



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

EPIDEMIOLOGÍA DE PARATUBERCULOSIS (MYCOBACTERIUM
AVIUM) EN GANADO BOVINO CON ELISA Y/O PCR Y DETERMINACIÓN
DE FACTORES DE RIESGO EN ZONAS ENDÉMICAS: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA.

AUTOR

ELIANA VANESSA ZAMBRANO LUNA

AÑO

2020



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EPIDEMIOLOGÍA DE PARATUBERCULOSIS (*MYCOBACTERIUM AVIUM*) EN
GANADO BOVINO CON ELISA Y/O PCR Y DETERMINACIÓN DE
FACTORES DE RIESGO EN ZONAS ENDÉMICAS: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA.

Trabajo de titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos
para optar por el título de Médico Veterinario Zootecnista.

Profesor Guía.

Ph.D. Marco Rafael Coral Almeida

Autor

Eliana Vanessa Zambrano Luna

Año

2020

DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

"Declaro haber dirigido el trabajo, Epidemiología de paratuberculosis (*Mycobacterium avium*) en ganado bovino con ELISA y/o PCR y determinación de factores de riesgo en zonas endémicas: una revisión sistemática, a través de reuniones periódicas con el estudiante Eliana Vanessa Zambrano Luna, en el semestre 202020, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación".

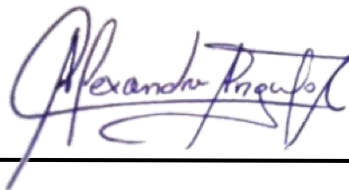
A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized initials and a surname, positioned above a horizontal line.

Ph.D Marco Rafael Coral Almeida

CI: 1714505821

DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

"Declaro haber revisado este trabajo, Epidemiología de paratuberculosis (*Mycobacterium avium*) en ganado bovino con ELISA y/o PCR y determinación de factores de riesgo en zonas endémicas: una revisión sistemática, del estudiante Eliana Vanessa Zambrano Luna, en el semestre 202020, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación".



Olga Alexandra Angulo Cruz
DMVZ, MSc en Salud Animal Tropical
C.I. 1714976295

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.”

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Eliana', with a large, stylized flourish extending to the right.

Eliana Vanessa Zambrano Luna

CI: 1725096547

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar le doy gracias a Dios ya que es quien me ha dado todo y ha hecho que todo sea posible en mi vida.

A mis papás que con esfuerzo y sacrificio me han apoyado todos los días de mi vida y aún más a lo largo de mi carrera.

Gracias a mis hermanos que fueron mi apoyo y mi alegría durante el desarrollo de mi tesis y también a lo largo de mi carrera.

Agradezco a todos mis hermanos y hermanas de la comunidad Jesús es El Señor, por su apoyo y oraciones constantes.

Gracias especiales al Dr. Marco Coral Almeida por toda la paciencia, guía y confianza durante la realización de este trabajo.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis papás por todo el esfuerzo y amor que me dieron todo este tiempo para que pudiera cumplir mis metas y sueños.

Al Dr. Marco Coral Almeida a quien admiro mucho como profesional y persona; cuya pasión por la ciencia y la investigación me ha inspirado a adentrarme más en dicho campo.

RESUMEN

La paratuberculosis, conocida como enfermedad de Johne es una enfermedad ocasiona por *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (MAP), afecta el tracto intestinal, produciendo un ensanchamiento de la pared del intestino y como resultado una reducción de la capacidad de absorción intestinal, dicha enfermedad ocasiona pérdidas económicas en hatos lecheros debido a la disminución de la producción de leche y otros factores. Ésta enfermedad afecta a ovinos, bovinos, caprinos y otras especies de rumiantes y su distribución es global. El objetivo de esta revisión sistemática fue conocer la prevalencia de paratuberculosis bovina en todos los países ganaderos a nivel mundial y sus factores de riesgo en estudios que utilizaran como método diagnóstico PCR en tiempo real y/o ELISA. Una cantidad de 16 estudios fueron obtenidos de 9 países diferentes teniendo una prevalencia por animal entre 0.08%-11.7% y una prevalencia por rebaño entre 10%-70.5%. Se llegaron a encontrar diferentes factores de riesgo como el tamaño de rebaño, la edad, la zona geográfica, el tipo de suelo y la presencia de signos clínicos de la enfermedad. En conclusión, esta revisión sistemática encontró la prevalencia aparente en 4 continentes en 9 países ganaderos, el método diagnóstico más utilizado fue el ELISA para detectar anticuerpos contra MAP y se encontró que existen una variedad de factores de riesgo que predisponen al ganado bovino a presentar anticuerpos contra MAP ya que todos los estudios que señalaron factores de riesgo realizaron el diagnóstico con ELISA.

Palabras clave: Paratuberculosis, ELISA, PCR, prevalencia, revisión sistemática.

ABSTRACT

Paratuberculosis, also called Johne's disease is a disease caused by *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP), affects the intestinal tract, leading to a thickening of the intestinal wall and consequently a reduction in intestinal absorption capacity, this disease causes economic losses in dairy herds due to reduced milk production and other factors. This disease affects sheep, cattle, goats and other ruminant species and it has a global distribution. The objective of this systematic review was to determine the prevalence of bovine paratuberculosis in all livestock countries worldwide and its risk factors in studies using real-time PCR and/or ELISA as diagnostic methods. Sixteen studies were obtained from 9 different countries with a prevalence per animal between 0.08%-11.7% and a prevalence per herd between 10%-70.5%. Different risk factors were found, such as herd size, age, geographical area, soil type and the presence of clinical signs of the disease. In conclusion, this systematic review found the apparent prevalence in 4 continents in 9 livestock countries, the most commonly used diagnostic tool was ELISA for detecting antibodies against MAP and it was found that there are a variety of risk factors that predispose cattle to develop antibodies against MAP as all studies indicating risk factors performed the diagnosis with ELISA.

Key words: Paratuberculosis, ELISA, PCR, prevalence, systematic review.

ÍNDICE

1.	CAPÍTULO I. Introducción	1
1.1.	Objetivos.....	2
1.1.1.	Objetivo General.....	2
1.1.2.	Objetivos específicos.....	3
1.2.	Pregunta de investigación.	3
2.	CAPÍTULO II. Marco teórico.	4
2.1.	Paratuberculosis.....	4
2.2.	Epidemiología.....	4
2.3.	Agente etiológico.....	5
2.1.	Transmisión.....	5
2.2.	Fisiopatología y estados de la enfermedad.....	6
2.2.1.	Estado 1: Infección silente.....	7
2.2.2.	Estado 2: Enfermedad subclínica	7
2.2.3.	Estado 3: Enfermedad clínica.....	7
2.2.4.	Estado 4: Enfermedad clínica avanzada.....	8
2.3.	Diagnóstico.....	8
2.3.1.	Fundamento de las pruebas que detectan el agente causal.....	8
2.3.2.	Fundamento de las pruebas inmunológicas.....	9
2.4.	Manejo y control.....	11
2.5.	Impacto económico.....	12
3.	CAPÍTULO III. Materiales y Métodos.....	13
3.1.	Delimitación geográfica.....	13

3.2.	Caracterización diagnóstica.	13
3.3.	Selección de base de datos.	13
3.4.	Materiales:	14
3.5.	Metodología:	15
3.6.	Variables.....	16
3.7.	Búsqueda.....	17
3.8.	Selección de estudios.....	17
3.9.	Recopilación de datos.	17
3.10.	Análisis crítico:.....	18
4.	CAPÍTULO IV. Resultados y discusión.	19
4.1.	Diagrama de flujo Prisma.	19
4.2.	Selección de estudios.....	20
4.3.	Resultados de paratuberculosis bovina por individuo.....	20
4.3.1.	Paratuberculosis bovina en Europa.	20
4.3.2.	Paratuberculosis bovina en América del norte.....	20
4.3.3.	Paratuberculosis bovina en Asia.....	21
4.3.4.	Paratuberculosis bovina en África.	21
4.4.	Resultados de paratuberculosis bovina a nivel rebaño. ...	24
4.4.1.	Paratuberculosis bovina en Europa.	24
4.4.2.	Paratuberculosis bovina en América del norte.....	24
4.5.	Distribución global	26
4.6.	Factores de riesgo.....	26
4.7.	Discusión:	28
4.8.	Limitantes:	36

5. CAPÍTULO V. Conclusiones y recomendaciones	37
5.1. Conclusiones	37
5.2. Recomendaciones	38
REFERENCIAS	40
ANEXOS	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para selección de artículos.	14
Tabla 2. Matriz de variables.	16
Tabla 3. <i>Estudios que utilizan PCR y/o ELISA por individuo para el diagnóstico de paratuberculosis bovina en Europa, América del Norte, Asia y África.</i>	22
Tabla 4. Estudios que utilizan PCR y/o ELISA a nivel rebaño para el diagnóstico de paratuberculosis bovina en Europa y América del Norte.	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama de flujo que describe la búsqueda de literatura y selección de estudios.....	19
Figura 2. Distribución global de paratuberculosis bovina, países donde se realizaron las pruebas de qPCR para presencia de MAP y/o ELISA para presencia de anticuerpos contra MAP.....	27

1. CAPÍTULO I. Introducción

La paratuberculosis bovina es una enteritis infecciosa crónica, que afecta a rumiantes domésticos y salvajes; se diagnosticó por primera vez en el año de 1895 en Alemania, en los siguientes 25 años la enfermedad fue señalada en toda Europa y Estados Unidos, el agente causal es *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (MAP) (McAloon et al., 2019a). Esta enfermedad es conocida también como enfermedad de Johne y causa una enteritis granulomatosa con signos como diarrea y pérdida de peso (Whittington et al., 2019).

Según la organización mundial de la salud (OIE), la paratuberculosis se encuentra presente mundialmente, de manera que afecta a países que se encuentran en vías de desarrollo como a países desarrollados. La prevalencia a nivel mundial ha sido determinada con diferentes resultados dependiendo de la zona geográfica y la técnica de diagnóstico. Se señala que, para determinar la presencia de esta enfermedad en hatos, pueden manejarse algunas pruebas de laboratorio como frotis fecales, cultivos fecales y de tejidos, reacción en cadena polimerasa (PCR), pruebas serológicas como el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y pruebas de necropsia e histológicas (Ruíz, 2015).

La paratuberculosis bovina disminuye la producción de leche e impacta el área económica (Losinger, 2006), el bienestar animal y genera problemas de salud pública (Whittington et al., 2019). La revisión sistemática de los artículos científicos se enfocó en aquellos estudios cuyo diagnóstico haya sido realizado con PCR en tiempo real (qPCR) y/o ELISA.

La qPCR es un método diagnóstico que tiene ventaja debido al corto periodo de tiempo que se requiere para realizar el ensayo (Leite et al., 2013), el uso del

qPCR arroja resultados con alta especificidad y sensibilidad, ya que selecciona la secuencia de ADN IS900 de la bacteria (Dreier et al., 2006), adicionalmente el uso de esta herramienta diagnóstica en muestras ambientales ayuda a disminuir costos y es fácil de usar para diagnosticar la enfermedad a nivel rebaño ya que no requiere de una recolección de muestras individual y sirve como estrategia para identificar rebaños infectados (Correa-Valencia et al., 2019). Por otro lado, el ELISA es una herramienta de diagnóstico ampliamente utilizada en muchos países debido a su facilidad en cuanto a la toma de muestras, rápidos resultados y bajos costos (Tiwari et al., 2006), ésta prueba se utiliza debido a que el diagnóstico mediante cultivo y aislamiento del agente causal presenta ciertos problemas como la contaminación de las muestras, largos periodos de tiempo para su cultivo y altos costos (Barkema et al., 2018) .

Esta revisión sistemática aportará información sobre la prevalencia, el comportamiento de MAP en los países ganaderos a nivel mundial y factores de riesgo, de manera que se genere un impacto positivo sobre el bienestar animal, la salud pública y la economía.

1.1. Objetivos.

1.1.1. Objetivo General.

Conocer la prevalencia y los factores de riesgo de la paratuberculosis bovina en ganado bovino de leche y su distribución a nivel mundial utilizando qPCR y/o ELISA como métodos de diagnóstico mediante una revisión sistemática usando como fuente de búsqueda el repositorio PubMed.

1.1.2. Objetivos específicos.

- Realizar una revisión sistemática de la prevalencia aparente de paratuberculosis bovina en ganado lechero basados en dos métodos diagnósticos en las diferentes zonas geográficas en el ámbito mundial.
- Hallar los factores de riesgo que predisponen a una población a contraer paratuberculosis en zonas endémicas para identificar animales susceptibles y rebaños de alto riesgo en los artículos científicos seleccionados en la revisión sistemática.

1.2. Pregunta de investigación.

¿Cómo está distribuida la prevalencia de paratuberculosis bovina a nivel mundial utilizando los métodos de diagnóstico ELISA y/o qPCR y cuáles son los factores de riesgo identificados de dicha enfermedad?

2. CAPÍTULO II. Marco teórico.

2.1. Paratuberculosis.

La paratuberculosis, también llamada enfermedad de Johne, fue descrita inicialmente hace más de 100 años en Alemania, el patógeno que ocasiona esta enfermedad es *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (MAP). Es una enfermedad crónica infecciosa de tipo bacteriano, que afecta el tracto intestinal, produciendo un ensanchamiento de la pared del intestino y como resultado una disminución de la capacidad de absorción intestinal.(Wells & Wagner, 2000). Esta enfermedad afecta a ovinos, bovinos, caprinos y otras especies de rumiantes. (Cocito et al., 1994), su distribución es global y solamente se ha descrito a Suecia y Austria como países libres de la enfermedad (Johne, 2010).

2.2. Epidemiología.

La paratuberculosis es una enfermedad que se encuentra distribuida a nivel mundial afectando a rumiantes domésticos y salvajes, afecta a la industria lechera teniendo una prevalencia mayor al 50% en la mayoría de los países ganaderos (Barkema et al., 2018). Esta enfermedad causa gran impacto económico debido a la muerte de los animales por la presencia de la enfermedad clínica y subclínica además de la disminución en la producción de leche (Clarke, 1997), la transmisión de esta enfermedad se da principalmente por vía fecal-oral, pero también existen otras vías como la intrauterina, lactancia y una transmisión entre especies (Pessier, 2011).

2.3. Agente etiológico.

El género *Mycobacterium* está conformado por un gran grupo de bacilos Grampositivos que se caracterizan por su pared rica en lípidos, dentro de este género se incluye *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis*, ésta es una bacteria de crecimiento lento que requiere de la presencia de micobactina sideróforo para su crecimiento en laboratorio (Li et al., 2016), es una bacteria intracelular obligatoria (Elliott et al., 2015) y de tipo acido-alcohol resistente debido a la composición de su pared celular, la cual está compuesta de lípidos y polipéptidos libres que ayudan a la bacteria a inducir la infección y facilitan su permanencia en el ambiente. MAP puede permanecer en el medio ambiente hasta 55 semanas bajo condiciones favorables de temperatura y humedad, aunque se ha demostrado que también puede sobrevivir a altas temperaturas además de que tiene la capacidad de formar esporas cuando el ambiente no es favorable para su supervivencia (Espeschit et al., 2017). Las micobacterias poseen la capacidad de multiplicarse y sobrevivir dentro de los macrófagos, esto se da debido a las características de la pared bacteriana que posee cierta resistencia a ser destruida y a los factores que neutralizan los productos que son secretados por los macrófagos, además MAP es capaz de impedir la activación de la bomba ATPasa interfiriendo en el proceso de acidificación del fagosoma lo que impide su maduración evitando la unión con el lisosoma para la destrucción de la bacteria (Zapata Restrepo et al., 2008).

2.1. Transmisión.

La transmisión de MAP se da en gran parte por vía fecal-oral, pero también se ha visto que puede ser transmitida por medio del calostro y la leche (Doré et al., 2012), la infección puede darse ya sea por el consumo de pasto, agua o cualquier

alimento que haya sido contaminado por medio de las heces fecales de animales adultos (Grange, 1984). Se ha descrito la transmisión intrauterina en etapas subclínicas y clínicas, ésta forma de transmisión puede ser un riesgo en rebaños que presentan una prevalencia del 40% o mayor, esto puede ocasionar una permanencia de la enfermedad incluso si se implementan medidas de higiene dentro de la producción (Susanne W.F. Eisenberg et al., 2012).

2.2. Fisiopatología y estados de la enfermedad.

La bacteria ingresa al organismo por vía oral, pasa por el tracto gastrointestinal hasta llegar al íleon, donde se encuentran las células M que son células de absorción de la mucosa intestinal, luego las bacterias pasan a ser fagocitadas por los macrófagos subepiteliales, poco a poco los macrófagos infectados proliferan la mucosa ileal y viajan a los nódulos linfáticos regionales en donde se genera una respuesta inflamatoria y una respuesta inmunológica (Tiwari et al., 2006), en estados avanzados de la enfermedad la infección afecta a los linfocitos T, mientras que en la forma subclínica de la enfermedad se genera una respuesta inmune por parte del hospedador induciendo la producción de linfocitos y citoquinas, cuando la infección avanza a un estado clínico la respuesta inmune celular disminuye para dar paso a una respuesta humoral (Zapata Restrepo et al., 2008).

Los animales que presentan paratuberculosis bovina pasan por 4 estados de la enfermedad que van desarrollándose según la severidad de los signos clínicos, la eliminación de la bacteria al ambiente y la facilidad con la que se puede detectar la enfermedad con métodos diagnósticos actuales (Zapata Restrepo et al., 2008)(Whitlock & Buergelt, 1996). Para estos estados de la enfermedad se utiliza el término de “efecto Iceberg” (McAloon et al., 2019a).

2.2.1. Estado 1: Infección silenciosa.

Aquí se hallan animales de hasta 2 años que no muestran signos clínicos de la enfermedad, se puede diagnosticar la enfermedad mediante el cultivo de tejidos o examen histopatológico, estos animales eliminan la enfermedad en las heces, sin embargo, la descarga del microorganismo se encuentra por debajo de la cantidad necesaria para poder generar el diagnóstico con los métodos de rutina (Nicolás Ramírez et al., 2011).

2.2.2. Estado 2: Enfermedad subclínica

Estos animales no presentan signos clínicos, pero si pueden presentar una leve respuesta inmune en la que se pueden detectar anticuerpos contra MAP, son capaces de eliminar el agente en las heces, pero en un bajo porcentaje (15-25%), el diagnóstico de estos animales puede llevarse a cabo mediante cultivo fecal, sin embargo, la enfermedad subclínica puede no ser detectado, por lo tanto, los animales avanzan al estadio 3 (Zapata Restrepo et al., 2008).

2.2.3. Estado 3: Enfermedad clínica.

Aquí los animales presentan signos clínicos como diarrea intermitente y pérdida de peso, los signos vitales se encuentran en los rangos normales, este estado dura no más de 4 meses, posteriormente los animales avanzan al estado 4 de la enfermedad; los animales en esta etapa resultan positivos a cultivo fecal y tiene una alta respuesta inmunológica que puede ser detectada usando métodos inmunológicos (Whitlock & Buergelt, 1996).

2.2.4. Estado 4: Enfermedad clínica avanzada.

Los animales en este estado presentan una condición corporal baja con emaciación, se ven letárgicos y también caquéticos debido a las diarreas, la mayoría de los animales son sacrificados antes de llegar a este estado debido a la pérdida de peso y la baja producción de leche, esta enfermedad causa la muerte debido a la deshidratación y la caquexia (Whitlock & Buergelt, 1996).

2.3. Diagnóstico.

El diagnóstico de paratuberculosis se da para la detección de la enfermedad clínica y subclínica, el hallazgo de MAP se realiza en función de los hallazgos clínico que posteriormente pasarán a ser confirmados con pruebas diagnósticas para detectar la presencia de MAP, mientras que la detección de la enfermedad subclínica se realiza empleando pruebas serológicas (Ruíz, 2015).

Los test diagnósticos para MAP se dividen en aquellos que identifican el agente y aquellos que identifican una respuesta inmune (Tiwari et al., 2006), las pruebas inmunológicas son aquellas que detectan anticuerpos en leche o suero, mientras que las pruebas que detectan el agente son aquellas que tienen la capacidad de identificar el agente causante de la enfermedad (Fecteau, 2018).

2.3.1. Fundamento de las pruebas que detectan el agente causal.

Cultivo bacteriológico: Es una técnica directa utilizada en animales en donde la enfermedad se halla en una fase avanzada. El cultivo requiere de un tiempo de incubación de 12 a 16 semanas, se realiza a partir de las heces para el

aislamiento de MAP, empleando medios de cultivo especiales suplementados con micobactina para el crecimiento bacteriano, presenta una alta sensibilidad (60%) y especificidad (99%) (Fecteau, 2018), aun así, pueden presentarse falsos positivos al contaminarse las muestras, esto disminuye la especificidad de la prueba (Pradenasa et al., 2008).

Histopatología y microscopía: El estudio histopatológico se realiza analizando los ganglios del íleo y los nódulos linfáticos, este permite el rápido diagnóstico a través del análisis del tejido obtenido de la necropsia del animal (Cocito et al., 1994).

En la microscopia se observa la micobacteria a partir de muestras de tejido, mucosa intestinal, ganglios linfáticos y heces fecales mediante coloración Ziehl-Neelsen; es una técnica de especificidad baja, debido a que no identifica el tipo de micobacteria (Ruíz, 2015).

Métodos moleculares, reacción en cadena polimerasa (PCR): Permite la identificación de la secuencia de ADN del microorganismo. Es una prueba específica y rápida para la detección de MAP. Se basa en la detección del elemento de inserción de ADN IS900 exclusivo de MAP que fue descrita en 1982, mediante esta prueba este elemento de inserción puede ser detectado específicamente (Pessier, 2011). La PCR en tiempo real (qPCR) posee una sensibilidad del 60% y una especificidad del 97%, este permite la cuantificación precisa de una secuencia de ADN (Correa-Valencia et al., 2019).

2.3.2. Fundamento de las pruebas inmunológicas.

Fijación de complemento: Ésta se utiliza en animales clínicamente sospechosos, detecta la presencia de un antígeno o anticuerpo específico en el suero del paciente, se utiliza debido a su gran capacidad para detectar animales infectados, la limitación de esta prueba se debe a que presenta falsos positivos y tiene una sensibilidad baja (Pessier, 2011).

Prueba de liberación de interferón gamma: Esta prueba consiste en la liberación del interferón gamma por linfocitos que son sensibilizados a causa de una estimulación con antígenos micobacterianos realizada in vitro, la diferente composición de los antígenos derivados de proteínas purificadas puede influir en la especificidad de esta prueba (Barkema et al., 2018).

Hipersensibilidad retardada: Esta es una prueba cutánea que consiste en inyectar de forma intradérmica un extracto de micobacterias, los cuales están derivados de proteínas purificadas, esta inyección desencadena una hipersensibilidad retardada, el engrosamiento de la piel mayor a 3 mm, a las 72 horas post inyección, es indicador de que la prueba es positiva (Mohana & Praveen Kumar P, 2015).

Inmunodifusión en gel de agar (AGID): Esta prueba posee una sensibilidad del 99% y una especificidad del 38% (Ruíz, 2015), el reactivo utilizado es el citoplasma de la cepa 18 de *Mycobacterium avium*, AGID es utilizado para confirmar animales que presentan síntomas clínicos de paratuberculosis y funciona en animales en etapas avanzadas de la enfermedad (Cocito et al., 1994).

Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA): Técnica basada en placas que detecta y cuantifica péptidos, proteínas, anticuerpos y hormonas. El ensayo radica en la inmovilización de un antígeno en una superficie sólida posteriormente completada con un anticuerpo que está unido a una enzima, ésta enzima se conjuga con un sustrato para producir un producto medible. Debe existir una interacción antígeno-anticuerpo, la identificación de anticuerpos contra MAP es altamente específica, esta prueba sufre de baja sensibilidad en períodos tempranos de la enfermedad (Guadalupe et al., 2012).

2.4. Manejo y control.

El control de la paratuberculosis bovina implica un reto, se requiere de conocimiento sobre las rutas de eliminación de la enfermedad, edad en la que los animales son susceptibles y diferentes factores de riesgo (McAloon et al., 2019b), en general los programas de control se enfocan en disminuir el número de infecciones, disminuir el número de individuos que cursan con la enfermedad clínica y disminuir la duración de la enfermedad o el periodo de infección de la misma, por lo que para controlar la paratuberculosis bovina se ha visto que es efectiva la implementación de buenas prácticas de manejo que son una característica muy importante que influye en la patogénesis del microorganismo, las granjas deben implementar prácticas de manejo de tal modo que se pueda reducir la transmisión fecal-oral, la reducción de animales infectados que pueden eliminar bacterias a través de las heces también es otra forma de control (McKenna et al., 2006).

Rebaños infectados con paratuberculosis, deben mantener las áreas de parto libres de excremento, los terneros deben ser apartados de la madre de manera inmediata después del nacimiento, se debe manejar lactancia artificial con calostro pasteurizado y se criará a los terneros lejos de los adultos por lo menos un año, de esta manera se disminuye el peligro de transmisión de la enfermedad; además, para disminuir la contaminación fecal en las áreas de estabulación del ganado, se recomienda colocar en un lugar alto los comederos y bebederos (Whittington et al., 2019).

La vacunación es recomendada en predios infectados como una medida para reducir el desarrollo de la enfermedad clínica, aun así, se señala que la vacunación no previene la enfermedad (Bastida & Juste, 2011). La vacunación contra MAP ya sea con vacunas vivas o inactivas causa una interferencia en la reacción de las pruebas cutáneas y la prueba de Interferón-Gamma que se

realizan para el control y erradicación de tuberculosis; sin embargo, existen ciertas condiciones para que estos animales puedan ser vacunados, tales como: estar libre de tuberculosis por lo menos 5 años y confirmación de paratuberculosis mediante aislamiento de MAP o presencia de lesiones histopatológicas (Roy et al., 2018).

2.5. Impacto económico.

La presencia de la enfermedad representa pérdidas económicas en rebaños lecheros debido a la disminución de la producción de leche, el sacrificio temprano de los animales y el bajo rendimiento reproductivo (Smith et al., 2017). La enfermedad disminuye la producción de leche en un 2-19% (Wells & Wagner, 2000) y es un factor importante para su control ya que tiene un efecto sobre la economía demostrando pérdidas entre 20\$ y 50\$ por vaca en rebaños infectados (McAloon et al., 2016) mientras que otro estudio señala una pérdida anual de 214 \$ por vaca (Ott et al., 1999) y una pérdida anual entre 200-500 millones de dólares en la industria láctea (Machado et al., 2018). Los rebaños positivos a MAP que sacrifican animales con signos clínicos presentan pérdidas anuales de 245 \$ por vaca, además la compra de reemplazos representa un costo adicional de 16 \$ por vaca, las pérdidas económicas afectan tanto a rebaños pequeños como grandes debido a la disminución de la producción de leche y al costo de los reemplazos (Ott et al., 1999).

3. CAPÍTULO III. Materiales y Métodos.

3.1. Delimitación geográfica.

La revisión sistemática incluyó todos los países ganaderos productores de leche a nivel mundial en los que se haya reportado paratuberculosis bovina tanto por medios oficiales como por medio de reportes de artículos científicos.

3.2. Caracterización diagnóstica.

En este estudio se seleccionaron dos pruebas diagnósticas, ELISA y qPCR, una de tipo inmunológico y otra de detección del agente causal respectivamente.

El ELISA es capaz de detectar anticuerpos en leche y sangre, posee alta sensibilidad y especificidad, es ampliamente utilizada debido a la fácil recolección de las muestras y a su rápida obtención de resultados y bajos costos.

La PCR permite detectar el agente causal, puede ser realizada en un solo individuo, a nivel rebaño o en muestras ambientales, es una prueba altamente específica. La qPCR es un método diagnóstico que tiene ventaja debido al corto periodo de tiempo que se requiere para realizar el ensayo, ayuda a disminuir costos y es fácil de usar para diagnosticar la enfermedad a nivel rebaño.

3.3. Selección de base de datos.

La revisión sistemática fue llevada a cabo en PubMed, ya que ésta es una base de datos que, a diferencia de otras, está especializada en el área de ciencias de

la salud, es de libre acceso y constantemente actualiza su información. La búsqueda inició con un total de 648 estudios, los cuales fueron reducidos aplicando criterios de inclusión y exclusión descritos en la Tabla 1.

Tabla 1. *Criterios de inclusión y exclusión para selección de artículos.*

Criterios de Inclusión	Criterios de exclusión
Estudios que contengan ELISA y/o qPCR como métodos diagnósticos.	Estudios de caso control.
Estudios de tipo observacional.	Estudios cuya población no sean bovinos de leche.
Estudios que contengan bovinos de producción lechera.	Reportes de caso.
Estudios del año 2000-2020.	Estudios de revisión sistemática
Estudios de tipo epidemiológico.	Estudios que contengan bovinos salvajes
Estudios de revistas indexadas	Estudios que no contengan diagnóstico con qPCR o ELISA.
	Estudios que contengan diagnósticos confirmatorios con qPCR y/o ELISA.
	Estudios desde 1999 hacia abajo
	Estudios no enfocados a epidemiología y diagnóstico de paratuberculosis.

3.4. Materiales:

- Rayyan QCRI.
- Mendeley Desktop.
- Excel.

- Scimago Journal & Country Rank.
- PRISMA

3.5. Metodología:

Se realizó una revisión sistemática de la prevalencia y factores de riesgo de paratuberculosis en países ganaderos de todo el mundo, utilizando artículos científicos indexados publicados durante el periodo 2000-2020. Esta revisión se enfocó en aquellos estudios cuyo método diagnóstico se haya llevado a cabo utilizando qPCR para detectar, identificar y tipificar el genoma de MAP y ELISA para detectar anticuerpos específicos en leche o suero bovino. El idioma considerado para la selección de estudios fue el inglés; mientras que la base de datos donde se llevó a cabo la revisión fue PubMed. Las variables que se analizaron en la revisión sistemática fueron la ubicación geográfica, raza, edad y prevalencia aparente, en la Tabla 2 se puede visualizar la matriz de variables.

3.6. Variables.

Tabla 2. *Matriz de variables.*

Variable	Tipo de variable	Definición	Indicador	Unidad de media	Ítems	Instrumentos
Ubicación Geográfica	Cualitativa/nominal	Forma de localización en un contexto geográfico.	Proporcionado por el artículo de revisión.		País	Observación indirecta.
Raza	Cualitativa/nominal	Rasgos fenotípicos de un animal transmitidos por herencia genética.	Proporcionado por el artículo de revisión.			Observación indirecta.
Edad	Cualitativa/nominal	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo.	Proporcionado por el artículo de revisión.		Años	Observación indirecta.
Prevalencia Aparente	Cuantitativa/Continua	Describe el número de sujetos infectados o enfermos en un momento determinado, se obtiene directamente del estudio de una prueba.	Obtenida de los artículos de revisión de animales positivos a las pruebas diagnósticas	%		Medición indirecta.

3.7. Búsqueda.

La estrategia aplicada en la base de datos PubMed se llevó a cabo aplicando el conector booleano AND, los términos “epidemiology” AND “bovine” AND “paratuberculosis” fueron introducidos en la barra de búsqueda, una vez hecho esto se aplicó el filtro de selección de artículos desde el año 2000 al 2020.

3.8. Selección de estudios.

Los resultados obtenidos en PubMed fueron descargados en formato CSV, para luego ser exportados a Rayyan QCRI y realizar la selección de los estudios (anexo 2), en la cual, primero se removieron todos los duplicados, luego se excluyeron estudios mediante la lectura de títulos y resúmenes aplicando los criterios exclusión indicados en la tabla 1. Finalmente se llevó a cabo la lectura de los artículos de texto completo exportándolos a Mendeley desktop (anexo 3), para la selección de los artículos se aplicaron los criterios de inclusión indicados en la tabla 1. Se hizo uso del diagrama de flujo PRISMA para la recopilación y la organización de todos los artículos científicos que fueron excluidos e incluidos dentro del estudio, el diagrama se puede observar en la Figura 1. Finalmente para verificar que los estudios seleccionados fueran indexados se utilizó la herramienta Scimago Journal & Country Rank.

3.9. Recopilación de datos.

Los datos de los artículos seleccionados se dividieron en dos categorías, estudios por individuo y estudios a nivel rebaño, los resultados obtenidos se introdujeron en una base de datos en Excel (anexo 1): Autor(s), año de publicación, país, casos positivos a PCR/ número total de animales, casos positivos a ELISA/ número total de animales, en los estudios a nivel rebaño,

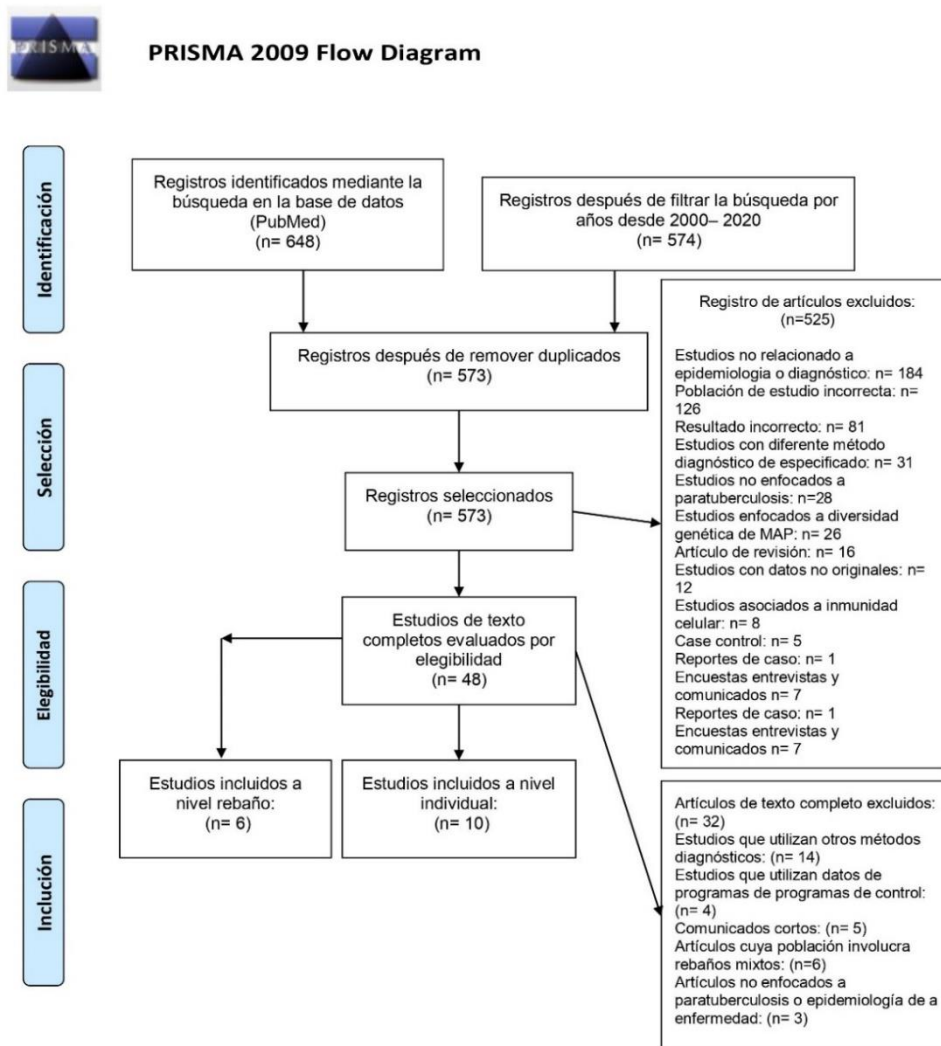
casos positivos a PCR/ número total de rebaños, casos positivos a ELISA/ número total de rebaños.

3.10. Análisis crítico:

Para la selección de estudios se tomó en cuenta el método diagnóstico utilizado, el cual debía incluir qPCR y/o ELISA, también se consideraron los resultados de número de animales y rebaños positivos y factores de riesgo estadísticamente significativos, se valoró la importancia de los estudios dentro del campo de las ciencias de la salud y el prestigio de la revista en la que el estudio fue publicado, es decir, su factor de impacto, el cual fue medido utilizando Scimago Journal & Country Rank. Finalmente la valoración de los artículos seleccionados se obtuvo mediante el uso del diagrama PRISMA.

4. CAPÍTULO IV. Resultados y discusión.

4.1. Diagrama de flujo Prisma.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Figura 1 Diagrama de flujo que describe la búsqueda de literatura y selección de estudios.

4.2. Selección de estudios.

La figura 1 describe el proceso y el número de artículos seleccionados en cada etapa de la revisión sistemática. La revisión inicio con un total de 648 estudios, de los cuales 10 estudios fueron seleccionados para la revisión, en donde el diagnóstico se realizó por animal; 5 estudios seleccionados para América del norte, 3 para Europa, 1 para Asia y 1 para África. Mientras que otros 6 estudios, cuyo diagnóstico se llevó a cabo tomando muestras a nivel rebaño, fueron seleccionados para la revisión; 4 estudios para Europa y 2 estudios para América del norte.

4.3. Resultados de paratuberculosis bovina por individuo.

4.3.1. Paratuberculosis bovina en Europa.

Los resultados de paratuberculosis bovina en Europa fueron obtenidos de 3 estudios y de 3 países diferentes, todos los estudios utilizaron ELISA como método diagnóstico, mientras que, el número total de individuos muestreados fue de 20,379 animales, la prevalencia varía de 0.08%-8.8%. Los hallazgos del estudio se encuentran en la Tabla 3.

4.3.2. Paratuberculosis bovina en América del norte.

Los datos fueron obtenidos de 5 estudios en 2 países, todos utilizaron ELISA como método diagnóstico, el número de total de individuos muestreados fue de 61,504 animales, la prevalencia varía de 2.6%-9.4%. Los hallazgos del estudio se encuentran en la Tabla 3.

4.3.3. Paratuberculosis bovina en Asia.

De 1 estudio se obtuvieron los datos de paratuberculosis bovina en Asia, éste estudio se desarrolló en 1 país utilizando Elisa como método diagnóstico, el número total de individuos fue de 1,038, la prevalencia encontrada fue de 11.7%. Los hallazgos del estudio se encuentran en la Tabla 3.

4.3.4. Paratuberculosis bovina en África.

La información de paratuberculosis en el continente africano, fue obtenida de 1 estudio y fue desarrollada en 1 país, el diagnóstico se realizó utilizando qPCR; la población de este estudio fue de 138 animales, la prevalencia encontrada fue de 9.5%. Los hallazgos del estudio se encuentran en la Tabla 3.

Tabla 3. *Estudios que utilizan PCR y/o ELISA por individuo para el diagnóstico de paratuberculosis bovina en Europa, América del Norte, Asia y África.*

Autor	Año	País	PCR positivos/ total de animales	ELISA positivos/total animales	Seroprevalencia (%)	Prevalencia (%)
(Kennedy et al.)	2016	Irlanda	-	392/3,528	7.4	
(Jakobsen et al.)	2000	Dinamarca	-	102/1,115	8.8	
(Woodbine et al.)	2009	Inglaterra	-	630/15,736	0.08	
(Sorensen et al.)	2003	Canadá	-	105/1,500	8.1	
(Hendrick et al.)	2005	Canadá	-	92/2,122	2.6	

(Adaska & Anderson.)	2003	Estados Unidos	-	89/1,950		9.4
(Machado et al.)	2018	Estados Unidos	-	2,222/45,652		4.9
(Hirst et al.)	2004	Estados Unidos	-	424/10,280		2.6
(Yue et al.)	2016	China	-	121/1,038		11.7
(Selim et al.)	2019	Egipto	37/138	-	-	9.5

4.4. Resultados de paratuberculosis bovina a nivel rebaño.

4.4.1. Paratuberculosis bovina en Europa.

Los resultados de paratuberculosis bovina en Europa fueron obtenidos de 4 estudios y de 3 países diferentes, 3 estudios utilizaron ELISA como método diagnóstico y 1 estudio utilizó qPCR y ELISA como método diagnóstico, mientras que el número total de rebaños muestreados fue de 2,941, la prevalencia varía entre 13.7%-70.5%. Los hallazgos del estudio se encuentran en la Tabla 4.

4.4.2. Paratuberculosis bovina en América del norte.

Los resultados de paratuberculosis bovina en América del norte fueron obtenidos de 2 estudios y de 2 países diferentes, 1 estudio utilizó ELISA como método diagnóstico y 1 estudio utilizó qPCR y ELISA como métodos diagnósticos, mientras que, el número total de rebaños muestreados fue de 395 rebaños, la prevalencia varía entre 10%-35.8%. Los hallazgos del estudio se encuentran en la Tabla 4.

Tabla 4. *Estudios que utilizan PCR y/o ELISA a nivel rebaño para el diagnóstico de paratuberculosis bovina en Europa y América del Norte.*

Autor	Año	País	PCR positivos/ total de rebaños	ELISA positivos/ total de rebaños	Seroprevalencia (%)	Prevalencia (%)
(Muskens et al.)	2000	Países Bajos	-	81/226	54.7.	
(S. S. Nielsen et al.)	2000	Dinamarca	-	497/900	50	
(Serraino et al.)	2014	Italia	80/436	78/569	13.7	18.3
(Pozzato et al.)	2011	Italia	-	462/810	70.5	
(Wilson et al.)	2010	Estados Unidos	46/170	67/170	10	14
(Sorge et al.)	2012	Canadá	-	81/226	35.8	

4.5. Distribución global

Globalmente un total de 83,059 animales y 3,336 rebaños de 9 países participaron dentro de los 16 estudios, en los estudios revisados por individuo se obtuvo un total de positivos 4,056 animales positivos a ELISA y 37 animales positivos a qPCR.

En los estudios revisados a nivel rebaño se obtuvieron 1,514 rebaños positivos a ELISA y 126 rebaños positivos a qPCR. La distribución global donde se realizaron los estudios se encuentra graficada en la Figura 2.

4.6. Factores de riesgo.

Cuatro de dieciséis estudios señalaron factores de riesgo estadísticamente significativos para la presencia de MAP en los individuos muestreados. En Europa los factores de riesgo fueron: suelos ricos en hierro y de pH ácido, animales mayores a 4 años de edad, zona geográfica, introducción de animales externos, signos clínicos, raza, rebaños con gran cantidad de animales y número de partos. Por otro lado, en América del norte se identificaron los siguientes factores de riesgo: introducción de animales externos, rebaños con gran cantidad de animales, signos clínicos y zona geográfica, éstos mismos factores de riesgo fueron identificados en un estudio a nivel rebaño. Todos los factores de riesgo fueron identificados mediante el uso de ELISA.

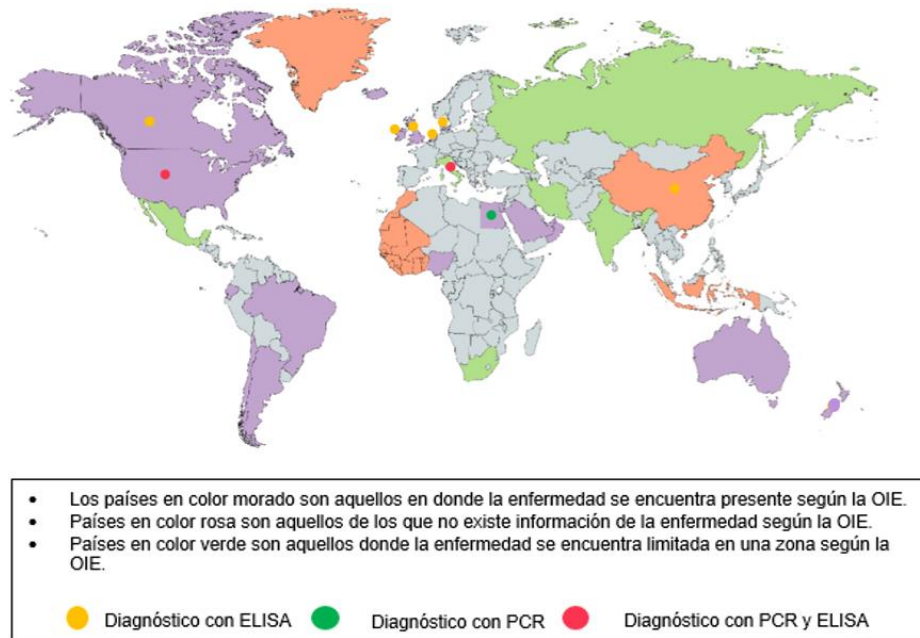


Figura 2. Distribución global de paratuberculosis bovina, países donde se realizaron las pruebas de qPCR para presencia de MAP y/o ELISA para presencia de anticuerpos contra MAP.

4.7. Discusión:

Los resultados de esta revisión sistemática permitieron conocer el comportamiento epidemiológico de la paratuberculosis bovina y sus factores de riesgo en países endémicos en 4 continentes.

La presente revisión sistemática reveló una seroprevalencia por individuo en Europa entre 0.08%-8.8% mientras que a nivel rebaño se encuentra entre 10%-70.5%, Italia es el país con la seroprevalencia más alta, dando un total de 70,5% de seroprevalencia a nivel rebaño (Pozzato et al., 2011), un estudio del 2019 reporta una seroprevalencia a nivel rebaño mayor al 40% en Italia (Whittington et al., 2019), por otro lado la seroprevalencia por individuo más alta fue en Dinamarca con 8.8% (Jakobsen et al., 2000).

Evidentemente la seroprevalencia más alta por individuo debería ser Italia, dado que en esta revisión no se obtuvieron datos por individuo en Italia la seroprevalencia por individuo más alta se obtuvo de Dinamarca; sin embargo se ha visto que Italia posee una prevalencia aparente por individuo entre el 5-10% al igual que en Dinamarca (Whittington et al., 2019).

El alto porcentaje de prevalencia a nivel rebaño que existe en Europa puede deberse a que el 20% de los países europeos carecen de programas de control, los programas de control que existen en Europa son de carácter voluntario, debido a esto dichos programas no son aplicados a toda el área ganadera (Khol et al., 2007).

Los estudios revisados en América del Norte fueron realizados en Canadá y Estados Unidos por lo que se obtuvo una seroprevalencia por individuo entre 2,6%- 9,4% mientras que a nivel rebaño la prevalencia es de 35.8%-39%, se señala que la prevalencia por individuo en Canadá se encuentra entre el 10-15% (Whittington et al., 2019), mientras que en Estados Unidos la prevalencia es de 9,5% (Pence et al., 2003), por otro lado a nivel rebaño en Canadá y Estados Unidos la prevalencia supera el 40% (Whittington et al., 2019).

Estados Unidos y Canadá son países que cuentan con programas de control y con un gran apoyo por parte de la comunidad ganadera para el impulso de estos programas de control, sin embargo el alto porcentaje de prevalencia en Norte América se debe a una relación con el tamaño de rebaño (Whittington et al., 2019); se ha visto que esta enfermedad en Estados Unidos afecta al 70% del ganado lechero dentro del cual el 3% es ganado bovino (Tavornpanich et al., 2008), la industria lechera en América del Norte ha crecido desde el año 1940, en Estados Unidos las granjas lecheras son de gran tamaño, teniendo un número promedio de 500 animales (von Keyserlingk et al., 2013). Por cada aumento en el tamaño de rebaño las probabilidades de que un país incremente la prevalencia de la enfermedad aumenta en un 9.7% (Whittington et al., 2019).

Entre Europa y América del Norte no existe mayor diferencia en cuanto a la prevalencia de la enfermedad por animal así como a nivel rebaño, notando que la prevalencia a nivel rebaño tanto en Europa como en América del Norte es alta, ya que ésta supera el 40%.

En Asia la prevalencia por individuo obtenida de la revisión es de 11.7% (Yue et al., 2016), según datos de la OIE la paratuberculosis bovina es endémica a nivel mundial, a excepción de Suecia y algunos estados de Austria (Johne, 2010), por otro lado, los estudios de ésta revisión en el continente Asiático fueron realizados

en China, país en el cual, según la OIE, no existe información hasta diciembre del 2019 según el sistema de interfaz WAHIS.

Existen estudios realizados en Shandong y al norte y noroeste de China, estos estudios señalan la poca información epidemiología de la enfermedad en el país, sin embargo se ha destacado la presencia de la enfermedad en hatos ganaderos indicando una prevalencia por individuo del 11,79% (Sun et al., 2015), por otro lado la prevalencia en Shandong, provincia con mayor producción lechera de China, señala una prevalencia por individuo del 14.2% (Cheng et al., 2020).

Según Liu (2017), en un estudio sobre la prevalencia de paratuberculosis en China, indica que en países como Corea, país vecino de China, existe una prevalencia por individuo del 3.3%.

China es uno de los grandes países ganaderos que existen pero no se ha encontrado suficiente información epidemiológica sobre la enfermedad; sin embargo un estudio del 2017 indica que existe una prevalencia estadísticamente mayor en rebaños de tipo intensivo a diferencia de los rebaños de tipo extensivo cuya prevalencia es menor, esto puede deberse a las diferencia en el manejo de rebaños, los rebaños de tipo intensivo son de mayor densidad, es decir que poseen mayor cantidad de animales (Liu et al., 2017), el tamaño de rebaño es un factor de riesgo, siendo así que rebaños de gran tamaño tienen mayor probabilidad de estar infectados con MAP (McAloon et al., 2016) .

En África la prevalencia por individuo que se obtuvo en la revisión es de 9,5%, dicha prevalencia se obtuvo de un solo estudio en Egipto (Selim et al., 2019), por otro lado, un estudio realizado en Egipto en 2005 indica una prevalencia del 16,7%, la cual no se aleja de la prevalencia obtenida en el estudio de revisión.(Salem et al., 2005). La información sobre la prevalencia de

paratuberculosis bovina en Egipto es escasa, sin embargo se han reportado casos de animales que presentan los signos típicos de la enfermedad, a pesar de esto no se han tomado medidas de control en el país, estos niveles de prevalencia de la enfermedad pueden deberse a la importación de ganado bovino de países en donde es común que se presente esta enfermedad (Amin et al., 2015).

En los estudios revisados que determinaron factores de riesgo, tanto Europa como América del Norte señalaron que la importación o introducción de animales nuevos al rebaño, es un factor de riesgo importante; los ganaderos introducen animales nuevos con la intención de hacer crecer el rebaño ya que no pueden producir sus propios animales, otra razón de introducción de animales externos son los reemplazos, las fincas cuya compra de animales son realizadas en lugares que no cuentan con certificados o no son lugares de venta reconocidos por entidades públicas presentan mayor peligro de contagio (Rangel et al., 2015).

La introducción de ganado adulto como reemplazo incrementa las posibilidades de que estos animales padezcan paratuberculosis subclínica, lo que hace que la prevalencia de la enfermedad de un rebaño se eleve (Sorge et al., 2012b) y provoca la transmisión de la enfermedad entre rebaños (McAloon et al., 2019a), existe una alta frecuencia en la compra de animales que posteriormente son introducidos a los rebaños y un nivel muy bajo de precaución al momento de comprar o introducir animales, esto hace que los rebaños sean más susceptibles a la presencia de MAP (Wolf et al., 2016).

Otro importante factor de riesgo señalado en los estudios, fue el tamaño del rebaño. Rebaños con gran cantidad de animales son más propensos a la presentar MAP, aquellos rebaños que cuentan con una cantidad de animales ≥ 300 (Correa-Valencia et al., 2019), muestran mayor cantidad de animales positivos a MAP a diferencia de los rebaños pequeños que presentan menor

número de animales infectados (McAloon et al., 2019a), se sugiere que esto se debe a la diferencia en el manejo de los rebaños (Kanankege et al., 2019). Éste factor de riesgo es importante ya que existe una tendencia global hacia el crecimiento de rebaños (Puerto-Parada et al., 2018).

La zona geográfica es un factor de riesgo importante tanto en Europa como en América del Norte, se señala que en Estados Unidos la zona occidental del país muestra un menor porcentaje de casos positivos a MAP (Losinger, 2006), otro estudio señala que en la zona sur del país se encuentra la mayor parte de casos positivos, esto se ve relaciona con el tamaño de los rebaños en éstas zonas del país, en la zona sur los rebaños son grandes mientras que en la zona occidental los rebaños son pequeños (Kanankege et al., 2019). Por otro lado en Dinamarca, país que forma parte del continente Europeo, se señala que al suroeste del país hay mayor presencia de MAP, el tamaño de los rebaños y la zona geográfica está directamente relacionada, en áreas donde los rebaños son de mayor tamaño la prevalencia de MAP es mayor, mientras que en áreas donde los rebaños son pequeños la prevalencia es menor (Bihrmann et al., 2012).

Otro estudio indica que dentro de una zona geográfica puede haber diversos factores que actúan en conjunto, tales como el clima, los sistemas agrícolas y la vida silvestre, los cuales incrementarían la presencia de MAP en una zona geográfica (Losinger, 2006).

Signos clínicos como adelgazamiento y diarrea, son otro factor de riesgo, estudios indican que existe mayor riesgo de contagio en un individuo perteneciente a una granja con signos clínicos de paratuberculosis bovina, sin embargo la presencia de signos clínicos no es necesaria para la propagación de MAP en la población animal, por lo que existen muchos rebaños que no presentan signos clínicos y de todas formas se encuentran infectados (McKenna et al., 2006).

La Raza es un factor de riesgo señalado en los estudios a nivel del continente Europeo. El ganado Rojo Noruego indica ser más susceptible a presentar MAP debido a que ésta raza de ganado bovino se utiliza para realizar cruza y mejora genética, el estudio señaló que existe un aumento en la importación de ganado desde Europa occidental, por lo que esto incrementa la posibilidad de presentar MAP. El ganado Rojo Noruego es una cruza de varias razas, por lo que se sugiere que presenta mayor resistencia contra MAP a diferencia de otras razas locales (Holstad et al., 2005). La raza Jersey también se señaló como una raza susceptible, estudios indican que razas como Guernsey y Jersey muestran una predisposición genética a presentar MAP, la heredabilidad de paratuberculosis en ganado lechero se encuentra entre un 9% - 12%, sin embargo existen factores que influyen en la variación de la heredabilidad, tales como la exposición del rebaño frente a MAP, prácticas de manejo y tamaño de rebaño (Fecteau, 2018).

En Europa el suelo es otro factor de riesgo, los suelos de tipo limoso, marga y de tipo arcilloso, son aquellos que pueden dar positivo a presencia de MAP, estudios señalan que en suelos arcillosos MAP migra lentamente, por lo que puede contaminar las capas superiores del suelo y los pastos (Kanankege et al., 2019), además los suelos con pH ácido y contenidos altos en hierro son un buen lugar para la supervivencia de MAP en el ambiente (Bihrmann et al., 2012) ya que la bacteria es resistente a los suelos ácidos (Whittington et al., 2019), los suelos ricos en materia orgánica de pH bajo proporcionan un ambiente ideal para MAP y por lo tanto alargan su persistencia en el ambiente (Ward & Perez, 2004).

La edad es también un factor de riesgo, en los estudios revisados se señala que animales mayores a 4 años de edad son más susceptibles a presentar MAP, la edad promedio en la que los animales resultan positivos a anticuerpos contra MAP es a los 4.7 años (Søren Saxmose Nielsen et al., 2013), sin embargo la

edad en la que el ganado libera MAP al ambiente o presenta signos clínicos depende de la dosis de exposición, animales jóvenes que son expuestos a MAP en altas dosis y mayor frecuencia, aceleran el proceso de presentación de la enfermedad y presentan signos clínicos a una edad más temprana (Bolton et al., 2011).

Finalmente otro factor, es el número de partos, animales con mayor cantidad de partos dan positivo a la presencia de anticuerpos contra MAP, algunos individuos pueden presentar anticuerpos contra MAP después del primer parto, aun así la probabilidad de dar positivo a ELISA, incrementa a los 2 o más partos, otros estudios señalan que animales de primer parto muestran títulos bajos de MAP a diferencia de aquellos animales que tienen 2 o más partos, la variable del parto está también relacionada con la edad del animal (S. W.F. Eisenberg et al., 2015), como se observó anteriormente en el factor de riesgo edad, animales mayores de 4 años son más propensos a presentar MAP y por lo general en rebaños lecheros éstos animales tienen mayor número de partos.

En el presente estudio 14 de 17 estudios revisados, realizaron el diagnóstico mediante el uso de ELISA para detectar anticuerpos contra MAP, el test de ELISA es una herramienta de diagnóstico que evalúa la respuesta del sistema inmunológico del animal, la sensibilidad del ELISA en muestras de suero y leche en animales con enfermedad subclínica es baja, a diferencia de los animales con enfermedad clínica en donde la sensibilidad es mucha más alta (Fecteau, 2018).

Los animales no desarrollan signos clínicos de la enfermedad antes de los 2 años, por otro lado existen individuos que nunca presentan signos clínicos de la enfermedad por lo que desarrollan la enfermedad de manera subclínica, MAP al ser una bacteria intracelular inicia una respuesta celular inmune mediada, sin embargo, existen animales infectados que no presentan una respuesta inmune. Debido a la cronicidad de la enfermedad, los diferentes tiempos de incubación y

diferentes repuestas inmunes de los animales, se sugiere que los resultados del ELISA deben ser analizados más de dos veces, (Soren S. Nielsen et al., 2002), además de esto los resultados del ELISA también deben ser analizados de manera cuantitativa (Fecteau, 2018).

El uso de la PCR dentro de ésta revisión fue muy bajo, la PCR como herramienta diagnóstica ayuda a detectar animales que cursan con la enfermedad subclínica debido a que generan un desprendimiento de heces fecales intermitente y bastante bajo, lo que hace que el aislamiento de la bacteria sea más complejo; sin embargo la recolección de heces es un material importante para identificar animales que cursan con la enfermedad clínica o subclínica (Leite et al., 2013).

Por otro lado el número de animales positivos al momento de utilizar muestras de heces, puede deberse a la ingesta de pasto contaminado y no a una eliminación activa de la bacteria en las heces (Blakley, 2009). El ELISA como herramienta diagnóstica evidentemente es más utilizada, debido a sus bajos costos y facilidad de uso, mientras que la PCR tiene un costo más alto y no permite la diferenciación de cepas MAP (Fecteau, 2018).

En esta revisión sistemática se ha encontrado que la paratuberculosis al ser una enfermedad que se presenta de forma clínica y subclínica requiere de diferentes métodos diagnósticos, es mucho más fácil diagnosticar animales que presentan signos clínicos ya que al realizar el diagnóstico en animales que se encuentran en diferentes etapas de la enfermedad los resultados de las pruebas varían en su precisión (Britton et al., 2016).

Teniendo en cuenta la epidemiología de la enfermedad y los factores de riesgo que se presentan en cada continente, se podrán llevar a cabo estrategias de control ajustadas a la necesidad de cada país para poder disminuir la prevalencia de la enfermedad, debido a que la enfermedad se puede presentar tanto de forma clínica como subclínica se podrán elegir adecuadas herramientas de

diagnóstico para poder determinar la prevalencia ya sea por animal o a nivel rebaño.

4.8. Limitantes:

Una de las limitantes de este estudio fue la falta de diagnósticos con PCR en tiempo real ya que pocos estudios reportaron diagnósticos con esta herramienta, una de las razones puede ser el alto costo de la PCR en comparación al ELISA, debido a esto no se pudo llegar a realizar una correcta comparación con aquellos estudios que realizaron el diagnóstico con ELISA para detectar anticuerpos contra MAP, habría sido interesante utilizar PCR ya que es un mejor método diagnóstico para determinar la presencia de MAP (Fecteau, 2018).

Varios países por diferentes razones no han hecho publicaciones sobre la epidemiología de la enfermedad, debido a esto no se obtuvieron estudios en ciertos países ganaderos.

Aparte de la qPCR y el ELISA existen otros métodos diagnósticos que no se incluyeron en esta revisión sistemática ya que la sensibilidad y especificidad de estos métodos diagnósticos es distinta a la de los métodos utilizados en este estudio, debido a esto se perdió información de la epidemiología de la enfermedad en ciertos países .

Otra limitante fue el escaso número de estudios que se han llevado a cabo con PCR en tiempo real y ELISA, la literatura revisada y los datos obtenidos para la revisión fueron muy pocos y no se pudieron obtener estudios de otras zonas en donde MAP es endémico.

5. CAPÍTULO V. Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

En conclusión esta revisión sistemática encontró la prevalencia aparente en 4 continentes, con una seroprevalencia por individuo en Europa de 0.08 %-8.8% y a nivel rebaño 13.7%-70.5% y una prevalencia de 18.3% a nivel rebaño, en América del Norte se obtuvo una seroprevalencia por individuo de 2.6%-9.4% y a nivel rebaño 10%-35.8% y una prevalencia de 14%, finalmente en Asia se encontró una seroprevalencia por individuo del 11.7% y en África se obtuvo una prevalencia de 9.5%. En Asia y África no se encontraron estudios a nivel rebaño que cumplieran con los criterios de inclusión de artículos científicos seleccionados para este estudio. El método diagnóstico más utilizado fue el ELISA para detectar anticuerpos contra MAP, dos estudios uno en Italia y otro en Estados Unidos utilizaron ELISA y qPCR para diagnóstico de la prevalencia aparente de MAP.

Esta revisión sistemática demuestra que existen una variedad de factores de riesgo que predisponen al ganado bovino a presentar anticuerpos contra MAP ya que todos los estudios que señalaron factores de riesgos realizaron el diagnóstico con ELISA, entre estos factores se encuentran: el tipo de suelo, la edad, zona geográfica, introducción de animales externos, signos clínicos, raza, tamaño de rebaño y número de partos. Se ha visto que estos factores pueden estar relacionados entre sí, se encontró que el tamaño de rebaño se relaciona con el número de animales introducidos al rebaño ya que rebaños más grandes introducen más animales, mientras que la zona geográfica, aparte de estar relacionada con otros factores de riesgo, también se relaciona con el tamaño de rebaño, es decir, los rebaños de gran tamaño se ubican en zonas geográficas específicas.

Adicionalmente en países como China y Egipto en donde no existe mucha información epidemiológica de la enfermedad, se han realizado estudios que demuestran tanto la presencia de MAP como también anticuerpos circulantes.

Existen reportes de paratuberculosis bovina por parte de la OIE en países de Latino América, los cuales no fueron incluidos en este estudio debido a que no cumplen con los criterios de inclusión establecidos para la selección de artículos científicos de este estudio.

5.2. Recomendaciones

Se recomienda realizar revisiones sistemáticas de prevalencia utilizando diferentes métodos diagnósticos, como el uso de cultivo bacteriológico o varias pruebas diagnósticas combinadas, de esta manera se podrá expandir el estudio a más zonas geográficas en donde MAP es endémico.

Revisar mediante el uso de otros métodos diagnósticos la prevalencia de la enfermedad en América Latina, ya que dentro de esta revisión sistemática no se incluyeron estudios con otros métodos diagnósticos.

Revisar estudios sobre la presencia de los factores de riesgo en nuestro medio y realizar una revisión de estudios a nivel rebaño, esto ayudará a conocer factores de riesgo que influyan en el Latinoamérica y que varíen con los factores identificados en este estudio.

Otra revisión que se puede realizar es el análisis de biomarcadores inmunológicos, ya que esto ayudara a entender la reacción del organismo frente a la paratuberculosis y como se presenta la enfermedad subclínica.

Revisión sistemática de factores de riesgo también se recomienda, ya que estos factores de riesgo pueden variar en Ecuador o a nivel regional.

Se recomienda realizar una revisión de prevalencia con rebaños que incluyan ganado de carne, así se podrá abarcar toda el área ganadera en producción de leche y carne, también realizar un metaanálisis de la prevalencia de paratuberculosis a nivel mundial o regional para determinar la prevalencia real de la enfermedad.

Por otro lado, también es importante realizar investigaciones sobre la diversidad genética de MAP para dar a conocer el tipo de cepas circulantes ya sea en Ecuador, a nivel regional o mundial.

REFERENCIAS

- Adaska, J. M., & Anderson, R. J. (2003). Seroprevalence of Johne's-disease infection in dairy cattle in California, USA. *Preventive Veterinary Medicine*, 60(3), 255–261. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(03\)00120-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(03)00120-X)
- Amin, A. S., Hsu, C. Y., Darwish, S. F., Ghosh, P., Abdel-Fatah, E. M., Behour, T. S., & Talaat, A. M. (2015). Ecology and genomic features of infection with mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in egypt. *Microbiology (United Kingdom)*, 161(4), 807–818. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000051>
- Barkema, H. W., Orsel, K., Nielsen, S. S., Koets, A. P., Rutten, V. P. M. G., Bannantine, J. P., Keefe, G. P., Kelton, D. F., Wells, S. J., Whittington, R. J., Mackintosh, C. G., Manning, E. J., Weber, M. F., Heuer, C., Forde, T. L., Ritter, C., Roche, S., Corbett, C. S., Wolf, R., ... De Buck, J. (2018). Knowledge gaps that hamper prevention and control of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infection. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65(May), 125–148. <https://doi.org/10.1111/tbed.12723>
- Bastida, F., & Juste, R. A. (2011). Paratuberculosis control: A review with a focus on vaccination. *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines*, 9. <https://doi.org/10.1186/1476-8518-9-8>
- Bihrmann, K., Nielsen, S. S., Toft, N., & Ersbøll, A. K. (2012). Spatial differences in occurrence of paratuberculosis in Danish dairy herds and in control programme participation. *Preventive Veterinary Medicine*, 103(2–3), 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.09.015>
- Blakley, B. R. (2009). Brief communication communication brève. *Canadian Veterinary Journal*, 50(11), 1186–1188.
- Bolton, M. W., Pillars, R. B., Kaneene, J. B., Mauer, W. A., & Grooms, D. L. (2011). Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in naturally exposed dairy heifers and associated risk factors. *Journal of Dairy Science*, 94(9), 4669–4675. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4158>

- Britton, L. E., Cassidy, J. P., O'Donovan, J., Gordon, S. V., & Markey, B. (2016). Potential application of emerging diagnostic techniques to the diagnosis of bovine Johne's disease (paratuberculosis). *Veterinary Journal*, *209*, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.033>
- Cheng, Z., Liu, M., Wang, P., Liu, P., Chen, M., Zhang, J., Liu, S., & Wang, F. (2020). Characteristics and Epidemiological Investigation of Paratuberculosis in Dairy Cattle in Tai'an, China. *BioMed Research International*, *2020*. <https://doi.org/10.1155/2020/3896754>
- Clarke, C. J. (1997). *The Pathology and Pathogenesis of Paratuberculosis in Ruminants and Other Species*. *116*(1906), 217–261.
- Cocito, C., Gilot, P., Coene, M., Kesel, M. D. E., Poupart, P., & Vannuffel, P. (1994). *Paratuberculosis*. *1*(3), 328–345.
- Correa-Valencia, N. M., Ramírez, N. F., Arango-Sabogal, J. C., Fecteau, G., & Fernández-Silva, J. A. (2019). Prevalence of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infection in dairy herds in Northern Antioquia (Colombia) and associated risk factors using environmental sampling. *Preventive Veterinary Medicine*, *170*. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104739>
- Doré, E., Paré, J., Côté, G., Buczinski, S., Labrecque, O., Roy, J. P., & Fecteau, G. (2012). Risk factors associated with transmission of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis to calves within dairy herd: A systematic review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *26*(1), 32–45. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00854.x>
- Dreier, S., Khol, J. L., Stein, B., Fuchs, K., Gütlér, S., & Baumgartner, W. (2006). Serological, bacteriological and molecularbiological survey of paratuberculosis (Johne's disease) in Austrian cattle. *Journal of Veterinary Medicine Series B: Infectious Diseases and Veterinary Public Health*, *53*(10), 477–481. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2006.00997.x>
- Eisenberg, S. W.F., Veldman, E., Rutten, V. P. M. G., & Koets, A. P. (2015). A longitudinal study of factors influencing the result of a *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis antibody ELISA in milk of dairy cows. *Journal of Dairy*

- Science*, 98(4), 2345–2355. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8380>
- Eisenberg, Susanne W.F., Nielen, M., & Koets, A. P. (2012). Within-farm transmission of bovine paratuberculosis: Recent developments. *Veterinary Quarterly*, 32(1), 31–35. <https://doi.org/10.1080/01652176.2012.659870>
- Elliott, G. N., Hough, R. L., Avery, L. M., Maltin, C. A., & Campbell, C. D. (2015). Environmental risk factors in the incidence of Johnes disease. *Critical Reviews in Microbiology*, 41(4), 488–507. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.867830>
- Espeschit, I. F., Schwarz, D. G. G., Faria, A. C. S., Souza, M. C. C., Paolicchi, F. A., Juste, R. A., Carvalho, I. A., & Moreira, M. A. S. (2017). Paratuberculosis in Latin America: a systematic review. *Tropical Animal Health and Production*, 49(8), 1557–1576. <https://doi.org/10.1007/s11250-017-1385-6>
- Fecteau, M. E. (2018). Paratuberculosis in Cattle. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 34(1), 209–222. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.10.011>
- Grange, J. M. (1984). Mycobacterium avium. *European Journal of Respiratory Diseases*, 65(6), 399–401. <https://doi.org/10.32388/o464x4>
- Guadalupe, A., Covarrubias, M., Antonio, M., Flores, S., & Celic, C. (2012). [10.0000@www.scielo.org.mx@S2007-11242012000100001](https://doi.org/10.0000/www.scielo.org.mx@S2007-11242012000100001). 3(1), 1–18.
- Hendrick, S., Duffield, T., Leslie, K., Lissemore, K., Archambault, M., & Kelton, D. (2005). The prevalence of mild and serum antibodies to mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in dairy herds in Ontario. *Canadian Veterinary Journal*, 46(12), 1126–1129.
- Hirst, H. L., Garry, F. B., Morley, P. S., Salman, M. D., Dinsmore, R. P., Wagner, B. A., McSweeney, K. D., & Goodell, G. M. (2004). Seroprevalence of Mycobacterium avium subsp paratuberculosis infection among dairy cows in Colorado and herd-level risk factors for seropositivity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(1), 97–101. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.225.97>

- Holstad, G., Siguroardóttir, Ó. G., Storset, A. K., Tharaldsen, J., Nyberg, O., Schönheit, J., & Djønné, B. (2005). Description of the infection status in a Norwegian cattle herd naturally infected by *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *46*(1–2), 45–56. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-46-45>
- Jakobsen, M. B., Alban, L., & Nielsen, S. S. (2000). A cross-sectional study of paratuberculosis in 1155 Danish dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, *46*(1), 15–27. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(00\)00138-0](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(00)00138-0)
- Johne, E. De. (2010). Paratuberculosis Paratuberculosis. *The Center for Food Security and Public Health*, April, 1–8. <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/paratuberculosis-es.pdf>
- Kanankege, K. S. T., Machado, G., Zhang, L., Dokkebakken, B., Schumann, V., Wells, S. J., Perez, A. M., & Alvarez, J. (2019). Use of a voluntary testing program to study the spatial epidemiology of Johne's disease affecting dairy herds in Minnesota: A cross sectional study. *BMC Veterinary Research*, *15*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2155-7>
- Kennedy, A. E., Byrne, N., Garcia, A. B., O'Mahony, J., & Sayers, R. G. (2016). Analysis of Johne's disease ELISA status and associated performance parameters in Irish dairy cows. *BMC Veterinary Research*, *12*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0667-y>
- Khol, J. L., Damoser, J., Dünser, M., & Baumgartner, W. (2007). Paratuberculosis, a notifiable disease in Austria-Current status, compulsory measures and first experiences. *Preventive Veterinary Medicine*, *82*(3–4), 302–307. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2007.06.002>
- Leite, F. L., Stokes, K. D., Robbe-Austerman, S., & Stabel, J. R. (2013). Comparison of fecal DNA extraction kits for the detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* by polymerase chain reaction. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, *25*(1), 27–34. <https://doi.org/10.1177/1040638712466395>
- Li, L., Katani, R., Schilling, M., & Kapur, V. (2016). Molecular Epidemiology of

- Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* on Dairy Farms . *Annual Review of Animal Biosciences*, 4(1), 155–176. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021815-111304>
- Liu, X., Li, J., Yang, X., Wang, D., Wang, J., & Wu, J. (2017). The seroprevalence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in dairy cattle in Xinjiang, Northwest China. *Irish Veterinary Journal*, 70(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s13620-016-0079-0>
- Losinger, W. C. (2006). Economic impacts of reduced milk production associated with epidemiological risk factors for Johne's disease on dairy operations in the USA. *Journal of Dairy Research*, 73(1), 33–43. <https://doi.org/10.1017/S0022029905001378>
- Machado, G., Kanankege, K., Schumann, V., Wells, S., Perez, A., & Alvarez, J. (2018). Identifying individual animal factors associated with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) milk ELISA positivity in dairy cattle in the Midwest region of the United States. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1354-y>
- McAloon, C. G., Roche, S., Ritter, C., Barkema, H. W., Whyte, P., More, S. J., O'Grady, L., Green, M. J., & Doherty, M. L. (2019a). A review of paratuberculosis in dairy herds — Part 1: Epidemiology. *Veterinary Journal*, 246, 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.01.010>
- McAloon, C. G., Roche, S., Ritter, C., Barkema, H. W., Whyte, P., More, S. J., O'Grady, L., Green, M. J., & Doherty, M. L. (2019b). A review of paratuberculosis in dairy herds — Part 2: On-farm control. *Veterinary Journal*, 246, 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.01.009>
- McAloon, C. G., Whyte, P., More, S. J., Green, M. J., O'Grady, L., Garcia, A. B., & Doherty, M. L. (2016). The effect of paratuberculosis on milk yield-A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dairy Science*, 99(2), 1449–1460. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10156>
- McKenna, S. L. B., Keefe, G. P., Tiwari, A., VanLeeuwen, J., & Barkema, H. W. (2006). Johne's disease in Canada part II: disease impacts, risk factors, and

- control programs for dairy producers. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 47(11), 1089–1099. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17147140><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1624920>
- Mohana, M. V., & Praveen Kumar P, S. B. (2015). Paratuberculosis: Diagnostic Methods and their Constraints. *Journal of Veterinary Science & Technology*, 06(05). <https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000259>
- Muskens, J., Barkema, H. W., Russchen, E., Van Maanen, K., Schukken, Y. H., & Bakker, D. (2000). Prevalence and regional distribution of paratuberculosis in dairy herds in the Netherlands. *Veterinary Microbiology*, 77(3–4), 253–261. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(00\)00310-2](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(00)00310-2)
- Nicolás Ramírez, V., Rodríguez, B., & Jorge Fernández, S. (2011). Diagnóstico clínico e histopatológico de paratuberculosis bovina en un hato lechero en Colombia. *Revista MVZ Cordoba*, 16(3), 2742–2753. <https://doi.org/10.21897/rmvz.275>
- Nielsen, S. S., Thamsborg, S. M., Houe, H., & Bitsch, V. (2000). Bulk-tank milk ELISA antibodies for estimating the prevalence of paratuberculosis in Danish dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine*, 44(1–2), 1–7. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(00\)00098-2](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(00)00098-2)
- Nielsen, Soren S., Enevoldsen, C., & Gröhn, Y. T. (2002). The Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis ELISA response by parity and stage of lactation. *Preventive Veterinary Medicine*, 54(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(02\)00008-9](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(02)00008-9)
- Nielsen, Søren Saxmose, Toft, N., & Okura, H. (2013). Dynamics of Specific Anti-Mycobacterium avium Subsp. paratuberculosis Antibody Response through Age. *PLoS ONE*, 8(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063009>
- Ott, S. L., Wells, S. J., & Wagner, B. A. (1999). Herd-level economic losses associated with Johne's disease on US dairy operations. *Preventive Veterinary Medicine*, 40(3–4), 179–192. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(99\)00037-9](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(99)00037-9)

- Pence, M., Baldwin, C., & Black, C. C. (2003). The seroprevalence of Johne's disease in Georgia beef and dairy cull cattle. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 15(5), 475–477. <https://doi.org/10.1177/104063870301500514>
- Pessier, A. P. (2011). Diagnosis and control of amphibian chytridiomycosis. In *Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine: Current Therapy* (Vol. 7). <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-1986-4.00028-7>
- Pozzato, N., Capello, K., Comin, A., Toft, N., Nielsen, S. S., Vicenzoni, G., & Arrigoni, N. (2011). Prevalence of paratuberculosis infection in dairy cattle in Northern Italy. *Preventive Veterinary Medicine*, 102(1), 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.07.001>
- Pradenasa, M., Kruzea, J., & Van Schaikc, G. (2008). Sensibilidad del cultivo de pool fecal para detectar infección por *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis en rebaños bovinos de leche y su relación con la prueba de ELISA. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 40(1), 31–37. <https://doi.org/10.4067/s0301-732x2008000100004>
- Puerto-Parada, M., Arango-Sabogal, J. C., Paré, J., Doré, E., Côté, G., Wellemans, V., Buczinski, S., Roy, J. P., Labrecque, O., & Fecteau, G. (2018). Risk factors associated with *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis herd status in Québec dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine*, 152(February 2017), 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.02.010>
- Rangel, S. J., Paré, J., Doré, E., Arango, J. C., Côté, G., Buczinski, S., Labrecque, O., Fairbrother, J. H., Roy, J. P., Wellemans, V., & Fecteau, G. (2015). A systematic review of risk factors associated with the introduction of *Mycobacterium avium* spp. paratuberculosis (MAP) into dairy herds. *Canadian Veterinary Journal*, 56(2), 169–177.
- Roy, Á., Infantes-Lorenzo, J. A., Blázquez, J. C., Venteo, Á., Mayoral, F. J., Domínguez, M., Moreno, I., Romero, B., de Juan, L., Grau, A., Domínguez, L., & Bezos, J. (2018). Temporal analysis of the interference caused by

- paratuberculosis vaccination on the tuberculosis diagnostic tests in goats. *Preventive Veterinary Medicine*, 156, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.05.010>
- Ruíz, A. A. B. (2015). *No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析* Title. 3(2), 54–67. <http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf>
- Salem, M., Zeid, A. A., Hassan, D., El-Sayed, A., & Zschoeck, M. (2005). Studies on Johne's disease in Egyptian cattle. *Journal of Veterinary Medicine Series B: Infectious Diseases and Veterinary Public Health*, 52(3), 134–137. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2005.00832.x>
- Selim, A., Ali, A. F., & Ramadan, E. (2019). Prevalence and molecular epidemiology of Johne's disease in Egyptian cattle. *Acta Tropica*, 195(March), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.04.019>
- Serraino, A., Arrigoni, N., Ostanello, F., Ricchi, M., Marchetti, G., Bonilauri, P., Bonfante, E., & Giacometti, F. (2014). A screening sampling plan to detect *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis-positive dairy herds. *Journal of Dairy Science*, 97(6), 3344–3351. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7803>
- Smith, R. L., Al-Mamun, M. A., & Gröhn, Y. T. (2017). Economic consequences of paratuberculosis control in dairy cattle: A stochastic modeling study. *Preventive Veterinary Medicine*, 138, 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.01.007>
- Sorensen, O., Rawluk, S., Wu, J., Manninen, K., & Ollis, G. (2003). *Mycobacterium paratuberculosis* in dairy herds in Alberta. *Canadian Veterinary Journal*, 44(3), 221–226.
- Sorge, U. S., Lissemore, K., Godkin, A., Jansen, J., Hendrick, S., Wells, S., & Kelton, D. F. (2012a). Risk factors for herds to test positive for *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis-antibodies with a commercial milk enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in Ontario and western

- Canada. *Canadian Veterinary Journal*, 53(9), 963–970.
- Sorge, U. S., Lissemore, K., Godkin, A., Jansen, J., Hendrick, S., Wells, S., & Kelton, D. F. (2012b). Risk factors for herds to test positive for *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*-antibodies with a commercial milk enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in Ontario and western Canada. *Canadian Veterinary Journal*, 53(9), 963–970.
- Sun, W. W., Lv, W. F., Cong, W., Meng, Q. F., Wang, C. F., Shan, X. F., & Qian, A. D. (2015). *Mycobacterium avium* Subspecies *paratuberculosis* and Bovine Leukemia Virus Seroprevalence and Associated Risk Factors in Commercial Dairy and Beef Cattle in Northern and Northeastern China. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/315173>
- Tavornpanich, S., Johnson, W. O., Anderson, R. J., & Gardner, I. A. (2008). *Associated With Seroprevalence Infection in Dairy Herds*. 69(7).
- Tiwari, A., VanLeeuwen, J. A., McKenna, S. L. B., Keefe, G. P., & Barkema, H. W. (2006). Johne's disease in Canada Part I: Clinical symptoms, pathophysiology, diagnosis, and prevalence in dairy herds. *Canadian Veterinary Journal*, 47(9), 874–882.
- von Keyserlingk, M. A. G., Martin, N. P., Kebreab, E., Knowlton, K. F., Grant, R. J., Stephenson, M., Sniffen, C. J., Harner, J. P., Wright, A. D., & Smith, S. I. (2013). Invited review: Sustainability of the US dairy industry. *Journal of Dairy Science*, 96(9), 5405–5425. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6354>
- Ward, M. P., & Perez, A. M. (2004). Association between soil type and paratuberculosis in cattle herds. *American Journal of Veterinary Research*, 65(1), 10–14. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.10>
- Wells, S. J., & Wagner, B. A. (2000). *Mycobacterium paratuberculosis* in US dairies and association between familiarity of the herd manager with the disease or prior diagnosis of the disease in that herd. *Journal of the American Veterinary* ..., 55108. <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2000.216.1450>

- Whitlock, R. H., & Buergelt, C. (1996). Preclinical and clinical manifestations of paratuberculosis (including pathology). *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 12(2), 345–356. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30410-2](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30410-2)
- Whittington, R., Wolf, R., Paolicchi, F., Alonso, B., Cirone, K., Barwell, R., Dhand, N., Gavey, L., Rahman, M. T., Emmanuelle, de M., & Willem, V. P. (2019). Control of paratuberculosis: who, why and how. A review of 48 countries. *BMC Veterinary Research*, 4, 1–29.
- Wilson, D. J., Rood, K., Biswas, P., & Byrem, T. M. (2010). Herd-level prevalence of Johne's disease in Utah and adjacent areas of the intermountain west as detected by a bulk-tank milk surveillance project. *Journal of Dairy Science*, 93(12), 5792–5797. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3481>
- Wolf, R., Barkema, H. W., De Buck, J., & Orsel, K. (2016). Dairy farms testing positive for *Mycobacterium avium* ssp. Paratuberculosis have poorer hygiene practices and are less cautious when purchasing cattle than test-negative herds. *Journal of Dairy Science*, 99(6), 4526–4536. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10478>
- Woodbine, K. A., Schukken, Y. H., Green, L. E., Ramirez-Villaescusa, A., Mason, S., Moore, S. J., Bilbao, C., Swann, N., & Medley, G. F. (2009). Seroprevalence and epidemiological characteristics of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis on 114 cattle farms in south west England. *Preventive Veterinary Medicine*, 89(1–2), 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.02.005>
- Yue, R., Liu, C., Barrow, P., Liu, F., Cui, Y., Yang, L., Zhao, D., & Zhou, X. (2016). The isolation and molecular characterization of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in Shandong province, China. *Gut Pathogens*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0092-6>
- Zapata Restrepo, M. M., Rodas González, J. D., & Maldonado Estrada, J. G. (2008). Bovine paratuberculosis: ¿Do we know the real situation of this disease in Colombian cattle? *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*,

21(3), 420–435.

ANEXOS

Anexo 1. Base de datos en Excel de los artículos científicos seleccionados.

[Base de datos.xlsx](#)

Anexo 2. Rayyan QCRI.

2020-05-09: Revisión de epidemiología de paratuberculosis

Showing 1 to 5 of 568 unique entries

Date	Title	Authors	Rating
	A review of paratuberculosis in dairy herds - Part 1: Epidemiology	McAloon CG, Roche S, Ritter...	
	Epidemiology and economics of p...	Lombard JE	
	Invited review: The economic impact and control of paratuberculosis	Garcia AB, Shalloo L	
	Bovine paratuberculosis: recent advances in vaccine development	Santema W, Rutten V, Koets...	

A review of paratuberculosis in dairy herds - Part 1: Epidemiology

Authors: McAloon CG, Roche S, Ritter C, Barkema HW, Whyte R, More SJ, O'Grady L, Green MJ, Doherty ML.

Journal: - Volume 0, Issue 0, pp. - published

Publication Types: Journal Article

System Id: 73076663

Search methods: Uploaded References [csv-epidemiolo-set (1).csv]

Anexo 3. Mendeley desktop, base de datos de los artículos de texto completo.

Mendeley Desktop

File Edit View Tools Help

My Library

Author	Title	Year	Published In	Added
Serrano, A., Aringori, N., Ostanello, F., Ricci, M., Pa...	A screening sampling plan to detect Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis positive dairy herds	2014	Journal of Dairy Science	may, 12
Madama, J., Berthoin, H., W.J. Ruuschaars, E., Van Meerbeek,...	Prevalence and regional distribution of paratuberculosis in dairy herds in the Netherlands	2000	Veterinary Microbiology	may, 12
Wilson, D. J., Road, K., Bewick, P., Ryan, T. H.	Herd-level prevalence of Johne's disease in U.K. high and adjacent areas of the intensification zone as detected by a...	2010	Journal of Dairy Science	may, 12
Pozzatti, N., Capella, C., Cammi, A., Tosi, M., Helander,...	Prevalence of paratuberculosis infection in dairy cattle in Northern Italy	2011	Preventive Veterinary Medicine	may, 12
Nielsen, S. S., Thomsborg, S. M., Houe, H., Blot, V.	Bulk-tank milk ELISA antibodies for estimating the prevalence of paratuberculosis in Danish dairy herds	2000	Preventive Veterinary Medicine	may, 12
Song, J.H., S. Laemmle, K.M. Gidler, Ann Jensen,...	Risk factors for herds to test positive for Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis antibodies with a commercial m...	2012	Canadian Veterinary Journal	may, 24

A screening sampling plan to detect Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis positive dairy herds

Authors: A. Serrano, N. Aringori, F. Ostanello et al.

Journal: Journal of Dairy Science

Year: 2014

Volume: 97

Issue: 5

Pages: 3344-3351

Abstract: Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis (MAP) is the etiologic agent of paratuberculosis, a chronic contagious bacterial disease primarily affecting dairy cattle. Paratuberculosis represents a dual problem for the milk production chain in addition to economic losses to affected herds. MAP may have zoonotic potential. Infected herds must be identified in order to implement programs designed to reduce the incidence of disease in milk and beef cattle herds and to prevent MAP from entering the food chain. The objective of this study was to evaluate the sensitivity and specificity of a screening sampling plan (SSP) to detect MAP-positive dairy herds by repetitive analysis of bulk...

