



Paratuberculosis bovina, revisión de literatura

✉ ALEJANDRA BUITRAGO-LÓPEZ^A
SANDRA PATRICIA CASTRO-FORERO^B
MÓNICA A. FERNÁNDEZ-JIMÉNEZ^C
MARTÍN ORLANDO PULIDO-MEDELLÍN^D

RESUMEN: La paratuberculosis bovina (PTB) es una enfermedad crónica causada por el bacilo *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (MAP). Tiene distribución a nivel mundial y genera pérdidas económicas para los productores por el bajo rendimiento productivo de los animales y el amplio periodo de incubación, en el cual es excretada a través de la materia fecal sin signos clínicos. Así mismo, se reporta que los animales más susceptibles de contraer la enfermedad son los terneros. Entre los métodos de diagnóstico utilizados para la MAP, están PCR, ELISA, cultivo bacteriano de materia fecal, el examen para detección de MAP en muestras de tejido y la prueba de hipersensibilidad cutánea retardada Johnina intradérmica. La MAP es una bacteria con posible potencial zoonótico por su relación con la enfermedad de Crohn. Debido a que no hay tratamiento para la PTB, se deben intensificar los mecanismos de control en las producciones.

PALABRAS CLAVE: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, rumiantes, epidemiología, diagnóstico, prevención y control.

CÓMO CITAR

Buitrago-López, A., Castro-Forero, S., Fernández-Jiménez, M., & Pulido-Medellín, M. (2021). Paratuberculosis bovina, revisión de literatura. *Revista Habitus: Semilleros De investigación*, 1(2), e12434. <https://doi.org/10.19053/22158391.12434>

RECIBIDO: 04/12/2020 • **EVALUADO:** 25/03/2021
APROBADO: 31/05/2021 • **PUBLICADO:** 17/08/2021



Autor para correspondencia.
alejandra.buitrago01@uptc.edu.co

^A Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (Colombia).
<https://orcid.org/0000-0002-2790-0688>

^B <https://orcid.org/0000-0003-0433-7164>

^C <https://orcid.org/0000-0002-8122-8482>

^D <https://orcid.org/0000-0003-4989-1476>

HOW TO CITE

Buitrago-López, A., Castro-Forero, S., Fernández-Jiménez, M., & Pulido-Medellín, M. (2021). Bovine paratuberculosis, literature review. *Revista Habitus: Semilleros de investigación*, 1(2), e12434. <https://doi.org/10.19053/22158391.12434>

Bovine paratuberculosis, literature review

ABSTRACT: Bovine paratuberculosis (PTB) is a chronic disease caused by the bacillus *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP). It is found worldwide and generates economic losses for producers due to the low productive performance of the animals and its long incubation period in which it is excreted through fecal matter without any clinical symptoms. It has been reported that the animals most susceptible to contracting the disease are calves. Diagnostic methods used for MAP include PCR, ELISA, fecal bacterial culture, MAP screening in tissue samples, and intradermal Johnina delayed skin hypersensitivity test. MAP is a bacterium with possible zoonotic potential due to its relationship with Crohn's disease. Since there is no treatment for PTB, control mechanisms must be intensified in the production process.

KEYWORDS: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, ruminants, epidemiology, diagnosis, prevention and control.

Paratuberculose bovina, revisão bibliográfica

RESUMO: A paratuberculose bovina (PTB) é uma doença crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium avium* subespécie *paratuberculosis* (MAP). Está distribuída por todo o mundo e gera perdas econômicas para os produtores devido ao baixo desempenho produtivo dos animais e ao longo período de incubação, durante o qual é excretada através da matéria fecal sem sinais clínicos. Além disso, é relatado que os animais mais susceptíveis à doença são os vitelos. Os métodos de diagnóstico utilizados para MAP incluem a PCR, ELISA, cultura bacteriana de material fecal, o teste MAP para amostras de tecido e o teste de hipersensibilidade cutânea retardada tipo Johnina intradérmico. A MAP é uma bactéria com possível potencial zoonótico devido à sua associação com a doença de Crohn. Como não há tratamento para PTB, os mecanismos de controle devem ser intensificados na produção.

PALAVRAS-CHAVE: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, ruminantes, epidemiologia, diagnóstico, prevenção e controle

La paratuberculosis (PTB) —o enfermedad de Johne— es una enfermedad crónica causada por el bacilo *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis* (MAP). Esta patología lleva a una infección que desencadena un proceso inflamatorio crónico granulomatoso a nivel intestinal en rumiantes domésticos y salvajes (Mallikarjunappa *et al.*, 2020; McAloon *et al.*, 2019). Aunque es común en dichos rumiantes, tiene elevada prevalencia en los hatos lecheros, lo cual genera graves consecuencias económicas y efectos adversos sobre el bienestar animal (Espinosa *et al.*, 2020; Ozsvári *et al.*, 2020; Sanchez *et al.*, 2020).

La MAP es una bacteria gram-positiva, aeróbica, inmóvil, no formadora de esporas, ácido-alcohol resistente que pertenece al complejo *M. avium* (Hansen *et al.*, 2019). La ruta principal de transmisión de *M. avium* es horizontal, por la vía fecal-oral, ya que los animales infectados excretan MAP de manera intermitente en sus heces y contaminan el alimento, la leche, el agua y el medio ambiente (Slater *et al.*, 2016). Los animales también pueden infectarse por transmisión vertical, por la vía intrauterina (Wolf *et al.*, 2015). Los animales menores de un año han demostrado susceptibilidad a la infección por MAP y pueden comenzar la eliminación fecal de la bacteria dos semanas después de la infección. El periodo de incubación se puede prolongar generalmente de dos a cinco años y llega incluso hasta los diez años (Corbett *et al.*, 2017; Wolf *et al.*, 2015).

La PTB presenta una evolución lenta en diversas etapas de la infección. Los animales infectados pueden presentar o no signos de enfermedad clínica (Mitchell *et al.*, 2015). Durante la fase subclínica, los animales infectados diseminan el patógeno al medio ambiente de forma continua o intermitente, lo cual propaga la enfermedad (Li *et al.*, 2017). En la fase clínica, los animales presentan diarrea persistente, reducción de la producción de leche, pérdida de peso y emaciación progresiva (Faruk *et al.*, 2020). Esto implica el sacrificio temprano de los animales infectados (Verteramo *et al.*, 2019). El manejo de la enfermedad es particularmente difícil debido a la falta de herramientas profilácticas eficientes. No existe tratamiento y la vacuna disponible tampoco es muy eficaz, la cual no se usa ampliamente porque compromete el diagnóstico de tuberculosis bovina (Li *et al.*, 2017). Sin embargo, los efectos económicos negativos potencialmente significativos de la enfermedad en diferentes aspectos de la producción ganadera generan que los productores sean más proactivos en términos de su control (García & Shalloo, 2015).

Se estima que aproximadamente el 1% de los ingresos brutos por leche, equivalente a 33 USD por vaca, se pierde anualmente en los rebaños lecheros infectados con MAP, y esas pérdidas se deben principalmente a la reducción



de la producción y son más altas en las regiones caracterizadas por una explotación agrícola superior al promedio (Rasmussen *et al.*, 2020).

Además, se cree que la PTB desempeña un papel en la enfermedad de Crohn en humanos. Recientemente, la MAP se ha asociado a otras enfermedades como sarcoidosis, síndrome de Blau, diabetes tipo 1, tiroiditis de Hashimoto y esclerosis múltiple (Pierce, 2018; Recht *et al.*, 2020) de modo que la leche y la carne que contienen MAP son especialmente preocupantes por el posible riesgo zoonótico (Kuenstner *et al.*, 2017). Esto ha llevado a las agencias y organizaciones de salud pública a asesorar los productores para evitar que la MAP ingrese a la cadena alimentaria (García & Shalloo, 2015). Por esto, el objetivo del presente artículo es realizar una revisión de literatura actualizada de PTB para identificar las novedades en el diagnóstico y control de la enfermedad.

Metodología

El presente trabajo es una investigación teórico-descriptiva que se desarrolló mediante la búsqueda de artículos científicos en bases de datos como Science Direct, Elsevier, EBSCO y DOAJ. Se usaron filtros en cuanto al periodo de publicación de artículos científicos y de revisión desde el año 2015 hasta el 2021. Se incluyeron artículos en español e inglés. Las palabras clave usadas en las bases de datos para la búsqueda de información fueron: *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis*, epidemiología, diagnóstico, paratuberculosis bovina y *bovine paratuberculosis*. Se tuvo en cuenta el descriptor en ciencias de la salud –DeCS–, el cual proporciona una terminología común en múltiples idiomas para la recuperación de la información. Además de la búsqueda computarizada, se hizo una manual entre las referencias de los estudios seleccionados.

Resultados

Agente etiológico

La MAP necesita micobactina, un sideróforo utilizado para transportar iones de hierro extracelulares libres al citoplasma de las células micobacterianas, para el crecimiento *in vitro*. Por lo tanto, es incapaz de crecer fuera de su huésped (Ahlstrom *et al.*, 2016; Correa, Moyano, Romano & Fernández, 2020). El organismo no es específico del huésped. Se han encontrado infecciones en diversas especies como conejos, gatos y humanos (Whittington *et al.*, 2017). Tiene una estructura de pared celular compleja que contiene ácidos

micólicos y varios lípidos similares a los de otros miembros de este género, pero esta en particular tiene un crecimiento más lento (Rathnaiah *et al.*, 2017). La variabilidad genética de la MAP tiene importantes implicaciones para el diagnóstico y control de la PTB, debido a diferencias en la tasa de crecimiento, virulencia y características epidemiológicas (Espeschit *et al.*, 2018).

La MAP se dividió en dos grandes grupos: el tipo bovino —MAP-C— y el tipo ovino —MAP-S—. En estos grupos, los métodos de genotipificación han identificado tres subcepas principales: el tipo C es sinónimo de las cepas de tipo II; y el tipo S consta de cepas de tipo I y tipo III (Stevenson, 2015). Las de tipo I son de crecimiento lento —más de 16 semanas para ser visible— y están fuertemente asociadas con las ovejas; mientras que las de tipo II crecen rápidamente —4 a 16 semanas—, cepas comúnmente aisladas de ganado, pero con una gama de huéspedes más amplia (Fawzy *et al.*, 2018). La capacidad de la MAP para infectar mediante contacto indirecto se ve facilitada por un tiempo de supervivencia prolongado (McAloon *et al.*, 2019). Esta bacteria, al ser termotolerante, sobrevive a la pasteurización comercial —72 °C durante 15 a 30 segundos—, a la temperatura y a las altas concentraciones de sal (Chaubey *et al.*, 2017)

Patogenia y transmisión

La MAP puede encontrarse en las heces, calostro y leche de las vacas, que en algunas ocasiones son asintomáticas, lo cual propicia la infección de la enfermedad (Machado *et al.*, 2018). La principal vía de transmisión es la vía oral-fecal, por medio de agua de bebida, suelo, pasturas o alimento contaminado (Dassanayake *et al.*, 2021). Los terneros suelen infectarse en mayor medida por tener contacto con la ubre de la vaca. La diseminación de la bacteria se da por parte de los animales adultos, en los que el patógeno es ingerido por la población susceptible, en este caso animales jóvenes. También se ha evidenciado la transmisión intrauterina (Whittington *et al.*, 2019)

La incubación de la enfermedad se da por un largo periodo, lo que ocasiona que la bacteria sea excretada por medio de la materia fecal por animales mayores de 18 meses sin que presenten signos clínicos (Konboon *et al.*, 2018). En las primeras etapas de la infección, las lesiones se presentan principalmente a nivel de las paredes del intestino delgado y linfonodos. A medida que avanza la enfermedad, las lesiones se evidencian en la porción final del ciego, en el colon, el íleon y los nódulos linfáticos mesentéricos, en donde la pared intestinal se engrosa, presenta edema y pliegues trasversales (Marquetoux *et al.*, 2018). La serosa y los linfonodos aparecen pálidos,



hinchados y con presencia de edema. A nivel histológico, la lesión es una inflamación granulomatosa, difusa, multifocal de nódulos linfáticos e intestino. En consecuencia, se presenta el síndrome de mala absorción y la pérdida de proteínas, lo que lleva a un desgaste muscular, principalmente en animales mayores de 2 años (Abdala *et al.*, 2019).

La infección por MAP origina una respuesta inmune de hipersensibilidad de tipo retardado (HTR), detectada de manera temprana en el transcurso de la infección. Esta puede permanecer en los animales con infección asintomática. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, la HTR disminuye y puede estar ausente cuando se presenta sintomatología. Posteriormente, los anticuerpos detectan la HTR y generalmente aumenta a medida que empeoran las lesiones en el animal (Gulliver *et al.*, 2015).

Epidemiología

La PTB es muy común en el ganado bovino. De los 48 países encuestados en el estudio realizado por Whittington *et al.* (2019), más del 20% de los rebaños y manadas estaban infectados con MAP. La mayoría de los países tenían grandes poblaciones de rumiantes —millones—, varios tipos de rumiantes de granja, múltiples sistemas de cría y decenas de miles de granjas individuales, situación que implica desafíos para el control de enfermedades.

La información epidemiológica sobre la enfermedad es mínima en la mayoría de las partes prevalentes del mundo, excepto en los Estados Unidos y en algunos países europeos (Sonawane *et al.*, 2016). Las prácticas que actúan como desencadenantes de la entrada y la persistencia del MAP pueden variar entre países o zonas agroecológicas, o también entre regiones y rebaños (Correa *et al.*, 2019). La seroprevalencia de anticuerpos contra MAP en hatos lecheros a nivel mundial es muy variable. Se han establecido valores del 5 % en México (Milián *et al.*, 2015), 6,3 % en Chile (Verdugo *et al.*, 2018), 18,8 % en Canadá (Corbett *et al.*, 2018), de 2,3 % a 26 % en Nueva Zelanda (Bates *et al.*, 2019) y 25 % en Ecuador (Echeverría *et al.*, 2020).

En Colombia, la PTB en bovinos se ha investigado durante más de 60 años. Aún se considera que el comportamiento epidemiológico en el país es desconocido (Benavides *et al.*, 2016). Recientemente, se han reportado prevalencias del 8 % en Nariño (Benavides *et al.*, 2016). En Antioquia, se encontró seroprevalencia de 33,8 % en el hato al utilizar la prueba de ELISA absorbida (Veléz *et al.*, 2016), mayor a la encontrada por Correa *et al.* (2019) de 4,1%. En Sucre, la presencia de MAP tuvo una prevalencia de 21,1% mediante la tinción de Ziehl Neelsen (Caraballo *et al.*, 2018). A diferencia de lo anterior, Correa *et al.* (2020) reportaron prevalencia de 17,2 % tanto en este departamento como en Córdoba con ELISA y 10,9 % en Sogamoso, Boyacá, por ELISA indirecta (Bulla *et al.*, 2020). Sin embargo, aún no existe

un programa sólido para comprender el comportamiento de la PTB en los hatos del país.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Johne se caracteriza por presentar enteritis crónica granulomatosa con linfangiectasis y linfangitis asociada. Como consecuencia, aparece un síndrome de malnutrición con pérdida crónica y progresiva de peso y diarrea crónica o intermitente (Gilardoni *et al.*, 2016). De esta manera, la enfermedad presenta diferentes estadios de evolución descritos, entre los que están infección silenciosa, enfermedad subclínica, enfermedad clínica y enfermedad clínica avanzada (Constable *et al.*, 2017; Fecteau, 2017). La duración de cada etapa varía según la dosis ingerida del patógeno, la contaminación continua del ambiente, la susceptibilidad del animal, la gravedad de los signos clínicos y la dificultad para detectar la enfermedad con los métodos de diagnóstico disponibles (Rathnaiah *et al.*, 2017).

Infección silenciosa. La primera fase es la infección silente o fase de eclipse, que normalmente tiene una duración de dos años (Fecteau, 2017). En este estadio hay animales de hasta 2 años de edad que no presentan ningún signo clínico y aparentemente son iguales a los animales sanos, pues los terneros mantienen la ganancia de peso y su condición corporal es normal durante el periodo de crecimiento (Peek *et al.*, 2018). Además, durante esta fase, los animales infectados no tienen anticuerpos séricos detectables y diseminan el organismo de forma intermitente o a un nivel muy bajo, lo cual dificulta la detección con técnicas de diagnósticas como el cultivo o PCR de heces. Por lo tanto, en esta etapa algunos animales pueden ser falsos-negativos en las pruebas mencionadas (Fecteau, 2017).

Enfermedad subclínica. Esta es la segunda etapa de la infección. No se manifiestan signos clínicos específicos de PTB. Sin embargo, los animales se pueden ver afectados por otras patologías como la mastitis, con una leve disminución de la producción láctea y reducción en la fertilidad, en comparación con los animales no infectados. Lo anterior puede estar asociado a un balance energético negativo de los bovinos por la baja absorción de nutrientes (Sánchez, 2019). Con respecto a las infecciones secundarias como la mastitis, que se presenta en animales con PTB, se puede afirmar que, debido al desafío continuo a largo plazo del sistema inmune, hay disminución en su capacidad de respuesta frente a otros patógenos. De esta manera, bacterias oportunistas pueden colonizar el organismo y originar signos inespecíficos (García & Shalloo, 2015).



Enfermedad clínica. En esta etapa, los casos se ven comúnmente en animales con edades entre 2 a 6 años, debido a su extenso periodo de incubación, y se presentan esporádicamente por la lenta diseminación de la enfermedad (Peek *et al.*, 2018). Esta fase puede aparecer después de un periodo de estrés como el parto o la lactancia, que se consideran factores de riesgo (Correa *et al.*, 2015; Mon, 2015). La emaciación es el signo más notable. Sin embargo, el animal no deja de consumir alimento en este proceso de pérdida de peso. Además, hay diarrea con heces de blandas a acuosas, sin presencia de sangre, restos epiteliales o moco. La actividad ruminal parece normal (Zachary, 2017).

Enfermedad avanzada. En esta etapa final los animales tienen una condición corporal baja. Hay letargia y caquexia debido a la diarrea. No obstante, los animales se sacrifican antes de llegar a esta fase por la pérdida de peso y disminución en la producción de leche. Cuando no es así, llegan a la muerte por deshidratación y caquexia (Sweeney, 2015). Un hallazgo en la enfermedad avanzada es el edema submandibular, también llamado "mandíbula en botella", secundario a la hipoproteïnemia (Jesse *et al.*, 2016).

Métodos de diagnóstico

El largo periodo de incubación y la lenta progresión del MAP genera limitaciones en el diagnóstico temprano de PTB. Los métodos de diagnóstico de MAP en bovinos son la detección de anticuerpos contra MAP, la detección de genes de MAP –PCR–, el cultivo bacteriano de materia fecal y el examen para detección de MAP en muestras de tejido, así como la prueba de diagnóstico basada en hipersensibilidad cutánea retardada, denominada también prueba de Johnina intradérmica (Fernández *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2018; Roselizar *et al.*, 2019).

De los test para la detección de anticuerpos contra MAP, la detección por medio de ELISA, ya sea en suero o en leche, es el más utilizado, debido a que es rápido y económico. La prueba ELISA en suero presenta una especificidad muy variada que se encuentra entre el 15 % y el 85 % y una sensibilidad alta entre el 97 % y el 100 %. La detección de anticuerpos por medio de ELISA en leche presenta especificidad entre 21 % y el 64 % y sensibilidad entre 80 % y el 99 %. Sin embargo, estas pruebas solo pueden detectar anticuerpos en las últimas etapas de la enfermedad (Singh *et al.*, 2018). Es decir, la sensibilidad está determinada por la etapa de la infección.

Por otro lado, la prueba de cultivo bacteriano de materia fecal tiene una especificidad de 50 % y sensibilidad de 95 %, pero suele ser lenta debido al largo periodo de incubación y dificultades como la contaminación, además de ser costosa (Benavides *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2018). El cultivo en medio líquido a base de caldo Middlebrook 7H9 tiene mayor sensibilidad

en comparación con el medio sólido, que es comúnmente utilizado. Los resultados son confiables y en la mitad del tiempo, con bajos costos, por lo que puede automatizarse en laboratorio (Schwalm *et al.*, 2019)

Por medio de la PCR se puede llegar a una especificidad alta, hasta del 60 % y una sensibilidad entre el 97 % y el 99 %. Sin embargo, su aplicabilidad es costosa y limitada. Es importante destacar que existen diferentes kits comerciales para la realización de esta prueba. Por ende, la especificidad y sensibilidad puede variar dependiendo del kit que sea utilizado (Prendergast *et al.*, 2018; Singh *et al.*, 2018). La prueba de Johnina intradérmica se realiza inyectando 0,1 ml de derivado proteico purificado con johnina (PPD) en el lado tercio del cuello. Debe quedar una pequeña inflamación del tamaño de un guisante. En las 72 horas posteriores, se evalúa si existe aumento de la inflamación. Se considera como resultado positivo si hay un aumento de 2 mm al cabo de las 72 horas indicadas (Bhutediya *et al.*, 2017), la sensibilidad y especificidad de esta prueba tiene reportes variados posiblemente a la reactividad cruzada de las células T y B como resultado de la exposición a otras micobacterias (Jain *et al.*, 2020).

Tratamiento, prevención y control

El tratamiento de la enfermedad de Johne no es una opción viable, por lo que las estrategias de control a nivel de rebaño se basan en la prevención de la transmisión y la eliminación de los individuos infecciosos (Patterson *et al.*, 2020). Debido a las pérdidas económicas y su posible asociación con la enfermedad de Crohn, se han desarrollado programas de control de la PTB en los hatos del mundo. Algunos de estos se centraron en identificar los rebaños infectados con MAP y descartar bovinos con pruebas positivas, además de algunas adaptaciones de manejo. El enfoque de algunos programas fue identificar hatos MAP negativos con el objetivo de mantenerlos en ese estatus. En algunos países como Australia, Noruega y Suecia, se buscó tener estos animales negativos como fuente de animales de reemplazo (Barkema *et al.*, 2018).

El éxito de los programas de control para minimizar las nuevas infecciones en los rebaños positivos para MAP depende del tamaño del hato, de las prácticas de cría y de la bioseguridad, así como de la prevalencia de la infección (Klopfstein *et al.*, 2021). Las estrategias de control están dirigidas a eliminar los animales infectados en las producciones, estrategias de prueba y sacrificio, romper las rutas de transmisión de enfermedades y reducir el riesgo de infección particularmente en los animales jóvenes (Garcia & Shalloo, 2015). Además, los autores señalan que el uso de la vacunación para el control de la paratuberculosis en el ganado parece prometedor, pero



es controvertido, principalmente debido a la posible interferencia con los programas de control de la tuberculosis.

Asimismo, se recomienda mejorar algunas prácticas de manejo en los hatos ganaderos, realizar la limpieza de herramientas y equipos y dividir los animales por edades —terneros, jóvenes y adultos—. Se resalta que el proceso de parto se debe hacer en un lugar separado al resto del rebaño y hacer limpieza y desinfección antes y después del mismo. No se debe dejar de lado el aseo personal de los encargados de los animales (Donat *et al.*, 2016).

Conclusiones

La MAP es una bacteria ampliamente distribuida a nivel mundial, con posible potencial zoonótico, debido a la influencia de esta sobre la enfermedad de Crohn en humanos. Es importante resaltar que aún no se ha encontrado una vacuna efectiva para la enfermedad. En la actualidad, se usa una vacuna para disminuir la prevalencia de la enfermedad clínica en los hatos. Sin embargo, esta puede alterar los resultados en las pruebas de tuberculosis. Por ende, es indispensable educar con respecto a los mecanismos de control, al resaltar los diferentes signos que pueden presentar los animales. De esta manera, es posible hacer una detección temprana de la enfermedad y evitar considerablemente su diseminación y las pérdidas económicas a los productores.

Referencias

- Abdala, A., Aguirre, N., Luca, E., Storni, G., Storero, R., & Torioni, S. (2019). Prevalence of paratuberculosis in dairy and beef cattle in two department of Santa Fe province (Argentina). *Revista InVet*, 27(1), 17-26.
- Ahlstrom, C., Barkema, H., Stevenson, K., Zadoks, R., Biek, R., Kao, R., Trewby, H., Hauptstein, D., Kelton, D., Fecteau, G., Labrecque, O., Keefe, G., McKenna, S., Tahlan, K., & Buck de, J. (2016). Genome-Wide Diversity and Phylogeography of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in Canadian Dairy Cattle. *Plos One*, 11(2), e0149017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149017>
- Barkema, H., Orsel, K., Nielsen, S., Koets, A., Rutten, V., Bannantine, J., Keefe, G., Kelton, D., Wells, S., Whittington, R., Mackintosh, C., Manning, E., Weber, M., Heuer, C., Forde, T., Ritter, C., Roche, S., Corbett, C., Wolf, R., ... Buck de, J. (2018). Knowledge gaps that hamper prevention and control of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65, 125-148. <https://doi.org/10.1111/tbed.12723>
- Bates, A., O'Brien, R., Liggett, S., & Griffin, F. (2019). Control of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection on a New Zealand pastoral dairy farm. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 266. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2014-6>
- Benavides, B., Arteaga, Á., & Montezuma, C. (2016). Estudio epidemiológico de paratuberculosis bovina en hatos lecheros del sur de Nariño, Colombia. *Revista de Medicina Veterinaria*, 31, 57-66.

- Bhutediya, J., Dandapat, P., Chakrabarty, A., Das, R., Nanda, P., Bandyopadhyay, S., & Biswas, T. (2017). Prevalence of paratuberculosis in organized and unorganized dairy cattle herds in West Bengal, India. *Veterinary World*, *10*(6), 574-579. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.574-579>
- Bulla, D., Díaz, A., García, D., & Pulido, M. (2020). Serodiagnóstico de paratuberculosis en bovinos del municipio de Sogamoso, Boyacá (Colombia). *Entramado*, *16*(2), 312-320. <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/entramado/article/view/6758/6040>
- Caraballo, L., Castellar, A., & Pardo, E. (2018). *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in bovine faeces from the municipality of Sincelejo, Sucre, Colombia. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, *29*(3), 987-995. <https://doi.org/10.15381/rivep.v29i3.14111>
- Chaubey, K., Singh, S., Gupta, S., Singh, M., Sohal, J., Kumar, N., Singh, M., Bhatia, A., & Dhama, K. (2017). *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* – an important food borne pathogen of high public health significance with special reference to India: an update. *Veterinary Quarterly*, *37*(1), 282-299. <https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1397301>
- Constable, P., Hinchcliff, K., Done, S., & Grünberg, W. (2017). *Veterinary medicine. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats* (6^a ed.). Elsevier.
- Corbett, C., Buck de, J., Orsel, K., & Barkema, H. (2017). Fecal shedding and tissue infections demonstrate transmission of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in group-housed dairy calves. *Veterinary Research*, *48*(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13567-017-0431-8>
- Corbett, C., Naqvi, S., Bauman, C., Buck de, J., Orsel, K., Uehlinger, F., Kelton, D., & Barkema, H. (2018). Prevalence of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* infections in Canadian dairy herds. *Journal of Dairy Science*, *101*(12), 11218-11228. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14854>
- Correa, N., Arango, F., & Fernández, J. (2020). *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* antibodies in cows of low-tropic dairy herds in Colombia. *Revista MVZ Córdoba*, *25*(2), e1782. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1782>
- Correa, N., Moyano, R., Romano, M., & Fernández, J. (2020). Tipificación molecular de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* en lecherías de Antioquia, Colombia. *Revista MVZ Córdoba*, *25*(3), e1816. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1816>
- Correa, N., Ramírez, N., & Fernández, J. (2015). Diagnóstico de la paratuberculosis bovina: revisión. *Revista ACOVEZ*, *44*(1), 12-16.
- Correa, N., Ramírez, N., Arango, J., Fecteau, G., & Fernández, J. (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*, *25*(2), e1782. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104739>
- Dassanayake, R., Wherry, T., Falkenberg, S., Reinhardt, T., Casas, E., & Stabel, J. (2021). Bovine NK-lysin-derived peptides have bactericidal effects against *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Veterinary Research*, *52*(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00893-2>
- Donat, K., Schmidt, M., Köhler, H., & Sauter-Louis, C. (2016). Management of the calving pen is a crucial factor for paratuberculosis control in large dairy herds. *Journal of Dairy Science*, *99*(5), 3744-3752. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10625>
- Echeverría, G., Escobar, H., Changoluisa, D., Ron, L., Proaño, A., Proaño-Pérez, F., Zumárraga, M., & Waard de, J. (2020). Prevalence of paratuberculosis in dairy cattle in Ecuador. *International Journal of Mycobacteriology*, *9*(1), 1-6. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_175_19
- Espescht, I., Souza, M., Lima, M., & Moreira, M. (2018). First molecular typing of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* identified in animal and human drinking water from dairy goat farms in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, *49*(2), 358-361. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.06.005>
- Espinosa, J., Morena de la, R., Benavides, J., García, C., Fernández, M., Tesouro, M., Artech, N., Vallejo, R., Ferreras, M., & Pérez, V. (2020). Assessment of Acute-Phase Protein Response Associated with the Different Pathological Forms of Bovine Paratuberculosis. *Animals*, *10*(10), 1925. <https://doi.org/10.3390/ani10101925>
- Faruk, M., Jung, Y., Hur, T., Lee, S., & Cho, Y. (2020). Longitudinal study of *Mycobacterium avium* Subsp. *paratuberculosis* antibody kinetics in dairy cattle using sera and milk throughout the lactation period. *Veterinary Sciences*, *7*(7), 81. <https://doi.org/10.3390/VETSCI7030081>



- Fawzy, A., Zschöck, M., Ewers, C., & Eisenberg, T. (2018). Genotyping methods and molecular epidemiology of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP). *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 6(2), 258-264. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2018.08.001>
- Fecteau, M. (2017). 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>
- Fernández, J., Ramírez, N., & Correa, N. (2017). Factors associated with *mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* in dairy cows from northern Antioquia, Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 30(1), 48-59. <https://doi.org/10.17533/udea.rccp.v30n1a06>
- García, A., & Shalloo, L. (2015). Invited review: The economic impact and control of paratuberculosis in cattle. *Journal of Dairy Science*, 98(8), 5019-5039. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9241>
- Gilardoni, L., Fernández, B., Morsella, C., Mendez, L., Jar, A., Paolicchi, F., y Mundo, S. (2016). *Mycobacterium paratuberculosis* detection in cow's milk in Argentina by immunomagnetic separation-PCR. *Brazilian Journal of Microbiology*, 47(2), 506-512. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.01.013>
- Gulliver, E., Plain, K., Begg, D., & Whittington, R. (2015). Histopathological Characterization of Cutaneous Delayed-type Hypersensitivity and Correlations with Intestinal Pathology and Systemic Immune Responses in Sheep with Paratuberculosis. *Journal of Comparative Pathology*, 153(2-3), 67-80. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.05.005>
- Hansen, S., Roller, M., Alslim, L., Böhlken-Fascher, S., Fechner, K., Czerny, C., & Abd El Wahed, A. (2019). Development of Rapid Extraction Method of *Mycobacterium avium* Subspecies *paratuberculosis* DNA from Bovine Stool Samples. *Diagnostics*, 9(2), 36. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9020036>
- Jain, M., Singh, A., Singh, M., Gupta, S., Kumar, A., Aseri, G., Polavarapu, R., Sharma, D., & Sohal, J. (2020). Comparative evaluation of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) recombinant secretory proteins as DTH marker for paratuberculosis. *Journal of Microbiological Methods*, 175, 105987. <https://doi.org/10.1016/J.MIMET.2020.105987>
- Jesse, F., Bitrus, A., Abba, Y., Sadiq, M., Chung, E., Hambali, I., Lila, M., & Haron, A. (2016). Clinical and gross pathological findings of Johne's disease in a calf: A case report. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 3(3), 292-296. <https://doi.org/10.5455/javar.2016.c165>
- Klopfstein, M., Leyer, A., Berchtold, B., Torgerson, P., & Meylan, M. (2021). Limitations in the implementation of control measures for bovine paratuberculosis in infected Swiss dairy and beef herds. *Plos One* 16(2): e0245836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245836>
- Konboon, M., Bani-Yaghoub, M., Pithua, P., Rhee, N., & Aly, S. (2018). A nested compartmental model to assess the efficacy of paratuberculosis control measures on U.S. dairy farms. *Plos One*, 13(10), e0203190. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203190>
- Kuenstner, J., Naser, S., Chamberlin, W., Borody, T., Graham, D., McNees, A., Hermon-Taylor, J., Hermon-Taylor, A., Thomas Dow, C., Thayer, W., Biesecker, J., Collins, M., Sechi, L., Singh, S., Zhang, P., Shafran, I., Weg, S., Telega, G., Rothstein, R., ... Kuenstner, L. (2017). The consensus from the *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* (MAP) conference 2017. *Frontiers in Public Health*, 5, 27. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00208>
- Li, L., Bannantine, J., Campo, J., Randall, A., Grohn, Y., Katani, R., Schilling, M., Radzio-Basu, J., & Kapur, V. (2017). Identification of sero-reactive antigens for the early diagnosis of Johne's disease in cattle. *Plos One*, 12(9), e0184373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184373>
- 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. *Veterinary Research*, 14(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1354-y>
- Mallikarjunappa, S., Schenkel, F., Brito, L., Bissonnette, N., Miglior, F., Chesnais, J., Lohuis, M., Meade, K., & Karrow, N. (2020). Association of genetic polymorphisms related to Johne's disease with estimated breeding values of Holstein sires for milk ELISA test scores. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02381-9>
- Marquetoux, N., Mitchell, R., Ridler, A., Heuer, C., & Wilson, P. (2018). A synthesis of the patho-physiology of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection in sheep to inform mathematical modelling of ovine paratuberculosis. *Veterinary Research* 49(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0522-1>

- McAloon, C., Roche, S., Ritter, C., Barkema, H., Whyte, P., More, S., O'Grady, L., Green, M., & Doherty, M. (2019). A review of paratuberculosis in dairy herds - Part 1: Epidemiology. *The Veterinary Journal*, 246, 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.01.010>
- Milián, F., Santillán, M., Zendeja, H., García, L., Hernández, L., & Cantó, G. (2015). Prevalence and associated risk factors for *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in dairy cattle in Mexico. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 7(10), 302-307. <https://doi.org/10.5897/jvmah2015.0402>
- Mitchell, R., Schukken, Y., Koets, A., Weber, M., Bakker, D., Stabel, J., Whitlock, R., & Louzoun, Y. (2015). Differences in intermittent and continuous fecal shedding patterns between natural and experimental *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infections in cattle Modeling Johne's disease: From the inside out Dr Ad Koets and Prof Yrjo Grohn. *Veterinary Research*, 46(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13567-015-0188-x>
- Mon, M. (2015). *Nuevas estrategias para el diagnóstico de la tuberculosis y paratuberculosis bovina*. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.
- Ozsvari, L., Harnos, A., Lang, Z., Monostori, A., Strain, S., & Fodor, I. (2020). The Impact of Paratuberculosis on Milk Production, Fertility, and Culling in Large Commercial Hungarian Dairy Herds. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 778. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.565324>
- Patterson, S., Bond, K., Green, M., Winden van, S., & Guitian, J. (2020). *Mycobacterium avium paratuberculosis* infection of calves: The impact of dam infection status. *Preventive Veterinary Medicine*, 181, 104634. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.02.009>
- Peek, S., McGuirk, S., Sweeney, R., & Cummings, K. (2018). Infectious diseases of the gastrointestinal tract. En S. Peek & T. Divers (Eds.), *Rebhun's diseases of dairy cattle* (3ª ed., pp. 337-342.). Elsevier.
- Pierce, E. (2018). Could *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* cause Crohn's disease, ulcerative colitis... and colorectal cancer? *Infectious Agents and Cancer*, 13(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13027-017-0172-3>
- Prendergast, D., Pearce, R., Yearsley, D., Ramovic, E., & Egan, J. (2018). Evaluation of three commercial PCR kits for the direct detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) in bovine faeces. *Veterinary Journal*, 241, 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.09.013>
- Rasmussen, P., Barkema, H., Mason, S., Beaulieu, E., & Hall, D. (2021). Economic losses due to Johne's disease (paratuberculosis) in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 104(3), 3123-3143. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19381>
- Rathnaiah, G., Zinniel, D., Bannantine, J., Stabel, J., Gröhn, Y., Collins, M., & Barletta, R. (2017). Pathogenesis, molecular genetics, and genomics of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, the etiologic agent of Johne's disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 4(9), 187. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00187>
- Recht, J., Schuenemann, V., & Sánchez-Villagra, M. (2020). Host diversity and origin of zoonoses: The ancient and the new. *In Animals*, 10(9), 1-14. <https://doi.org/10.3390/ani10091672>
- Roselizar, R., Khoo, E., Mohammad, F., Normah, M., Saifu, R., Siti, R., Norazariyah, M., & Faizah, M. (2019). Diagnosis of paratuberculosis by microbiological culture in veterinary research institute from 2001 to 2018. *Malaysian Journal of Veterinary Research*, 10(1), 15-21.
- Sánchez, L. (2019). *Paratuberculosis bovina: diagnóstico, prevención y control en hatos lecheros* [Trabajo de Grado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. Repositorio de Tesis Digitales. <https://hdl.handle.net/20.500.12672/11299>
- Sanchez, M., Guatteo, R., Davergne, A., Saout, J., Grohs, C., Deloche, M., Taussat, S., Fritz, S., Boussaha, M., Blanquefort, P., Delafosse, A., Joly, A., Schibler, L., Fourichon, C., & Boichard, D. (2020). Identification of the ABCC4, IER3, and CBFA2T2 candidate genes for resistance to paratuberculosis from sequence-based GWAS in Holstein and Normande dairy cattle. *Genetics Selection Evolution*, 52(1), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12711-020-00535-9>
- Schwalm, A., Metzger, C., Seemann, G., Mandl, J., Obiegala, A., Pfeffer, M., & Sting, R. (2019). Field study on bovine paratuberculosis using real-time PCR and liquid culture for testing environmental and individual fecal samples implemented in dairy cow management. *Journal of Dairy Science*, 102(12), 11260-11267. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15649>
- Singh, S., Dhakal, I., Singh, U., & Devkota, B. (2018). Review of current diagnostic techniques. *Journal of Agriculture and Forestry University*, 2, 23-34.



- Slater, N., Mitchell, R., Whitlock, R., Fyock, T., Pradhan, A., Knupfer, E., Schukken, Y., & Louzoun, Y. (2016). Impact of the shedding level on transmission of persistent infections in *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis (MAP). *Veterinary Research*, *47*(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13567-016-0323-3>
- Sonawane, G., Narnaware, S., & Tripathi, B. (2016). Molecular epidemiology of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in ruminants in different parts of India. *International Journal of Mycobacteriology*, *5*(1), 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.11.003>
- Stevenson, K. (2015). Genetic diversity of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and the influence of strain type on infection and pathogenesis: A review Modeling Johne's disease: From the inside out Dr Ad Koets and Prof Yrjo Grohn. *Veterinary Research*, *46*(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s13567-015-0203-2>
- Sweeney, R. (2015). Paratuberculosis (Johne's disease). En B. Smith (Ed.), *Large animal internal medicine* (5ª ed., pp. 834-837). Elsevier.
- Veléz, M., Rendón, Y., Valencia, A., Ramírez, N., & Fernández, J. (2016). Seroprevalencia de *Mycobacterium avium* Subsp. paratuberculosis (MAP) en una granja de ganado de carne de bosque húmedo tropical en Cauca, Antioquia, Colombia. *Revista Colombiana de Ciencia Animal*, *8*(2), 167-176. <https://revistas.unisucre.edu.co/index.php/recia/article/view/184/225>
- Verdugo, C., Valdés, M., & Salgado, M. (2018). Within-herd prevalence and clinical incidence distributions of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis infection on dairy herds in Chile. *Preventive Veterinary Medicine*, *154*, 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.03.022>
- Verteramo, L., Tauer, L., Gröhn, Y., & Smith, R. (2019). Mastitis risk effect on the economic consequences of paratuberculosis control in dairy cattle: A stochastic modeling study. *Plos One*, *14*(9), e0217888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217888>
- Whittington, R., Begg, D., Silva de, K., Purdie, A., Dhand, N., & Plain, K. (2017). Case definition terminology for paratuberculosis (Johne's disease). *BMC Veterinary Research*, *13*(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1254-6>
- Whittington, R., Donat, K., Weber, M., Kelton, D., Nielsen, S., Eisenberg, S., Arrigoni, N., Juste, R., Sáez, J., Dhand, N., Santi, A., Michel, A., Barkema, H., Kralik, P., Kostoulas, P., Citer, L., Griffin, F., Barwell, R., Moreira, M., ... Waard de, J. (2019). Control of paratuberculosis: Who, why and how. A review of 48 countries. *BMC Veterinary Research*, *5*(1), 1-29. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1943-4>
- Wolf, R., Orsel, K., Buck de, J., & Barkema, H. (2015). Calves shedding *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis are common on infected dairy farms Modeling Johne's disease: From the inside out Dr Ad Koets and Prof Yrjo Grohn. *Veterinary Research*, *46*(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s13567-015-0192-1>
- Zachary, J. (2017). Alimentary System and the Peritoneum, Omentum, Mesentery, and Peritoneal Cavity. En J. Zachary (Ed.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease Expert Consult* (6ª ed., pp. 324-411). Elsevier Mosby. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35775-3.00007-2>