

6. LA TUBERCULOSIS ANIMAL: UNA INFECCIÓN MULTI-HOSPEDADOR

Grupo de investigación en Sanidad y Biotecnología (SaBio) del Instituto de Investigación en Recursos Cinegéticos IREC (Universidad de Castilla – La Mancha @ CSIC)

Contacto: Christian Gortázar (christian.gortazar@uclm.es; web: www.SaBio-IREC.com)

Historia

El IREC, primer centro de investigación español en la encrucijada entre ecología, producción y sanidad animal, se creó en 1999. Los investigadores del Área de Sanidad Animal vienen trabajando en tuberculosis desde el comienzo, tras encontrar lesiones tuberculosas en –literalmente– el primer jabalí necropsiado. Ello motivó la propuesta de un primer proyecto nacional sobre enfermedades compartidas con el jabalí (AGL2001-3947). Los trabajos desarrollados permitieron describir las lesiones en ungulados silvestres (Gortázar et al. 2003; Martín-Hernando et al. 2007; 2010), esbozar la prevalencia y distribución geográfica del problema y los factores de riesgo asociados (Vicente et al. 2006; 2007a), y comenzar a establecer relaciones entre hospedadores silvestres, domésticos y personas mediante epidemiología molecular (Gortázar et al. 2005). En un plano más general, se identificaron los riesgos sanitarios asociados a la “sobreadundancia” de fauna silvestre (Gortázar et al. 2006), y se acuñó el concepto de “enfermedades compartidas” o “infecciones compartidas con la fauna silvestre” (Gortázar et al. 2007).

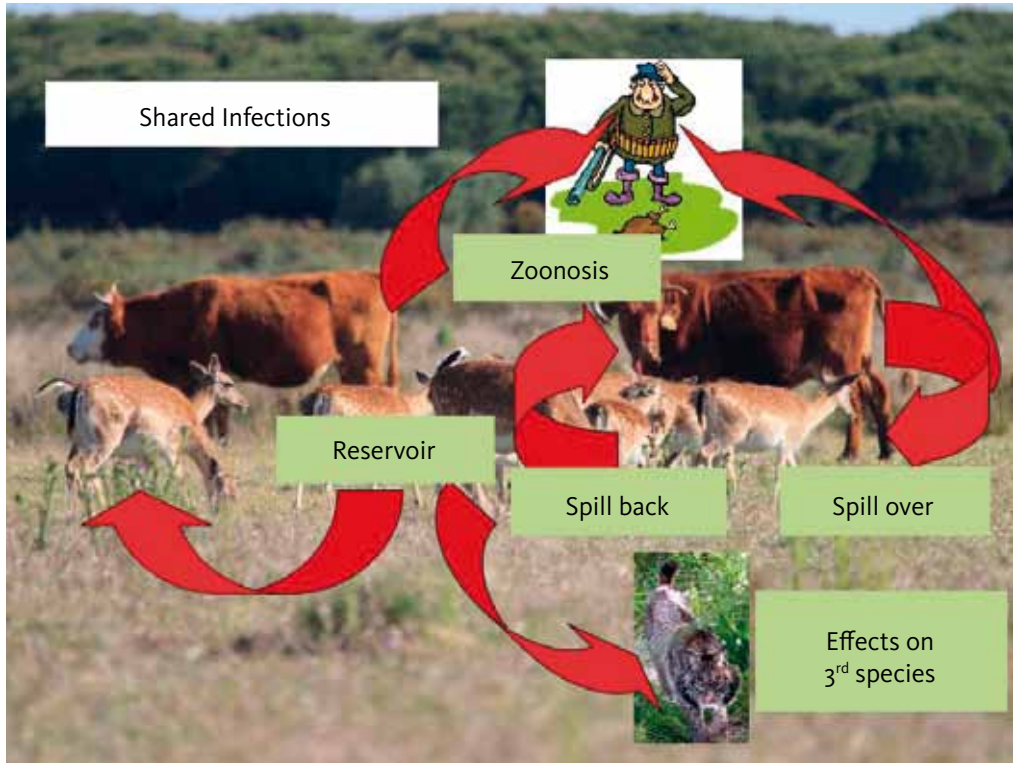


Figura 1. Concepto de infección compartida (shared infections) con la fauna silvestre. Estas infecciones, como la causada por el complejo *M. tuberculosis*, suelen tener su origen en el ganado. Cuando saltan a la fauna silvestre, ésta puede llegar a mantenerlas de forma independiente, convirtiéndose en reservorio (reservoir). El problema de los reservorios es que mantienen infecciones con posibles consecuencias adversas para el hombre (zoonosis), para el ganado y para la propia fauna silvestre.

Esta línea continuó con el proyecto nacional “Epidemiología de las enfermedades compartidas entre ungulados silvestres y ganado en España: aproximación multidisciplinar, AGL2005-07401” y la coordinación de la Red temática sobre Investigación de Enfermedades Compartidas con fauna silvestre RIEC, apoyada por la Acción Movilizadora INIA “interacción sanitaria entre fauna silvestre y ganadería extensiva”. Además se logró internacionalización mediante el proyecto europeo “TB-STEP Strategies for the eradication of bovine tuberculosis (FP7KBBE; Grant 212414, 2009-2011)”. Durante esta etapa también se estrechó la colaboración con las autoridades españolas de sanidad animal, en el Ministerio de Agricultura. Las nuevas investigaciones sobre tuberculosis ampliaron el campo de acción del grupo desde la epidemiología hacia terrenos afines como diagnóstico, genética y biología molecular, o control sanitario. También se ha evolucionado hacia la integración de la ecología de la tuberculosis en modelos multihospedador, lo que ha resultado fundamental no solo para ampliar los conocimientos fundamentales, sino para desarrollar medidas de gestión en la fauna silvestre y la ganadería (proyecto nacional “Factores de riesgo y epidemiología espacio-temporal de la tuberculosis en bovino extensivo: un modelo para el control de la enfermedad”; AGL2010-20730). Éstos son algunos de los hitos destacables en esa etapa:

- Reconocimiento del jabalí como reservorio de tuberculosis (Naranjo et al. 2008b).
- Avances en la comprensión del papel de los diferentes actores, silvestres y domésticos, en el mantenimiento del complejo *M. tuberculosis* (Gortázar et al. 2008; 2011a; 2011b).
- Las altas densidades poblacionales y la agregación de ungulados silvestres (jabalí, ciervo, gamo) en torno a puntos de agua y afines se correlacionan con mayores prevalencias de tuberculosis (Acevedo et al. 2007; Vicente et al. 2007a; 2007b; Gortázar et al. 2008).
- Existen diferencias en la expresión génica entre jabalíes tuberculosos y no tuberculosos. Algunos genes tienen relación con la resistencia a *M. bovis* observada en jabalíes expuestos pero sanos (Acevedo-Whitehouse et al. 2005; Naranjo et al. 2006; 2008a).
- Primeros casos de tuberculosis en tejón en España (Sobrino et al. 2008).
- Relevancia de las relaciones intra e interespecíficas en comunidades complejas de hospedadores domésticos y silvestres (Gortázar et al. 2008; 2011a).
- Implementación y verificación por primera vez de medidas de bioseguridad, basadas en el conocimiento del comportamiento animal y la epidemiología ambiental de la tuberculosis, que se mostraron eficaces (Barasona et al. 2013b).

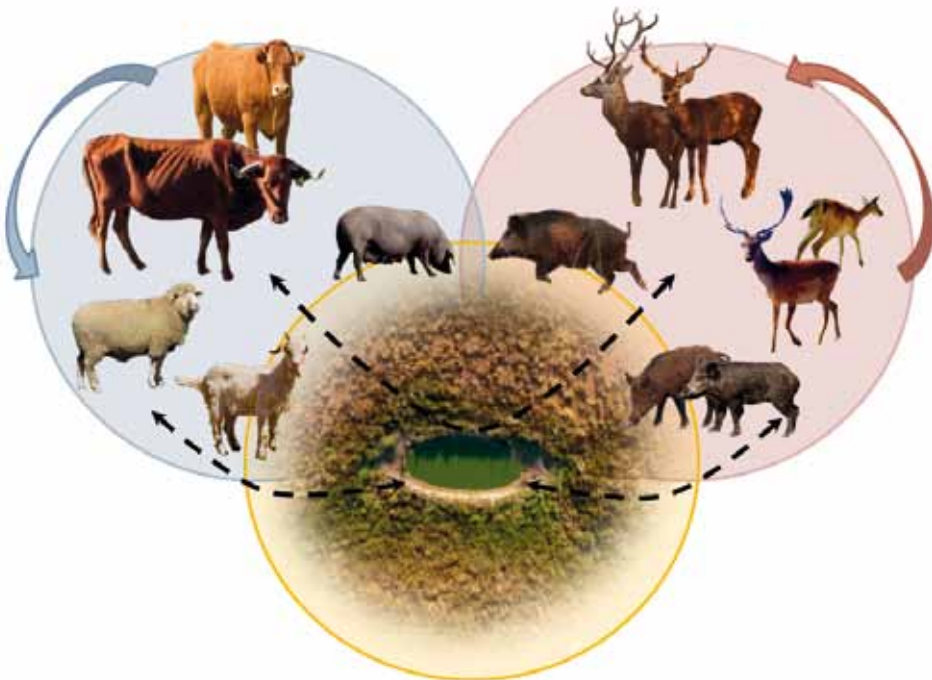


Figura 2. Representación esquemática de la comunidad de ungulados hospedadores del complejo *M. tuberculosis* en ambientes mediterráneos. Los puntos de agua constituyen la forma de contacto entre especies más significativa en este tipo de ambientes. La estabilidad del sistema será tanto mayor cuantas más especies hospedadoras formen parte del mismo. Fuente: José Ángel Barasona.

Actualidad

En 2014 arrancó un proyecto nacional, que continúa el estudio de las interacciones entre ungulados silvestres y ganado, y la mejora de la bioseguridad (Desarrollo de protocolos de mitigación del riesgo de contacto y transmisión de enfermedades compartidas entre ganado y ungulados silvestres - AGL2013-48523). Además, el grupo SaBio aumentó su internacionalización a través de la coordinación del proyecto EU FP7 EMIDA (ERA-NET) APHAEA sobre monitorización poblacional y sanitaria de la fauna silvestre en Europa, y de la participación en el proyecto FP7 ANTIGONE sobre zoonosis emergentes. En esta etapa pueden distinguirse varias líneas de actividad en investigación sobre tuberculosis: (1) epidemiología, (2) control sanitario, e (3) interacción patógeno-hospedador.

Epidemiología: Tres aspectos novedosos respecto al periodo anterior son la perspectiva cada vez más internacional del problema (Gortázar et al. 2012; Medrano et al. 2012; Acevedo et al. 2013); la exploración de patrones temporales en tuberculosis animal (Boadella et al. 2011b; Vicente et al. 2013); y la inclusión, cada vez en mayor medida, de los actores domésticos en los estudios epidemiológicos. En cuanto a estudios a largo plazo, se describen los determinantes de tuberculosis en poblaciones de ungulados silvestres: factores estocásticos (ej. precipitaciones), densodependientes (ej. abundancias) y de gestión (ej. vallados). Estos resultados se obtienen mediante la acumulación y monitorización de información desde 1999 (Vicente et al. 2013).

Los estudios de campo pasan del registro de prevalencias en fauna silvestre al estudio detallado de las interacciones entre fauna silvestre (principalmente ciervo y jabalí) y ganado doméstico bovino, ovino-caprino y porcino extensivo (Rodríguez-Prieto et al. 2012; Kukielka et al. 2013; Barasona et al. 2014a; 2014b). Este aspecto se expone de forma más detallada en el capítulo 7 de este libro.

Control sanitario: Este campo abarca todas las opciones de intervención (incluida su ausencia), es decir la mejora de la bioseguridad de las explotaciones, el control poblacional selectivo o no, y la vacunación (Beltrán-Beck et al. 2012). Este último aspecto se encuentra desarrollado en el capítulo 8 de este libro. En cuanto al campo de la bioseguridad, se están desarrollando programas de bioseguridad específicos frente a la fauna silvestre válidos en la zona centro y sur del país, que esta vez, se aplicarán individualmente en cada explotación extensiva de riesgo. Es relevante mencionar la incorporación de la sociología para la implementación óptima de acciones de control sanitario que sean eficaces, pero a la vez aceptadas por los principales actores participantes (autoridades sanitarias, veterinarios, ganaderos, gestores de la fauna y colectivo de la caza) (Cowie et al. 2014a; 2014b; 2015). Finalmente, se han desarrollado sendas experiencias de control poblacional de jabalí. La primera, con control no selectivo, demostró semi-experimentalmente que una reducción significativa del número de jabalíes redundaba en una menor prevalencia de tuberculosis en el jabalí, pero también en una menor incidencia de tuberculosis en ciervos y bovinos simpátricos (Boadella et al. 2012b). La segunda experiencia, desarrollada en colaboración con empresas a través del Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI), comprobó que la eliminación selectiva de jabalíes tuberculosos no resulta efectiva para el control sanitario.

Interacción patógeno-hospedador: El estudio de jabalíes infectados de forma natural, así como los experimentos de laboratorio sobre vacunas, ha venido generando material para análisis genómicos y ha dado lugar al planteamiento de nuevas preguntas, particularmente sobre los mecanismos de respuesta y protección en el jabalí (de la Fuente et al. 2011; Beltrán-Beck et al. 2014b).



Figura 3. Ciervo caquéctico y con varios linfonodos muy engrosados, fotografiado en un espacio natural durante la berrea. El recuadro presenta las lesiones tuberculosas en linfonodos mesentéricos del mismo individuo. (Fotos: Andrés Ríos)

Futuro

El objetivo general de SaBio es contribuir a la salud, la producción animal y la conservación a través de investigación y desarrollo tecnológico. La tuberculosis, como zoonosis con gran impacto en la producción ganadera extensiva e incluso en la conservación de especies amenazadas como el lince ibérico (*Lynx pardinus*), constituye una de las principales líneas de investigación en SaBio. En los próximos años, los investigadores del grupo dedicarán una parte importante de su tiempo a avanzar en el control de la tuberculosis animal. Para ello se desarrollarán los siguientes objetivos:

1. Conocer en profundidad los mecanismos que posibilitan el mantenimiento de la infección en sistemas multi-hospedador.

Aún hay muchos aspectos de la relación patógeno-hospedador-medio que no conocemos en suficiente detalle. ¿Cuál es el peso relativo de cada especie hospedadora y del medio, en diferentes situaciones? Para responder a esta pregunta se están aplicando técnicas tradicionales en combinación con otras muy novedosas, y se están encontrando resultados inesperados, por ejemplo relacionando la tuberculosis con la mortalidad de jabalíes, o relacionando la selección genética del ciervo con la tuberculosis. En el ámbito de las especies de producción, el papel de los reservorios no-bovinos va adquiriendo cada vez mayor relevancia. Para este objetivo es fundamental desarrollar herramientas de otras disciplinas, como la dinámica poblacional.

2. Explorar nuevas estrategias, posiblemente integradas, de control de la tuberculosis animal en sistemas multi-hospedador.

El reciente desarrollo de medidas de mejora de la bioseguridad abre una excelente oportunidad para el trabajo con el sector ganadero. En paralelo, los resultados obtenidos en el desarrollo de vacunas y otras medidas de control en reservorios silvestres facilitan la intervención sobre este compartimento en colaboración con el sector cinegético. Se trata de responder a las siguientes preguntas: ¿Cómo podemos actuar mejor sobre el medio y sobre los hospedadores a fin de limitar el mantenimiento de la infección? ¿Cuál es el efecto, en términos de menor incidencia de tuberculosis en especies ganaderas, de estas actuaciones – dónde están los límites? Abordar este objetivo será de gran utilidad para el control de otras enfermedades que coinciden en sus principales factores de riesgo y que se benefician de la interacción en las zonas de contacto entre fauna y ganado.

3. Avanzar en el entendimiento de la interacción entre los miembros del complejo *M. tuberculosis* y sus hospedadores.

¿Existen genotipos más o menos transmisibles y más o menos virulentos? ¿Cuál es el papel de la exposición a micobacterias ambientales y de las co-infecciones en la patogenia de la tuberculosis? ¿Qué mecanismo explica la protección frente a tuberculosis conferida por la administración de micobacterias inactivadas? ¿Cómo podemos aprovechar los mecanismos genéticos de resistencia para el control de la tuberculosis (Acevedo-Whitehouse et al. 2005; Queirós et al. 2014)? ¿Qué nuevas aportaciones podemos esperar de las nuevas herramientas “ómicas” y de secuenciación masiva?

4. Llevar a mercado los resultados desarrollados hasta la fecha.

Para ello, con el apoyo de la Universidad de Castilla-La Mancha, se ha puesto en marcha la spin-off del grupo SaBio, SABIOTec (sabiotec@sabiotec.es). Para continuar en este camino se trabajará en colaboración con otras empresas de los sectores veterinario, farmacéutico y ganadero.

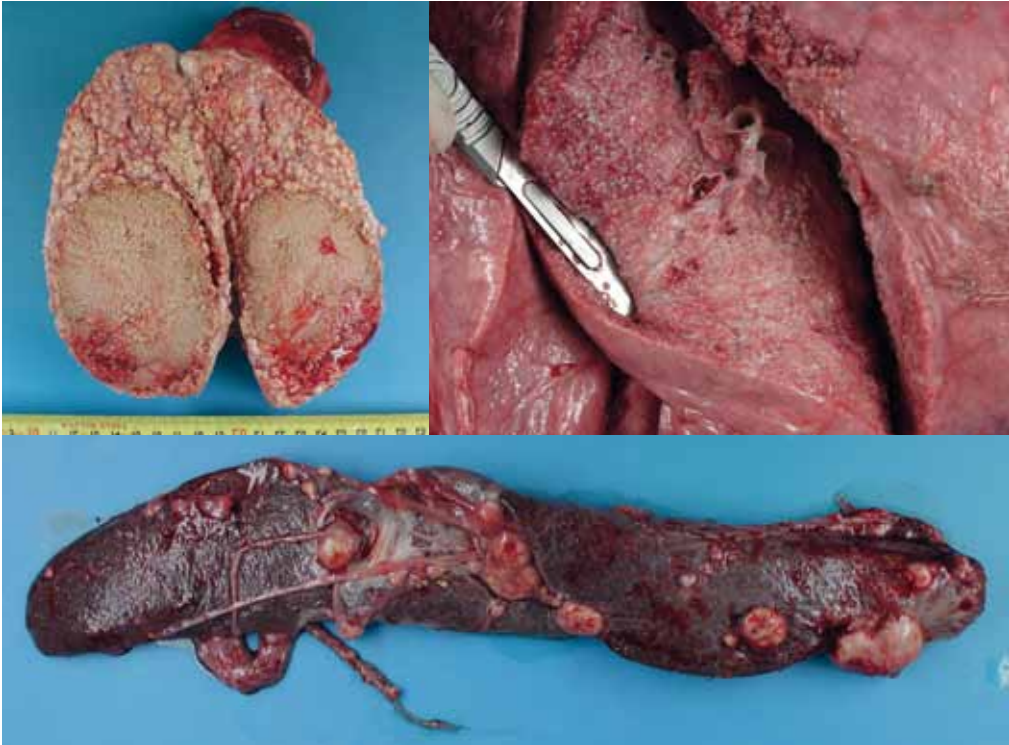


Figura 4. Tuberculosis generalizada en un jabalí. En la esquina superior izquierda se aprecia una orquitis tuberculosa, un hallazgo excepcional. Las lesiones granulomatosas en bazo y la tuberculosis generalizada en pulmón sugieren una difusión hematogena. Las espectaculares lesiones pulmonares, donde prácticamente no queda parénquima sano, sugieren que este animal excretaba micobacterias de forma masiva. Se trata de un macho adulto que, de haber sobrevivido hasta la temporada cinegética, hubiese resultado valioso para su propietario. (Fotos: Álvaro Mata, SABIOTec)

Resumen

Principales resultados y sus aplicaciones para el control de TB			
Campo	Resultado	Aplicación	Referencias
Diagnóstico	Puesta a punto y mejora de pruebas diagnósticas (ELISA e IDTB) en jabalí y en cérvidos	Diagnóstico y protocolos de testado y eliminación selectiva en jabalí y en cérvidos	Fernández-de-Mera et al. 2009; Jaroso et al. 2010a; 2010b; Boadella et al. 2011b; 2012a
Epidemiología	Identificación de los reservorios silvestres más importantes para el mantenimiento de la TB en Iberia	En sistemas multi-hospedador difícilmente se logrará la erradicación sin contemplar a todos los actores involucrados – jabalí, ciervo y gamo en los ambientes mediterráneos ibéricos	Gortázar et al. 2008; Naranjo et al. 2008b
Control	Reducir significativamente el número de jabalíes reduce la prevalencia de TB en jabalí, y la incidencia en ciervos y bovinos	Aplicación en intervenciones de control poblacional	Boadella et al. 2012b
Control / Epidemiología	Desarrollo de métodos novedosos para estimas de abundancia y agregación en ungulados silvestres	Métodos de aplicación en epidemiología, en vigilancia sanitaria y en el seguimiento de intervenciones de control poblacional	Acevedo et al. 2007; 2008
Control	Descubrimiento de ADN del complejo <i>M. tuberculosis</i> en barro de puntos de agua y otras muestras ambientales; conocimiento detallado del uso del espacio y de las interacciones intra- e inter-específicas	Intervenciones para mejora de la bioseguridad en sistemas ganaderos extensivos	Barasona et al. 2014a; 2014b y trabajos en preparación
Epidemiología	Identificación de factores de riesgo que determinan la prevalencia de TB en fauna silvestre: densidad, agregación, distribución de puntos de agua, alimentación suplementaria, genética...	Posibilidades para una gestión cinegética con consideración de aspectos sanitarios	Acevedo-Whitehouse et al. 2005; Vicente et al. 2007a; 2007b; Gortázar et al. 2011b; Queirós et al. 2014