

La paratuberculosis forma parte del grupo de enfermedades lentas o ‘caquetizantes’ de los pequeños rumiantes, como tuberculosis, maedi visna o scrapie. Todas ellas tienen en común el curso lento de la enfermedad. Los animales se infectan siempre jóvenes, pero la enfermedad no se manifiesta clínicamente hasta la edad adulta, nunca antes del año y medio o dos años. Estas enfermedades se caracterizan también porque son fatales, ya que no hay tratamiento para su curación.

No es una enfermedad nueva, ya que se describe a finales del siglo XIX en Alemania en ganado vacuno. Hoy en día, se asume que es de distribución mundial, incluso en países como Australia o Nueva Zelanda en la que no hay presencia de otras enfermedades. En España hay evidencias desde principios del siglo XX en ganado vacuno, pero los primeros diagnósticos confirmados por laboratorio se hacen en León en la especie ovina en los años 70, y después en vacuno en el País Vasco en los años 80, mientras que en caprino fue en Andalucía posteriormente. Es una enfermedad que está distribuida en todo el país.

El responsable de la enfermedad es una micobacteria, en concreto ‘*Mycobacterium avium* subsp paratuberculosis’. Tiene una gran resistencia, por su pared celular gruesa y lipídica, en el medio ambiente, lo que hace que sea muy difícil de eliminar. Además, hay una dificultad de crecimiento en medios de laboratorio, especialmente en el caso de las cepas ovinas, ya que se necesitan entre cuatro y seis semanas para tener un aislamiento positivo. Otro aspecto importante es que están reconocidos dos grandes tipos de cepas. Unas son las de origen bovino, las de tipo C y que son mayoritarias. Se aíslan en la mayor parte de especies. Por otra parte, las de tipo S y origen ovino son bastante específicas de la especie ovina. Hay posibilidad de contagio interespecie de algunas de estas cepas, pero las posibilidades no son muy elevadas. De hecho, se realizó un estudio experimental infectando corderos con cepas de origen bovino, en el que se comprobó que los animales se infectan, pero esa infección no progresa al ser vencida por los animales.

PATOGENIA

Los animales se infectan siempre en las primeras semanas de vida. Ese contacto con la bacteria puede tomar dos direcciones. En primer lugar, pueden superar la infección, que es algo que sucede en una parte importante de animales, permaneciendo sanos durante toda su vida. La otra posibilidad es que no superen la infección, aunque la mayor parte manifestará la infección de forma subclínica, ya que pueden estar infectados durante toda su vida productiva sin manifestar signos clínicos evidentes, aunque con capacidad de excretar la bacteria y con repercusiones económicas. Por último, sólo unos pocos desarrollarán la enfermedad clínica. También se ha demostrado que los animales son más resistentes a infectarse según van creciendo, por lo que las posibilidades de infección son menores en los animales adultos.

De forma gráfica, se puede representar como un iceberg, ya que en la punta estarían los animales clínicos, por debajo habría un grupo importante de subclínicos y, debajo del todo, otro de animales no infectados. Dentro de los animales infectados subclínicamente, los hay que son excretores y otros con una infección silente y una capacidad de excreción mucho más baja.

No se conoce la razón por la que unos animales son resistentes y otros no lo son. De hecho, es uno de los aspectos en los que más se está trabajando ahora. Se sabe que el contagio se produce por vía fecal-oral. Aunque se ha demostrado la excreción por leche, calostro y la transmisión en el útero, la principal vía de contagio es por la ingestión de material contaminado con heces, por ejemplo, las ubres de las madres o las camas.

Es una infección digestiva que tiene una gran importancia en el intestino, con un papel preponderante del tejido linfoide, como en todas las micobacteriosis. El intestino de los rumiantes tiene las pacas de Peyer, zonas de tejido linfoide, que es un mecanismo normal de defensa, que están especializadas en captar antígenos para darlos a conocer a ese tejido linfoide. Lo que ocurre es que muchos patógenos, no sólo la paratuberculosis, emplean este mecanismo de respuesta inmunitaria para entrar en el organismo. En esas zonas se produce el primer contacto con las células del sistema inmunitario, en concreto con los macrófagos, que es la célula defensiva clave de esta enfermedad. En este aspecto de interacción con el macrófago reside la explicación de que algunos animales sean capaces de frenar la infección y otros no puedan.

Como consecuencia de esa interacción, se desarrolla la respuesta protectora que ejerce el individuo frente a esa bacteria, que es la formación de granulomas. Los granulomas son grupos de macrófagos que contienen a esa infección. En primera instancia, aparecen en el tejido linfoide. Esas lesiones de carácter focal pueden permanecer en algunos animales durante toda su vida, sin que progresen. Y esos animales son los que pueden estar sin signos clínicos, pero sí infectados. Esas lesiones se pueden detectar con el microscopio.

Por su parte, en los animales que pasan a la fase clínica, esa infección progresa y las lesiones se extienden por toda la pared intestinal, provocan una enteritis difusa con un engrasamiento del intestino y una mala absorción. En principio, mantener las infecciones granulomatosas hace que el animal tenga que destinar mucha energía para contener esa infección, aunque sea en los animales subclínicos. En los clínicos, se une además el problema de la mala absorción.

Dentro de los animales que desarrollan la forma clínica, la forma más habitual es que sean macrófagos cargados de micobacterias, que son las formas lesionales difusas multibacilares. También hay un porcentaje de animales clínicos en los que la cantidad de bacterias no es tan elevada y la respuesta es fundamentalmente linfocitaria, por lo que presentan lesiones difusas linfocíticas o paucibacilares. Clínicamente son graves, pero no excretan tanto.

Estas diferentes formas de lesiones están muy relacionadas con la carga bacteriana. En un estudio de 48 animales, sólo se detecta a través del cultivo fecal uno con la forma subclínica con lesiones focales. Sin embargo, casi el 90% de los que tienen lesiones multibacilares excretan bacterias y un 25% con las formas graves paucibacilares.

Desde que comienza la infección, a partir de los 60 o 90 días, hay una respuesta inmunitaria de tipo celular periférica detectable, que precede a la respuesta humoral con la presencia de anticuerpos, que aparecen más tarde. En varios estudios experimentales, los anticuerpos aparecen a partir de los 100 o 120 días. Por lo tanto, en las formas subclínicas suele darse

una respuesta inmunitaria de tipo celular y, a medida que la enfermedad avanza hacia la forma clínica, aumenta la respuesta humoral con la presencia de anticuerpos y decae esa respuesta celular. Debido a que se trata de una enfermedad compleja, este esquema no se repite en todos los animales, sino que en algunos aparecen las dos respuestas de forma simultánea. Recientemente, se tiende a pensar que hay una relación entre la gravedad del daño intestinal y la presencia de respuesta inmunitaria periférica detectable, ya sea celular o humoral.

IMPORTANCIA DE LA PARATUBERCULOSIS

La importancia de la paratuberculosis es económica. Por un lado, están las pérdidas directas por la muerte de animales y la eliminación prematura de los que manifiestan signos clínicos, concentrándose las bajas en animales adultos jóvenes, normalmente los de mayor producción. También son importantes las pérdidas indirectas, asociadas a la enfermedad subclínica. Algunos estudios realizados en pequeños rumiantes estiman que hay una reducción de la fertilidad, incluso del 20%, mayor frecuencia de trastornos reproductivos como la metritis, mayor predisposición a tener mamitis y, sobre todo, una pérdida de producción de leche. Según los estudios, se puede perder hasta un 20% en animales subclínicos. Además, los resultados preliminares de un estudio realizado en explotaciones de raza Assaf en Castilla y León muestran que en varias explotaciones hay reducciones importantes de producción en los animales seropositivos. Pueden no ser reducciones muy impactantes, pero sí que son importantes.

Por otra parte, se han realizado estudios sobre la vinculación de la paratuberculosis con la enfermedad de Crohn, con cierto eco mediático en prensa. Es cierto que se publicaron evidencias, sobre todo a principios del presente siglo cuando se aísla paratuberculosis en sangre circulante de pacientes con Crohn, pero el consenso actual es que 'Mycobacterium avium subsp paratuberculosis' podría estar implicado en la etiología de la enfermedad de Crohn, pero únicamente en ciertos pacientes genéticamente susceptibles. No es una relación estrecha como en rumiantes.

HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO

Existe una batería de herramientas para el diagnóstico de la paratuberculosis.

■ Clínico-epidemiológico

El porcentaje de bajas de animales enfermos no es muy alto, entre el 3% o el 4%, o como mucho, el 10%. En estos casos, se observa es pérdida de condición corporal, con un adelgazamiento siempre progresivo, acompañado por pérdida de apetito. En fases más avanzadas, hay caquexia, atrofia muscular y mal estado de la lana, que se puede acompañar por diarrea, aunque este síntoma no aparece siempre, sobre todo en pequeños rumiantes. Las diarreas suelen ser intermitentes. A veces en realidad son heces mal formadas. En todo caso es una diarrea acuosa y nunca hemorrágica, que siempre aparece de forma posterior a la pérdida de condición corporal.

La forma de presentación de los casos no es en forma de brote, sino en un goteo de casos a lo largo del año, aunque hay periodos en los que se puede concentrar el número de bajas, sobre todo en el periodo de lactación. Se trata de animales que no están enfermos y empiezan a caer después del parto. También influye cualquier momento estresante, ya que se trata de una enfermedad crónica en la que también influyen cambios en la alimentación.

En los animales subclínicos, un dato importante es la pérdida en la producción de leche. Además, es una leche que tiene menos grasa y proteína, ya que es una enfermedad que hace consumir mucha energía al animal. Otros síntomas son pérdidas de fertilidad y eliminación prematura de animales, algunos de ellos con un potencial genético importante, lo que supone una merma económica en la explotación.

En resumen, la sospecha clínica llega por la aparición de animales adultos con pérdida de condición corporal, en ocasiones con diarrea, y con pérdidas en las producciones.

El diagnóstico clínico sólo sirve para detectar a los animales que presentan signos clínicos y que son la minoría.

■ Anatomía patológica

Las lesiones también sirven para diagnosticar la enfermedad, porque son bastantes específicas. En animales clínicamente enfermos, son lesiones bastante evidentes. Se producen pérdidas de depósitos grasos y, sobre todo, un engrasamiento del intestino, únicamente en las zonas finales del íleon y el yeyuno. Se ven también los vasos linfáticos dilatados, enteritis crónica con un engrasamiento difuso de la mucosa. Las bacterias suelen pasar a los ganglios, por lo que suelen aparecer muy tumefactos, con un color marrón. Son lesiones que no se dan en otras enfermedades, pero esas lesiones sólo se ven en animales clínicos. También aparecen en ocasiones cepas pigmentadas. Con unas buenas muestras, se puede buscar la presencia del agente infeccioso con varios métodos.

El diagnóstico anatomopatológico permite identificar animales en diferentes fases. Es un método rápido y relativamente barato, pero lógicamente el animal tiene que estar muerto. La muestra de elección es la válvula ileocecal.

■ Etiológico

El diagnóstico etiológico se basa en la demostración de la presencia de la micobacteria. Se puede hacer de diferentes maneras, aunque la más sencilla es hacer un frotis de heces. Es un método que permite diagnosticar animales muy excretores, aunque el problema es que es una técnica poco específica y poco sensible.

Se pueden hacer cultivo, aunque no es lo que más se recomienda en pequeños rumiantes, porque son lentos y costosos. Existen medios suficientes, empleando micobactina en varios tejidos. Recientemente, se han investigado cultivos rápidos y radiométricos en tuberculosis, que también funcionan en paratuberculosis.

Desde el punto de vista práctico, el cultivo se ha sustituido por la PCR, sobre todo a tiempo real. Funciona bien y hay varios kits comerciales. Se puede hacer en heces. Es un método bastante sensible.

Estos métodos permiten diagnosticar animales prácticamente de todos los grupos enfermos, sobre todo la PCR, que es más sensible.

■ Pruebas de inmunidad

Existen pruebas de inmunidad celular y de inmunidad humoral. En el ovino se puede hacer la prueba de la tuberculina, que en ovino se hace en el pliegue de la cola por la lana. Se inocula la cepa de aviar y se mide a las 72 horas. Si el engrasamiento es mayor de 2 milímetros, es positivo. Los datos que se obtienen de sensibilidad (54%) y de especificidad (79%) no son malos.

La prueba en laboratorio sería la de interferón-gamma, que es la misma técnica, pero con los linfocitos que están en sangre circulante. La principal limitación de esta prueba es el tiempo que tiene que pasar desde que se toma la muestra hasta que se va al laboratorio, pero detecta el mismo tipo de respuesta. Además, hay muchas fluctuaciones en animales jóvenes, por lo que la especificidad no es muy elevada. Su mayor ventaja es que detecta animales subclínicos altamente excretores, algunos de los clínicos y algunos de los de infección silente.

Estas pruebas no se recomiendan si hay infección mixta de tuberculosis y paratuberculosis, porque hay mucha variación individual.

Por último, se cuenta con la prueba de Elisa, que es la detección de anticuerpos. Es la prueba más versátil y la más fácil de hacer. Algunos estudios señalan que es tan sensible en leche como en suero. La sensibilidad varía en función del tipo de animales que se esté buscando. Han mejorado mucho estas técnicas en los últimos tiempos, ya que son mucho más sensibles que hace diez o quince años. Sobre todo, son eficaces en los animales en las fases finales. La especificidad suele ser muy elevada. Por lo tanto, la serología es útil para detectar los animales clínicos y un buen grupo de animales subclínicos que sean excretores.

El test Elisa detecta muy pocos animales con lesiones focales subclínicas, aunque sí lo hace con la prueba de interferón-gamma. Sucede al revés con los animales con lesiones graves con muchas bacterias. Esto mismo ocurre en animales de la especie vacuna.

Es importante destacar que estas pruebas tienen una relación directa con la excreción. El 90% de los animales positivos a Elisa se encontraban excretando bacterias, mientras que en el caso del interferón-gamma es únicamente el 23%. Por lo tanto, se puede concluir que una de las grandes ventajas del Elisa es que es capaz de detectar a los grandes excretores. Y es cierto que el interferón-gamma detecta a animales subclínicos, pero desde el punto de vista práctico no tiene mucha utilidad, ya que posiblemente esos animales no van a enfermar nunca, ya que se puede decir que están 'protegidos'. Sin embargo, el test Elisa sí que es útil para detectar excretores.

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO

Desde un punto de vista práctico, si se tienen dudas en una explotación que pueda haber paratuberculosis, la primera aproximación es desde el punto de vista clínico con los síntomas más importantes. La confirmación del diagnóstico se puede hacer a través de una necropsia con cuatro animales enfermos de la explotación, además de hacer un test Elisa y una PCR en heces. Posteriormente, para apoyar ese diagnóstico, conviene tomar muestras de suero, pero siempre de animales clínicamente sospechosos para hacer un Elisa.

Hay trabajos sobre nuevos métodos de diagnóstico, con resultados todavía inciertos. Se están buscando nuevos antígenos más específicos, sobre todo por las reacciones cruzadas con tuberculosis, detección mediante macrófagos, detección de proteínas del hospedador que estarían sobreexpresadas, expresión diferencial de genes...

CONCLUSIÓN

Existe una amplia variedad de técnicas para el diagnóstico de la paratuberculosis, con diferente respuesta por parte de cada uno de ellos. Por esa razón, los programas de control basados clásicamente en la detección y eliminación de animales infectados no han tenido mucho éxito, porque es muy difícil llegar a identificar todos los animales que están infectos.

Así, se recomienda fundamentalmente la vacunación, sobre todo en el caso de pequeños rumiantes, y más en ovino donde no hay problemas de interferencia con la tuberculosis.