010-2017.

Figura elaborada a partir de los datos obtenidos de Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet] [actualizado Abril 2019; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.oie.int/es>

Como se puede observar en la figura 6 el mayor número de casos de tuberculosis zoonótica notificado a la OIE en el periodo de 2010 a 2017 lo presenta Rusia con 545380 casos.

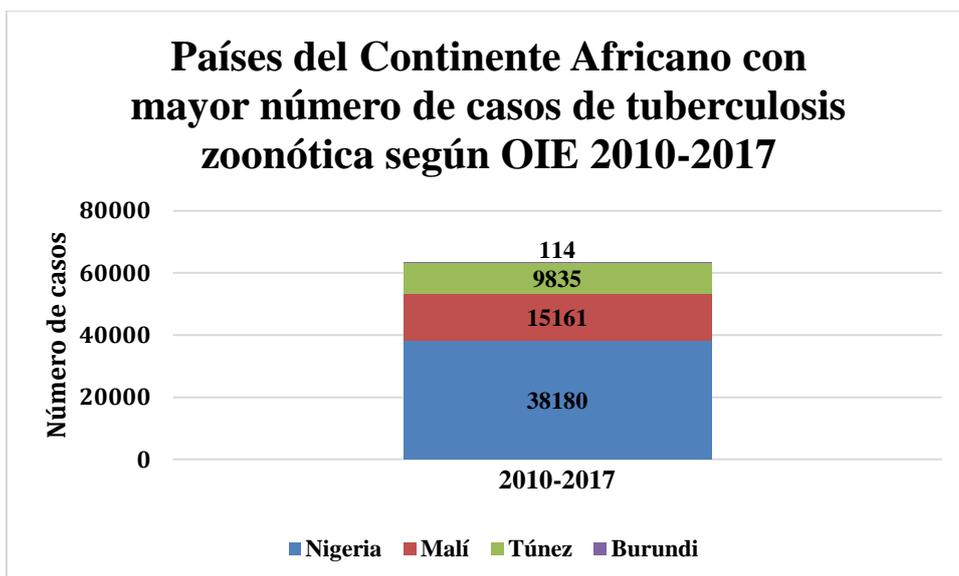


Figura 7 Países del continente Africano con mayor número de casos de tuberculosis zoonótica 2010-2017.

Figura elaborada a partir de los datos obtenidos de Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet] [actualizado Abril 2019; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.oie.int/es>

En la figura 7 se muestra el Continente Africano como el segundo continente con mayor número de casos de tuberculosis zoonótica, reportados a la OIE y Nigeria es el país de este continente mayor cantidad de casos presentándose 38180 de 2010 a 2017.

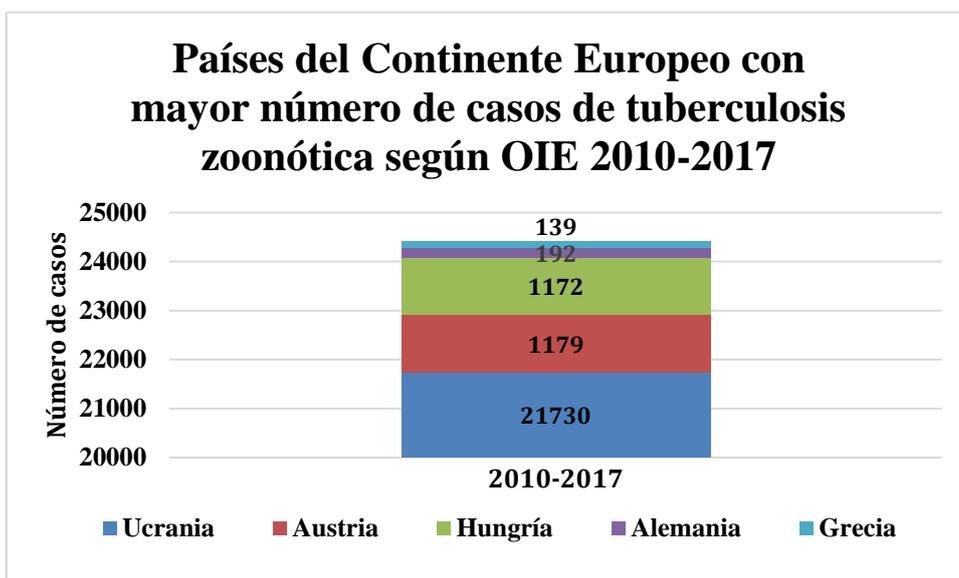


Figura 8 Países del continente Europeo con mayor número de casos de tuberculosis zoonótica 2010-2017

Figura elaborada a partir de los datos obtenidos de Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet] [actualizado Abril 2019; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.oie.int/es>

En la figura 8 se puede observar que en Europa el país donde mayor notificación hay es Ucrania con 21730 casos reportados de 2010 a 2017

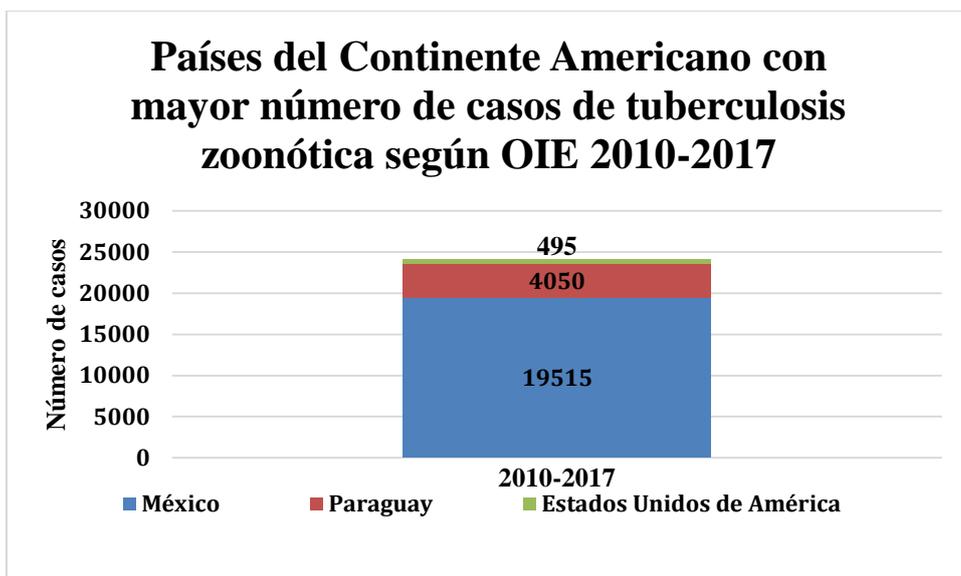


Figura 9 Países del continente Americano con mayor número de casos de tuberculosis zoonótica 2010-2017

Figura elaborada a partir de los datos obtenidos de Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet] [actualizado Abril 2019; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.oie.int/es>

Con relación a América según la figura 9 el país con mayor número de reportes es México con 19515 casos. Cabe resaltar que en el caso de México la totalidad de los casos corresponde a los reportados en el año 2017 (Ver Anexo 1.) ya que para años anteriores la OIE carece de datos reportados por este país evidenciando así la falta de notificación por parte de muchos países y de esta manera ratificando la tuberculosis zoonótica como una enfermedad desatendida.

En cuanto al caso colombiano, el país no realizó notificación ante la OIE en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2010-2017.

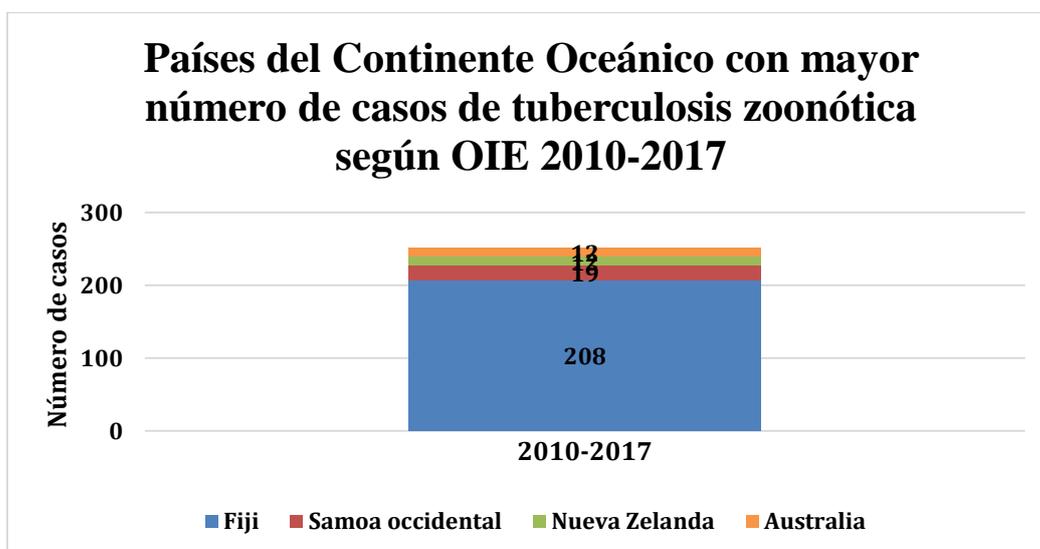


Figura 10 Países del continente Oceánico con mayor número de casos de tuberculosis zoonótica 2010-2017.

Figura elaborada a partir de los datos obtenidos de Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet] [actualizado Abril 2019; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.oie.int/es>

En la figura 10 el continente de Oceanía es donde se reportaron menos casos en el periodo 2010-2017 en comparación con los otros continentes.

Asia es el continente que reporta el mayor número de casos de tuberculosis zoonótica reportados a la OIE en el periodo 2010-2017 con un total 578416 casos (Ver anexo 1)

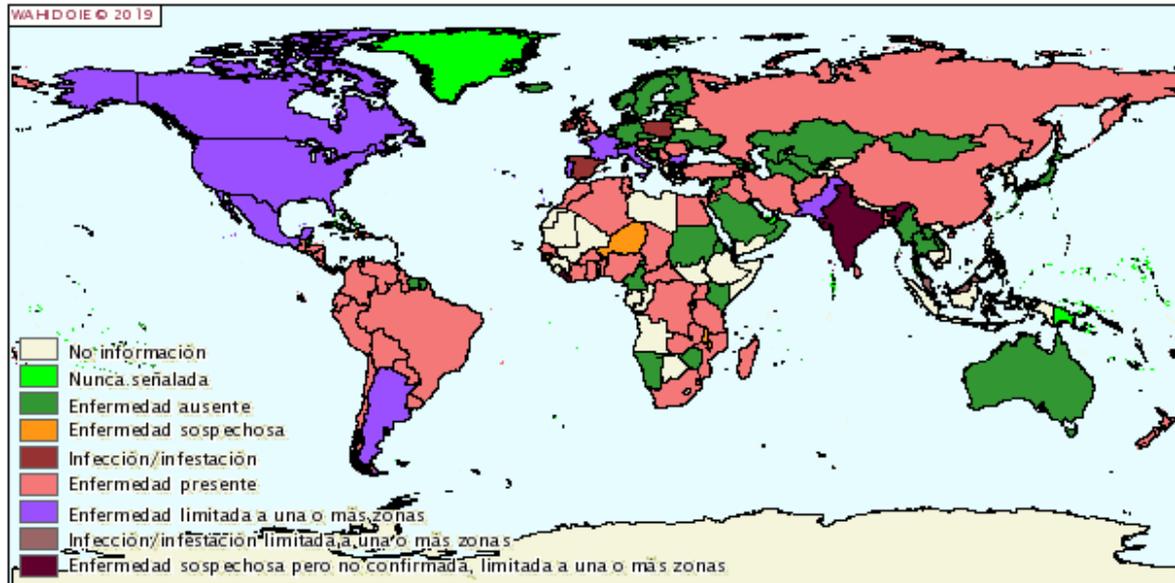


Figura 11 Distribución de la tuberculosis bovina en el mundo según OIE para el año 2017.⁹⁹

Figura tomada de: Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet] [actualizado Abril 2019; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.oie.int/es>

En la figura 11 se observa el mapa de distribución de la tuberculosis bovina en el mundo, según la OIE, aunque en muchos países desarrollados la enfermedad se encuentra controlada ésta persiste en animales salvajes como el tejón en el Reino Unido, el venado de cola blanca en Estados Unidos o la chinchilla de Adelaida en Nueva Zelanda⁹⁹ lo que hace difícil su completa eliminación; por otra parte se muestra en el mapa que gran cantidad de países latinoamericanos, así como una gran porción de Asia, África y Europa tienen la enfermedad presente y solamente en Groenlandia la enfermedad nunca ha sido señalada.

La figura 11 muestra la tuberculosis provocada por *Mycobacterium bovis* como un agente de gran distribución mundial.

En la figura 12 se muestra la cantidad de países que según la OIE han notificado la presencia de tuberculosis zoonótica en el periodo 2010-2017.

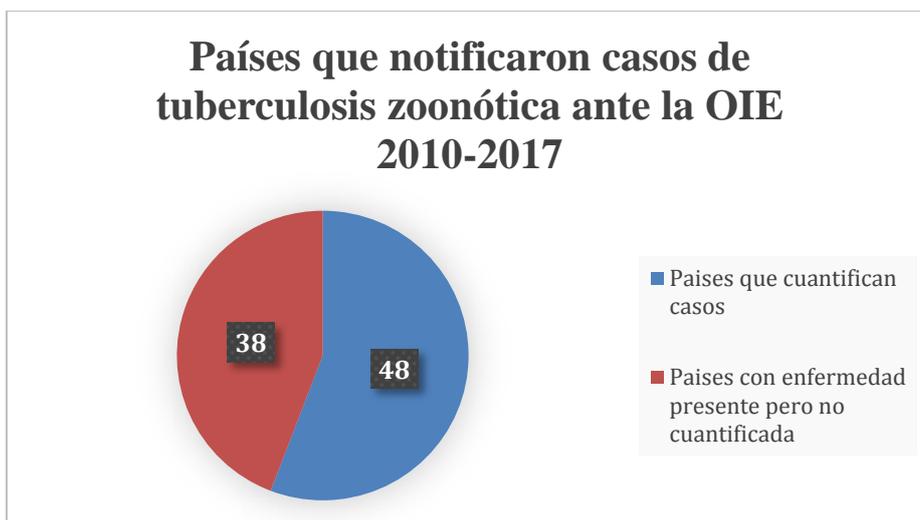


Figura 12 Reportes de tuberculosis zoonótica según la OIE

Figura elaborada a partir de los datos obtenidos de Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet] [actualizado Abril 2019; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.oie.int/es>

En la figura 12 se observa que en total 86 países notificaron entre el 2010 y el 2017, de los cuales 48 países hicieron la notificación cuantificada, cabe anotar que ninguno de estos países notificó de forma permanente por lo que se encuentran años en donde hubo cuantificación de casos y otros años en donde no hay información reportada por lo que la información anterior es parcial.

Se encuentran 38 países que solamente notifican presencia de la enfermedad sin cuantificar los casos en el periodo de tiempo seleccionado.

Con relación a Colombia se obtuvo los siguientes datos de entidades competentes como lo son el ICA, FEDEGAN, SIVIGILA y la OIE

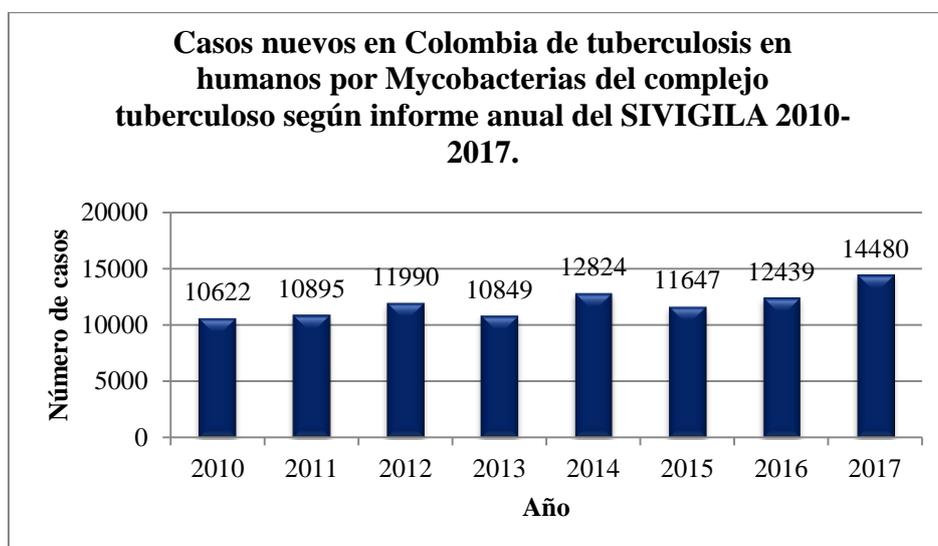


Figura 13 Casos nuevos en Colombia de tuberculosis en humanos por Mycobacterias del complejo tuberculosos según el SIVIGILA 2010-2017.

Figura elaborada a partir de datos obtenidos de Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública –SIVIGILA. [internet].2011[consultado 2018 jun 20].Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202011.pdf>

La figura 13 es una gráfica de casos anuales nuevos de tuberculosis en humanos provocada por micobacterias del complejo tuberculoso del 2010 al 2017, esta gráfica fue realizada a partir de datos tabulados que se obtuvieron de informes anuales de tuberculosis generados por el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA),¹⁰¹⁻¹⁰⁸ ente creado para realizar la provisión de información en forma sistemática y oportuna sobre la dinámica de los eventos que afecten o puedan afectar la salud de la población Colombiana (ver tabla 15).

La tuberculosis es una enfermedad de reporte obligatorio por lo tanto estos informes anuales son realizados a partir del flujo de reportes periódicos a nivel local, municipal, departamental y nacional.

En la figura 13 se puede evidenciar poca diferencia en el número de casos de tuberculosis de un año a otro, pero por otro lado se demuestra la notificación sistemática y veraz que tiene el país frente a este evento. Sin embargo denota un número de casos considerable que además comparando el año 2010 con el año 2017 ha ido en aumento.

En la comparación de datos generados por la OIE sobre el total de la población bovina en Colombia⁹⁹ (Ver Anexo 2) y la cantidad total de animales a los que se les realizó la prueba intradérmica de tuberculina, según boletines epidemiológico pecuario anual del ICA (Ver Tabla 12) se determina el porcentaje de animales tuberculinizados en Colombia de 2010 a 2015 obteniéndose los datos de la tabla 18

Tabla 18. Porcentaje de animales tuberculinizados en Colombia de 2010 a 2015*

Año	Población bovina según OIE	Animales tuberculinizados según ICA	porcentaje de animales tuberculinizados
2010	22690608	39400	0,17%
2011	23307144	134291	0,58%
2012	23007259	277290	1,21%
2013	21324377	377306	1,77%
2014	22527783	216996	0,96%
2015	22685497	226321	1,00%

*Tabla elaborada a partir de información obtenida del Instituto Colombiano Agropecuario ICA, boletines epidemiológicos pecuarios anuales de 2010 a 2015 y de datos generados por la OIE sobre el total de la población bovina en Colombia a través de la interfaz WAHIS

En la Tabla 18 no se registran datos de los años 2016 y 2017 debido a que en la actualidad en la página web del ICA no se encuentra aún los boletines anuales para los años anteriormente nombrados. Como se puede apreciar, el porcentaje de animales tuberculinizados es muy bajo en comparación con la población bovina reportada para los años 2010-2017, siendo ésta inferior al 2%.

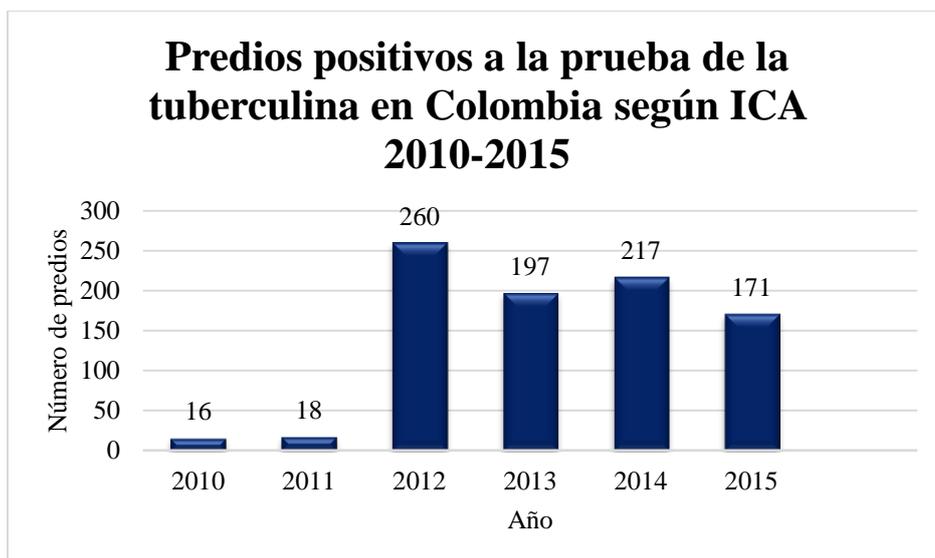


Figura 14 Predios positivos para la prueba de tuberculosis en Colombia de 2010 a 2015*

*Figura elaborada a partir de información del Instituto Colombiano Agropecuario ICA, boletines epidemiológicos pecuarios anuales de 2010 a 2015.

En la figura 14 se muestra la cantidad de predios positivos para la prueba de la tuberculosis entre los años 2010-2015 según el boletín epidemiológico pecuario anual reportado por el ICA (Ver Tabla 11)

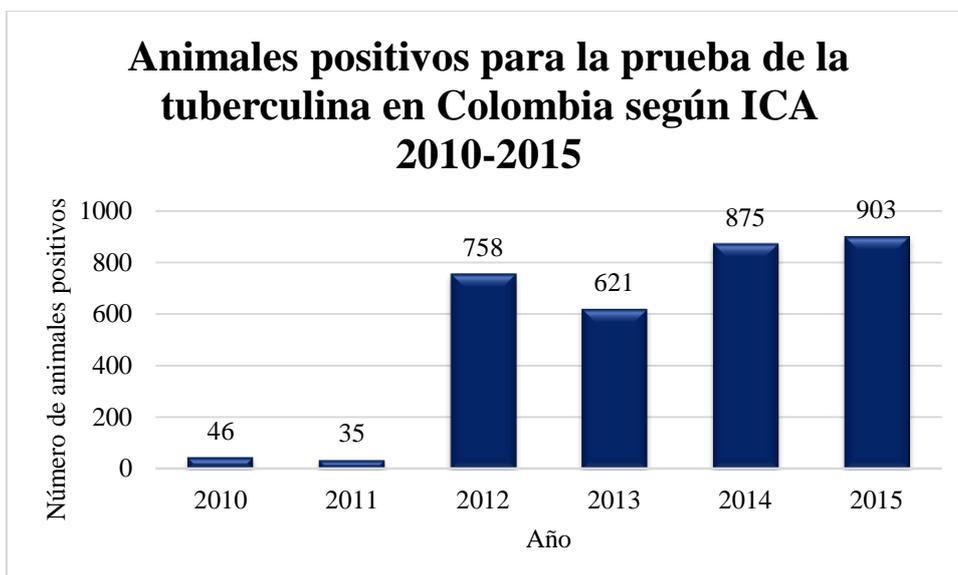


Figura 15 Animales positivos para la prueba de tuberculosis en Colombia de 2010 a 2015*

*Figura elaborada a partir de información del Instituto Colombiano Agropecuario ICA, boletines epidemiológicos pecuarios anuales de 2010 a 2015.

En la Figura 15 se relacionan los animales positivos para la prueba de la tuberculosis entre los años 2010-2015 según el boletín epidemiológico pecuario anual reportado por el ICA (Ver Tabla 12)

Los animales positivos a la prueba de la tuberculina han venido en ascendencia, sin embargo no existen datos reportados para los años 2016 y 2017 por lo cual no se puede saber el comportamiento en este periodo de tiempo.

A continuación se exponen los casos de tuberculosis en ganado bovino doméstico presentados de 2010 a 2017, realizada a partir de datos tabulados obtenidos del WAHIS⁹⁹ (Ver Tabla 14) en la sección de enfermedades/infecciones presentes por país.

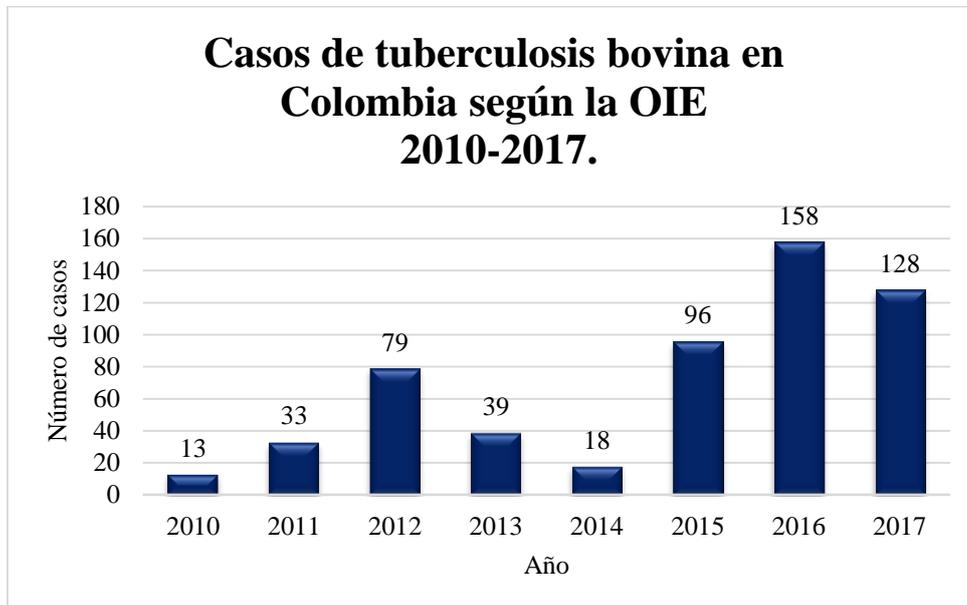


Figura 16 Casos de tuberculosis bovina en Colombia según la OIE.

Figura elaborada a partir de los datos obtenidos de Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet] [actualizado Abril 2019; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.oie.int/es>

La figura 16 muestra cómo el número de casos de tuberculosis bovina en Colombia ha tenido variaciones a través de los años, pero durante los últimos tres años se denota un número considerable de aumento de casos, por otro lado ratifica la presencia del evento en el país.

A partir de datos del WAHIS⁹⁰ documentados en enfermedades/infecciones presentes por país, para Colombia, se realiza tabla de tuberculosis bovina con el número de casos de enfermedad tuberculosa bovina, número de muertes y número de animales sacrificados, tomándose como intervalo de tiempo del año 2010 a 2017, (Ver tabla 14) de la cual se obtuvo la siguiente gráfica

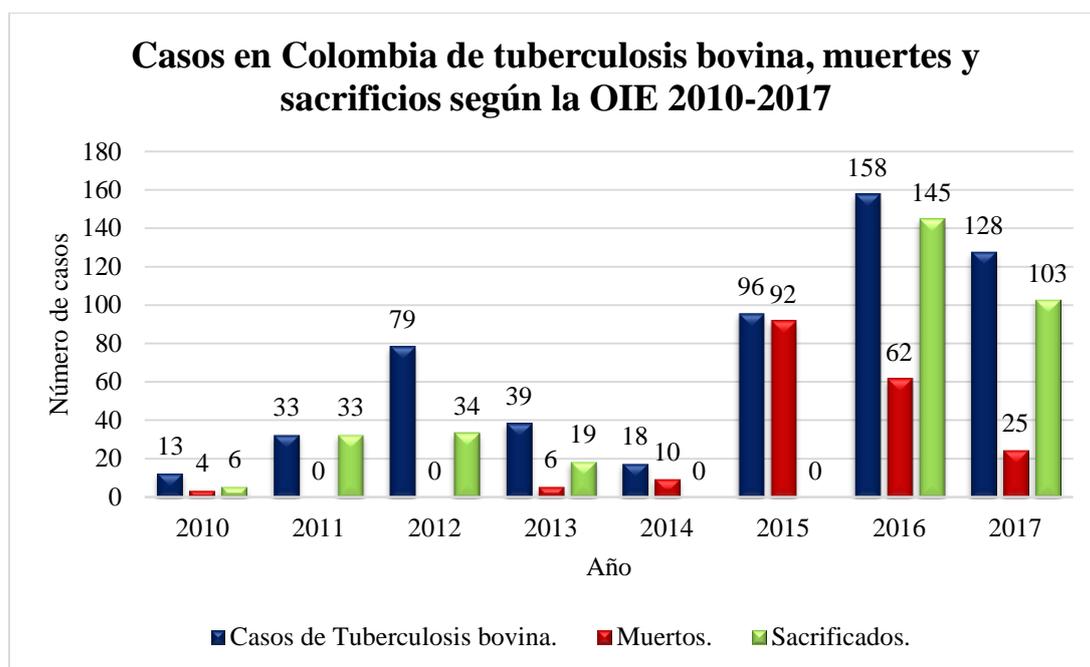


Figura 17 Casos en Colombia de tuberculosis bovina, muertes y sacrificios según la OIE 2010-2017.

Figura elaborada a partir de los datos obtenidos de Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet] [actualizado Abril 2019; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.oie.int/es>

En la figura 17 se observa el sacrificio de animales con tuberculosis bovina como una de las medidas de control que ha tomado el país frente a esta enfermedad, pero para algunos años como son el caso del 2014 y 2015 no se evidencia el sacrificio de animales, de igual manera en los demás años el número de muertes sumado con el número de sacrificios no supera el número de animales con tuberculosis bovina, quedando el destino de cierta cantidad de animales infectados sin definir, de igual manera la posibilidad de que puedan estar infectando a más animales propagando de esta manera la enfermedad.

7. Discusión

Las enfermedades zoonóticas son un grupo de enfermedades infecciosas que se transmiten de forma natural de los animales a los seres humanos, el mayor riesgo se presenta en el contacto entre animales y el hombre a través de la exposición directa e indirecta. Entre las enfermedades zoonóticas podemos encontrar la tuberculosis provocada por *Mycobacterium bovis*, una bacteria que pertenece a la familia de las micobacterias al igual que *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium*; la bacteria *Mycobacterium bovis* afecta principalmente a ganado vacuno aunque también se ha encontrado en animales como búfalos, cabras y venados.

Mycobacterium bovis, tiene gran importancia debido a que su potencial zoonótico le permite infectar al hombre a través del consumo de carne infectada mal cocida, inhalación, contacto de piel lastimada, consumo de productos y lácteos contaminados no pasteurizados,¹¹⁹ por otro lado supone una amenaza para el bienestar de las comunidades cuya subsistencia depende del ganado, las pérdidas económicas que genera son severas debido a que se reduce la capacidad reproductiva del ganado, se disminuye la producción cárnica y lechera, se establecen restricciones en el mercado internacional tanto de animales como de productos animales y

finalmente se hace efectivo el decomiso y sacrificio de los animales.¹²⁰ Así mismo, cuando la tuberculosis por *Mycobacterium bovis* se vuelve endémica en animales salvajes, pone en peligro los esfuerzos conservacionistas y puede servir de reservorio de la infección del ganado y del ser humano.²⁰

La tuberculosis bovina es una de las enfermedades que figuran en el código sanitario para los Animales Terrestres de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) como afecciones de notificación obligatoria, en sus registros de información zoonosanitaria para la sanidad animal mundial, y dentro de la distribución mundial de la tuberculosis bovina, esta enfermedad se cataloga como presente en Colombia al igual que en otros países suramericanos como Brasil, Chile, Bolivia, Perú y Venezuela.⁹⁹

En Colombia el ente regulador de ésta y otras enfermedades en animales es el ICA. Dentro de sus funciones está el diseño y ejecución de estrategias para, prevenir, controlar y reducir riesgos sanitarios, biológicos y químicos.⁷² En este orden de ideas el ICA ejerce el programa nacional de control y erradicación de la tuberculosis bovina, y certificado de predio libre de tuberculosis bovina para lo cual se reglamenta en la resolución 17463 de 2017,⁶² una de las condiciones para la obtención de esta certificación es que la totalidad del ganado del predio no esté infectado, esto se define a través del método diagnóstico de la prueba de tuberculina y/o con diagnóstico complementario de pruebas de laboratorio reconocidas por la OIE para la detección de la enfermedad como lo es la identificación del agente patógeno a través de análisis microscópico, el cultivo y los métodos de reconocimiento de ácido nucleico, bajo este fin se realiza la prueba de tuberculina en distintos predios ganaderos del país.⁶⁴

En los boletines pecuarios anuales emitidos por el ICA, se informa que, de los años 2010 a 2015 (Ver Tabla 11) el número de predios con tuberculina positiva fueron 879 y el número de animales con tuberculina positiva para los mismos años fue de 3238 (Ver Tabla 12) estas cifras no muestran la situación real del país frente a la enfermedad, pues los animales tuberculinizados no son la totalidad de los animales existentes en el país (Ver Anexo 2) una de las razones es que en la resolución 17463 de 2017⁶⁴ solo se contempla como obligación la certificación de predio libre de tuberculosis bovina a explotaciones bovinas y bufalinas legales de asociaciones registradas de razas puras que asisten a exposiciones, que tengan programas de reproducción para el mejoramiento genético y comercialización de semen o embriones, para las demás explotaciones ganaderas es solo de manera voluntaria,⁶⁴ lo que da como resultado que en el país se realice la prueba de tuberculina a menos del 2% del ganado existente en Colombia.

Posteriormente las reses diagnosticadas con tuberculosis bovina son sacrificadas en una planta de beneficio autorizada por el INVIMA para lo cual el propietario debe llevarlos al faenado dentro de los 45 días siguientes a la fecha de haberse diagnosticado la enfermedad,⁶⁴ pero según lo reportado por el país a la OIE la totalidad de los animales con tuberculosis no son sacrificados, algunos mueren y otros se desconoce su destino, (Ver Figura 20) por otro lado existe una inconsistencia frente a la información encontrada de los casos y sacrificios en los boletines anuales del ICA contrastados con los datos encontrados en el WAHIS de la OIE.

Existen debilidades diagnósticas en los países latinoamericanos y del Caribe¹¹⁸, otras dificultades relacionadas con el problema de salud animal que tienen los países en vías de desarrollo es que la mayoría de estos países no pueden asumir el gasto económico para compensar a los productores por los animales sacrificados, la escasa existencia de redes de información y la falta de vigilancia de las enfermedades.¹²¹ A pesar de existir unas medidas de

parte del ICA para contrarrestar la tuberculosis bovina como el programa “Para el Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina en las especies bovina y bufalina en Colombia y los requisitos para la certificación de predio libre de Tuberculosis Bovina” los resultados en los siete años que se analizan en la presente investigación demuestran que la erradicación total de esta enfermedad está aún lejos.

La tuberculosis bovina representa un riesgo para la salud pública ya que entre el 3 y el 15% de los casos de tuberculosis humana son producidos por *Mycobacterium bovis*.¹²² Los casos de tuberculosis zoonótica que se presentan con más frecuencia están relacionados con las profesiones que tienen contacto estrecho con el ganado bovino por esto, los que tienen mayor riesgo a contraer la enfermedad son médicos veterinarios, expendedores de carne, ganaderos y trabajadores rurales,¹²³ situación por la que toma importancia el estricto control e intervención de estos entornos debido a que a lo largo de un año, un enfermo puede infectar de 10 a 15 personas.⁵

La tuberculosis es una enfermedad sistémica, crónica, que afecta principalmente al sistema respiratorio y que hoy en día sigue siendo uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud en 2016 la cifra estimada de muertes por tuberculosis fue de 1.3 millones en personas VIH negativas y 374000 en personas VIH positivas.⁷⁷

La escasez de tratamiento o la interrupción en el mismo origina cepas resistentes a uno o varios medicamentos apareciendo de esta manera cepas multirresistentes. En 2016 hubo 600000 nuevos casos resistentes a la rifampicina a nivel mundial y 490000 de ellos tenían tuberculosis multirresistente. La tuberculosis puede ser mortal si no hay un diagnóstico a tiempo o un adecuado tratamiento.¹⁷

A nivel de América, Colombia en el 2016 está en el quinto lugar dentro de los 10 primeros países con muertes estimadas por Tuberculosis, siendo Brasil, México, Perú y Haití respectivamente, los primeros cuatro, así lo explica la Organización Panamericana de la Salud.¹²⁴ En el 2017 se notificaron al Sivigila 14480 casos de tuberculosis de todas las formas y las entidades territoriales con mayor número de casos fueron: Antioquia (18.3%), Valle del Cauca (13.3%) y Bogotá con el 7.8%.¹⁰¹ Es importante señalar que se ha avanzado en la mitigación de la tuberculosis con los compromisos adquiridos por los gobiernos en los Objetivos del Milenio, que también incumben al ámbito de la salud, esto plasmado en el lineamiento de la OMS.

Con respecto a la tuberculosis zoonótica, en 2016 la OMS estima que hubo 147000 casos nuevos en humanos y 12500 muertes por esta causa,¹¹⁶ estas estimaciones son imprecisas porque hay una falta de datos de vigilancia sistemática de poblaciones humanas y animales de la mayoría de los países, esta situación llevó a que se realizara una reunión organizada conjuntamente por la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias en la que participaron destacadas organizaciones internacionales de la esfera de la salud humana y animal (OMS, OIE, FAO y La Unión)²⁰ de esta reunión se obtuvo como resultado la creación de la hoja de ruta contra la tuberculosis zoonótica planteada por primera vez en abril de 2016 en Ginebra.

Dentro de la hoja de ruta contra la tuberculosis zoonótica, se plantean 10 prioridades para hacer frente a ésta enfermedad, entre estas se encuentra la mejoría de la evidencia científica en donde se propone el fortalecimiento de la capacidad de laboratorio y la mejora del acceso a los

medios diagnósticos precisos y rápidos como la implementación de encuestas focalizadas entre los grupos de alto riesgo mencionados anteriormente, todo lo anterior enmarcado en los objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones específicamente en el objetivo de desarrollo sostenible número 3 (ODS 3) que contiene una meta consistente en poner fin a la epidemia mundial de tuberculosis involucrando equipos multidisciplinarios que permitan mejorar la salud en todo el mundo a 2030.²⁰

Algunas de las formas y las más frecuente de adquisición de la tuberculosis zoonótica es mediante el consumo de productos lácteos sin pasteurizar, o de cárnicos mal cocidos procedentes de ganado infectado, es por esto que se asegura que la tuberculosis zoonótica no se podrá reducir si no se mejora la inocuidad de los alimentos,²⁰ en Colombia, por ejemplo, hay insuficiencia de pasteurización generalizada debido a que existe consentimiento por parte de la legislación colombiana por medio del decreto 1880 de mayo de 2011 del INVIMA¹²⁵ que regula la comercialización de leche cruda, sin embargo, deja claro que dentro de sus requerimientos está la certificación de predios libres de brucelosis y tuberculosis. Al mismo tiempo Fedegan afirma que el 44% de la leche producida en Colombia, es decir, unos 3234 litros es producida en la informalidad de tal forma que no llega a los centros de acopio para cumplir con los requisitos contemplados en el decreto 616 de 2006 que garanticen la inocuidad de la leche y sus derivados, siendo ésta leche comercializada a través de intermediarios, el procesamiento en finca o de autoconsumo por lo que es laborioso controlar las prácticas adecuadas de ordeño, manipulación y manufactura de productos derivados.¹²⁶

Por otro lado, el panorama de la producción y distribución cárnica no es mucho mejor ya que existe un estimado de plantas de sacrificio clandestinas e ilegales que manejan un poco más del 13% de la producción cárnica del país,³⁸ incumpléndose de esta manera el decreto 1500 de 2007 por el cual se establece el reglamento técnico a través del cual se crea el Sistema oficial de inspección, vigilancia y control de la Carne, productos cárnicos comestibles y derivados cárnicos destinados para el consumo humano y los requisitos sanitarios y de inocuidad que se deben cumplir en su producción primaria, beneficio, desposte, desprese, procesamiento, almacenamiento, transporte, comercialización, expendio, importación o exportación,¹²⁷ contribuyendo así a la probabilidad de que se presenten casos de tuberculosis bovina en humanos.

De igual manera, y no siendo menos importante, la exposición al ganado infectado es otra causa de tuberculosis zoonótica, actividades como la manipulación de la res mientras se realiza la cría u otras labores pecuarias hacen que exista un riesgo mayor en trabajadores con contacto directo con ganado infectado; se ha demostrado que hay una alta prevalencia de infección asintomática en estas personas y una mayor probabilidad de infección en los que están expuestos ocupacionalmente en espacios cerrados; es un hecho la transmisión de esta enfermedad de ganado a humano por lo es sumamente importante la aplicación de medidas estrictas de prevención y control especialmente en entornos ganaderos¹²⁸

En Colombia los métodos de diagnóstico de tuberculosis se basan principalmente en la positividad de la baciloscopia y el crecimiento en medios de cultivo como Lowenstein Jensen y Stonebrink en base a huevo y el Middlebrook 7H10 en base a agar o medios líquidos como el de Dubos y el Middlebrook 7H12, y métodos automatizados como el BACTEC MGIT 960,^{69,75} sin embargo, estos no ofrecen diferenciación de especie, pues el país no cuenta con los laboratorios especializados para este análisis lo que es un problema no solo en cuanto a la vigilancia de la tuberculosis zoonótica sino también en cuanto al tratamiento, puesto que *Mycobacterium bovis* presenta resistencia natural a la pirazinamida⁴ uno de los medicamentos

de primera línea utilizados en el control de la tuberculosis, hecho último que puede ser crucial en la determinación de un tratamiento oportuno sobretodo en pacientes inmunocomprometidos.

Considerando que la mayoría de los profesionales de la salud inician la prescripción del tratamiento a sus pacientes sin haber obtenido previamente los resultados del antibiograma.²⁰ Los pacientes con tuberculosis zoonótica pueden recibir una terapia inadecuada, hecho que repercute en el posible desarrollo de resistencia a otros medicamentos antituberculosis; ya se ha evidenciado en estudios realizados la resistencia de *Mycobacterium bovis* a otros medicamentos, como la rifampicina y la isoniazida, ambos medicamentos de primera línea a lo que se le denomina como multirresistencia, la cual representa importante amenaza para la salud pública.²⁰

La tuberculosis zoonótica es sin duda alguna una situación compleja en lo que respecta a salud humana, sin embargo, las estimaciones de la carga mundial de tuberculosis zoonótica son imprecisas debido a la falta de datos de vigilancia sistemática de las poblaciones humanas y animales de la mayoría de los países, en particular aquellos en los que la tuberculosis bovina es endémica y la capacidad de laboratorio limitada. Esta problemática debe ser abordada involucrando al sector de la salud humana, la salud animal y la inocuidad de los alimentos y de esta manera intervenir en la función de los animales como causales del mantenimiento y la transmisión de *Mycobacterium bovis*.²⁰ Colombia como país endémico de tuberculosis bovina con altos índices de casos en ganado doméstico, (Ver Tabla 17) y con dificultades en el total control de la inocuidad de los alimentos de procedencia vacuna (Ver Figuras 14,15,16), es un potencial facilitador de la presencia de casos de tuberculosis zoonótica.

8. Conclusiones

Se recopilaron datos de los casos de tuberculosis bovina en Colombia por medio de fuentes nacionales como el ICA y fuentes de información internacional como la OIE, se hallaron datos inconsistentes entre las dos fuentes en cuanto a casos de tuberculosis bovina para el mismo año, lo que sugiere una deficiencia en la sistematización del reporte de la información entre las dos entidades, en cuanto a los datos recopilados a partir de boletines pecuarios anuales del ICA, no se encontraron los correspondientes a los años 2016 y 2017, por otro lado la OIE ofrece una aplicación fácil y asequible (WAHIS) para la obtención de datos sobre las diferentes enfermedades que interfieren en la sanidad animal como la tuberculosis bovina y cuenta con la totalidad de los datos necesarios para la realización de éste trabajo .

Se encontró que a pesar de que varios países realizan notificación de su situación de tuberculosis zoonótica, la totalidad de estos realiza notificaciones parciales o no cuantificables lo que no permite conocer de manera precisa la situación actual de cada uno de ellos, con relación a esto Colombia carece de notificación de casos de tuberculosis zoonótica ante la OIE en el periodo comprendido entre 2010-2017 desconociendo de esta manera el número de casos presentes en el país.

Con esta revisión bibliográfica se pudo reflejar el panorama de la tuberculosis zoonótica desde el contexto mundial acercándose al caso colombiano, se concluye que es una enfermedad desatendida tanto en Colombia como en el resto del mundo, pues no se encuentran datos relevantes y confiables, el reporte es infrecuente, lo anterior a causa de la falta de diagnóstico diferencial que permita esclarecer el agente causal de la tuberculosis, lo que conlleva a la

subnotificación de la enfermedad contribuyendo a que la tuberculosis siga siendo un grave problema de salud pública.

Tomando en cuenta que la principal fuente de transmisión de *Mycobacterium bovis* es a través del consumo de leche no pasteurizada y carne infectada mal cocida se pudo concluir a través de la revisión de literatura que en países desarrollados como Estados Unidos o Reino Unido la enfermedad se mantiene controlada aunque se presentan algunos focos de infección localizada principalmente en fauna salvaje , no siendo así en países subdesarrollados tal como el caso colombiano donde existen altos índices de contrabando de carne e informalidad en la producción, consumo y comercialización de productos lácteos propiciando de ésta forma la posible transmisión de la enfermedad sobre todo a población en riesgo como lo son las personas inmunosuprimidas.

Siendo la tuberculosis una de las principales causas de muerte en el ser humano se hace necesario que haya una intervención multidisciplinar para disminuir la tuberculosis en el mundo, de ésta manera la tuberculosis bovina debe ser incluida dentro de los esfuerzos gubernamentales y se debe dar prioridad a la cuantificación y mitigación del riesgo de transmisión de la tuberculosis zoonótica permitiendo identificar zonas geográficas, pacientes con un riesgo elevado de exposición y poder dar una respuesta orientada a las actividades de promoción y control.

La carga de la enfermedad humana no se podrá reducir si no se mejora la inocuidad de los alimentos y controla la tuberculosis bovina en su reservorio animal.

9. Recomendaciones

- Introducción de nuevos métodos de diagnóstico diferencial que permitan identificar la especie específica causante de la tuberculosis.
- Reporte y sistematización obligatoria de datos epidemiológicos clínicos y veterinarios en el país.
- Mejoramiento de las políticas públicas del país con respecto a la tuberculosis zoonótica.
- Uso de hisopos nasales para reducir la contaminación de las muestras y aumentar la sensibilidad del cultivo de *Mycobacterium bovis* en animales, ya que existe una limitación en la obtención de muestras que generalmente se realizan de autopsias.

10. Bibliografía

- ¹ Araujo Baute A, Patiño Álvarez A, Linares Chaparro C, Santander A, Barón JP, Botero A. Colombia Sanidad Animal 2013. Instituto Colombiano Agropecuario, ICA [internet]. 2013 [consultado 2018 Abril 20]. Disponible en: <https://www.ica.gov.co/getattachment/0b099ac3-d670-4c11-be1b-02e50db63047/2013.aspx>
- ² Michel AL, Muller Borna, Van Helden PD. Mycobacterium bovis at the animal-human interface: A problem, or not?. Veterinary Microbiology [Internet]. 2010; 140(3):371-381 [consultado 2018 Mar 8]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773134>
- ³ Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis bovina [internet]. 2010 [consultado 2018 Abril 28]. Disponible en: www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/bovine_tuberculosis-es.pdf
- ⁴ Leal Bohorquez AF, Castro Osorio CM, Wintaco Martínez LM, Puerto Castro GM, Villalobos R. Tuberculosis por Mycobacterium bovis en trabajadores de fincas en saneamiento para tuberculosis bovina, de Antioquia, Boyacá y Cundinamarca. Revista de Salud Pública [Internet]. 2016; 18(5):727-737 [consultado 2018 Abril 20]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0124-00642016000500727
- ⁵ Mas E, Poza J, Ciriza J, Zaragoza P, Osta R, Rodellar C. Fundamento de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) Revista AquaTIC [internet]. 2001; 15 [consultado 2019 Marzo 24]. Disponible en: <http://www.revistaaquatic.com/ojs/index.php/aquatic/article/view/139/128>
- ⁶ Tamay de Dios L, Ibarra C, Velasquillo C. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. Revista Tecnología en salud [internet]. 2013; 2(2): 70-78 [consultado 2019 Marzo 24]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2013/ir132d.pdf>
- ⁷ Ordoñez Sánchez SA, López Osma FA. Tuberculosis en Colombia, de la historia al entendimiento de la enfermedad. Med UNAB [internet]. 2014; 16(3):127-142. [consultado 2018 Marzo 6]. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/2084>
- ⁸ Llerena Polo C, Valbuena Arias A, Zabaleta Vanegas AP. Resistencia a isoniazida y rifampicina en aislados de Mycobacterium tuberculosis en pacientes con coexistencia de tuberculosis y Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Colombia 2010 – 2012. Médicas UIS [Internet]. 2016; 29(2):31-9 [consultado 2018 Mar 10]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-03192016000200004&script=sci_abstract&tlng=es
- ⁹ World Health Organization. [internet] Tuberculosis. [actualizado 18 sep 2018 ;consultado 5 Oct 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>

- ¹⁰ World Health Organization [internet] Global Tuberculosis Report 2017 [actualizado 30 oct 2017; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23360en/s23360en.pdf>
- ¹¹ World Health Organization. [internet] ¿Qué es la tuberculosis y cómo se trata?. [actualizado Oct; consultado 13 Mayo 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/features/qa/08/es/>
- ¹² Coll P, García de Viedma D. Epidemiología molecular de la tuberculosis. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. 2018; 36(4):233-240. [consultado 2018 Abril 2] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X18300016>
- ¹³ Donoghue HD. Paleomicrobiology of human tuberculosis. Microbiology Spectrum [Internet]. 2016;36(4):233-240 [consultado 2018 Abril 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27726782>
- ¹⁴ Isidro A. Las momias: tipología, historia y patología. Rev. Esp. Antrop. Fís. [Internet]. 2006; 26: 37-62 [consultado 2019 Mayo 30]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2229618>
- ¹⁵ Sotomayor H, Burgos J, Arango M. Demostración de tuberculosis en una momia prehispánica colombiana por la ribotipificación del ADN de Mycobacterium tuberculosis. Biomedica. [Internet]. 2004; 24: 18-26
- ¹⁶ Monteserin J, Paul R, Gravina E, Reniero A, Hernandez T, Mazzeo E, et al. Genotypic diversity of Mycobacterium tuberculosis in Buenos Aires, Argentina. MEEGID [Internet]. 2018; 62:1-7 [consultado 2018 Abril 17]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134818301813>
- ¹⁷ World Health Organization. [internet]Tuberculosis multirresistente.[actualizado Oct 2016;consultado 15 Mayo 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/features/qa/79/es/>
- ¹⁸ World Health Organization. [internet]Tuberculosis. Datos y cifras. [actualizado 18 sep 2018 ;consultado 5 Oct 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- ¹⁹ World Health Organization [internet]Global Tuberculosis Report 2015 [actualizado 30 oct 2017;consultado 9 Abril 2018]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_execsummary_es.pdf
- ²⁰ Organización Mundial de Sanidad Animal. Hoja de Ruta contra la Tuberculosis zoonótica [internet].2017 [actualizado 30 oct 2017; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259231/9789243513041-spa.pdf;jsessionid=8512F2C5DCA3694528A191E3B4362E56?sequence=1>
- ²¹ Armas B,García M,Armas K. Brief historical review of phthisis surgery. Revista Cubana de Cirugía [Internet].2014; 53(1):99-108 [consultado 2018 Mar 6]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v53n1/cir12114.pdf>

- ²²Ospina S. La tuberculosis, una perspectiva histórico-epidemiológica. *Infectio* [Internet].2001; 5(4): 241-250 [consultado 2018 Mar 5]. Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/371>
- ²³ Reynaud Y, Millet J, Rastogi N. Genetic Structuration, Demography and Evolutionary History of *Mycobacterium tuberculosis* LAM9 Sublineage in the Americas as Two Distinct Subpopulations Revealed by Bayesian Analyses. *PLOS ONE* [Internet]. 2015; 1:1-15 [consultado 2018 Mar 11]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140911>
- ²⁴Becerra Posada F, Espinal M, Reeder J. Operational research to strengthen tuberculosis control in the Americas. *Panam Salud Pública* [Internet]. 2016; 39(1) [consultado 2018 Abril 10]. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28194>
- ²⁵ Ghavidel M, Mansury D, Nourian K, Ghazvini K. The most common spoligotype of *Mycobacterium bovis* isolated in the world and the recommended loci for VNTR typing; A systematic review. *Microbial Pathogenesis* [Internet]. 2018;118:1-26 [consultado 2018 Abril 15]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29578066>
- ²⁶ Thoen CO, Kaplan B, Thoen TC, Gilsdorf MJ, Shere JA. Zoonotic Tuberculosis. A Comprehensive One Health Approach. *Medicina* [Internet]. 2016; 76(3):159-165 [consultado 2018 Abril 17]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295705>
- ²⁷ Müller B, Dürr S, Alonso S, Hattendorf J, Laisse CJM, Parsons SDC, et al. Zoonotic *Mycobacterium bovis* -induced tuberculosis in humans. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2013; 19(6):899-908 [consultado 2018 Mar 7]. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/6/12-0543_article
- ²⁸ Thoen CO, Lobue PA, Enarson DA, Kaneene JB, de Kantor IN. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in the United States, Latin America and the Caribbean. *Veterinaria italiana* [Internet]. 2010; 14(11):1369--1373 [consultado 2018 Abril 17]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937174>
- ²⁹ Zumárraga MJ, Arriaga C, Barandiaran S, Cobos Marín L, J. de Waard, I. Estrada-Garcia, et al. Understanding the relationship between *Mycobacterium bovis* spoligotypes from cattle in Latin American Countries. *Research in Veterinary Science* [Internet]. 2012; 94(1):9-21 [consultado 2018 Mar 8]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884173>
- ³⁰Ramos DF, Silva PEA, Dellagostin OA. Diagnosis of bovine tuberculosis: review of main techniques. *Brazilian journal of biology* [internet]. 2015; 75(4):830-837 [consultado 2018 Abril 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26675901>
- ³¹ Xiaohong Z, Hui Li, Rongrong Z, Kurepina N, Barry N, Zhao X. Spoligotyping of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Isolates by Use of Ligation-Based Amplification and Melting Curve Analysis. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2016; 54(9):2384-2387 [consultado 2018 Abril 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5005503/pdf/zjm2384.pdf>

- ³² Jojoa Jojoa J, Wintaco M, Osorio F, Puerto Castro G, Guerrero Guerrero M. First approach to molecular epidemiology of bovine tuberculosis in Colombia. *Revista MVZ* [Internet]. 2016; 21(1):5222-5236 [consultado 2018 Abril 20]. Disponible en: <http://revistas.unicordoba.edu.co/index.php/revistamvz/article/viewFile/32/64>
- ³³ Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet]Población animal Colombia 2016 [actualizado 30 oct 2017; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: http://www.oie.int/wahis_2/wah/action7_es.php
- ³⁴ Federación Colombiana de ganaderos. Censo pecuario nacional del ICA 2017 [internet].2017 [actualizado 30 oct 2017; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.fedegan.org.co/noticias/conozca-el-censo-pecuario-nacional-del-ica-2017>
- ³⁵ Federación Colombiana de Ganaderos. Lo que usted necesita saber sobre la leche en Colombia [internet].2017 [actualizado 30 oct 2017; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.fabegan.org/upload/publicaciones/Lo%20que%20usted%20necesita%20saber%20sobre%20la%20ganader%C3%ADa%20de%20leche%20en%20Colombia.pdf>
- ³⁶ Instituto Nacional de vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Mejoras en las condiciones sanitarias de la carne [internet].2019 [actualizado 06 feb 2019; citado 5 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/556-carne.html#normatividad>
- ³⁷ Ministerio de la Protección Social. Decreto 1500 de 2007[internet].2007 Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/stories/aliementos/Decreto1500_2007.pdf
- ³⁸ Federación Colombiana de Ganaderos. Balance y perspectivas del Sector Ganadero Colombiano 2016-2017[internet].2017 [consultado 2018 Mar 5]. Disponible en: https://documentop.com/balance-y-perspectivas-del-sector-ganadero-colombiano-2016-2017_598dfdfa1723dddc8a07e373.html
- ³⁹ Tuberculosis Colombia 2017. Informe del evento [internet].2017 [consultado 2018 5 Mar 5]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202017.pdf>
- ⁴⁰ Ministerio de la Protección Social. Circular externa 58 de 2009[internet].2009[consultado 2018 Mar 7]. Disponible en: https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/OtraNormativa/C_MPS_0058_2009.pdf
- ⁴¹ Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Mycobacterium bovis [internet].2012[consultado 2018 Abril 15]. Disponible en: <http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas%20de%20agentes%20biologicos/Fichas/Bacterias/Mycobacterium%20bovis.pdf>
- ⁴² Balanza Vicente PA. Aspectos zoonóticos de la epidemiología de la tuberculosis en España. Región de Murcia:Imprenta Regional;2004.

- ⁴³Orjuela López O, Vélez Rodríguez A, Gallego Velasco C. Bacteriología Aplicada. Colombia: Imprenta Nacional de Colombia; 2008.
- ⁴⁴ Mendoza Wong E. Biología de las Micobacterias [internet]. [consultado 2018 Mayo 8]. Disponible en: http://www.fcq.uach.mx/phocadownload/DOCENCIA/MATERIAL-DE-ESTUDIO/micobacterias/biologia/biologia_de_las_micobacterias.html
- ⁴⁵ Grange JM. Mycobacterium bovis infection in human beings. Harcourt Publishers Ltd [internet] 2001; 81(12): 71-77 [consultado 2018 Abril 18]. Disponible en: doi: 10.1054/tube.2000.0263
- ⁴⁶ Quinteros R, López V, Gutiérrez D, Cardemil F, Infecciones por micobacterias en otorrinolaringología. Revisión de la literatura. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [internet] 2016; 76:111-120 [consultado 2018 mayo 20]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/orl/v76n1/art16.pdf>
- ⁴⁷ Alcaide F, Moreno JF, González J, Palacios J. Procedimientos de microbiología clínica. SEIMC, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [internet] 2005 [consultado 2018 marzo 10]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia9a.pdf>
- ⁴⁸ Crespo MP, Corral R, Alzate A, Micobacterias no tuberculosas en personas VIH positivas y en personas sin factores de riesgo a la infección, Colombia Med ; [internet] 1997; (28) 136-144 [consultado 2018 mayo 19]. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/65>
- ⁴⁹ Corrales C, Serrano F, Torres EH, Bucio M, Soto S, Sánchez S, et al. Cronología en la clasificación de las Micobacterias. Unidad Académica Escuela de Biología [internet]. 2013 [consultado 9 Mar 2018]; Disponible en: http://sistemanodalsinaloa.gob.mx/archivoscomprobatorios/_15_memoriaextenso/1925.pdf
- ⁵⁰ EcuRed: Enciclopedia cubana [internet]. Cuba. [consultado 25 Abril 2018] Disponible en: <https://www.ecured.cu/Mycobacterium>
- ⁵¹ Scalan CH.M. Libro Introducción a la bacteriología veterinaria. Ciencias veterinarias, Higiene e inspección Sección III: Bacterias extracelulares y facultativamente intracelulares. Editorial acribia S.A. 1991 [consultado 9 Mar 2018].
- ⁵² Miranda Calero SA, Cerda Cruz EM. Análisis bioinformático del genoma de Mycobacterium tuberculosis. [Tesis para optar al título de licenciatura en química-farmacéutica]. Managua: UNAN. Facultad de ciencias e ingenierías departamento de química; 2008-2009.
- ⁵³ Prat C, Domínguez J, Ausina V, Mycobacterium bovis, Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, [internet] 2014 [consultado Mayo 5 2018]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micobacterias/Mbovis.pdf>

- ⁵⁴ Rey J, Hermoso J, Cardenal JA. Tuberculosis bovina. Patogenia. Revista Bovis [internet] 1992; 47: 35-42[consultado 2018 Abril 15] Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4369169>
- ⁵⁵ López E, Lazo Y. Tuberculosis. Revista cubana Estomatol [internet] 2001;38(1):33-51[consultado 2018 Abril 21] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072001000100005
- ⁵⁶ Álvarez N, Borrero R, Reyes F, Camacho F, Mohd N, Sarmiento ME et al. Mecanismos de evasión y persistencia de Mycobacterium tuberculosis durante el estado de latencia y posibles estrategias para el control de la infección latente [internet] Revista Vaccimonitor 2009; 18(3):34-38[consultado 2018 Abril 22] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2011000100006
- ⁵⁷ Clark JE, Haydel SE. Molecular genetics of mycobacterium tuberculosis pathogenesis. Revista Microbiol [internet] 2003; (57):517–49[consultado 2018 Abril 25] Disponible en: doi: 10.1146/annurev.micro.57.030502.090903
- ⁵⁸ Oliphant C. Tuberculosis. [Internet] The Journal for Nurse Practitioners 2015; 11 (1): 87-94[consultado 2018 Abril 24] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1555415514007466>
- ⁵⁹ Smith I. Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. Revista Clinical Microbiology Reviews [internet] 2003;16(3) 463–496[consultado 2018 Abril 05]. Disponible en: doi: 10.1128/CMR.16.3.463–496.2003
- ⁶⁰ Han PS, Orta P, Kwon DI, et al. Mycobacterium bovis cervical lymphadenitis: A representative case and review. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology [Internet]. 2015; 79: 1798-1801 [Consultado 2018 May 5]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26388186>
- ⁶¹ Babaahmady E. La tuberculosis animal. Revista veterinaria Argentina [internet] 2017; 34(349)1-16 [consultado 2018 Abril 10]. Disponible en: <http://www.veterinariargentina.com/revista/2017/05/la-tuberculosis-animal/>
- ⁶² The Center for Food Security and Public Health. Tuberculosis Bovina [internet]. [consultado 2018 abril 20]. Disponible en: <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/disease.php?name=bovine-tuberculosis&lang=es>
- ⁶³ Estrada C, Díaz F, Arriaga C, Villegas N, Pérez R, González D. Concordancia de la PCR y métodos rutinarios para el diagnóstico de tuberculosis bovina. Revista Vet Mex [internet] 2004; 35 (3) 225-236[consultado 2018 Abril 13] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=6869>
- ⁶⁴ Colombia, Instituto agropecuario Colombiano, Resolución 17463 de 2017 “Por la cual se establecen medidas sanitarias para el Control y la Erradicación de la Tuberculosis bovina y bufalina en Colombia y los requisitos para la certificación de predios libres de tuberculosis bovina” dada en Bogotá a los 15 días del mes de diciembre.
- ⁶⁵ Schiller I, Oesch B, Vordermeier HM, et al. Bovine Tuberculosis: A Review of Current and Emerging Diagnostic Techniques in View of their Relevance for Disease Control and Eradication. Transboundary and Emerging Diseases [internet]. 2010; 57:205-

220[consultado 2018 Abril 20]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20561288>

- ⁶⁶ Pérez E, Manjarrez B. Tuberculosis por *Mycobacterium bovis*: ¿Una infección reemergente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [internet] 2017; 55(5):635-40 [consultado 2018 marzo 15]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im175s.pdf>
- ⁶⁷ Hospital Muñiz - Instituto Vaccarezza. Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis.[internet].[consultado 2018 Mayo 15]. Disponible en: http://www.neumo-argentina.org/images/guias_consensos/guia_tuberculosis_del_hospital_muniz_2011.pdf
- ⁶⁸ Ollan N. Comparación de dos secuencias genómicas como biomarcadores para el diagnóstico molecular de *Mycobacterium bovis*. [Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario]. Santiago de Chile: Universidad de Chile. Facultad de ciencias veterinarias y pecuarias; 2011.
- ⁶⁹ Retamal Patricio, Martínez Angélica, Abalos Pedro. Secuencias de inserción IS6110 e IS1081 en cepas de *Mycobacterium bovis* provenientes de bovinos beneficiados en la Región Metropolitana *Rev. chil. infectol.* [internet] 2003; 20(3):166-170 [consultado 15 marzo 2018]. Disponible en: doi: 10.4067/S0716-10182003000300003.
- ⁷⁰ Marín P, Botero L, Robledo J, Murillo A, Torres R, Montagut Y, Pabón E, Jaramillo M. purificación del antígeno 38 kda de *Mycobacterium tuberculosis* y su potencial uso en diagnóstico mediante inmunosensores piezoeléctricos. *Acta biol.Colomb.* [internet]. 2015; 20(1) [consultado 20 marzo 2018]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/abc.v20n1.40731>
- ⁷¹ Cobos Valdes D, Valle Y, Labañino N, Martínez W, Peña Lariza, De la Caridad Milagros. Elementos generales para analizar sobre las zoonosis. *Correo Científico Médico de Holguín*[internet].2014; 18 (4) [consultado 25 Abril 2018] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000400011
- ⁷² Instituto Colombiano Agropecuario ICA [internet]. Bogotá ICA [consultado 25 Abril 2018] Disponible en: <https://www.ica.gov.co/>
- ⁷³ Instituto Nacional de Salud. Guía para la vigilancia por laboratorio de tuberculosis dirección de redes en salud pública [internet] [consultado 27 Abril 2018] Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Gu%C3%ADa%20para%20la%20vigilancia%20por%20laboratorio%20de%20Tuberculosis.pdf>
- ⁷⁴ Ministerio de la Protección Social. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar [internet]. [Consultado 02 Abril 2018] Disponible en: https://www.disanejercito.mil.co//recursos_user///DISAN%20EJERCITO/PROMOCION%20Y%20PREVENCION/PROGRAMAS%20DE%20PROMOCION%20Y%20PREVENCION/TUBERCULOSIS/NORMATIVIDAD/GUIA%2011%20MANEJO%20PA CIENTE%20CON%20TB.pdf
- ⁷⁵ Olea Popelka F, Dr Muwonge A, Perera A, Dean A, Mumford E, Erlacher Vindel E, Forcella S, Silk B, Ditiu L, El Idrissi A, Raviglione M, Cosivi O, LoBue P, Fujiwara P. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis* a call for action. *The*

- Lancet Infectious Diseases [internet] 2016; (17): e25 [consultado 2018 May 5]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30139-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30139-6/abstract)
- ⁷⁶ Firdessa R, Berg S, Hailu E, Schelling E, Gumi B, Erenso G, Gadisa E, Kiros T, Habtamu M, Hussein J, Zinsstag J, Robertson B, Ameni G, Lohan A, Loftus B, Comas I, Gagneux S, Tschopp R, Yamuah L, Hewinson G, Gordon S, Young D, Aseffa A. Mycobacterial lineages causing pulmonary and extrapulmonary tuberculosis, Ethiopia. *Emerging Infectious Diseases* [internet] 2013; (19): 460-463.[consultado 2018 May 5]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622814>
- ⁷⁷ World Health Organization. Tuberculosis[internet].[consultado 2018 Mayo 13]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- ⁷⁸ Secretaria Distrital de Salud de Bogotá. Tuberculosis[internet].2001[consultado 2018 Mayo 16]. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Protocolos%20de%20Vigilancia%20en%20Salud%20Publica/Tuberculosis.pdf>
- ⁷⁹ Dirección de vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Protocolo de vigilancia, TUBERCULOSIS Código: 813[internet]. [consultado 2018 Abril 16]. Disponible en: http://www.dadiscartagena.gov.co/images/docs/saludpublica/vigilancia/protocolos/p2018/pro_tuberculosis_2018.pdf
- ⁸⁰ Herrera Sánchez DA, Castilla Rodríguez JL, Castrejón Vázquez MI, et al. Infección por *Mycobacterium bovis* en inmunodeficiencia común variable. *Revista Alergia México* [internet].2015; 62: 75-82[consultado 2018 May 3]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758115>
- ⁸¹ León S, Rendón J, Cárdenas SV, Arango C, Cornejo JW. Xpert MTB/RIF® como herramienta diagnóstica en una cohorte de niños menores de 15 años con sospecha clínica de tuberculosis pulmonar en un hospital de alta complejidad de Medellín. *Infectio*. [internet]. 2016; [consultado 2018 May 30]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v21n1/0123-9392-inf-21-01-00025.pdf>
- ⁸² Samper S, González J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones causadas por el género *Mycobacterium*. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* [internet]. 2018; 36:104-111[consultado 2018 Mayo 7]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.11.009>
- ⁸³ Valdés Díaz S, García Silvera E, Rosas Valladares C, et al. Patrones radiológicos y diagnóstico definitivo de enfermos presuntivos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa. *Rev Cubana Med Trop*[internet].2011;63(2): 130-134[consultado 2018 Mayo 5]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000200004
- ⁸⁴ Ministerio de la Protección Social. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar [internet]. [consultado 02 Abril 2018] Disponible en: https://www.disanejercito.mil.co//recursos_user///DISAN%20EJERCITO/PROMOCION%20Y%20PREVENCION/PROGRAMAS%20DE%20PROMOCION%20Y%20PREVENCION/TUBERCULOSIS/NORMATIVIDAD/GUIA%2011%20MANEJO%20PAIENTE%20CON%20TB.pdf

- ⁸⁵ Fadul S, López M. Protocolo de vigilancia en Salud Pública.Tuberculosis. Instituto Nacional de Salud [internet]. 2016[consultado 2018 Mayo 18] Disponible en: <https://www.clinicamedihelp.com//documentos/protocolos/PRO%20Tuberculosis.pdf>
- ⁸⁶Jaramillo M, Torres RA,Pabón EMarín PA,, Barrientos K, Montagut Y, Robledo JA. Diagnóstico de la tuberculosis :desde lo tradicional hasta el desarrollo actual.Medicina y Laboratorio[internet]2015; 21(7-8):311-332 [consultado 2018 Nov 23]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/313902497_Diagnostico_de_tuberculosis_des_de_lo_tradicional_hasta_el_desarrollo_actual/download
- ⁸⁷Choudhury S. Abdominal Tuberculosis in Children.. Pediatric Surgery [internet]. 2018; 147-150 [consultado 2018 Mayo 15] Disponible en: https://sci-hub.tw/10.1007/978-981-10-6304-6_23
- ⁸⁸Ministerio de Salud y Protección Social. Circular Externa 0007 de 2015. [internet].[consultado 2018 julio 15]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/circular-externa-0007-de-2015.pdf>
- ⁸⁹Centers for Disease Control and Prevention. Treatment for TB Disease. [internet].[consultado 2018 junio 28]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/treatment/tbdisease.htm>
- ⁹⁰Coll P,Fármacos con actividad frente a Mycobacterium Tuberculosis. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [internet]. 2009; 27(8):474–480 [consultado 2018 julio 18]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-farmacos-con-actividad-frente-mycobacterium-S0213005X09003917>
- ⁹¹Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. [internet].[consultado 2018 julio 20]. Disponible en: <https://www.policia.gov.co/sites/default/files/24-TUBERCULOSIS.pdf>
- ⁹² Bapat P, Dodkey R, Shekhawat S, Husain A, Nayak AKawle A,Daginawala A, Singh L, Kashyap R. Prevalence of zoonotic tuberculosis and associated risk factors in CentralIndian populations. Journal of Epidemiology and Global Health [internet]. 2017; 1-7 [consultado 2018 julio 25]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210600617301041?via%3Dihub>
- ⁹³Popelka O, Muwonge A, Perera A, Dean A,Mumford E, Erlacher EForcella S, Silk B, Ditiu L, Idrissi A, Raviglione M,Cosivi O, Lobue P, Fujiwara P. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by Mycobacterium bovis—a call for action. Infection [internet]. 2017; (16):30139-6 [consultado 2019 ene 22]. Disponible en: [https://sci-hub.tw/10.1016/S1473-3099\(16\)30139-6](https://sci-hub.tw/10.1016/S1473-3099(16)30139-6)
- ⁹⁴ Díaz O, Ortiz J, Reina J, Patiño A, Linares C, González P. Colombia Sanidad Animal 2010. Instituto Colombiano Agropecuario, ICA [internet].2010 [consultado 2018 Nov 15].Disponible en: <https://www.ica.gov.co/getattachment/5822cada-667f-4541-8b86-c0258be04b64/2010.aspx>
- ⁹⁵ Díaz O, Ortiz J, Reina J, Patiño A, Linares C, González P, Romero L. Colombia Sanidad Animal 2011. Instituto Colombiano Agropecuario, ICA [internet].2011[consultado

- 2018 Nov 15] Disponible en: <https://www.ica.gov.co/getattachment/b66f6f33-43bb-4c2c-a8f6-e66ab31194e0/2011.aspx>
- ⁹⁶ Osorio F, Patiño A, Linares C, Romero L, Ortiz J, Reina J, González P. Colombia Sanidad animal 2012. Instituto Colombiano Agropecuario, ICA [internet]. 2012 [consultado 2018 Nov 15] Disponible en: <https://www.ica.gov.co/getattachment/bce28fb3-c2c7-4f46-99fc-6bae850353fc/2012.aspx>
- ⁹⁷ Díaz O, Mendoza E, Linares C, Gasca H, Jaramillo D, Baron J, Botero A, Bejarano A, González P. Colombia Sanidad animal 2014. Instituto Colombiano Agropecuario, ICA [internet]. 2014 [consultado 2018 Nov 17]. Disponible en: <https://www.ica.gov.co/getattachment/986dd783-8f37-4ab3-bc33-39995bd8c065/2014.aspx>
- ⁹⁸ Díaz O, Mendoxza E, Linares C, Gasca H, Jaramillo D, Rodriguez D, Méndez V, Vela J, Medina A, Bejarano A, González P. Colombia Sanidad animal 2015. Instituto Colombiano Agropecuario, ICA [internet]. 2015 [consultado 2018 Nov 17]. Disponible en: <https://www.ica.gov.co/getattachment/4d163775-d3d8-47ab-92ba-fa5a0140bfdc/2015.aspx>
- ⁹⁹ Organización Mundial de Sanidad Animal. [internet] [actualizado Abril 2019; consultado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.oie.int/es>
- ¹⁰⁰ Organización Mundial de la Salud. Primera Conferencia Ministerial Mundial de la OMS. Poner fin a la tuberculosis en la era del desarrollo sostenible: Una respuesta multisectorial [internet]. 2017 [consultado 2019 ene 26]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/tb-factsheet-conference-es.pdf?ua=1>
- ¹⁰¹ López MP. Informe del evento. Tuberculosis Colombia 2017. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública –SIVIGILA. [internet]. 2017 [consultado 2018 nov 24]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202017.pdf>
- ¹⁰² Castillo DM, Matiz SA. Comportamiento de la notificación de Tuberculosis Colombia, semana 1-52 de 2010. Periodo 13. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública –SIVIGILA. [internet]. 2010 [consultado 2018 jun 20]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202010.pdf>
- ¹⁰³ Castillo DM, Ariza S. Comportamiento de la notificación de Tuberculosis Colombia, semana 1-52 de 2011. Periodo 13-Cierre. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública –SIVIGILA. [internet]. 2011 [consultado 2018 jun 20]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202011.pdf>
- ¹⁰⁴ Castillo DM. Informe del evento Tuberculosis, hasta el periodo epidemiológico 13 del año 2012-Cierre. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública –SIVIGILA. [internet]. 2012 [consultado 2018 jun 20]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202012.pdf>

- ¹⁰⁵ Instituto Nacional de salud. Informe del evento Tuberculosis año 2013. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública –SIVIGILA. [internet].2013 [consultado 2018 jun 20]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202013.pdf>
- ¹⁰⁶ López MP. Informe Final Tuberculosis, Colombia, 2014. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública –SIVIGILA. [internet].2014 [consultado 2018 jun 20]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202014.pdf>
- ¹⁰⁷ López MP. Informe final del evento Tuberculosis, Colombia, 2015. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública –SIVIGILA. [internet].2015 [consultado 2018 jun 21]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202015.pdf>
- ¹⁰⁸ López MP. Informe del evento Tuberculosis Colombia, 2016. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública –SIVIGILA. [internet].2016 [consultado 2018 jun 24]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Tuberculosis%20%202016.pdf>
- ¹⁰⁹ Ministerio de la Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021: La salud en Colombia la construyes tú. [internet]. [Consultado 05 Abril 2019] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20-%20Documento%20en%20consulta%20para%20aprobaci%C3%B3n.pdf>
- ¹¹⁰ Colombia, Ministro de Agricultura y Desarrollo Rural, Resolución 00043 de 2002 por la cual se deroga la Resolución número 000069 del 25 de febrero de 1997 y se reglamenta la indemnización por el sacrificio de animales con Tuberculosis Bovina. Bogotá, D. C. (febrero 18 de 2002).
- ¹¹¹ Garbaccio S, Barandiaran S, Fernández A, Macias A, Magnano G, Martínez M, Peyrú M, Cataldie A. Ensayo interlaboratorio: aislamiento de Mycobacterium bovis a partir de lesiones granulomatosas en bovinos. Revista Argentina de Microbiología. [internet] 2016; 48 (2) 161-165 [consultado 2018 Mayo 13] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2016.03.004>
- ¹¹² FEDEGAN, Federación Colombiana de Ganaderos [internet]. Bogotá DC. [consultado 2019 abril 09] Disponible en: <https://www.fedegan.org.co/normatividad/cadena-carnica>
- ¹¹³ FEDEGAN, Federación Colombiana de Ganaderos [internet]. Bogotá DC. [consultado 2019 abril 09] Disponible en: <https://www.fedegan.org.co/normatividad/cadena-lactea>
- ¹¹⁴ Instituto Agropecuario Colombiano. Programa nacional de prevención, control y erradicación de tuberculosis bovina [internet]. [Consultado 07 Abril 2019] Disponible en: <https://www.ica.gov.co/areas/pecuaria/servicios/convocatoria-publica-de-autorizacion-en-el-diagnos/presentacion-publica-tuberculosis.aspx>
- ¹¹⁵ World Organisation for Animal Health, OIE, Ficha general sobre enfermedades animales, Tuberculosis bovina [internet]. [Consultado 17 marzo 2018] Disponible en: <http://www.oie.int/doc/ged/d14008.pdf>

- ¹¹⁶ World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. [Internet]. [Consultado 2019 marzo 10]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js23098en/>
- ¹¹⁷ World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. [Internet]. [Consultado 2019 marzo 10]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js23360en/>
- ¹¹⁸ Domínguez A, Polanco R, González I, Toirac R, Riquenes Y, Rodríguez Y, Acosta I. Mycobacterium bovis: realidades y retos para la industria biofarmacéutica veterinaria. Bionatura. [internet] 2016; 48 (2) 161-165 [consultado 2018 febrero 13] Disponible en: <http://revistabionatura.com/files/tuberculosis.pdf>
- ¹¹⁹ Public Health England. Bovine TB: Reducing the Risk of Human Infection: Information for farmers. [Internet]. [consultado 2018 febrero 10]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/487821/Bovine_TB_and_M_bovis_information_for_farmers_2015.pdf
- ¹²⁰ González M, Mattar S. ¿Ordeñando micobacterias del ganado? impacto económico y en salud de tuberculosis bovina y paratuberculosis en Colombia. Revista MVZ Córdoba. [internet] 2010; 15(2) 2037-2040. [consultado 2018 enero 16] Disponible en: <http://revistas.unicordoba.edu.co/index.php/revistamvz/article/view/998/1229>
- ¹²¹ Reyes P. Tuberculosis bovina: la importancia de los factores de riesgo en la introducción y exposición-diseminación de M. bovis en el rebaño bovino. [Monografía Programa Doctorado en Ciencias Silvoagropecuarias y Veterinarias]. Santiago de Chile: Universidad de Chile. Departamento de Medicina Preventiva Animal Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias; 2012
- ¹²² González S, Cantó G, Hernández E, Flores S, Román S, Milián F. Resistencia natural contra la tuberculosis en ganado. Revisión. Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias [internet] 2018; 9 (2) 328-345 [consultado 2018 junio 13] Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcp/v9n2/2448-6698-rmcp-9-02-328.pdf>
- ¹²³ Vayr F, Martin B, Savall F, Soulat J, Deffontaines G, Herin F. Occupational exposure to human Mycobacterium bovis infection: A systematic review. PLOS Neglected Tropical Diseases [internet] 2018; 12 (1) [consultado 2019 marzo 10] Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006208>
- ¹²⁴ Organización Panamericana de Salud. Situación del control de la tuberculosis en las américas [Internet]. [Consultado 2019 marzo 22]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=presentaciones-5882&alias=44088-dia-mundial-tuberculosis-2018-situacion-control-tb-americas-088&Itemid=270&lang=es
- ¹²⁵ Colombia, Ministerio de protección social, Decreto 1880 de mayo de 2011 por el cual se señalan los requisitos para la comercialización de leche cruda para el consumo humano directo en el territorio nacional. Bogotá, D. C. (mayo 27 de 2011).

- ¹²⁶ FEDEGAN, Federación Colombiana de Ganaderos [internet]. Bogotá DC. [consultado 2019 enero 10] Disponible en: <https://www.fedegan.org.co/estadisticas/produccion-0>
- ¹²⁷ Colombia, Ministerio de protección social, Decreto 1500 de mayo de 2007 por el cual se establece el reglamento técnico a través del cual se crea el sistema oficial de inspección, vigilancia y control de la carne, productos cárnicos comestibles y derivados cárnicos, destinados para el consumo humano y los requisitos sanitarios y de inocuidad que se deben cumplir en su producción primaria, beneficio, desposte, desprese, procesamiento, almacenamiento, transporte, comercialización, expendio, importación o exportación. Bogotá, D. C. (mayo 4 de 2007)
- ¹²⁸ Cosivi, Grange JM, Daborn CJ, Raviglione MC, Fujikura T, Cousins D, Robinson RA, Huchzermeyer HF, de Kantor I, Meslin FX. Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis.* [internet] 1998; 4(1):59-70. [consultado 2019 marzo 20] Disponible en: 10.3201/eid0401.980108

Anexos

Anexo 1. Casos de tuberculosis zoonótica por países según la OIE

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Año	Casos	TOTAL							
País									
ASIA									578416
Afganistán	321								321
Bangladesh									0
Bahrein			2						2
Bután									0
China (Rep. Pop. de)									0
India							49		49
Israel									0
Jordania		312	234	365	614			348	1873
Kirguistan			945	5710					6655
Myanmar									0
Nepal									0
Pakistán									0
Rusia	108524	103817	94740	89915			77852	70532	545380
Sri Lanka									0
Taipei Chino	3	7	9	12	9	13	22	27	102
Tayikistán	5353	5516				4296			15165
Territorios Autón. Palestinos	28	32	31	38	40	29	48	29	275
Turquia						8	13		21
Uzbekistán					9	11	4	8549	8573
EUROPA									24958
Albania	22	3							25
Alemania				43	32	30	56	31	192
Austria	708			465	1	3	1	1	1179
Bélgica	13					10			23

Bosnia-Herzegovina									0
Chipre								1	1
Dinamarca									0
España	13	4	5	3	15	5	3	48	96
Francia				9					9
Grecia						139			139
Hungría			1169				3		1172
Irlanda		6	3	6	3	5	3	4	30
Islandia	1								1
Italia	4		8						12
Malta	35	33							68
Noruega	1	2	2		3	1	5	3	17
Países Bajos	12	12	8	9	7	7	9	9	73
Reino Unido		5	6	36	35	36			118
Rumania								2	2
Suecia	2	29	5				5	3	44
Suiza	6		5		4		5	7	27
Ucrania			28					21702	21730
AFRICA									63402
Argelia									0
Burundi						114			114
Burkina Faso									0
Centroafricana (Rep.)									0
Comoras									0
Congo (Rep. Dem. del)									0
Chad						0			0
Eritrea		95							95
Etiopía									0
Gambia									0

Ghana		2							2
Guinea Bissau									0
Kenia									0
Lesoto									0
Libia								2	2
Madagascar									0
Malawi									0
Malí	4734	4854	5573						15161
Marruecos									0
Mozambique									0
Nigeria				38180					38180
Ruanda									0
Sudáfrica							13		13
Suazilandia									0
Tanzania									0
Togo									0
Túnez	2368	2105	2208	2187	573	394			9835
Uganda									0
Zambia									0
AMERICA									24078
Argentina									0
Bolivia									0
Brasil									0
Chile									0
Dominicana (Rep.)									0
Estados Unidos de América				89	107	120	90	89	495
Guatemala	2		5						7
Mexico								19515	19515
Paraguay	1		1860			2086	103		4050

Uruguay				3					3
Venezuela				8					8
OCEANIA									251
Australia		2	3	4	1		1	1	12
Fiji		208							208
Nueva Zelanda	2		3	2	1	1	2	1	12
Samoa Occidental						19			19

Anexo 2. Población bovina en Colombia de 2010 a 2017 según la OIE.

Año	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total
Lugar									
Amazonas	1687	2367	2209	1497	1442	1264	1552	823	12841
Antioquia	2634637	2646356	2571478	2474777	2535479	2632125	2760633	3038779	21294264
Arauca	929800	1023500	1044750	1056850	1059000	1048543	1096641	1162032	8421116
Atlántico	242402	203673	207828	215941	229744	224978	217003	238413	1779982
Bolívar	880660	789868	790754	841755	884297	925446	1002017	1172465	7287262
Boyacá	816965	834371	775992	719706	754999	614830	837567	1172503	6526933
Caldas	370224	346688	337187	351698	363548	370345	428324	448895	3016909
Caquetá	1250166	1293544	1338753	1338602	1304403	1340049	1486685	1809702	11161904
Casanare	1754100	1837000	1862540	1840500	1900000	1845226	1861776	1992767	14893909
Cauca	236914	257673	266718	271476	263497	273663	276891	298135	2144967
Cesar	1621916	1592672	1520055	1449666	1418675	1357512	1305984	1415681	11682161
Choco	128031	119762	125890	163667	163027	152228	154796	189886	1197287
Córdoba	2021594	2154261	2042971	1973090	1903913	1942770	2052151	2140312	16231062
Cundinamarca	1050296	1184613	1216246	1078357	1068386	1256535	1146137	1422452	9423022
Guainía	4950	3090	3750	5000	5000	4703	4703	4547	35743
Guaviare	225000	264300	270000	268700	279000	281611	301224	406242	2296077
Huila	470911	477721	477447	464148	423554	415246	370884	411720	3511631
La Guajira	334159	347982	343445	332162	312014	415246	242137	286962	2614107
Magdalena	1275253	1306637	1280793	0	1238017	1207764	1205715	1359672	8873851
Meta	1534600	1612750	1632420	1629600	1662000	1660147	1734106	1948553	13414176
Nariño	340874	350047	362865	368088	373421	384686	383005	394874	2957860
N. Santander	489486	479447	473103	463178	434257	389694	455711	467782	3652658
Putumayo	151128	174961	188272	195527	192165	197611	209006	255912	1564582
Quindío	80298	71892	73581	73042	77896	81788	76814	83425	618736
Risaralda	102630	101608	90840	93827	99913	109117	117209	109334	824478
San Andrés				1029	1002	825	801	735	4392
Santa Fe de Bogotá	21302	21302	19441	22861	26699	26125	33725	34238	205693
Santander	1516709	1532432	1457075	1504413	1416644	1412313	1442936	1595532	11878054
Sucre	869238	896898	856209	825696	836615	862008	992238	1076327	7215229
Tolima	664769	672890	676981	625281	599711	547647	583166	685274	5055719
Valle	483782	507839	480911	456313	470035	459596	460727	523306	3842509
Vaupés	1127	1200	1055	1430	1430	1223	1074	1159	9698
Vichada	185000	197800	215700	216500	228000	242633	231684	254820	1772137
Total acumulado	22690608	23307144	23007259	21324377	22527783	22685497	23475022	26403259	