

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO

SUBDIRECCIÓN DE POSTGRADO



EFFECTO DE LA CO-POSITIVIDAD PARA BRUCELOSIS Y TUBERCULOSIS EN
LA PRODUCCIÓN DE LECHE Y LA FERTILIDAD DE LAS VACAS HOLSTEIN

Tesis

Que presenta NANCY GUADALUPE URIBE TREVIÑO

como requisito parcial para obtener el Grado de
MAESTRO EN CIENCIAS EN PRODUCCIÓN AGROPECUARIA

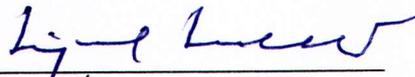
Torreón, Coahuila

Noviembre 2021

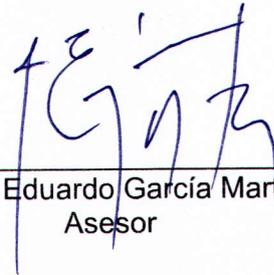
EFFECTO DE LA CO-POSITIVIDAD PARA BRUCELOSIS Y TUBERCULOSIS EN
LA PRODUCCIÓN DE LECHE Y LA FERTILIDAD DE LAS VACAS HOLSTEIN

Tesis

Que presenta NANCY GUADALUPE URIBE TREVIÑO como requisito parcial
para obtener el grado de Maestro en Ciencias en Producción Agropecuaria con
la supervisión y aprobación del comité de asesoría



Dr. Miguel Ángel Mellado Bosque
Director de Tesis



Dr. José Eduardo García Martínez
Asesor



Dr. Juan Antonio Encina Domínguez
Asesor



Dra. Leticia Romana Gaytán Alemán
Jefe del Departamento de Postgrado



Dr. Marcelino Cabrera De La Fuente
Subdirector de Postgrado

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por brindarme el apoyo económico para realizar mis estudios de maestría.

Al posgrado por permitirme formar parte de su programa de Maestría en Ciencias en Producción Agropecuaria de la UAAAN.

A Dios por haberme permitido culminar otra etapa más en mi vida, por guiarme y darme la fuerza para seguir adelante a pesar de los obstáculos que se me presentaron, sé que siempre estuvo ahí para levantarme, gracias a eso, hoy estoy cumpliendo una meta más.

A mis padres y hermano: Martha Treviño Villanueva y Francisco Javier Uribe Venegas por el apoyo incondicional y motivarme para que no desistiera, por su amor, comprensión, consejos y confianza. Fueron la base para que yo lograra culminar esta etapa. Y este logro no solo es mío, también les pertenece a ustedes, por esto y más. ¡Gracias!

A mi asesor principal, el Dr. Miguel Mellado Bosque, por guiarme y tenerme la paciencia necesaria, por compartir sus conocimientos y confiar en mi para poder llevar a cabo esta investigación. Mi cariño y admiración.

Al Dr. José Eduardo García Martínez, por apoyarme en todo, escucharme, aconsejarme y confiar en mí. Por impulsarme a seguir cumpliendo cada sueño que me propongo. Gracias por creer en mí.

A Maricela, por su valioso apoyo en el laboratorio, orientarme, por tenerme paciencia y por brindarme su amistad.

Y, por último, pero no menos importante, a una persona que ha estado conmigo desde el principio, con el único objetivo de apoyarme siempre, amarme y no dejarme caer todas esas veces que ya no quería seguir. Gracias por todo lo vivido, llegaste a mi vida en el momento justo. JM.

DEDICATORIA

Por haberme forjado como la persona que soy ahora; me formaron con reglas y algunas libertades, pero a final de cuentas, siempre me motivaron para alcanzar mis sueños. ¡Gracias!

Martha Treviño Villanueva

y

Francisco Javier Uribe Venegas

Índice

RESUMEN	vi
ABSTRACT.....	vii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA.....	3
2.1. Importancia de la producción lechera en México	3
2.2. Factores que afectan la producción y reproducción	3
2.2. Brucelosis Bovina	4
2.3. Tuberculosis Bovina	7
2.4. Relación entre la BR y la Producción Animal	10
2.5. Relación entre la TB y la Producción Animal.....	10
III. MATERIALES Y MÉTODOS	12
3.1. Área de Estudio.....	12
3.2. Animales y Alimentación.....	12
3.3. Inducción a la Lactancia	12
3.4. Aplicación de Somatotropina Bovina.....	13
3.5. Detección de Tuberculosis y Brucelosis	13
3.6. Mediciones Reproductivas.....	14
3.7. Ordeño y Registro de Producción de Leche.....	15
3.7. Análisis Estadístico	15
IV. RESULTADOS.....	17
4.1. Comportamiento Reproductivo	17
4.2. Producción de Leche	19
V. DISCUSIÓN	21
5.1. Comportamiento Reproductivo	21
5.2. Producción de Leche	23
VI. CONCLUSIONES.....	26
VI. LITERATURA CITADA	27

RESUMEN

EFFECTO DE LA CO-POSITIVIDAD PARA BRUCELOSIS Y TUBERCULOSIS EN LA PRODUCCIÓN DE LECHE Y LA FERTILIDAD DE LAS VACAS HOLSTEIN

NANCY GUADALUPE URIBE TREVIÑO
Maestro en Ciencias en Producción Agropecuaria

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO

Dr. Miguel Ángel Mellado Bosque

Director de tesis

Para determinar si vacas rectoras a tuberculosis (bTB) y seropositivas a brucelosis (bBR), y co-positivas (bBR-bTB), se asocian con una reducida producción y fertilidad, 8068 vacas de alto rendimiento recibieron hormona del crecimiento, lactancias derivadas del parto ($n = 6019$) o de lactancias inducidas hormonalmente ($n = 2049$). Para las vacas no inducidas, la tasa de preñez (PR) al primer servicio para vacas sanas (C; 26.6%) fue más alta ($P < 0.01$) que bBR (15.2%), bTB (15.8%) y bBR-bTB (1.3%). Para las vacas inducidas, PR al primer servicio no difirió entre vacas C, bBR y bTB (14.5-17.3%), pero fue menor (1.3%; $P < 0.01$) en vacas bBR-bTB. Los servicios por preñez fueron más bajos para C (3.3 ± 2.9 ; $P < 0.01$) y más altos (6.4 ± 3.4) para vacas no inducidas por bBR-bTB. Esta variable fue más baja para C (2.9 ± 2.5 ; $P < 0.01$) y más alta para vacas no inducidas por bBR-bTB (6.3 ± 3.1). La PR a todos los servicios no difirió para C (79,5%), bBR (76,7%) y bTB (75,9%) pero fue menor (58,9%; $P < 0,01$) para vacas no inducidas bBR-bTB. Para vacas inducidas, PR fue más alta para bBR (53,3%) y más baja para bBR-bTB (34,1%; $P < 0,01$) vacas no inducidas. La producción de leche a 305 días se incrementó en 4% y la producción total de leche en 7% en vacas TB positivas en comparación con C no inducidas. Este estudio mostró el impacto negativo de la co-positividad para bTB y bBR en la eficiencia reproductiva de vacas Holstein.

Palabras clave: tasa de preñez, eficiencia reproductiva, días en leche, servicios por concepción, tasa de aborto.

ABSTRACT

EFFECT OF CO-POSITIVITY FOR BRUCELLOSIS AND TUBERCULOSIS ON MILK YIELD AND FERTILITY OF HOLSTEIN COWS

NANCY GUADALUPE URIBE TREVIÑO

Master Science in Agricultural Production

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO

Dr. Miguel Ángel Mellado Bosque

Advisor

This study aimed to determine whether tuberculosis (bTB) reactor cows and seropositive to brucellosis (bBR), as well as co-positive to bBR and bTB, were associated with reduced milk production and fertility. A total of 8068 records of high-yielding Holstein cows receiving growth hormone from a single herd were collected. Lactation derived either from calving (n=6019) or hormonally induced lactation (n= 2049). For cows not induced into lactation, pregnancy rate (PR) to first service for healthy cows (C; 26.6%) was higher ($P < 0.01$) than bBR (15.2%), bTB (15.8%) and bBR-bTB (1.3%) cows. For induced cows, PR to first service did not differ among C, bBR, and bTB (14.5-17.3%) cows, but was lower (1.3%; $P < 0.01$) in bBR-bTB cows. Services per pregnancy were lowest for C (3.3 ± 2.9 ; $P < 0.01$) and highest (6.4 ± 3.4) for bBR-bTB non-induced cows. This variable was lowest for C (2.9 ± 2.5 ; $P < 0.01$) and highest for bBR-bTB non-induced cows (6.3 ± 3.1). PR to all services did not differ for C (79.5%), bBR (76.7%) and bTB (75.9%) but was lower (58.9%; $P < 0.01$) for bBR-bTB non-induced cows. For induced cows PR was highest for bBR (53.3%) and lowest for bBR-bTB (34.1%; $P < 0.01$) non-induced cows. 305-d milk production was increased by 4%, and total milk yield by 7% in TB-positive cows compared to that of C non-induced into lactation. This study showed the negative impact of co-positivity for bTB and bBR on the reproductive efficiency of Holstein cows.

Keywords: abortion rate; days in milk; pregnancy rate; reproductive efficiency; services per pregnancy.

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis bovina (bTB) y la brucelosis (bTB) son importantes enfermedades crónicas entre muchas zoonosis, ya que tanto *Mycobacterium bovis* como *Brucella spp.*, son altamente patógenas que infectan a varias especies de animales y al ser humano (Olea-Popelka *et al.*, 2017; Shoukat *et al.*, 2017). La bTB está muy extendida en México con una prevalencia de esta infección zoonótica en sistemas intensivos que oscila entre el 6.4% y el 21.8% (Moreno *et al.*, 2002; Enríquez-Cruz *et al.*, 2010; Millian-Suazo *et al.*, 2016). Asimismo, la bTB es una enfermedad de propagación nacional con una prevalencia en explotaciones lecheras intensivas que oscila entre el 16% y el 19% (Milián *et al.*, 2000; Milian-Suazo *et al.*, 2000, 2016). A pesar de los programas nacionales para el control y la erradicación de estas enfermedades en el ganado en México, que se basan en las pruebas cutáneas de tuberculina y el sacrificio de los reactivos, o el serodiagnóstico, la cuarentena y la despoblación, así como la vacunación para la brucelosis, estos programas han tenido un éxito limitado debido a la vigilancia inadecuada de estas enfermedades, una infraestructura veterinaria inestable y una campaña nacional inconsistente de pruebas y sacrificios bien diseñados, permanentes y robustos.

En el caso de la bBR, las pérdidas incluyen la ocurrencia de abortos tardíos (5-7 meses) (Olsen y Johnson, 2011) debido a la muerte de las células fetales infectadas por *Brucella spp.* como consecuencia de la apoptosis y la autofagia activadas por este agente infeccioso (Ozkaraca *et al.*, 2016). Otras pérdidas reproductivas asociadas a la bBR son el nacimiento de crías débiles (Olsen y Tatum, 2010) la retención de membranas fetales y la repetición de servicios (Degefa *et al.*, 2011).

Sin embargo, no se han detectado diferencias en la tasa de preñez entre vacas seropositivas y seronegativas para esta enfermedad. En un estudio con un

gran número de observaciones (Mellado *et al.*, 2014). A pesar de la opinión generalizada de que la bBR está relacionada con una menor producción de leche (Seleem *et al.*, 2010; Deka *et al.*, 2018), Mellado *et al.* (2014) encontraron una mayor producción de leche a 305 d en las vacas seropositivas en comparación con las compañeras sanas del hato.

En cuanto a la bTB, las vacas rectoras a esta enfermedad tienen una menor producción de leche (120-573 kg por lactación) en comparación con las vacas sanas (Boland *et al.*, 2010; Mellado *et al.*, 2015). Además, la fertilidad se reduce en las vacas rectoras a la tuberculosis en comparación con las vacas que reaccionan negativamente a la prueba cutánea de la tuberculina (Mellado *et al.*, 2015), aunque actualmente no se conocen los mecanismos por los que las vacas rectoras a la tuberculosis podrían presentar un menor rendimiento reproductivo.

No existen estudios sobre el impacto de la co-positividad para brucelosis y tuberculosis en la producción de leche y la fertilidad de las vacas lecheras de alto rendimiento, Por lo anterior, este estudio tuvo como objetivo determinar el efecto de la co-positividad para la brucelosis y la tuberculosis en los rasgos de producción de leche y el comportamiento reproductivo de las vacas Holstein de alto rendimiento tratadas con somatotropina bovina (bST) y cuya lactancia derivó de parto o de un tratamiento hormonal.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Importancia de la producción lechera en México

Según la FAO (2020), en relación a la producción de leche, los tres principales países productores de este alimento son: Estados Unidos, India y Brasil; ocupando México el 13º lugar. Además, en cuanto al valor de la producción de leche, a nivel internacional, ésta oscila alrededor de los 240,000 millones de dólares, de los cuales Estados Unidos participa con aproximadamente el 15%, mientras que México apenas lo hace con 1.5%. Por otro lado, el consumo *per cápita* a nivel mundial es de alrededor de 310 mL de leche por día (IFCN, 2019). Mientras que en México dicho consumo es de 366 mL por día (SIAP, 2019). Esto significa que los mexicanos consumen más leche que la media mundial y eso da una idea de la importancia de la producción lechera en nuestro país.

2.2. Factores que afectan la producción y reproducción

De acuerdo con De Vries (2006), La eficiencia productiva y reproductiva determinan en gran medida la rentabilidad de la industria lechera, esto debido a que se afecta directamente la producción de leche, así como la vida productiva del hato lechero, poniendo en riesgo la rentabilidad de dicha empresa. Dentro de los principales efectos negativos en la reproducción se encuentran, una mayor incidencia de muerte embrionaria (Diskin et al., 2016; Rani et al., 2018); retraso en la ovulación post-parto (Crowe et al., 2014; Santos et al., 2016), una marcada reducción en la manifestación de celos (Madureira et al., 2015), severos problemas relacionados a la salud uterina (Krause et al., 2014; Moore et al., 2014; Wagener et al., 2021), menores tasas de preñez (Flores et al., 2019), y alta incidencia de abortos (Mellado et al., 2016, 2019). Estos abortos, resultan muy costosos para la industria lechera, ya que ocasionan grandes pérdidas

económicas para los productores debido a que este problema ocasiona, además, intervalos entre parto más prolongados, necesidad de sacrificar vacas positivas, sin considerar el costo de reemplazo de dichos animales (Demir y Eşki, 2020). Existen diversas causas que provocan los abortos, en general éstos se dividen en infecciosas (pueden evitarse mediante vacunación) y no infecciosas (difíciles de prevenir) (Grimard et al., 2006). Dentro de estas últimas, podemos citar algunas, como una alta producción de leche (Grimard et al., 2006; Mellado et al., 2019) y estrés por calor (Mellado et al., 2016).

2.2. Brucelosis Bovina

La brucelosis es una enfermedad bacteriana asociada con la evolución de la sociedad agrícola, donde la cría de animales es una parte integral, con distribución mundial. Es considerada como una de las zoonosis más prevalentes por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de la Salud (Khurana et al., 2021). El agente etiológico de la brucelosis bovina es un cocobacilo gran negativo, *Brucella abortus* y ocasionalmente *Brucella melitensis* y *Brucella suis* (Moreno y Moriyon, 2002). La brucelosis humana se conoce popularmente como fiebre ondulante, fiebre de Crimea, fiebre mediterránea, fiebre remitente, fiebre de malta, fiebre caprina, fiebre de Gibraltar y la brucelosis bovina se denomina aborto contagioso o enfermedad de Bang (Khan y Zahoor, 2018). Las especies de *Brucella* se encuentran entre las bacterias patógenas que tienen propensión a adaptarse a un nuevo huésped y pueden transmitirse naturalmente a sus huéspedes primarios por contacto directo o indirecto o, a veces, inadvertidamente a otros huéspedes susceptibles (Moreno 2014). La cría mixta de vacas, búfalos, ovejas y cabras ha aumentado el riesgo de brucelosis donde los pequeños rumiantes actúan como hospedadores primarios de *B. melitensis* y el ganado como hospedador de propagación (Khan y Zahoor, 2018). En India, la brucelosis causa una pérdida promedio de US \$ 18,2 por búfalo, seguida de 6.8 por ganado, 0.7 por oveja, 0.6 por cerdo y 0.5 por cabra (Singh et al., 2015).

La brucelosis afecta gravemente al bienestar y la economía del productor de ganado. Las pérdidas económicas colectivas son el efecto acumulativo de la reducción en la producción de leche, abortos, pérdidas de terneros recién nacidos como resultado de abortos y natimortos, sacrificio de animales afectados por brucelosis, impedimento en la exportación y comercio de animales, pérdida de esfuerzo humano en términos de hombre-días desperdiciados, gastos médicos y veterinarios, gastos administrativos y gubernamentales en programas de investigación y control (Georgios et al. 2005). Los pacientes con brucelosis, así como sus familiares, deben ser examinados periódicamente en áreas endémicas (Mantur et al. 2006). La incidencia de brucelosis humana varía de <0.01 a > 200 por 100,000 habitantes en áreas endémicas a nivel mundial (Bano y Lone 2015). La brucelosis ocasiona pérdidas económicas colosales en todo el mundo, tanto en términos de salud y producción animal como en aspectos de salud pública en términos de costo de tratamiento y pérdida de productividad. La brucelosis bovina ocasiona pérdidas económicas en países de América Latina por una suma de aproximadamente 600 millones de dólares estadounidenses (Angara et al. 2016). En este contexto, la falta de suficiente conciencia pública, las prácticas de cría seguras, el comercio de los animales infectados y la enorme carga económica del diagnóstico, la vacunación y el manejo han llevado a la persistencia de la brucelosis en India (Machavarapu et al., 2019).

Taxonómicamente, las *Brucellae* pertenecen a la subdivisión α -2 de Proteobacteria (Yanagi y Yamasato 1993). Son bacilos o cocobacilos gram negativos, aerobios, intracelulares facultativos, que carecen de cápsulas, endosporas o plásmidos nativos. La bacteria tiene un diámetro de 0.5 a 0.7 μm y una longitud de 0.6 a 1.5 μm , es ácido-resistente parcial con actividad oxidasa, catalasa, nitrato reductasa y ureasa. Las brucelas pueden sobrevivir a la congelación y descongelación, pero son susceptibles a la mayoría de los desinfectantes comunes. La bacteria permanece viable en el medio ambiente

durante meses, especialmente en condiciones frescas y húmedas. La pasteurización puede matar eficazmente a *Brucella* en la leche.

Se han reconocido un total de seis especies de *Brucella* clásicas y siete nuevas de un amplio espectro de huéspedes susceptibles. Las especies que afectan a los animales terrestres son siete, incluidas *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis*, *B. neotomae* y *B. microti* (Scholz et al. 2016); otras dos especies, *B. ceti* y *B. pinnipedialis* afectan a los mamíferos marinos (Foster et al. 2007). *B. papionis* aislado de babuinos y *B. vulpis* de zorros rojos también se agregaron a la lista del género *Brucella* (Scholz et al. 2016). Se han reconocido siete biovariedades para *B. abortus*, tres para *B. melitensis* y cinco para *B. suis*. El resto de la especie no se ha caracterizado en biovars. La nomenclatura de *Brucella* se basa en la principal especie hospedadora (Verger et al. 1987). Los informes también documentan el aislamiento de 36 *Brucella* spp atípicas. de ranas (Scholz et al.2016; Al Dahouk et al.2017). A medida que aumenta la lista de especies, es fundamental identificar mejores medidas de prevención para controlar la propagación de enfermedades al hombre.

Brucella abortus, un cocobacilo gram negativo muy patogénico, capaz de provocar, en la mayoría de los casos, abortos en el ganado bovino, trayendo como consecuencia importantes pérdidas económicas a la industria lechera (Pal et al., 2019). Se sabe que *B. abortus* también trae consecuencias en el hombre, ya que, en los seres humanos, dicha bacteria provoca una enfermedad debilitante que en ocasiones se vuelve crónica (Zhou et al., 2020). Ésta, es una enfermedad zoonótica que en la mayoría de los casos es causada por el contacto con animales infectados, aunque también, las infecciones ocurren por la ingestión de productos lácteos contaminados (Pathak et al., 2016; Motta-Delgado et al., 2020). Además, se sabe que, dentro de las manifestaciones clínicas más comunes de la brucelosis en el ganado bovino, están asociadas con

las fallas en la reproducción, de ahí la importancia de conocer más respecto a dicha enfermedad (Mekonnen et al. 2011).

2.3. Tuberculosis Bovina

Esta enfermedad es considerada infecto-contagiosa de lenta evolución y curso crónico y progresivo, la cual es causada por una bacteria (*Mycobacterium bovis*) (Pollock y Neill, 2002), bacilo que puede sobrevivir en ambientes como heces, orina y sangre, dicha bacteria es muy resistente a los antisépticos y desinfectantes siendo capaz de afectar prácticamente todos los mamíferos, incluyendo al humano, por lo que es considerada como una enfermedad zoonótica, originada por el contacto con animales salvajes o domesticados, la cual provoca graves daños a la salud, (desde tos severa hasta la muerte), caracterizados por la presencia de granulomas (tubérculos) la cual también se puede transmitir por el consumo de productos lácteos o por la inhalación de aerosoles infectadas. En los bovinos, generalmente se presentan signos como disminución considerable en la producción de leche y deterioro generalizado de la salud (Morris et al., 1994; Michel et al., 2010; PRONABIVE, 2018; SENASICA, 2020).

La tuberculosis bovina (TB) es una enfermedad crónica de los bovinos causada por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, siendo *Mycobacterium bovis* el agente causal predominante. Otras micobacterias, como *M. tuberculosis*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium pinnipedii* y *Mycobacterium orygis*, pueden inducir lesiones granulomatosas similares en el ganado, aunque la propagación de estas infecciones de ganado a ganado es rara (Loeffler et al., 2014; Rodríguez-Campos et al., 2014). La tuberculosis bovina es un importante problema económico de sanidad animal. Los costos de esta enfermedad se relacionan con la reducción de la productividad de los animales gravemente afectados, los controles de

movimiento, las pruebas, el sacrificio de los animales afectados y las restricciones comerciales. *M. bovis* también es infeccioso para los seres humanos, y antes de la pasteurización obligatoria de la leche en muchos países, *M. bovis* representaba aproximadamente una cuarta parte de los casos de tuberculosis en niños (Roswurm y Ranney, 1973). La tuberculosis bovina figura entre las 14 principales enfermedades que afectan la producción ganadera; a nivel mundial la enfermedad cuesta US \$ 3 mil millones al año (Waters et al., 2012).

La TB bovina es un proceso inflamatorio necrotizante caseoso granulomatoso crónico que afecta principalmente al tracto respiratorio (Domingo et al., 2014). La inhalación es la vía de infección más común y produce lesiones en la nasofaringe, los pulmones y los ganglios linfáticos asociados. Otros órganos pueden verse afectados según la ruta de entrada, como los ganglios linfáticos mesentéricos por la ingestión de *M. bovis*. La infección permanece localizada durante meses o años, pero puede generalizarse. En los países con programas de erradicación en curso, la mayoría de los animales se encuentran en las etapas iniciales de la enfermedad (Liebana et al., 2007, 2008). La tasa de progresión de la enfermedad puede relacionarse con la dosis de desafío y la raza de ganado, así como con su estado inmunológico y de salud general.

M. bovis puede infectar a una amplia gama de mamíferos, lo que ha provocado problemas en la erradicación de la enfermedad, con el establecimiento de reservorios silvestres de infección y la propagación de la infección al ganado. En ausencia de reservorios silvestres de infección, la tuberculosis bovina ha sido erradicada de varios países sobre la base de programas de control que utilizan pruebas cutáneas de rutina del ganado y la extracción y sacrificio de los reactivos a la prueba, combinados con la vigilancia post mortem en el sacrificio y controles de movimiento en los hatos infectados (Cousins, 2001). Los reservorios silvestres importantes de la infección por *M. bovis* incluyen el tejón en el Reino Unido e

Irlanda, la zarigüeya cola de cepillo en Nueva Zelanda, el jabalí y el ciervo en España y el venado cola blanca en los Estados Unidos (de Lisle et al., 2002).

La prueba cutánea de la tuberculina, desarrollada hace más de 100 años, es la principal prueba de detección para el diagnóstico de tuberculosis bovina. En los animales infectados con *M. bovis*, el derivado proteico purificado bovino (PPD), preparado a partir de un cultivo de *M. bovis*, induce una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado cuando se inyecta por vía intradérmica, lo que produce inflamación de la piel, que alcanza su punto máximo 72 h después de la inyección. En Europa, el PPD bovino se aplica en la región cervical media (prueba intradérmica cervical única; SIT), mientras que en el hemisferio sur y América del Norte, el PPD bovino se aplica en el pliegue caudal de la cola (prueba del pliegue caudal). En el Reino Unido e Irlanda, la SIT tiene una especificidad baja y se utiliza una única prueba cervical comparativa intradérmica (SICCT), en la que se inyecta PPD aviar, preparado a partir de un cultivo de *Mycobacterium avium*, y PPD bovino en sitios adyacentes en la región cervical media, y el aumento de la hinchazón de la piel entre los dos sitios, se comparan 72 h después de la inyección (Monaghan et al., 1994; de la Rúa-Domenech et al., 2006). Más recientemente, se ha desarrollado el ensayo de liberación de interferón- γ (IFN- γ) en sangre total y se ha utilizado como una prueba auxiliar para volver a analizar el ganado reactor de prueba cutánea y mejorar la detección de ganado infectado por *M. bovis*. La prueba se basa en linfocitos sensibilizados de animales infectados con *M. bovis* que liberan una citocina, IFN- γ , cuando se vuelven a exponer *in vitro* a antígenos de *M. bovis*. La especificidad de la respuesta se logra comparando los niveles de IFN- γ liberados de hemocultivos estimulados con PPD bovino y PPD aviar o utilizando proteínas específicas de *M. bovis*, como ESAT-6 y CFP-10 (Buddle et al., 2009).

2.4. Relación entre la BR y la Producción Animal

La BR es considerada una enfermedad de grave riesgo para la salud y la economía, ya que limita significativamente el desarrollo de la industria lechera (Mekonnen et al., 2011). Dicha enfermedad es capaz de afectar principalmente a las hembras en edad reproductiva ocasionando severos daños asociados con fallas en la reproducción (Mekonnen et al., 2011), principalmente abortos en el último tercio de su gestación, debidos a las lesiones que se producen en la función placentaria minimizando la circulación materno-fetal (Rivers et al., 2006; Seleem et al., 2010; Neta et al., 2010), lo que conlleva a la retención placentaria, que en ocasiones produce metritis y posteriormente infertilidad (Rivers et al., 2006; Mekonnen et al., 2011). Además, en los machos puede llegar a causar orquiepididimitis asociada a vesiculitis seminal y esterilidad (Neta et al., 2010). Mekonnen et al. (2011) señalan que pueden ocurrir pérdidas considerables en la ganadería de leche debidas a la disminución de la producción de leche, abortos, y repetición de celos.

2.5. Relación entre la TB y la Producción Animal

La TB es considerada en la actualidad, como un grave riesgo de salud pública, además de representar un fuerte impacto negativo a la economía ganadera, ya que ocasiona considerables depresiones a la producción de leche (Cosivi et al., 1998), así como por el costo que representa el decomiso total o parcial de animales y las limitaciones comerciales del ganado y sus productos, sin menospreciar los altos costos de los programas gubernamentales de control y erradicación (Michel, 2010; Torres-González, 2013; Boland et al., 2010). Actualmente se realizan grandes esfuerzos internacionales con el fin de intentar erradicar la tuberculosis bovina (Martínez, 2012); en México, existen campañas gubernamentales orientadas al mismo fin (PRONABIVE, 2018; SENASICA,

2020); sin embargo, dichos esfuerzos no han alcanzado sus objetivos y esta enfermedad está lejos de ser eliminada, al menos en nuestro país y sólo los países altamente desarrollados han conseguido minimizar su prevalencia en el ganado. En México, se ha estimado aproximadamente una prevalencia del 17 %, tan solo para el ganado bovino (Pérez, 2008).

La TB es una enfermedad que causa graves pérdidas económicas, dado que disminuye considerablemente la producción de leche (Cosivi et al., 1998), estimándose dicha pérdida en aproximadamente un 20%. Además, se considera que existe una reducción de aproximadamente el 5% en la capacidad reproductiva de los establos (Cosivi et al., 1998; Humblet et al., 2009; Boland et al., 2010). En estudios realizados por Rahman et al. (2008) y Boland et al. (2010) se encontraron asociaciones de animales enfermos de TB con una reducción significativa de hasta 18% en la producción de leche.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Área de Estudio

El estudio se realizó en un establo comercial de la Comarca Lagunera, específicamente en la ciudad de Torreón, Coahuila, México (103°26' W y 25°32' N). La temperatura media anual es de 21.5 °C y la precipitación anual es en promedio de 227 mm.

3.2. Animales y Alimentación

Se contó con 8068 registros productivos y reproductivos recolectados durante un periodo de 4 años (2012- 2015) con un número de vacas en ordeño de aproximadamente 3000 animales durante el periodo de estudio. Las vacas se alojaron en corrales abiertos con amplia sombra en el corral y comederos y se manejaron en grupos según la etapa de lactancia. A las vacas se les ofrecía (*ad libitum*) dos veces al día una ración mixta total que consistía en aproximadamente un 50% de forraje (ensilado de maíz y heno de alfalfa) y un 50% de concentrado (grano de maíz, harina de soya y harina de semilla de algodón) con base a la materia seca (con un rechazo del 5 al 10%). La dieta se formuló para cumplir o superar los requisitos nutricionales del NRC (2001) para vacas Holstein en lactación que pesan 650 kg y producen 45 kg de leche con corrección de grasa al 3.5%.

3.3. Inducción a la Lactancia

Las vacas subfértiles (n= 2049) fueron inducidas a la lactancia mediante la administración de inyecciones diarias s.c. de cipionato de estradiol (2 mg kg⁻¹

BW d⁻¹; Pfizer, México DF, México) y 0.10 mg kg⁻¹ BW d⁻¹ de progesterona (Pfizer, México DF, México) del día 1 al 7. Del día 8 al 14 se les administró a las vacas cipionato de estradiol (2 mg kg⁻¹ de peso corporal). Se aplicó somatotropina bovina recombinante (rbST; Lactotropina®, 500 mg de zinc rbST, Elanco Animal Health, Guadalajara, México) los días 1, 6, 16 y 21. La flumetasona (Fluвет, Fort Dodge, México DF, México) se inyectó diariamente por vía s.c. (0.03 mg kg⁻¹) durante 3 días (del día 18 al 20); el ordeño comenzó el día 21.

3.4. Aplicación de Somatotropina Bovina

Todas las vacas recibieron 500 mg de rbST s.c. a partir de los 60 días en leche (DIM), y estas vacas recibieron rbST cada 14 d durante toda la lactancia. Cabe mencionar que la rbST es legal en México para su uso en ganado lechero para la estimulación de la producción de leche.

3.5. Detección de Tuberculosis y Brucelosis

Todas las vacas fueron sometidas a un “cribado” rutinario para detectar la tuberculosis bovina utilizando la respuesta inmune mediada por células [prueba de la tuberculina intradérmica (pliegue caudal)] y la prueba de la tarjeta de la brucelosis (bBR). Las vacas también fueron sometidas a un “cribado” rutinario de la bTB mediante la prueba única de tuberculina cervical comparativa. Así pues, las vacas incluían animales reactivos a la tuberculosis bovina (n=2336, según la forma de inicio de la lactancia), vacas seropositivas a la prueba de la tuberculina bovina (n= 2288, según la forma de inicio de la lactancia) o ambas (n=456, según la forma de inicio de la lactancia), así como animales sanos (C; n= 2988, según la forma de inicio de la lactancia). Tanto las vacas sanas (no reactivas) como las positivas a la tuberculosis y a la brucelosis se mantuvieron en el mismo establo,

pero en corrales diferentes, de modo que no existiera contacto entre estos grupos de vacas, incluida la sala de ordeño.

3.6. Mediciones Reproductivas

Todas las vacas fueron vacunadas contra la brucelosis, la diarrea viral bovina, el virus de la rinotraqueitis infecciosa bovina, el virus de la parainfluenza 3, el virus respiratorio sincitial bovino y la leptospirosis (5 serovares). A partir de las tres semanas posteriores al parto, el veterinario del rebañohato examinaba mediante palpación rectal a todas las vacas recién paridas para evaluar el estado uterino y ovárico y detectar y tratar a las vacas con enfermedades uterinas posparto. La detección visual del celo se inició a los 45 días después del parto y esta detección se facilitó con pintura de tiza colocada en la grupa, hasta la base de la cola de las vacas; la pinura “corrida” indicaba el celo. La inseminación artificial (IA) se realizó siguiendo la pauta estándar a.m./p.m. Se utilizó semen comercial congelado y descongelado de sementales estadounidenses durante todos los meses del año. Las vacas no preñadas con más de tres servicios fueron sometidas a un protocolo de sincronización del celo de las vacas combinando hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH) y prostaglandinas, y las vacas fueron elegibles para ser inseminadas en cualquier momento después del inicio del protocolo de sincronización del celo, cuando eran detectadas en celo, o eran inseminadas artificialmente 8 h después de la segunda inyección de GnRH.

Las vacas fueron sometidas a un diagnóstico de gestación mediante palpación por vía rectal de los cuernos uterinos aproximadamente 45 d después de la última IA. Se calcularon las siguientes variables reproductivas: tasa de preñez al primer servicio, tasa de preñez al tercer servicio, tasa de preñez a todos los servicios, servicios por preñez (sólo vacas preñadas), intervalo entre partos y preñez, y tasa de aborto. El aborto se definió como gestaciones de menos de 270

días con fetos abortados visibles o membranas placentarias colgando de la vulva con ausencia del feto.

3.7. Ordeño y Registro de Producción de Leche

Las vacas se ordeñaban 3 veces al día (0000, 0800 y 1600 h) y los registros diarios de leche se registraban electrónicamente (Dairy Comp 305; Valley Agricultural Software, Tulare, CA). La suma de la producción diaria de leche dio la producción de leche en la lactancia completa. Las vacas se secaron entre 45 y 70 días antes del parto previsto o cuando la producción diaria de leche era inferior a 21 kg. Las variables que se registraron fueron la producción total de leche por lactancia, los días en leche, la producción de leche a los 305 días, la producción media diaria de leche durante toda la lactancia y la producción media diaria de leche a los 305 días de lactancia. Se utilizaron los siguientes criterios para la inclusión de las vacas en el estudio: 1) que ninguna de las lactaciones comenzara con un aborto; 2) todos los cuartos funcionales durante su vida productiva, 4) todas las lactaciones a 305 días superiores a 8,000 kg.

3.7. Análisis Estadístico

El estudio consistió en un diseño completamente aleatorio con la estación del parto y el año de parto incluidos en el modelo para ajustar por estos factores. La paridad se incluyó como covariable y la vaca con una sola lactación constituyó la unidad experimental. En todos los modelos estadísticos se incluyó el efecto de la positividad a las enfermedades y la forma de iniciar la lactancia (parto o tratamiento hormonal). También se examinó la interacción entre la forma de inicio de la lactación y la positividad. En el caso de las variables binomiales, los análisis estadísticos descriptivos se llevaron a cabo mediante el procedimiento FREQ de

SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC). Para las variables continuas, se utilizó el procedimiento MEANS de SAS.

En el caso de las variables continuas, los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el procedimiento PROC MIXED de SAS; para los datos binomiales se aplicó el procedimiento GENMOD de SAS. La comparación de medias se realizó con la opción PDIFF de SAS. Tras limitar el número de servicios por gestación a las vacas preñadas, se examinó el efecto del grupo sobre el número de servicios por gestación mediante la prueba bivariada de suma de rangos de Wilcoxon (PROC NPAR1WAY; SAS). Para todos los análisis estadísticos, los valores con $P < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

IV. RESULTADOS

4.1. Comportamiento Reproductivo

Las medidas de comportamiento reproductivo de las vacas positivas a bTB, bBR, bTB-bBR y vacas sanas, cuya lactación derivaba del parto o de un tratamiento hormonal se presentan en la Tabla 1. En el caso de las vacas cuya lactación derivó del parto, un mayor porcentaje de vacas ($P < 0.01$) del grupo control quedó preñada en el primer servicio en comparación con todos los demás grupos. La tasa de preñez al primer servicio no difirió ($P < 0.01$) entre las vacas positivas a bTB y bBR, pero esta variable fue 14 puntos porcentuales menor ($P < 0.01$) en las vacas co-positivas a estas enfermedades en comparación con las vacas positivas a bTB y bBR. Para esta variable, hubo una interacción entre la forma de iniciar la lactación \times positividad a la enfermedad, ya que la tasa de concepción al primer servicio no difirió entre las vacas sanas y las no preñadas positivas a bTB y bBR inducidas a la lactación.

La tasa de preñez al tercer servicio fue mayor ($P < 0.01$) para las vacas sanas en comparación con las vacas positivas a bTB, bBR o bTB-bBR en vacas no inducidas. Sin embargo, las vacas detectadas como rectoras a la bTB y seropositivas a la bBR presentaron una mayor ($P < 0.01$) tasa de preñez al tercer servicio en comparación con las vacas sanas, lo que condujo a una interacción entre la forma de inicio de la lactación \times positividad a la enfermedad ($P < 0.01$). La tasa de preñez a todos los servicios no difirió para las vacas control, y positivas a bTB y bBR, pero las vacas co-positivas para estas enfermedades tuvieron una tasa de preñez que fue 20 puntos porcentuales menor que el grupo control. En el caso de las vacas con lactancia inducida hormonalmente, la tasa de preñez más alta ($P < 0.01$) para todos los servicios se produjo en las vacas seropositivas a la tuberculosis bovina y la más baja en las vacas positivas a bTB-bBR.

Sorprendentemente, en todos los grupos de vacas, los servicios por preñez fueron mayores en las vacas con parto normal en comparación con las vacas con lactancia inducida por hormonas. El número de inseminaciones necesarias para lograr la preñez fue menor ($P < 0.01$) en las vacas sanas en comparación con sus compañeras de hato con parto normal y seropositivas a bBR y positivas a bTB. En ambos casos, las vacas positivas a bTB-bBR necesitaron aproximadamente dos veces más ($P < 0.01$) servicios para quedar preñadas que sus compañeras positivas a una sola enfermedad. Asimismo, las vacas co-positivas a bTB-bBR presentaron el mayor intervalo ($P < 0.01$) desde el parto hasta la preñez. En las vacas cuya lactación derivó de la co-positividad al parto a la bTB y a la bBR, la tasa de abortos aumentó en 15.7 puntos porcentuales en comparación con las vacas seropositivas a la bBR y en un 19.6% en las vacas inducidas a la lactancia.

Tabla 1. Rasgos reproductivos de vacas Holstein de alto rendimiento en un ambiente cálido positivos para brucelosis, tuberculosis, o ambas enfermedades, cuya lactancia derivó del parto o de un tratamiento hormonal.

VARIABLES	Control	Brucelosis (Br)	Tuberculosis (Tb)	Br-Tb
Lactancia derivada del parto				
Tasa de preñez 1 ^{er} serv (%) ¹	26.6 (586/2203) ^a	15.2 (253/1662) ^b	15.8 (280/1775) ^b	1.3 (5/379) ^c
Tasa de preñez 1-3 serv (%) ¹	53.0 (1168/2203) ^a	39.5 (657/1662) ^b	42.2 (749/1775) ^c	11.9 (45/379) ^d
Tasa de preñez todos los serv (%) ¹	79.5 (1752/2203) ^a	76.7 (1275/1662) ^a	75.9 (1347/1775) ^a	58.9 (220/379) ^b
Servicios/concepción ^{1,2}	3.3 ± 2.9 ^a	4.4 ± 3.3 ^b	4.0 ± 3.1 ^c	6.4 ± 3.4 ^d
Intervalo parto-gestación (d) ¹	143 ± 109 ^a	197 ± 133 ^b	168 ± 135 ^c	305 ± 129 ^d
Tasa de aborto (%) ¹	7.9 (138/1750) ^a	42.5 (542/1275) ^b	10.1 (136/1347) ^a	58.2 (128/220) ^c
Lactancia inducida hormonalmente				
Tasa de preñez 1 ^{er} serv (%)	14.5 (114/785) ^a	17.3 (108/626) ^a	14.8 (85/561) ^a	1.3 (1/77) ^b
Tasa de preñez 1-3 serv (%)	30.8 (242/785) ^a	37.1 (232/626) ^b	37.3 (209/561) ^b	14.3 (11/77) ^c
Tasa de preñez todos los serv (%)	43.6 (343/785) ^a	53.2 (333/626) ^b	46.7 (262/561) ^a	35.1 (27/77) ^a
Servicios/concepción ²	2.9 ± 2.5 ^a	3.2 ± 2.1 ^a	2.9 ± 2.0 ^a	6.3 ± 3.1 ^b
Intervalo parto-gestación (d)	134 ± 72 ^a	142 ± 85 ^a	137 ± 62 ^a	261 ± 89 ^b
Tasa de aborto (%)	19.2 (66/343) ^a	36.0 (120/333) ^b	13.7 (36/262) ^a	55.6 (15/27) ^c

¹Interacción entre tipo de iniciación de la lactancia × la enfermedad.

²Sólo vacas preñadas; los valores son las medias ± desviación estándar.

^{a,b}Las medias dentro de una fila con diferentes superíndices difieren ($P < 0.01$).

4.2. Producción de Leche

Los efectos de la positividad a la tuberculosis bovina y a la tuberculosis bovina en la producción de leche de las vacas con lactancia derivada del parto o de la lactancia inducida se muestran en la Tabla 2. La media de días en leche (DIM) fue más corta ($P < 0.01$) en las vacas sanas y más larga en las vacas positivas a la bTB y a la bBR, cuando la lactancia no fue inducida. El DIM no difirió entre las vacas positivas a la bTB y a la bBR. Cuando la lactancia fue inducida hormonalmente, la DIM en las vacas positivas a bTB, bBR y bTB-bBR presentó valores comparables a los del grupo control.

Sorprendentemente, las vacas detectadas como rectoras a la bTB y a la bTB-bBR tuvieron una mayor ($P < 0.01$) producción de leche a los 305 días que las vacas seropositivas a la bBR y las sanas no inducidas a la lactancia. Asimismo, la producción de leche a 305 días en las vacas inducidas hormonalmente a la lactancia y detectadas como positivas a la bTB-bBR fue mayor ($P < 0.01$) que la producida por sus homólogas sanas. Hubo una interacción entre la manera de iniciar la lactancia y la positividad a la enfermedad para esta variable. Tanto para las vacas con lactancia no inducida como para las inducidas, las co-positivas a la bTB y a la bBR presentaron una producción total de leche superior ($P < 0.01$) a la de las vacas no rectoras. Asimismo, la comorbilidad de bTB y bBR en las vacas inducidas a la lactación dio lugar a un mayor ($P < 0.01$) rendimiento medio diario de leche durante la lactación.

Tabla 2. Rasgos de rendimiento de leche de vacas Holstein de alto rendimiento en un ambiente caliente positivo para brucelosis, tuberculosis, o ambas enfermedades, cuya lactancia deriva del parto o tratamiento hormonal. Los valores son medias \pm desviación estándar.

Variables	control	Brucelosis (Br)	Tuberculosis (Tb)	Br-Tb
Lactancia derivada del parto				
Días en leche	485 \pm 159 ^a	503 \pm 162 ^b	517 \pm 152 ^b	544 \pm 156 ^c
Producción de leche 305-d, kg ¹	11773 \pm 2727 ^a	11831 \pm 1967 ^a	12222 \pm 2083 ^b	12047 \pm 1923 ^b
\bar{x} producción diaria de leche 305-d, kg ¹	38.6 \pm 9,0 ^a	38.8 \pm 6,4 ^a	40.1 \pm 6,9 ^b	39.5 \pm 6.9 ^b
Producción total de leche/lactancia	15875 \pm 5704 ^a	16371 \pm 5569 ^a	16996 \pm 5288 ^b	17665 \pm 5415 ^c
\bar{x} producción diaria lactación completa	32.5 \pm 2.5 ^{ab}	32.4 \pm 2.4 ^b	32.7 \pm 2.4 ^a	32.3 \pm 2.4 ^b
Lactancia inducida hormonalmente				
Días en leche	444 \pm 166	443 \pm 124	457 \pm 125	468 \pm 127
Producción de leche 305-d, kg	9807 \pm 1075 ^a	9838 \pm 1341 ^{ab}	9860 \pm 1157 ^{ab}	10043 \pm 1265 ^b
\bar{x} producción diaria de leche, kg 305-d	32.2 \pm 3.5 ^a	32,3 \pm 4.4 ^{ab}	32.3 \pm 3.8 ^{ab}	32.9 \pm 4.4 ^b
Producción total de leche/lactancia	13511 \pm 5706 ^a	13557 \pm 4330 ^a	14160 \pm 4406 ^{desde}	14510 \pm 4423 ^b
\bar{x} producción diaria lactación completa	30.2 \pm 2.6 ^a	30.4 \pm 2.6 ^{ab}	30.8 \pm 2.4 ^b	30.8 \pm 2.4 ^b

¹Interacción entre tipo de iniciación de la interacción de la lactancia y la enfermedad.

^{a,b}Las medias dentro de una fila con diferentes superíndices difieren ($P < 0.01$).

V. DISCUSIÓN

5.1. Comportamiento Reproductivo

Una fortaleza destacable del presente estudio fue la gran cantidad de vacas rectoras bTB, bBR y bTB-bBR, que permiten inferir con precisión una relación de causa y efecto entre las vacas rectoras a tuberculosis o brucelosis y el desempeño reproductivo y la producción de leche. Este estudio proporciona conocimientos novedosos sobre los efectos combinados de bTB y bBR que afectan la función de reproducción de vacas de alto rendimiento. Los resultados revelan fuertes efectos de la positividad de bTB, bBR y bTB-bBR en algunos rasgos de fertilidad de las vacas Holstein. Si la fertilidad se mide por la tasa de concepción del primer servicio o el número promedio de servicios por concepción, entonces la fertilidad fue menor en las vacas bTB y bBR positivas cuya lactancia derivó del parto. Sin embargo, si la fertilidad se basa en la tasa general de preñez, no hubo diferencia significativa entre las vacas positivas a bTB y bBR en comparación con sus contrapartes sanas no inducidas a la lactancia. En vacas inducidas, las vacas seropositivas a bBR incluso presentaron una tasa de preñez más alta para todos los servicios que las vacas sanas. Estos resultados sugieren que la fertilidad al primer servicio en vacas bTB y bBR positivas se incrementa la fertilidad a medida que avanza la lactancia. Estos resultados no están de acuerdo con otras investigaciones donde la tasa de preñez global ha sido más baja en vacas rectoras a bTB (Mellado et al., 2015), pero están en línea con Mellado et al. (2014) quienes no encontraron diferencias en la tasa general de preñez entre vacas sanas y seropositivas a bBR.

La tasa general de preñez similar entre vacas sanas y seropositivas para bBR probablemente se deba a respuestas inmunes adecuadas contra *Brucella* en las vacas seropositivas, después de la fase aguda de brucelosis, por lo que la tasa de preñez de las vacas no se vio comprometida. Las vacas en este establo

lechero no fueron sacrificadas después de un aborto, por lo tanto, se presume que muchas de las vacas seropositivas para bBR estaban infectadas crónicamente. Los antígenos celulares de *Brucella abortus* inducen una inmunidad celular y humoral compleja (Dorneles et al. 2015; Bin Im et al. 2016; Priyanka et al. 2019), que proporciona una respuesta inmune a largo plazo contra la infección por *Brucella abortus* y, por lo tanto, restablece la función reproductiva.

En el caso de las vacas rectoras a bTB, la tasa de preñez en todos los servicios fue similar a la de las vacas sanas, lo que sugiere que posiblemente la mayoría de las vacas con una reacción positiva a la prueba cutánea de tuberculina tenían una infección de tuberculosis latente, debido a que no se observaron signos y síntomas clínicos de tuberculosis activa. En estas circunstancias, la infección permanece subclínica durante meses o años y la enfermedad no es lo suficientemente grave como para causar un deterioro funcional de los órganos (Domingo et al., 2014).

Estos resultados mostraron que la seropositividad a bBR prolongó el intervalo desde el parto hasta la preñez, lo que aumentaría el intervalo entre partos. La tasa de abortos también aumentó notablemente en vacas seropositivas a bBR, lo que coincide con informes anteriores (Haileselassie et al., 2011; Megersa et al., 2011). Estos resultados reafirman que las manifestaciones clínicas más comunes de la brucelosis en el ganado están asociadas con la función reproductiva. El efecto acumulativo de la positividad de bTB y bBR se sinergizó fuertemente, reduciendo drásticamente la fertilidad de las vacas. Se desconoce el mecanismo sinérgico, pero varios escenarios son plausibles. Probablemente un patógeno en combinación con un microbio adicional se dirige a la subversión de componentes específicos de las respuestas del huésped, lo que aumenta la virulencia en las infecciones polimicrobianas, y esta comunidad disbiótica aumenta en número de agentes patógenos, lo que causa una mayor alteración de la homeostasis tisular (Murray et al., 2014; Lamont y Hajishengallis, 2015). Estudios anteriores han demostrado que infecciones duales del hígado

(*Fasciola hepatica*; Claridge et al., 2012), el virus de la diarrea viral bovina (Kao et al., 2007) y la enfermedad de Johne (causada por *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*) (Aagaard et al., 2010) están implicado en la epidemiología de la bTB al exacerbar activamente la infección, entre otras acciones.

Este estudio reveló que la co-positividad a bTB y bBR, que parece ser común en áreas endémicas de estas enfermedades, exacerbó marcadamente las tasas de aborto tanto en vacas con lactancias derivadas del parto o lactancia inducida. Estos resultados sugieren que los efectos patógenos de *B. abortus* en las vacas que reaccionan a la bTB aumentan, o que la co-positividad para la bTB puede desempeñar un papel en la reducción de la capacidad del huésped para combatir las infecciones por *B. abortus*. Además, el aumento de la tasa de abortos en vacas bTB-bBR podría deberse a la presencia de lesiones causadas por tuberculosis en el tracto genital de las vacas (Biolatti et al., 1989; Dhindsa et al., 2019) que podrían sinergizar con la patología inflamatoria de los trofoblastos intercotiledonarios de la placenta, que desencadena la necrosis del trofoblasto y provoca el aborto al interrumpir la interfase fetal-materna (Xavier et al., 2009; Carvalho-Neta et al., 2010).

5.2. Producción de Leche

Los resultados de este estudio se basaron en un gran número de animales positivos a bTB y bBR, ya que estas vacas fueron retenidas en el hato hasta el final de la lactancia. Además, las variables que podían causar distorsión de los resultados (paridad y época de parto) fueron significativas, lo que implica un alto grado de estabilidad en el análisis estadístico. La positividad a bTB, bBR o bTB-bBR aumentó la duración de la lactancia en vacas no inducidas a la lactancia, y esto ocasionó el aumento de la producción total de leche en las vacas reactoras. Esta variable fue mayor en vacas co-positivas para bTB y bBR reflejando la reducción de la fertilidad en este grupo de animales, lo que conduce a una mayor

proporción de vacas con lactancias prolongadas no planificadas. La producción de leche a 305 días no difirió entre las vacas seropositivas a bBR y las vacas control. Un estudio anterior (Mellado et al., 2014) mostró que la seropositividad para *B. abortus* se asoció con una mayor producción de leche a los 305 días. Por lo tanto, estos resultados no son sorprendentes y, contrariamente al concepto generalizado de que la brucelosis afecta negativamente la producción de leche, estos hallazgos reafirman que la seropositividad a bBR no reduce la producción de leche durante la lactancia completa. Los informes sobre los efectos adversos de la brucelosis en la producción de leche aparentemente se basan en información anecdótica, debido a la insuficiencia de conocimientos sobre este tema o se refieren a la reducción de la producción de leche por aborto o sacrificio de las vacas. Los animales infectados crónicamente con bBR aparentemente se recuperaron de la fase aguda de esta enfermedad y montaron una respuesta inmune activa contra este microorganismo (Malone et al., 2018).

En este estudio, se observaron producciones de leche a 305 días significativamente más altos en las vacas que no reaccionaron a bTB y bBR en comparación con las vacas que reaccionaron a bTB, pero este efecto no fue uniforme en todas las formas de inicio de la lactancia, lo que refrenda la importancia de separar las vacas cuya lactancia deriva del parto o lactancia inducida. Estos resultados no concuerdan con las observaciones de Mellado et al. (2015) y Boland et al. (2010) quienes encontraron que una prueba de tuberculosis positiva en vacas Holstein de alta producción de leche se relacionó con una disminución del 4% en la producción de leche en 305 días. Una reducción en la producción de leche aún mayor (5-13%) fue observada por Ameni et al. (2010). Una explicación plausible del aumento de la producción de leche en las vacas que reaccionaron a la bTB en el presente estudio es que las vacas con mayor potencial de producción de leche son más susceptibles a ser rectoras a la bTB (datos no publicados de Miguel Mellado). Otra posible explicación para esta respuesta es que la mayoría de las vacas que reaccionan a la bTB pueden haber podido contener esta enfermedad a través de la formación de granulomas

en las etapas iniciales (Parlane y Buddle, 2015), que aislarían y contendrían *Mycobacterium spp.*, además de limitar aún más el daño tisular circundante al atenuar la inflamación crónica (Domingo et al., 2014). Esto podría deberse a que todas las vacas positivas a bTB no mostraron signos clínicos visibles. Además, se han identificado regiones en los genes de las vacas que están relacionadas con la resiliencia a la tuberculosis, por lo que algunas vacas podrían haber mostrado resistencia a la bTB (Hall et al., 2020). Además, la reacción a la bTB no está asociada con la salud de la ubre (Boland et al., 2012).

Tanto en la lactancia inducida como en la no inducida, la producción total de leche fue mayor en las vacas co-positivas a bTB-bBR. Esta respuesta se explica por la fuerte asociación entre los días en leche y la producción total de leche (Flores et al., 2019). En las vacas co-positivas a bTB-bBR estos animales presentaron el intervalo más largo entre parto y la gestación, y consecuentemente, la mayoría presentó lactancia mayor a 470 días.

VI. CONCLUSIONES

Este estudio ha demostrado claramente que la co-positividad a la brucelosis y a la tuberculosis en vacas Holstein con una alta capacidad de producción de leche tratadas con rbST reduce la eficiencia reproductiva en comparación con sus homólogas no positivas o con las compañeras del hato positivas a una sola de estas enfermedades. Esto indica que existe una interacción sinérgica entre la seropositividad a la brucelosis y los reactores a la tuberculosis, independientemente de la forma de iniciar la lactación (parto o tratamiento hormonal). Sin embargo, las evidencias de este estudio sugieren que la positividad a la bTB y a la bBR o la co-positividad a estas enfermedades no afectan negativamente la producción de leche de las vacas Holstein tratadas con hormona del crecimiento.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Aagaard C, Govaerts M, Meikle V, Gutiérrez-Pabello JA, McNair J, Andersen P, Suárez-Güemes F, Pollock J, Espitia C, Cataldi A. 2010. Detection of bovine tuberculosis in herds with different disease prevalence and influence of paratuberculosis infection on PPDB and ESAT-6/CFP10 specificity. *Prev Vet Med* 963, 161–169.
- Aguirre AV, Alvarado GM, Ibañez GJ, Leal, HM, Díaz AE, Nevárez MG, Solis MF, Arévalo GS, Rivera CB. 2008. Duplex polymerase chain reaction as a rapid, effective diagnostic test for bovine brucellosis using blood samples. *Téc Pec Méx* 46, 147-158.
- Al Dahouk S, Köhler S, Occhialini A, Jiménez de Bagüés MP, Hammerl JA, Eisenberg T, Vergnaud G, Cloeckert A, Zygmunt MS, Whatmore AM. 2017. *Brucella* spp. of amphibians comprise genomically diverse motile strains competent for replication in macrophages and survival in mammalian hosts. *Sci Rep* 7, 44420.
- Ameni G, Bekele S, Tolosa T. 2010. Preliminary study on the impact of Bovine Tuberculosis on the reproductive efficiency and productivity of Holstein dairy cows in Central Ethiopia. *Bull Anim Health Prod Africa* pp. 583 <https://doi.org/10.4314/bahpa.v58i3.64210>.
- Angara TE, Ismail AAA, Ibrahim AM, Osman SZ. 2016. Assessment of the economic losses due to bovine brucellosis in Khartoum state, Sudan. *Int J Tech Res Appl* 4, 85–90.
- Bano Y, Lone SA. 2015. Brucellosis: an economically important infection. *J Med Microb Diagn* 4(04), 208.
- Bin Im Y, Jung M, Shin MK et al. 2016. Expression of cytokine and apoptosis-related genes in bovine peripheral blood mononuclear cells stimulated with *Brucella abortus* recombinant proteins. *Vet Res* 47, 30. <https://doi.org/10.1186/s13567-016-0311-7>
- Biolatti B, Pau S, Galloni M. 1989. The epithelial pathology of bovine genital tuberculosis. *J Comp Pathol* 100, 137-144.
- Boland F, Kelly G, Good M et al. 2010. Bovine tuberculosis and milk production in infected dairy herds in Ireland. *Prev Vet Med* 92, 153–161.
- Boland F, Kelly GE, Good M et al. 2012. Bovine tuberculosis and udder health in Irish dairy herds. *Vet J* 2012;192:71-74.

- Boland F, Kelly GE, Good M, More SJ (2010) Bovine tuberculosis and milk production in infected dairy herds in Ireland. *Prev Vet Med* 93: 153–161. doi: 10.1016/j.prevetmed.2009.09.021 PMID: 19896227
- Boland, F., Kelly, G.E., Good, M., More, S.J. 2010. Bovine tuberculosis and milk production in infected dairy herds in Ireland. *Prev Vet Med* 93, 153–161.
- Buddle BM, Livingstone PG, de Lisle GW. 2009. Advances in ante-mortem diagnosis of tuberculosis in cattle. *N Z Vet J* 57, 173–180.
- Carvalho-Neta, A.V.C., Mol, J.P.S., Xavier, M.N., Paixão, T.A., Lage, A.P., Santos, R.L. 2010. Pathogenesis of bovine brucellosis. *Veterinary Journal*, <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.04.010>
- Claridge J, Diggle P, McCann CM, et al. 2012. *Fasciola hepatica* is associated with failure to detect bovine tuberculosis in dairy cattle. *Nat Comm* 2012;3:853.
- Cosivi O, Grange J, Daborn C, Raviglione M, Fujikura T, Cousins D, R A Robinson, H F Huchzermeyer, I de Kantor, F X Meslin. 1998. Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis* 4: 59–70. PMID: 9452399
- Cousins DV. 2001. *Mycobacterium bovis* infection and control in domestic livestock. *Rev Sci Tech Off Int Epizoot* 20, 71–85.
- Crowe MA, Diskin MG, Williams EJ, 2014. Parturition to resumption of ovarian cyclicity: comparative aspects of beef and dairy cows. *Animal* 8: 1–14.
- De la Rúa-Domenech R, Goodchild AT, Vordermeier HM, Hewinson RG, Christiansen KH, Clifton-Hadley RS. 2006. Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle: a review of the tuberculin tests, γ -interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Res Vet Sci* 81, 190–210.
- De Lisle GW, Bengis RG, Schmitt SM, O'Brien DJ. 2002. Tuberculosis in free-ranging wildlife: detection, diagnosis and management. *Rev Sci Tech Off Int Epizoot* 21, 317–334.
- De Vries A, 2006. Economic value of pregnancy in dairy cattle *J Dairy Sci* 89: 3876–3885.
- Degefa T, Duressa A, Duguma R. 2011. Brucellosis and some reproductive problems of indigenous Arsi cattle in selected Arsi zone's of Oromia regional state, Ethiopia. *Global Vet* 7, 45-53.
- Deka, R.P., Magnusson, U., Grace, D., Lindahl, J. 2018. Bovine brucellosis: prevalence, risk factors, economic cost and control options with particular

reference to India- a review. *Infection Ecology and Epidemiology*, 9, 556548 <https://doi.org/10.1080/20008686.2018.1556548>

- Demir PA, Eşki FAE. 2020. Estimating the total economic costs of *Neospora caninum* infections in dairy cows in Turkey. *Trop Anim Health Prod* 52, 3251–3258.
- Dhindsa, S.S., Singh, N., Singh, H., Singh, B. 2019. Infertility in a crossbred cattle as a sequel to uterine form of tuberculosis. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 8, 938-940.
- Diskin MG, Waters SM, Parr MH, Kenny DA, 2016. Pregnancy losses in cattle: Potential for improvement. *Reprod Fert Dev* 28: 83-93.
- Domingo M, Vidal E, Marco A. 2014. Pathology of bovine tuberculosis. *Res Vet Sci* 2014;97:S20-S29.
- Dorneles, E.M.S., Lima, G.K., Teixeira-Carvalho, A., Araújo, M.S.S., Martins-Filho, O.A., Sriranganathan, N., Al Qublan H., Heinemann, M.B., Lage, A.P. 2015. Immune response of calves vaccinated with *Brucella abortus* S19 or RB51 and revaccinated with RB51. *PLoS ONE*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136696>
- Enríquez-Cruz, C., Cruz-Hernández, N.I., Zertuche-Rodríguez, J.L., Uriegas-García, J.L., Toscano-Ruiz, J.E., Flores-Gutiérrez, G.H. 2010. Epidemiology of bovine tuberculosis in Mexico, bordering the United States, at establishment of controlling strategies. *Arq Bras Med Vet Zoot* 2010;62:1029-1035.
- Flores J, García JE, Mellado J, Gaytán L, De Santiago A, Mellado M. 2019. Effect of growth hormone on milk yield and reproductive performance of subfertile Holstein cows during extended lactations. *Spanish J Agric Res* 17(1).
- Foster G, Osterman BS, Godfroid J, Jacques I, Cloeckaert A. 2007. *Brucella ceti* sp. nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. *Int J Syst Evol Microbiol.* 57, 2688–2693.
- Food and agriculture organization of the united nations (FAO). 2020. Dairy market review.
- Georgios P, Nicolas A, Mile B, Epageinonds T. 2005. Brucellosis. *N Engl J Med* 352, 2325–2336.
- Grimard B, Freret S, Chevallier A, Pinto A, Ponsart C, Humblot P. 2006. Genetic and environmental factors influencing first service conception rate and late

embryonic/foetal mortality in low fertility dairy herds. *Anim Reprod Sci* 91: 31–44.

Haileselassie, M., Kalayou, S., Kyule, M., Asfaha, M., Belihu, K. 2011. Effect of *Brucella* infection on reproduction conditions of female breeding cattle and its public health significance in Western Tigray, Northern Ethiopia. *Vet Med Int* 2011; Article ID 354943 doi:10.4061/2011/354943.

Hall TJ, Vernimmen D, Browne JA et al. 2020. Alveolar macrophage chromatin is modified to orchestrate host response to *Mycobacterium bovis* infection.

Hall, T.J., Vernimmen, D., Browne, J.A., Mullen, M.P., Gordon, S.V., MacHugh, D.E., O'Doherty, A.M. 2020. Alveolar macrophage chromatin is modified to orchestrate host response to mycobacterium bovis infection. *Front Genet Article* 1386. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01386>

Humblet MF, Boschirolu ML, Saegerman C (2009) Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. *Vet Res* 40(5): 50–63. doi: 10.1051/vetres/2009033 PMID: 19497258

International Farm Comparison Network (IFCN). 2019. Dairy report 2019. ISSN 1610-434X. https://ifcndairy.org/wp-content/uploads/2019/10/Dairy-Report_2019_extraction_for-marketing.pdf

Kao, R.R., Gravenor, M.B., Charleston, B., Hope, J.C., Martin, M., Howard, C.J. 2007. *Mycobacterium bovis* shedding patterns from experimentally infected calves and the effect of concurrent infection with bovine viral diarrhoea virus. *J Royal Soc Interf* 414:545–551.

Khan MZ, Zahoor M. 2018. An overview of brucellosis in cattle and humans, and its serological and molecular diagnosis in control strategies. *Trop Med Infect Dis* 3, 65.

Khurana SK, Sehrawat A, Tiwari R, Prasad M, Gulati B, Shabbir MZ, Chhabra R, Karthik K, Patel SK, Pathak M, Iqbal Yatoo M, Gupta VK, Dhama K, Sah R, Chaicumpa W. 2021. Bovine brucellosis—a comprehensive review. *Vet Quart* 41, 61-88.

Krause ART, Pfeifer LFM, Montagner P, Weschenfelder MM, Schwegler E, Lima ME, Xavier EG, Brauner CC, Schmitt E, Del Pino FA, Martins CF, Corrêa MN, Schneider A. 2014. Associations between resumption of postpartum ovarian activity, uterine health and concentrations of metabolites and acute phase proteins during the transition period in Holstein cows. *Anim Reprod Sci* 145, 8–14.

Lamont RJ, Hajishengallis G. 2015. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med* 213, 172–183.

- Liebana E, Johnson L, Gough J, Durr P, Jahans K. 2008. Pathology of naturally occurring bovine tuberculosis in England and Wales. *Vet J* 176, 354–360.
- Liebana E, Marsh S, Gough J, Nunez A, Vordermeier HM. 2007. Distribution and activation of T-lymphocyte subsets in tuberculous bovine lymph-node granulomas. *Vet Pathol* 44, 366–72
- Loeffler SH, de Lisle GH, Neill MA, Collins DM, Price-Carter M, Buddle BM. 2014. The seal tuberculosis agent, *Mycobacterium pinnipedii*, infects domestic cattle in New Zealand: epidemiologic factors and DNA strain typing. *Wildl Dis* 50, 180–187.
- Machavarapu M, Poonati R, Mallepaddi PC, Gundlamadugu V, Raghavendra S, Polavarapu KKB, Polavarapu R. 2019. Endemic brucellosis in Indian animal and human populations: a billion dollar issue. *J Curr Trends Biotechnol Pharm.* 13, 112–123.
- Madureira AML, Silper BF, Burnett TA, Polsky L, Cruppe LH, Veira DM, Vasconcelos JLM, Cerri RLA. 2015. Factors affecting expression of estrus measured by activity monitors and conception risk of lactating dairy cows. *J Dairy Sci* 98, 7003–7014.
- Malone, K.M., Rue-Albrecht, K., Magee, D.A., Conlon, K., Schubert, O.T., Nalpas, N. C., Browne, J.A., Smyth, A., Gormley, E., Aebersold, R., MacHugh, D.E., Gordon, S.V. 2018. Comparative 'omics analyses differentiate mycobacterium tuberculosis and *Mycobacterium bovis* and reveal distinct macrophage responses to infection with the human and bovine tubercle bacilli. *Microb Genom* 4(3):e000163 doi: 10.1099/mgen.0.000163.
- Mantur BG, Biradar MS, Bidri RC, Mulimani MS, K V, Kariholu P, Patil SB, Mangalgi SS. 2006. Protean clinical manifestations and diagnostic challenges of human brucellosis in adults: 16 years' experience in an endemic area. *J Med Microbiol.* 55, 897–903.
- Martínez NCA, Manrique PC, Elzo M. 2012. Cattle genetic evaluation: a historical perception. *Rev Colom Cienc Pecu* 25, 293-311.
- Megersa, B., Biffa, D., Abunna, F., Regassa, A., Godfroid, J., Skjerve, E. 2011. Seroprevalence of brucellosis and its contribution to abortion in cattle, camel, and goat 2011. Seroprevalence of brucellosis and its contribution to abortion in cattle, camel, and goat kept under pastoral management in Borana, Ethiopia. *Trop Anim Health Prod* 43, 651–656.
- Mekonnen H., Shewit K., Moses K., Mekonnen A. and Kelay B. 2011. Effect of *Brucella* Infection on Reproduction Conditions of Female Breeding Cattle and Its Public Health Significance in Western Tigray, Northern Ethiopia. [Vet Med Intern](https://doi.org/10.4061/2011/354943). <https://doi.org/10.4061/2011/354943>

- Mellado, M., Garcia, A.M., Arellano-Reynoso, B., Diaz-Aparicio, E., Garcia, J.E. 2014. Milk yield and reproductive performance of brucellosis-vaccinated but seropositive Holstein cows. *Trop Anim Health Prod* 46, 391-397.
- Mellado, M., Reséndiz, D., Martínez, A.M., de Santiago, M.A., Véliz, F.G., García, J.E. 2015. Milk yield and reproductive performance of Holstein cows testing positive for bovine tuberculosis. *Trop Anim Health Prod* 47, 1061-1066.
- Mellado M, López R, de Santiago A, Veliz FG, Macías-Cruz U, Avendaño-Reyes L, García JE, 2016. Climatic conditions, twinning and frequency of milking as factors affecting the risk of fetal losses in high-yielding Holstein cows in a hot environment. *Trop Anim Health Prod* 48, 1247-1252.
- Mellado M, Macías-Cruz U, Avendaño-Reyes L, Véliz FG, Gaytán L, García, JE, Rodríguez AF, 2019. Milk yield, periparturient diseases and body condition score as factors affecting the risk of fetal losses in high-yielding Holstein cows. *Spanish J Agric Res* 17 (2).
- Michel AL, Bengis RG, Keet DF, Hofmeyr M, de Klerk LM, Croos PC. 2010. Wildlife tuberculosis in South African conservation areas: implications and challenges. *Vet Microbiol* 112, 91-100.
- Milián, F., L.M. Sánchez, Toledo P., Ramírez, C, Santillán M.A. 2000. Descriptive study of human and bovine tuberculosis in Querétaro, México. *Rev Lat Microbiol*, 42, 13-19.
- Milian-Suazo, F., Hernández-Ortiz, R., Hernández-Andrade, L., Alvarado-Islas, A., Díaz- Aparicio, E., Mejia-Estrada, F., Palomares-Reséndiz, E., Bárcenas-Reyes, I., Zendejas-Martínez, H. 2016. Seroprevalence and risk factors for reproductive diseases in dairy cattle in Mexico. *J Vet Med Anim Health* 8, 89-98.
- Milian-Suazo, F., Salman, M.D., Ramirez, C., Payeur, J.B., Rhyan, J.C., Santillan, M. 2000a. Identification of tuberculosis in cattle slaughtered in Mexico. *Am J Vet Res* 61, 86-89.
- Monaghan ML, Doherty ML, Collins JD, Kazda JF, Quinn PJ. 1994. The tuberculin test. *Vet Microbiol* 40, 111–124.
- Moore SG, Fair T, Lonergan P, Butler ST, 2014. Genetic merit for fertility traits in Holstein cows: IV Transition period, uterine health, and resumption of cyclicity. *J Dairy Sci* 97, 2740–2752.
- Moreno E. 2014. Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Front Microbiol* 5, 213.

- Moreno E, Moriyon I. 2002. *Brucella melitensis*: a nasty bug with hidden credentials for virulence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99, 1–3.
- Moreno J, Rentería T, Searcy R et al. 2002. Seroprevalencia y factores de riesgo asociados a brucelosis bovina en hatos lecheros de Tijuana, Baja California.
- Moreno, J., Rentería, T., Searcy, R., Montaña, M. 2002. Seroprevalencia y factores de riesgo asociados a brucelosis bovina en hatos lecheros de Tijuana, Baja California. *Téc Pec Méx* 2002;40:243-249.
- Morris, R.S.; Pfeiffer, D.U.; Jackson, R. 1994. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. *Vet. Microbiol.* 40,153–177.
- Motta-Delgado, P. A., Martínez-Tovar, R. A., Londoño-Giraldo, M., Rojas-Vargas, E. P., y Herrera-Valencia, W. (2020). Sero-prevalence of brucellosis (*Brucella abortus*) in bovines from Caquetá state, Colombia. *Ciencia y Agricultura*, 17(1), 19-30.
- Murray, J.L., Connell, J.L., Stacy, A., Turner, K.H., Whiteley, M. 2014. Mechanisms of synergy in polymicrobial infections. *J Microbiol* 52:188–199.
- Neta A, Mol J, Xavier M, Paixão T, Lage A, Santos R. 2010. Pathogenesis of bovine brucellosis. *Vet Journ.* 184:146–155.
- NRC (National Research Council). 2001. *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*. National Academy Press, Washington DC.
- Olea-Popelka, F., Muwonge, A., Perera, A., Dean, A.S., Mumford, E., Erlacher-Vindel, E., Forcella, S., Silk, B.J., Ditiu, L., El Idrissi, A., Raviglione, M., Cosivi, O., LoBue, P., Fujiwara, P.I. 2017. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*—a call for action. *Lancet Infect Dis* <http://dx.doi.org/10.1016/S1473-30991630139-6>.
- Olsen S, Tatum F. 2010. Bovine brucellosis. *Vet Clin North Am Food Anim Prac* 2010;26:15–27.
- Olsen SC, Johnson C. 2011. Comparison of abortion and infection after experimental challenge of pregnant bison and cattle with *Brucella abortus* strain 2308. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:2075–2078.
- Ozkaraca, M., Ceribasi, S., Ceribasi, A.O., Kilic, A., Ongor, H. 2016. The role of apoptosis and autophagy in bovine abortions associated with *Brucella spp.* *Acta Vet* 66:37-50.

- Pal M, Gizaw F, Fekadu G, Alemayehu G, Kandi V. 2017. public health and economic importance of bovine brucellosis: An Overview. *Am J Epidemiol Infect Disease* 5, 27-34.
- Parlane NA, Buddle BM. 2015. Immunity and vaccination against tuberculosis in cattle. *Curr Clin Microbiol Rep* 2015;2:44–53.
- Pathak, A., Dubal, Z., Karunakaran, M., Doijad, S., Raorane, A., & Dhuri, R. 2016. Apparent seroprevalence, isolation and identification of risk factors for brucellosis among dairy cattle in Goa, India. *Comparative Immunology, Microbiol and Infect Diseases*, 47, 1-6
- Pérez-Guerrero L, Milián-Suazo F, Arriaga-Díaz C, Romero-Torres C, Escartín-ChávezM. 2008. Epidemiología molecular de las tuberculosis bovina y humana en una zona endémica de Querétaro, México. *Salud Pública Méx*;50(4):1-6.
- Pollock JM, Neill SD. 2002. *Mycobacterium bovis* infection and tuberculosis in cattle. *Vet Journ* 163, 115–127.
- Priyanka BNS, Choudhary OP, Kashyap SK. 2019. Expression profiling of cytokine-related genes in *Brucella abortus* infected cattle. *Biol Rhythm Res* <https://doi.org/10.1080/09291016.2019.1600263>
- PRONABIVE. Productora Nacional de Biológicos Veterinarios. 2018. <https://www.gob.mx/pronabive/articulos/tuberculosis-bovina-en-mexico>. Consultado en octubre de 2021.
- Rahman MA, Samad MA.2008. Prevalence of bovine tuberculosis and its effects on milk production in Red Chittagong cattle. *Bangl J Vet Med* 6: 175–178.
- Rani P, Dutt R, Singh G, Chandolia R. 2018. Embryonic mortality in cattle- A Review. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 7, 1501-1516.
- Rodriguez-Campos S, Smith NH, Boniotti MB, Aranaz A. 2014. Overview and phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms: implications for diagnostics and legislation of bovine tuberculosis. *Res Vet Sci* 97, S5–S19.
- Roswurm JD, Ranney AF. 1973. Sharpening the attack on bovine tuberculosis. *Am J Public Health* 63, 884–886.
- Santos JEP, Bisinotto RS, Ribeiro ES, 2016. Mechanisms underlying reduced fertility in anovular dairy cows. *Theriogenology* 86: 254-262.

- Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. 2010. Brucellosis: A re-emerging zoonosis. *Vet Microbiol* 140:392–398.
- SENASICA. Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. 2020. <https://www.gob.mx/senasica/acciones-y-programas/campana-nacional-contrala-tuberculosis-bovina-49517>. Consultado en octubre de 2021.
- Scholz HC, Mühldorfer K, Shilton C, Benedict S, Whatmore AM, Blom J, Eisenberg T. 2016. The change of a medically important genus: worldwide occurrence of genetically diverse novel *Brucella* species in exotic frogs. *PLoS One*. 11(12), e0168872.
- Shoukat, S., Wani, H., Ali, U., Para, P.A., Ara, S., Ganguly, S. 2017. Brucellosis: A current review update on zoonosis. *J Immunol and Immunopathol* 19:61-69.
- SIAP (Servicio de información agroalimentaria y pesquera). 2019. Boletín de Leche, enero-marzo 2019. Disponible en: <https://www.gob.mx/siap>.
- Singh BB, Dhand NK, Gill JP. 2015. Economic losses occurring due to brucellosis in Indian livestock populations. *Prev Vet Med*. 119, 211–215.
- Torres-González P, Soberanis-Ramos O, Martínez-Gamboa A, Chávez-Mazari B, Barrios-Herrera MT, Torres-Rojas M. Prevalence of latent and active tuberculosis among dairy farm workers exposed to cattle infected by *Mycobacterium bovis*. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(4):e2177.
- Verger JM, Grimont F, Grimont PA, Grayon M.. 1987. Taxonomy of the genus *Brucella*. *Ann Inst Pasteur Microbiol*. 138, 235–238.
- Wagener K, Drillich M, Aurich C, Gabler C. 2021. Endometrial inflammation at the time of insemination and its effect on subsequent fertility of dairy cows. *Animals* 11(7), 1858.
- Waters WR, Palmer MV, Buddle BM, Vordermeier HM. 2012. Bovine tuberculosis vaccine research: historical perspectives and recent advances. *Vaccine* 30, 2611–2622.
- Xavier, M.N., Paixao, T.A., Poester, F.P., Lage, A.P., Santos, R.L. 2009. Pathological, immunohistochemical and bacteriological study of tissues and milk of cows and fetuses experimentally infected with *Brucella abortus*. *J Comp Pathol* 140:149–157.
- Yanagi M, Yamasato K. 1993. Phylogenetic analysis of the family Rhizobiaceae and related bacteria by sequencing of 16S rRNA gene using PCR and DNA sequencer. *FEMS Microbiol Lett*. 107, 115–120.

Zhou K, Wu B, Pan H, Paudyal N, Jiang J, Zhang L, Li Y, Yue M. 2020. One health approach to address zoonotic brucellosis: a spatiotemporal associations study between animals and humans. *Front Vet Sci* <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00521>