

## Presencia de paratuberculosis en rumiantes en el estado de Zacatecas a través de estudio histopatológico

**Rosa Blanca Martínez-Flores<sup>1</sup>**

[rosablancamf@uaz.edu.mx](mailto:rosablancamf@uaz.edu.mx)

<https://orcid.org/0000-0002-3619-8878>

México

**Miriam Damián Sandoval**

[miriamds@uaz.edu.mx](mailto:miriamds@uaz.edu.mx)

<https://orcid.org/0000-0002-8721-2414>

México

**Federico I. de la Colina Flores**

[federcol@hotmail.fr](mailto:federcol@hotmail.fr)

<https://orcid.org/0000-0002-8890-2863>

México

**Fabiola L. Rochin Berumen**

[fabiolauaz@outlook.com](mailto:fabiolauaz@outlook.com)

<https://orcid.org/0000-0002-8676-7768>

México

### RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la presencia de lesiones histopatológicas sugestivas de *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* en rumiantes con manifestaciones clínicas de campo de paratuberculosis en el estado mexicano de Zacatecas. Se examinaron 16 ovinos, 5 caprinos y 4 bovinos de los municipios de Morelos, Enrique Estrada, Jerez de García Salinas, Víctor Rosales, Fresnillo, Saín Alto y Tepetongo. La edad de los animales osciló entre 5 semanas y 4 años. En la necropsia se tomaron muestras representativas de órganos tales como intestino delgado, válvula ileocecal y ganglios linfáticos mesentéricos, para la técnica histológica de rutina de hematoxilina y eosina (HE). Posteriormente, se realizó la tinción de Ziehl-Neelsen (ZN). Se observó que el 56% de los animales eran positivos para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), compatibles con *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis*. El 80% de casos procedían de cabras y el 62.5% de ovejas. El 58.3% de las hembras de ambas especies presentaban lesiones sugestivas de paratuberculosis, y no había diferencias significativas en los machos. Las lesiones observadas en el intestino fueron: enteritis proliferativa en el 78.6% de los casos, en el yeyuno, enteritis y necrosis en el 21.4% de los casos, en el íleon, enteritis proliferativa en el 100% de los casos y el 57.1% de los ganglios linfáticos eran linfadenomegálicos y el 50% de los casos contenían un infiltrado inflamatorio. En el estado de Zacatecas se carece por completo de estudios que hayan detectado la presencia de paratuberculosis en alguna especie, a pesar de su importancia económica y sanitaria.

**Palabras claves:** *paratuberculosis*, *mycobacterium avium*, diagnóstico histopatológico, rumiantes de zacatecas.

---

<sup>1</sup> Autor Principal

# Presence of paratuberculosis in ruminants in the state of Zacatecas through histopathological study

## ABSTRACT

This study aimed to determine the presence of histopathological lesions suggestive of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in ruminants with clinical field manifestations of paratuberculosis in the Mexican state of Zacatecas. Sixteen sheep, five goats, and four cattle from the municipalities of Morelos, Enrique Estrada, Jerez de García Salinas, Víctor Rosales, Fresnillo, Saín Alto, and Tepetongo were examined. The animals ranged in age from 5 weeks to 4 years. At necropsy, representative samples were taken from organs such as the small intestine, ileocecal valve, and mesenteric lymph nodes, for the routine histological technique of hematoxylin and eosin (HE). Subsequently, the Ziehl-Neelsen (ZN) technique was performed. It was observed that 56% of the animals were positive for acid-fast bacilli (AFB), compatible with *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. Eighty percent of the cases came from goats and 62.5% from sheep. 58.3% of females of both species showed lesions suggestive of paratuberculosis, and there was no significant difference in males. The lesions observed in the intestine were: proliferative enteritis in 78.6% of the cases, in the jejunum, enteritis, and necrosis in 21.4% of the cases, in the ileum, proliferative enteritis in 100% of the cases and 57.1% of lymph nodes were lymphadenomegaly and 50% of the cases in of the cases contained an inflammatory infiltrate in. In the state of Zacatecas, there is complete lack of studies that have detected the presence of paratuberculosis in any species, despite its economic and health importance.

**Keywords:** *paratuberculosis, mycobacterium avium, histopathological diagnosis, ruminants of zacatecas*

*Artículo recibido 20 marzo 2023*

*Aceptado para publicación: 05 abril 2023*

## INTRODUCCIÓN

*Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (MAP), es el agente causal de la paratuberculosis o enfermedad de Johne, que es una enteritis granulomatosa infecciosa crónica (Chávez Gris, Trigo Tavera, Svastova, & Pavlik, 2004). Ésta es una enfermedad importante de los rumiantes domésticos, y es responsable de pérdidas económicas y de potencial genético considerables en las unidades de producción a nivel mundial (Kurade, Tripathi, Rajukumar, & Parihar, 2004). Ataca principalmente a rumiantes domésticos, pero también a rumiantes salvajes e incluso a primates (Ansari-Lari, Haghkhah, Bahramy, & AM, 2008).

También se le ha asociado con la enfermedad de Crohn, una enfermedad crónica multifactorial inflamatoria del intestino humano (Milián-Suazo et. al 2015). La enfermedad es de curso crónico y se presenta principalmente en animales adultos de dos a tres años de edad. Se caracteriza por una pérdida progresiva de la condición corporal debido a las lesiones que produce. Las lesiones se localizan en la mucosa del íleon, válvula ileocecal, ciego, colon proximal y en los linfonodos mesentéricos. Se desarrolla una hipertrofia difusa de la mucosa del yeyuno y del íleon, que presentan una apariencia con pliegues transversales y producen un aspecto de lavadero. Ello ocasiona una mala absorción de nutrientes y disminución de la producción láctea (Benedictus, Dijkhuizen, & Stelwagen, 1987).

La patogénesis de la paratuberculosis comienza con la entrada de las bacterias a través del tejido linfoide del intestino delgado (o placas de Peyer), principalmente, por las células epiteliales M. Los bacilos son fagocitados por macrófagos, en cuyo interior sobreviven y se multiplican, eludiendo a los mecanismos bactericidas de estas células. El bacilo se excreta en las heces de animales enfermos (Jaimes et. al 2008).

La paratuberculosis es un problema de hato y, conforme pase el tiempo, su incidencia se irá incrementando. También deberá evitarse la movilización de animales enfermos para impedir su diseminación. Para lograr su control y erradicación, debe contarse con pruebas de diagnóstico sensibles y específicas para detectar y eliminar fuentes infecciosas en los rebaños (Barrett, Good, Hayes, & More, 2006). Existen diversas estrategias para llegar al diagnóstico de la enfermedad como lo son las pruebas de bacteriología, inmunohistoquímica, PCR, serológicas, como el ensayo

inmunoenzimático (ELISA), y la inmunodifusión en Agar Gel (IDGA) (Collins, y otros, 2000). Sin embargo, dichas técnicas son costosas y requieren reactivos, insumos y equipo especializados. Una alternativa eficiente y de bajo costo la constituyen las pruebas histopatológicas basadas en la identificación de lesiones patognomónicas de la enfermedad y apoyadas con la historia clínica de los animales enfermos. Por otra parte, tinción Ziehl-Neelsen (ZN) permite identificar a los bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), que corroboran la presencia de *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (Greenstein, 2003; De Naranjo, Rodriguez, Rodriguez, & Caldas, 1988).

Adicionalmente, en el estado de Zacatecas se carece de estudios que determinen la presencia de casos de paratuberculosis en ninguna especie a pesar de su importancia económica y sanitaria. Por lo que el objetivo del presente trabajo fue determinar la presencia de lesiones histopatológicas sugestivas a *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* en rumiantes con manifestaciones clínicas de campo de paratuberculosis del estado de Zacatecas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Ubicación**

El estudio se realizó a partir de muestras examinadas en el laboratorio de histopatología de la Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Zacatecas. Las muestras provinieron de los municipios de Morelos, Enrique Estrada, Jerez de García Salinas, Víctor Rosales, Fresnillo, Saín Alto y Tepetongo, del estado de Zacatecas, México.

### **Evaluación y características de los animales en estudio**

Se examinaron cadáveres de 16 ovinos, 5 caprinos y 4 bovinos de los municipios de Morelos, Enrique Estrada, Jerez, Víctor Rosales, Fresnillo, Saín Alto y Tepetongo. 5 caprinos hembras en el año 2010; 1 ovino hembra y 2 bovinos hembras en el año 2011; 1 ovino hembra en el año 2012; 2 ovinos hembras en el año 2013; 1 ovino hembra en el año 2014; 3 ovinos hembras en el año 2015; 1 bovino hembra en el 2016; 3 ovinos hembras en el año 2017, y, por último, 5 ovinos hembras y 1 bovino macho en el año 2018. Según los remitentes de los cadáveres, los animales salían a pastar en zona de pastoreo. Además, a algunos se les proporcionaba silo, cebada, pastura, grano, maíz molido, minerales (selenio) y vitamina B<sub>12</sub>. Tenían algunas vacunas, por ejemplo, contra la fiebre carbonosa (Exgon 10). Se les

aplicaban desparasitantes, tales como, levamisol, ivermectina y fenbendazol, cada 2 meses.

Los animales en estudio presentaban una condición corporal de pobre, pérdida de peso, decaimiento, diarrea y muerte. En dichos animales se obtuvo la historia clínica que se utilizó para tener conocimiento de como se encontraban los rumiantes enfermos, se les realizó la necropsia y estudios histopatológicos. Para la conservación y fijación las muestras colectadas, se utilizó formol al 10% con una relación de muestra 1:10. A las muestras se les realizó tinción de rutina de hematoxilina y eosina (HE). La técnica tinción de Zielh–Neelsen (ZN), para detectar a los BAAR, se realizó de las muestras en parafina fueron cortadas a 3  $\mu\text{m}$ , que se tiñeron acompañadas de un testigo control.

### **Análisis estadístico**

El procesamiento de datos para las variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia, tablas de porcentaje por reglón, gráficas de barras y gráficas de mosaico. Se realizaron pruebas  $\chi^2$  de Pearson y, cuando no se cumplió el requisito de que todas las celdas tuvieran valores esperados superiores a cinco y se trataba de tablas  $2 \times 2$ , se utilizó la prueba exacta de Fisher. Además, se ajustaron modelos logarítmicos lineales con el enfoque frecuentista y con el enfoque bayesiano debido a que el tamaño de muestra era pequeño. Para la edad del animal, se realizó un análisis de varianza entre animales positivos y negativos.

Se utilizó el lenguaje y ambiente de programación estadística R (R Core Team, 2023). Se utilizaron los paquetes gridExtra (Auguie, 2017), MASS (Venables, 2002), gmodels (Warnes, Bolker, Lumley, & Johnson, 2022), kableExtra (Zhu, 2021), e1071 (Meyer, Dimitriadou, Hornik, Weingessel, & Leisch, 2023) y naivebayes (Majka, 2019).

## **RESULTADOS**

En el Cuadro 1 se presenta la frecuencia de casos (%) positivos y negativos a MAP en los años 2010 al 2018. En donde se observa que en los años 2012 al 2015 los casos muestreados fueron 100% positivos a MAP y en el 2010 hubo un 80% de positividad a MAP, 2017 y 2018 su porcentaje de positividad fue un 33.3% a comparación del 2011 y 2016 que fueron 100% negativo a MAP.

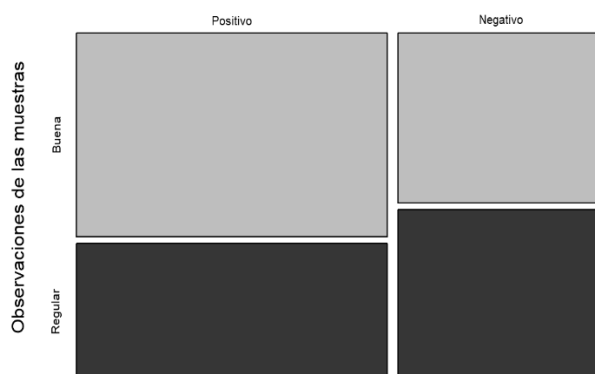
**Cuadro 1. Frecuencia (%) de casos positivos y negativos a MAP en distintos años.**

Año	Positivo%	Negativo%
2010	80%	20%
2011	0%	100%
2012	100%	0%
2013	100%	0%
2014	100%	0%
2015	100%	0%
2016	0%	100%
2017	33.3%	66.7%
2018	33.3%	66.7%

Se observó que en los caprinos se presentó la mayor proporción de casos (80%), seguido de ovinos (62%) y en bovinos no se presentó ningún caso positivo al MAP.

Los resultados encontrados en el presente estudio manifiestan que hay un cierto equilibrio de muestras óptimas estudiadas con base a su conservación que resultaron ser positivos y negativos a MAP en la Figura 1.

**Figura 1. Demostración de la conservación de los tejidos recolectados.**



## DISCUSIÓN

En este estudio se encontraron 14 casos positivos a MAP de 25 casos estudiados de los distintos municipios de Zacatecas, en el cual no hay registros epidemiológicos. Por especie, resultaron positivos 62.5%, en ovino, y 80% caprino. Hernández-Agudelo y otros (2017) reportaron un 85% en ovinos y 66.7% en caprinos. Con respecto al sexo, el 58.3% de las hembras resultó positivo. En bovinos, el

100%, tres hembras y un macho, resultaron negativos. Comparando con Hernández-Agudelo y otros (2017), quienes reportaron que las hembras han sido más afectadas por MAP, en el caso de los ovinos 45 casos son hembras (85%) y los caprinos 4 hembras (66.7%) a diferencia de los machos 8 resultaron (15%) afectados y 2 caprinos fueron (33.3%) afectados. Teniendo en cuenta estos últimos resultados, en nuestro estudio las hembras fueron de igual manera las más afectadas.

En la presente investigación se enfocó en el historial clínico de los casos remitidos: pérdida de peso desde hace varios años, meses y semanas estas lesiones concuerdan con Beard y otros (2001). Los hallazgos más relevantes que presentaron macroscópicamente fueron: cadáveres presentaba adelgazamiento, emaciación grave, diarreas persistentes y acuosas en las fases terminales de la enfermedad de MAP. Estos sucesos son similares a lo que describen Rathnaiah y otros (2017). Las lesiones macroscópicas descritas en los casos estudiados la condición corporal fue 78.6% pobre en los animales positivos a MAP; regular, un 7.1%, y buena, un 14.3%. Partiendo de estos resultados son similares a lo que Guzmán Ruiz y otros (2016) reportaron. El 14.2% estaban demacrados, 7.94% delgados, y 8.7% con buena condición corporal. Cabe señalar que predomina un alto porcentaje de condición pobre en nuestros casos.

Evaluando las lesiones características macroscópicas significativas con respecto a la paratuberculosis se concentraron: íleon terminal, en la válvula ileocecal e intestino delgado yeyuno. Se observó la mucosa intestinal con pliegues engrosados, congestionados y enteritis proliferativa, estos cambios tienen similitud a lo que describen Rivera y otros (2014). Las lesiones encontradas en yeyuno el 9.1% resultó negativo a cambios patológicos a diferencia de lo que describen Clarke y Littel (1996) 46% resultó afectado y Sigurðardóttir y otros (2004) encontraron afectado del 80% al 90% de los casos. Las lesiones microscópicas en intestino: Se observa en la lámina propia de la mucosa infiltrado inflamatorio por linfocitos y células plasmáticas, enteritis proliferativa y granulomatosa. También, presentó necrosis 85.7% a diferencia de la enteritis proliferativa granulomatosa en íleon resultó el 100% en acuerdo con los autores Whittington y otros (2017) observaron macrófagos en la lámina propia intestinal. En un estudio diferente de Dukkupati y otros (2016) 60% de las ovejas forman granulomas micobacterianos típicos en la válvula ileocecal. Corpa y otros (2000) observaron un infiltrado inflamatorio severo: En el íleon, la mucosa de 52 cabras el 25 (48.1%) y en la serosa de 13

(25%); en el yeyuno, la mucosa de las 52 cabras el 36 (69.2%), en la serosa de 25 (48%). También, siete animales (5.1%) presentaron lesiones de granulomas en la lámina propia de la mucosa. En íleon, se observó un 100% de enteritis proliferativa granulomatosa es similar a lo que describen Rivera y otros (2014) quienes los observaron tumefactos y aumentados de tamaño. En los nódulos linfáticos mesentéricos estudiados se observó la presencia de calcificación distrófica en un 7.1% de los casos; infiltrado inflamatorio, en un 50%, y edema ligero, en el 14.3% de los casos positivos a MAP en ovinos a comparación de lo que publicaron los investigadores Clarke y Littel (1996) observaron 80%. Los resultados obtenidos coinciden con los datos publicados.

Whittington y otros (2017), mencionan que en la corteza de los ganglios linfáticos encontraron presencia de al menos un organismo ácido rápido. De la misma forma, Dukkupati y otros (2016) informaron que el 60% de las ovejas forman granulomas micobacterianos típicos en ganglios linfáticos Corpa y otros (2000) publicaron que 14 cabras desarrollaron calcificaciones y otras tres (2.2%) presentaron granulomas en tejido linfoide. La observación microscópica de BAAR en los casos estudiados, dio como resultado 14 animales con el (57.1%) positivos a MAP. Esto difiere de lo reportado por Okura y otros (2011) el (34%) positivo a MAP.

La técnica de ZN utilizada es una prueba rápida que arroja buenos resultados en el diagnóstico de las micobacteriosis, así como Rivera y otros (2014) la efectuaron. Este trabajo reporta un porcentaje mayor de casos positivos a lo que describen estos autores. El 100% presentaron lesiones en el íleon y 57.1% en los linfonodos, 4 de ellas caprinas y 10 ovinas. Estos resultados difieren con los reportados por Dukkupati y otros (2016) donde 84.8% se halló en la válvula ileocecal y el 66.7% en los ganglios linfáticos mesentéricos. Estos resultados son parecidos a los obtenidos por González y otros (2005) quienes informan que, de 167 bovinos, 116 casos el (69.5%) presentaron lesiones. De ellos, 45 las tuvieron en el intestino y 51 en linfonodos. El total de casos positivos fue 53 (45.7%). Corpa y otros (2000) examinaron 136 cabras en donde 68 (50%) mostraron lesiones asociadas con MAP en intestino ileocecal y linfonodos. Otros autores como, González y otros (2005) mencionan el tipo de lesión, ubicación y distribución de la enfermedad que son similares a los hallazgos obtenidos en las lesiones macroscópicas, microscópicas en intestino y linfonodos en este estudio.



## CONCLUSIONES

En conclusión, se utilizaron las técnicas de necropsia, HE, ZN que permitieron identificar las lesiones características de MAP en intestinos y linfonodos, 14 casos fueron positivos con la técnica de ZN a MAP y 11 negativos, compatibles a otras infecciones. La manifestación de MAP en intestino fue del 100% y de 57.1% en linfonodos de los 25 casos estudiados, de ovinos, caprinos y bovinos. Esto señala que el agente patógeno, es de suma importancia en el desarrollo de enteritis proliferativa granulomatosa y linfadenitis granulomatosa. El estudio histopatológico fue muy útil para realizar el diagnóstico más preciso y confiable en donde permitió confirmar la presencia de MAP. Los resultados de este estudio permiten establecer e identificar por estudios de necropsia e histopatología la situación de Paratuberculosis de rumiantes en de los distintos municipios de Zacatecas. Se debe realizar la notificación a las autoridades pertinentes, para que se tomen las medidas necesarias, por ser una gran problemática para la producción en Zacatecas. Sin embargo, se debe de continuar con estudios bacteriológicos, serológicos, epidemiológicos, PCR, etc., para dar seguimiento a esta patología, así como poder establecer medidas de control y bioseguridad, ante la situación actual con evidencias recopiladas, procesadas, analizadas y concluidas. El MAP se encuentra en Zacatecas con toda la evidencia mostrada en la presente investigación.

## REFERENCIAS

- Ansari-Lari, M., Haghkhah, M., Bahramy, A., & AM, N. B. (2008). Risk factors for *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in Fars province (Southern Iran) dairy herds. *Tropical Animal Health and Production*, 41(4), 553-557. doi:10.1007/s11250-008-9221-7
- Auguie, B. (2017). gridExtra: Miscellaneous Functions for "Grid". Obtenido de <https://CRAN.R-project.org/package=gridExtra>
- Barrett, D., Good, M., Hayes, M., & More, S. (2006). The economic impact of Johne's disease in an Irish dairy herd: A case study. *Irish Veterinary Journal*, 59(5), 282-288. Obtenido de [https://www.researchgate.net/publication/228649566\\_The\\_Economic\\_impact\\_of\\_Johne's\\_disease\\_in\\_an\\_Irish\\_dairy\\_herd\\_A\\_case\\_Study](https://www.researchgate.net/publication/228649566_The_Economic_impact_of_Johne's_disease_in_an_Irish_dairy_herd_A_case_Study)

- Beard, P., Daniels, M., Henderson, D., Pirie, A., Rudge, K., Buxton, D., . . . Sharp, J. (2001). Paratuberculosis Infection of Nonruminant Wildlife in Scotland. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(4), 1517-1521. doi:10.1128%2FJCM.39.4.1517-1521.2001
- Benedictus, G., Dijkhuizen, A., & Stelwagen, J. (1987). Economic losses due to paratuberculosis in dairy cattle. *Veterinary Record*, 121(7), 142-146. doi:10.1136/vr.121.7.142
- Chávez Gris, G., Trigo Tavera, F. J., Svastova, P., & Pavlik, I. (2004). Identificación del polimorfismo genético de aislamientos de *Mycobacterium avium* subespecie. *Veterinaria México*, 35(1), 1-7. Obtenido de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42335107>
- Clarke, C., & Littel, D. (1996). The pathology of ovine paratuberculosis: gross and histological changes in the intestine and other tissues. *Journal of Comparative Pathology*, 114(4), 419-437. doi:10.1016/s0021-9975(96)80017-x
- Collins, M., Lisby, G., Moser, C., Chicks, D., Christensen, S., Reichelderfer, M., . . . Binder, V. (2000). Results of multiple diagnostic tests for *Mycobacterium avium* subespecie paratuberculosis in patients with inflammatory bowel disease and in controls. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(12), 4373-4381. doi:10.1128%2Fjcm.38.12.4373-4381.2000
- Corpa, J., Garrido, F., García Marín, J., & Pérez, V. (2000). Classification of lesions observed in natural cases of paratuberculosis in goats. *Journal of Comparative Pathology*, 122(4), 255-265. doi:10.1053/jcpa.1999.0368
- De Naranjo, P., Rodriguez, T., Rodriguez, A., & Caldas, M. (1988). La coloración de Ziehl-Neelsen en histopatología. *Biomédica*, 8(3-4), 1-10. doi:10.7705/biomedica.v8i3-4.1964
- Dukkipati, V., Ridler, A., Thompson, K., Buddle, B., Hedgespeth, B., Price-Carter, M., . . . Murray, A. (2016). Experimental infection of New Zealand Merino sheep with a suspension of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis (Map) strain Telford: Kinetics of the immune response, histopathology and Map culture. *Veterinary Microbiology*, 195, 136-143. doi:10.1016/j.vetmic.2016.09.018
- Gonzalez, J., Geijo, M., Garcia-Pariente, C., Verna, A., Corpa, J., Reyes, L., . . . V, P. (2005). Histopathological classification of lesions associated with natural paratuberculosis infection in cattle. *Journal of Comparative Pathology*, 133(2-3), 184-196. doi:10.1016/j.jcpa.2005.04.007

- Greenstein, R. (2003). Is Crohn's disease caused by a mycobacterium? Comparisons with leprosy, tuberculosis, and Johne's disease. *The Lancet Infectious Diseases*, 3(8), 507-514. doi:10.1016/s1473-3099(03)00724-2
- Guzmán Ruiz, C., Santillán Flores, M., & Córdova López, D. (2016). Prevalence and possible risk factors for caprine paratuberculosis in intensive dairy production units in Guanajuato, Mexico. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 8(11), 156-162. Obtenido de <http://www.academicjournals.org/JVMAH>
- Hernández-Agudelo, J. M., García-Tamayo, Y. M., & Fernández-Silva, J. A. (2017). Seroprevalence of *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis in small ruminants in a flock in Antioquia, Colombia. *Ciencia y Agricultura*, 14(2), 49-58. doi:10.19053/01228420.v14.n2.2017.7148
- Jaimes, N., Santillán Flores, M., Hernández Cruz, O., Córdova López, D., Guzmán Ruiz, C., Arellano Reynoso, B., . . . Cuéllar-Ordaz, A. (2008). Detección de *Mycobacterium avium* subespecie paratuberculosis, por medio de PCR-anidada a partir de muestras de heces de ovinos. *Veterinaria México*, 39(4), 377-386. Obtenido de [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0301-50922008000400002](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-50922008000400002)
- Kurade, N., Tripathi, B., Rajukumar, K., & Parihar, N. (2004). Sequential development of histologic lesions and their relationship with bacterial isolation, fecal shedding, and immune responses during progressive stages of experimental infection of lambs with *Mycobacterium avium* subespecie paratuberculosis. *Veterinary Pathology*, 41(4), 378–487. doi:10.1354/vp.41-4-378
- Majka, M. (2019). naivebayes: High Performance Implementation of the Naive Bayes Algorithm in R. *R package version 0.9.7*. Obtenido de <https://CRAN.R-project.org/package=naivebayes>
- Meyer, D., Dimitriadou, E., Hornik, K., Weingessel, A., & Leisch, F. (2023). e1071: Miscellaneous Functions of the Department of Statistics and Probability. *R package version 1.7-13*. Obtenido de <https://CRAN.R-project.org/package=e1071>
- Milián-Suazo, F., Santillán-Flores, M., Zendejas-Martínez, H., García-Casanova, L., Hernández-Andrade, L., & Cantú-Alarcón, G. (2015). Prevalence and associated risk factors for

- Mycobacterium avium subespecie paratuberculosis in dairy cattle in Mexico. *Veterinary Medicine and Animal Health*, 7(10), 302-307. doi:10.5897/JVMAH2015.0402
- Okura, H., N, T., Pozzato, N., Tondo, A., & Nielsen, S. (2011). Apparent prevalence of beef carcasses contaminated with Mycobacterium avium subespecie paratuberculosis sampled from Danish slaughter cattle. *Veterinary Medicine International*, 2011, 152687. doi:10.4061%2F2011%2F152687
- R Core Team. (2023). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria. Obtenido de <https://www.R-project.org/>
- Rathnaiah, G., Zinniel, D., Bannantine, J., Stabel, J., Gröhn, Y., Collins, M., & Barletta, R. (2017). Pathogenesis, molecular genetics, and genomics of Mycobacterium avium subespecie paratuberculosis, the etiologic agent of Johne's disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 4(187), 1-13. doi:10.3389%2Ffvets.2017.00187
- Rivera, J., Marín, M., Riquelme, M. F., & Cubero, M. (2014). Paratuberculosis caprina: una revisión con especial énfasis en su interferencia con el diagnóstico de la tuberculosis. *Anales de Veterinaria de Murcia*, 30, 63-76. Obtenido de <https://revistas.um.es/analesvet/article/view/283721>
- Sigurðardóttir, Ó., Valheim, M., & Press, C. (2004). Establishment of Mycobacterium avium subespecie paratuberculosis infection in the intestine of ruminants. *Advanced Drug Delivery Review*, 56(6), 819-834. doi:10.1016/j.addr.2003.10.032. PMID: 15063592
- Venables, W. N. (2002). *Modern Applied Statistics with S* (4th ed.). New York: Springer. Obtenido de <https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/>
- Warnes, G., Bolker, B., Lumley, T., & Johnson, R. (2022). gmodels: Various R Programming Tools for Model Fitting. *R package version 2.18.1.1*. Obtenido de <https://CRAN.R-project.org/package=gmodels>
- Whittington, R., Begg, D., de Silva, K., & Purdie, A. (2017). Case definition terminology for paratuberculosis (Johne's disease). *BMC Veterinary Research*, 13(328), 1-13. doi:10.1186/s12917-017-1254-6

Zhu, H. (2021). kableExtra: Construct Complex Table with 'kable' and Pipe Syntax. *R package version*

1.3.4. Obtenido de <https://CRAN.R-project.org/package=kableExtra>