

Micobacteriosis en peces ornamentales y su posible implicación en la salud pública-
Revisión

Heynner Armando Orjuela Leguizamón
Jose Ricardo Perez Guerra
Carlos Leonardo Pinzón Grisales

Tutor

Alba Lucia Rey C

&

Paula Esquinas Castillo

Universidad Antonio Nariño
Facultad de Medicina Veterinaria

Trabajo de grado III

Bogotá

2021

Tabla de contenido

Índice de Tablas	3
Índice de ilustraciones	4
Resumen	5
Introducción	8
Justificación	9
Antecedentes	10
Pregunta problema	11
Objetivos	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
Metodología	13
Diseño y tipo de estudio	13
Micobacteriosis en peces	15
Etiología	15
Especies afectadas	16
Distribución geográfica	19
Transmisión	19
Morbilidad y Mortalidad	22
Signos clínicos	23
Lesiones macroscópicas.	25
Lesiones microscópicas.	28
Diagnóstico	33
Aislamiento y cultivo.	34

	2
Tratamiento	36
Control/Prevención	37
Salud pública	40
Discusión	47
Conclusiones	53
Recomendaciones	54
Referencias	55

Índice de Tablas

Tabla 1. Algunas especies de peces ornamentales con reporte de aislamiento de MNT.	18
--	----

Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Posibles vías de transmisión de micobacterias en el medio acuático	22
Ilustración 2. Nado errático y transitorio del pez <i>Pterophyllum scalare</i> con enfermedad granulomatosa	24
Ilustración 3. Pez <i>Micropterus salmoides</i> con baja condición corporal, áreas con pérdida de escamas y úlceras superficiales, signos clínicos relacionados a Micobacteriosis	24
Ilustración 4. Fisiopatología de <i>Mycobacterium</i>	25
Ilustración 5. Evidencia de úlcera hemorrágica en pez <i>Morone saxatilis</i>	26
Ilustración 6. Presencia de úlcera cutánea en pez <i>Pterophyllum scalare</i>	26
Ilustración 7. <i>Pomoxis nigromaculatus</i> con presencia de granulomas a nivel del bazo	27
Ilustración 8. Granulomas en músculo dorsal, con presencia de células inflamatorias y abundancia de bacterias	29
Ilustración 9. Muestra histopatológica del estómago de <i>Hyphessobrycon erythrostigma</i>	30
Ilustración 10. Corte histopatológico del hígado de <i>Hyphessobrycon Erythrostigma</i> donde se evidencia degeneración de grasa y hepatocitos redondos con núcleo excéntrico	31
Ilustración 11. Imagen histopatológica de branquias donde se observa una fusión lamelar e hiperplasia de estas	31
Ilustración 12. Pared de granuloma esplénico donde se observa materia eosinofílica, leucocitos mononucleares, células epiteliales y células fusiformes en la periferia compatible con fibroblastos	32
Ilustración 13. Tejido esplénico granulomatoso con bacilos ácido- alcohol resistentes positivos a Ziehl Neelsen	34
Ilustración 14. Miembro superior izquierdo de paciente. Papulonódulos eritematosos y ulcerativos se extienden sobre el brazo izquierdo en el patrón de sporotrichioides	42
Ilustración 15. Miembro inferior izquierdo de paciente. Lesiones púrpuras-pustulosas, con confluencia en la parte posterior del pie, y nódulos ulcerados con márgenes violáceos	42

Resumen

En la industria acuícola se presentan diferentes dificultades relacionadas con la sanidad, especialmente enfermedades infecciosas de origen bacteriano, que causa una alta mortandad que podría llegar a volverse una emergencia ambiental, en el peor de los casos. Una de las enfermedades bacterianas, reportadas de manera particular en peces ornamentales, es la Micobacteriosis. Algunos factores que favorecen lo anterior, están asociados a malas condiciones físicas y químicas del agua en la que se sostienen estos animales así como el manejo del sistema productivo en general, por lo cual algunos de estos problemas tienen implicación directa con la salud pública. El objetivo del presente trabajo fue recopilar y documentar información actualizada sobre la infección de Micobacteriosis en peces ornamentales y su posible implicación en la salud pública. En el presente trabajo se revisaron un total de 70 artículos, de los que se seleccionaron 47 para la documentación de esta investigación; a partir de ellos se logró plasmar información en este documento sobre aspectos médicos relacionados con la Micobacteriosis, reportada en 150 especies de peces, tanto silvestres como de cultivo, además se identificó su impacto en la salud animal y humana. Esta es una enfermedad sistémica de carácter crónico causada por micobacterias atípicas, ambientales, distintas de la tuberculosis (MNT), siendo estas patógenos facultativos que pueden persistir tanto en el hospedador como en el ambiente. En el presente trabajo se describen las principales características patológicas, microbiológicas y epidemiológicas de la enfermedad en peces, se establece que su diagnóstico se logra a través de los signos clínicos macroscópicos, microscópicos, el aislamiento y cultivo de la bacteria a partir del pez afectado, tratamiento y control/ prevención; también se documentaron aspectos de salud pública dada la posible infección de seres humanos. Entre la documentación analizada se hallaron estudios donde se confirman aislamiento de MNT en pacientes humanos, pero no se

encontraron archivos donde se haya investigado la infección en personas por ejercer labores relacionadas con la piscicultura en Colombia, generando así cuestionamientos que incluyen realizar futuras investigaciones sobre la incidencia y prevalencia en peces y humanos así como determinar de forma cuantitativa el riesgo de adquirir la enfermedad en una población de personas que ejercen labores relacionadas con actividades acuícolas.

Abstract

There are different difficulties related to health in the aquaculture industry for ornamental fish, especially infectious diseases of bacterial origin, which cause a high mortality rate that could become an environmental emergency, in the worst case. One of the common bacterial diseases, reported in ornamental fish, is mycobacteriosis. Some factors associated with the above are the poor physical and chemical conditions of the water in which these animals are sustained, as well as the management of the production system in general, therefore some of these problems could have direct implications for public health. Thus, the objective of this work was to collect and document updated information on mycobacteriosis infection in ornamental fish and its possible implication in public health. In the present work, a total of 70 articles were reviewed, of which 47 were selected for the documentation of this research; from them, information was captured in this document on medical aspects related to mycobacteriosis reported in 150 species of fish, both wild and farmed, its impact on animal and human health was also identified. This is a chronic systemic disease caused by atypical, environmental, other than tuberculosis mycobacteria (NTM), these being facultative pathogens that can persist both in the host and in the environment. In the present work, the main pathological, microbiological and epidemiological characteristics of the disease in fish are described and was established its diagnosis is achieved

through the macroscopic and microscopic clinical signs, the isolation and culture of the bacteria from the affected fish, treatment and control / prevention; public health aspects were also documented given the possible infection of human beings. Among the documents analyzed, studies were found confirming the isolation of NTM in human patients, but no files were found where the infection in people has been investigated by carrying out work related to fish farming in Colombia, thus generating questions that include carrying out future research on the incidence and prevalence in fish, humans and quantitatively determine the risk of acquiring the disease in a population of people who carry out work related to aquaculture activities.

Introducción

Colombia es un país rico en biodiversidad acuática, tanto de organismos nativos como no nativos, gracias a esto la producción en cultivos de peces ornamentales y la extracción de peces para acuario de ríos tropicales, se han vuelto actividades comerciales de gran impacto económico, con gran potencial zootécnico y de interés para los apasionados por los peces como mascotas. Esta industria ha ido en aumento en los últimos años, debido a la demanda nacional e internacional, a tal nivel, que con el tiempo ha dejado algunas perspectivas de desarrollo con importancia social y económica a nivel mundial convirtiéndose en una actividad económica de importancia en Colombia (Valera, Jurado, Manchego & Sandoval, 2018).

La Micobacteriosis es una infección bacteriana ocasionada por micobacterias no tuberculosas (MNT), considerada una enfermedad zoonótica de clase emergente, en peces criados en cautiverio y/o salvajes. Especialmente las bacterias de las especies *Mycobacterium marinum*, *M. fortuitum* y *M. chelonae* son los microorganismos más comúnmente involucrados en los brotes de la enfermedad (Francis-Floyd, 2011). En Colombia se han realizado estudios de investigación buscando registros de los principales problemas sanitarios en los peces ornamentales, destacando la Micobacteriosis como enfermedad infecciosa, siendo el hacinamiento una causa predisponente para contraer la enfermedad; la Micobacteriosis puede llegar a causar enfermedad en humanos por manipulación de peces infectados o por consumo directo (Eslava, 2009).

Justificación

Teniendo en cuenta que la industrialización y la demanda comercial en este tipo de explotación es promisorio, es necesario realizar una revisión actualizada de los aspectos generales y relevantes de la enfermedad, donde se logre brindar un enfoque aplicado a la casuística de la enfermedad en Colombia y plantear aspectos relacionados con su abordaje y control de modo general, condiciones de producción, reproducción y almacenamiento en criaderos locales y centros de acopio, promoviendo así su futura comercialización y distribución confiable en el aspecto sanitario, además de ofrecer un pequeño aporte para la concientización en la repoblación de hábitats naturales, al igual que la tenencia responsable de los peces como mascotas, donde lo más resaltante sea la prevención ante posibles casos de contagio zoonótico de Micobacteriosis (Acha & Szyfre, 2001).

Con este estudio se busca compilar la información más relevante relacionada con las formas de presentación de la Micobacteriosis, los signos clínicos que caracterizan a la enfermedad, así como lesiones tanto macroscópicas como microscópicas compatibles con Micobacteriosis causada por Micobacterias No Tuberculosas en peces ornamentales, que se comercializan a nivel nacional; por medio de este trabajo se revisa la información actualizada y específica de esta enfermedad.

Antecedentes

En la industria acuícola de peces ornamentales se presentan retos y dificultades, algunos de los cuales están relacionados con la sanidad, especialmente las enfermedades infecciosas de origen bacteriano más frecuentes, que suelen presentarse por causa de malas condiciones físicas y químicas del agua en la que se sostienen estos animales. Los problemas sanitarios que se pueden presentar en las instalaciones para cultivos de las diferentes especies comerciales, se deben comúnmente a la falta de capacitación en bioseguridad en este tipo de explotaciones, incluyendo centros de acopio para peces ornamentales. Los problemas sanitarios han sido descritos como pequeñas epidemias o casos esporádicos que favorecen la aparición de otras enfermedades o que por sí mismos llevan a episodios de mortalidad de peces ornamentales de mayor demanda, estimándose una mortalidad y pérdidas económicas del 40% a lo largo de la cadena comercial antes de llegar al comprador final (Verjan, Iregui, Rey & Eslava, 2002).

Pregunta problema

¿Cuál es el estado actual del conocimiento sobre Micobacteriosis en peces ornamentales?

Objetivos

Objetivo general

Recopilar y adquirir conocimiento actualizado acerca de la Micobacteriosis causada por micobacterias no tuberculosas en peces ornamentales, basados en características relevantes de la enfermedad y su implicación en salud pública.

Objetivos específicos

- Compilar la información actualizada con respecto a la presencia de micobacterias en peces ornamentales en sus aspectos patológicos, microbiológicos y epidemiológicos.
- Documentar las posibles implicaciones de salud pública relacionadas con Micobacteriosis en peces ornamentales.
- Plantear cuestionamientos que den preámbulo a investigaciones futuras.

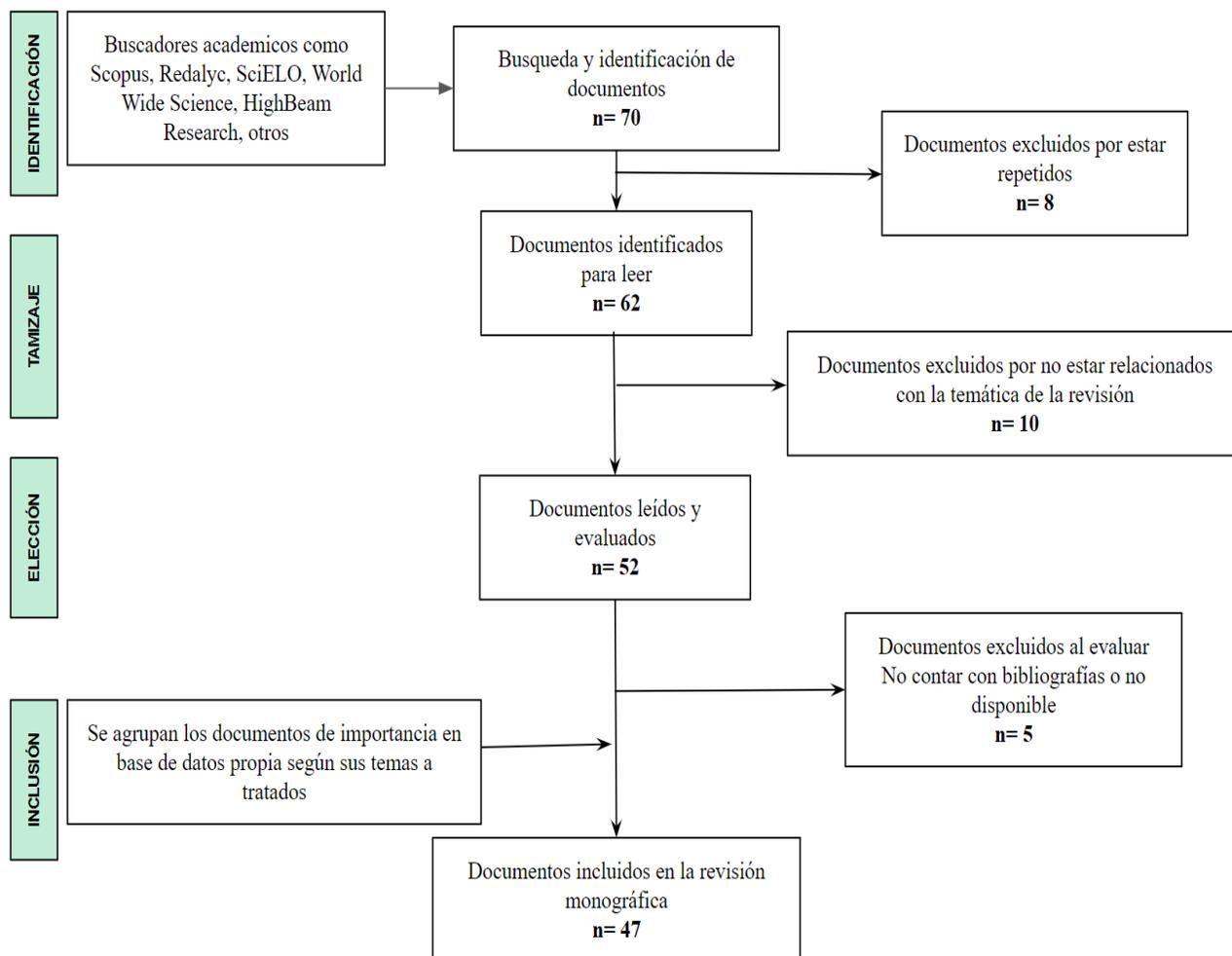
Metodología

Diseño y tipo de estudio

El presente trabajo es una investigación teórico descriptiva de carácter documental, ya que el procedimiento implicó una identificación, organización, sistematización y análisis de documentos electrónicos sobre la enfermedad causada por micobacterias no tuberculosas en peces y humanos, en un periodo comprendido entre los años 2000 y 2020.

Los documentos de análisis fueron todos aquellos reportes, libros y documentos de estudios sobre el tema encontrados en la base de datos de buscadores académicos como Scopus, Redalyc, SciELO, World Wide Science, HighBeam Research, otros y algunos artículos no indexados, teniendo como criterios de búsqueda palabras claves como: “Acuario”, “complejo atípico”, “cutáneo”, “epidemiología”, “Mycobacterium marinum”, “Mycobacterium chelonae”, “Mycobacterium fortuitum”, “micobacterias”, “MNT”, “granja piscícola”, “lesiones”, “micobacteriosis”, “microbiología”, “no tuberculosas”, “ornamentales”, “reportes en Colombia”, “salud pública” y “transmisión”. Estos descriptores de búsqueda fueron usados con diversos sinónimos y combinados de diversas formas al momento de obtener información y documentos con el objetivo de ampliar los criterios de búsqueda.

Para la organización de los documentos, se creó una base de datos propia en Excel, con campos o criterios de análisis: autor y año, título y núcleo temático. Una vez organizada la información de importancia, se agruparon los documentos en cuatro núcleos de aporte relacionados a nuestro trabajo como son: epidemiología, microbiología, lesiones en peces y lesiones en humanos, todo el proceso llevado a cabo se evidencia en el siguiente flujograma.



Micobacteriosis en peces

Etiología

La Micobacteriosis es una enfermedad sistémica de carácter crónico, común en peces de todo el mundo (Akbari, Mosavari, Tadayon y Rahmati, 2014), ha sido reportada en más de 150 especies, tanto silvestres, como de laboratorio y cultivo (Barato, Penagos, Tibatá, Iregui, Figueroa, Ribón y Soler, 2010; Pate, Jenčič, Žolnir y Ocepek, 2005). La enfermedad es causada por Micobacterias No Tuberculosas (MNT), un grupo que acoge a todas las bacterias del género *Mycobacterium* distintas a las del complejo *M. tuberculosis* y *M. leprae*, las cuales también son denominadas micobacterias atípicas, ambientales o distintas de la tuberculosis. Las MNT forman un grupo bastante amplio y heterogéneo de microorganismos, y su característica definitoria a diferencia de *M. tuberculosis* y *M. leprae*, es que no son patógenos obligados (Streit, 2015). Las MNT son patógenos facultativos que pueden persistir tanto en el hospedador como en el medio ambiente (suelo y agua) y en aerosoles, también están presentes en los sistemas de distribución de agua potable en todo el mundo y se aíslan fácilmente de biopelículas superficiales (Barato et al, 2010; Falkinham, 2009 como se citó en Chang, Colicino, DiPaola, Al-Hasnawi y Whipps, 2015; Falkinham, 1996 como se citó en Kušar, Zajc, Jenčič, Ocepek, Higgins, Žolnir y Pate, 2017).

Las MNT más comunes en peces de acuario y de ambientes naturales son *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, y *Mycobacterium chelonae* (Valera et al, 2018; Pate et al, 2005; Barato et al, 2010; Akbari et al, 2014; Zanoni, Florio, Fioravanti, Rossi y Prearo, 2008); estas bacterias tienen capacidad de infectar a mamíferos acuáticos, al humano (Reisfeld, Ikuta,

Ippolito, Silvatti, Ferreira, Catão, Rosas, Neto y da Silva, 2018) y animales poiquiloterms como por ejemplo reptiles y anfibios (Kaattari et al, 2006 como se citó en Kušar et al, 2017).

Las micobacterias pertenecen a la familia *Mycobacteriaceae*, de unico genero, *Mycobacterium*, orden *Actinomycetales* y suborden *Corynebacterineae*. Tienen pared celular tipo IV con arabinosa, galactosa y ácido micólico. Son bacilos pleomórficos, curvados o rectos, en ocasiones filamentosos, no esporoformadores, aeróbicos e inmóviles, ácido alcohol resistentes cuyo compuesto clave es el ácido micólico, una fracción lipídica exclusiva de las micobacterias (Eslava, Malagón, Figueroa y Lombo, 2004; Gauthier y Rhodes, 2009), son saprófitos y pueden sobrevivir durante años (Davidovich, Pretto, Sharon, Zilberg, Blum, Baider, Edery, Morick, Grossman, Kaidar, Dveyrin y Rorman, 2020; Antuofermo, Pais, Polinas, Cubeddu, Righetti, Sanna y Prearo, 2016) en condiciones favorable, permaneciendo al abrigo de la luz. Miden 0.2 - 0.6 μm de diámetro por 1.0 a 10 μm de largo (Gauthier y Rhodes, 2009; Eslava et al, 2004), son bacilos Gram (+) y su condición más importante es la ácido-alcohol resistencia gracias al ácido micólico, que forma un complejo con el peptidoglicano de la pared de las micobacterias e impide el contacto con el disolvente ácido-alcohol en la etapa de la decolorización (Madigan, Martinko y Parker, 1999, como se citó en Eslava et al, 2004).

Especies afectadas

Von Betegh (como se citó en Hashish, Merwad, Elgaml, Amer, Kamal, Elsadek, Marei y Sitohy, 2018) informó por primera vez sobre la Micobacteriosis en peces marinos en 1910, evidenciando lesiones similares a la tuberculosis en el hígado, bazo y riñón de peces coralinos

tropicales. Se pensó inicialmente que este organismo infectaba solo peces marinos, pero desde entonces se ha aislado también de especies de agua dulce y humanos (Hashish et al 2018).

Se ha establecido que prácticamente todas las especies de peces de agua dulce, agua salobre y agua salada son o pueden ser susceptibles a la Micobacteriosis, algunas especies de las cuales se reporta aislamiento de las bacterias causales se mencionan en la Tabla 1; a la fecha se han descrito en un amplio número de especies de peces de consumo y en una gran variedad de peces de acuario como *Anabantidae* (bettas y gouramis), *Characidae* (tetras y pirañas) y *Cyprinidae* (dанийos, carpas y barbus). En los últimos años se ha registrado un incremento en la incidencia de la infección por micobacterias en peces cultivados, tales como el *Oncorhynchus tshawytscha* (Salmón chinook), *Centropomus undecimalis* (róbalo común), *Acipenseridae* (esturión) y peces ornamentales de agua dulce; de igual manera, también en especies de peces de agua cálida sometidas a cultivos extensivos como *Oreochromis mossambicus* y *Oreochromis niloticus*. Igualmente existen reportes de casos de Micobacteriosis en peces silvestres como el *Gadus Morhua* (bacalao), el *Solea Solea* (lenguado), el *Centropomus Undecimalis* (róbalo rayado), *Scomber Scombrus* (caballa del noreste atlántico) y *Perca flavescens* (perca amarilla) lo cual lo hace un patógeno de importancia e interés en la acuicultura (Colín, 2018).

La presencia y distribución de esta enfermedad en peces de acuario clínicamente sanos y su entorno no ha sido adecuadamente explorado y la incidencia de otras especies de micobacterias condicionalmente patógenas pueden ser parte constituyente de futuras investigaciones entorno a los acuarios comunitarios, incluyendo los caracoles y crustáceos utilizados para la alimentación de los peces (Beran, Matlova, Dvorska, Svastova y Pavlik, 2006).

Tabla 1

Algunas especies de peces ornamentales con reporte de aislamiento de MNT. (Tomado de Zaroni, Florio, Fioravanti, Rossi y Prearo, 2008).

Especie	MF	MC	MM	MP	MA	MG	MN
<i>Ancistrus lineolatus</i>			x				
<i>Amphiprion allardi</i>	x		x	x			
<i>Barbus tetrazona</i>	x	x		x	x		
<i>Betta splendens</i>	x	x		x	x	x	x
<i>Carissius auratus</i>	x	x	x	x	x	x	x
<i>Colisa fasciata</i>	x	x					
<i>Colisa lalia</i>	x			x			
<i>Corydoras aeneus</i>	x			x			
<i>Cyprichromis leptosoma</i>		x					
<i>Dascyllus trimaculatus</i>		x					
<i>Hypostomus plecostomus</i>					x		
<i>Lo vulpinus</i>	x						
<i>Microgeophagus ramirezi</i>	x	x			x	x	
<i>Notobranchius patrizii</i>	x	x					
<i>Ostracon cubicus</i>		x					
<i>Paracheiroidon axelrodi</i>	x						
<i>Paracheiroidon innesi</i>	x	x		x	x		
<i>Poecilia latipinna</i>	x			x	x	x	
<i>Poecilia reticulata</i>	x	x		x			x
<i>Poecilia velifera</i>	x	x					
<i>Pterophyllum scalare</i>	x	x				x	x
<i>Symphysodon discus</i>	x						
<i>Trichogaster trichopterus</i>	x	x		x			
<i>Xiphophorus helleri</i>	x						
<i>Xiphophorus maculatus</i>	x			x			
<i>Zebrasoma flavescens</i>	x	x	x				
<i>Zebrasoma veliferum</i>		x					

Nota. MF, *Mycobacterium fortuitum*; MC, *M. chelonae*; MM, *M. marinum*; MP, *M. peregrinum*; MA, *M. abscessum*; MG, *M. gordonae*; MN, *M. nonchromogenicum*.

Distribución geográfica

Las micobacterias atípicas son un grupo de patógenos de vida libre, oportunistas, ambientales y de distribución geográfica ubicua a nivel mundial; se reportan aislamientos en

redes de abastecimiento de aguas domésticas y hospitalarias al igual que en piscinas, estanques y lagos a causa de la resistencia de las micobacterias al cloro y otros agentes desinfectantes (Camarena y González, 2011). Spickler (2007) en una investigación reportó que más del 67% de los especímenes acuáticos recogidos de fuentes naturales, tratadas y de contacto animal, contenían micobacterias, incluida *M. marinum*.

Mycobacterium es omnipresente en el agua y sedimentos a nivel mundial, por lo tanto la Micobacteriosis en las poblaciones de peces siguen estando documentadas en todo el mundo y ningún país puede afirmar que esta enfermedad bacteriana tan reconocida ha sido erradicada (Woo y Bruno, 2006).

Transmisión

Las MNT son transmitidas por vía horizontal donde la fuente de infección más común son fuentes de agua contaminada ya que es un medio viable en donde se pueden mover las bacterias, no existe evidencia de transmisión de pez a pez, además de esto, en peces vivíparos se ha demostrado una transmisión vertical porque se ha llegado a aislar a la bacteria de fluidos ováricos. Sin embargo esto puede ser debido al estrés de la manipulación, confinamiento y transporte que se consideran como factores predisponentes de la enfermedad (Colín, 2018; Decostere, Hermans y Haesebrouck, 2004).

Los reservorios incluyen el agua, peces muertos, peces patógeno-portadores, peces infectados, fómites, alimento contaminado, canibalismo de peces o detritus acuático infectados

que puede ingresar a través de heridas, excoriaciones cutáneas o parásitos externos. En los peces vivíparos por vía vertical (de la madre al embrión), también se ha registrado y documentado transmisión por medio de reproductores ya que se puede encontrar la bacteria en el tejido gonadal, en especies ovíparas se desconoce alguna transmisión aparente por el momento (Francis-Floyd, 2011). Los caracoles y otros invertebrados han demostrado desempeñar un rol importante en la transmisión de la Micobacteria (Spickler, 2007), al igual que en algunos vertebrados acuáticos como ranas, tortugas y serpientes pueden llegar a ser diseminadores permanentes para los peces (Decostere et al, 2004).

La infección más natural es por medio de alimento contaminado proveniente de animales muertos o moribundos, ya que en algunos estudios reportan y demuestran que las micobacterias que se ubican al interior de las lesiones granulomatosas, presentan una virulencia mayor y un número mayor de bacterias que otros tejidos que presenten otra lesión cualquiera (Volkman, Clay, Beery, Chang, Sherman y Ramakrishnan, 2004); también se reporta la infección en peces ornamentales por medio de caracoles (*Planorbarius corneus*) y artemias (Beran et al, 2006); Motoji (2011) (como se cita en Peterson, Ferguson, Watral, Mutoji, Ennis y Kent, 2013), demostró que en el pez arroz japonés o medaka común (*Oryzias latipes*), alimentados con larvas de mosquito presentaban una rápida infección, atribuida a las larvas que estaban contaminadas con *M. marinum* a nivel gastrointestinal donde la bacteria era significativamente más infecciosa entre bacterias cultivadas. Otras investigaciones realizadas por Grange (1985) y Sodit y col. (1993), (como se cita en Decostere et al. en 2004), hacen referencia a casos de infección en peces de acuario por medio de pulga de agua (*Daphnia*) como alimento vivo para el pez luchador (*Betta splendens*), las pulgas eran recolectadas en fuentes hídricas, donde estas albergaban

micobacterias, dando lugar a lesiones granulomatosas características de la Micobacteriosis en solo 4 meses aproximadamente. Así mismo, se ha determinado que las amebas ambientales (*Acanthamoeba castellani*, *Acanthamoeba polyphaga* y *Dictyostelium discoideum*), actúan como macrofagos sustitutos en el medio ambiente donde están asociadas a la infección de Micobacteriosis en peces; se observó que la bacteria fagocitada aumenta su patogenicidad y se favorece su replicación y su sobrevivencia, con una regulación positiva de los genes virulentos al estar en el entorno celular, en comparación con la infección causada por bacterias que no llegan a pasar a través de las amebas; estos estudios hacen sospechar que para la transmisión eficaz con *Mycobacterium* en algunas especies como el pez cebra (*Danio rerio*) se requiere de la infección por medio de las amebas (Harriff, Bermudez & Kent, 2007; Peterson et al, 2013). Peterson et al. (2013) demostraron por primera vez que un protozoo ciliado (*Paramecium caudatum*) podía ser un vector importante de transmisión natural de micobacterias en los peces, ya que este ciliado es un primer alimento común de algunas larvas de peces, probablemente igual sucede con el aumento de infectividad y patogenicidad como sucede con las amebas.

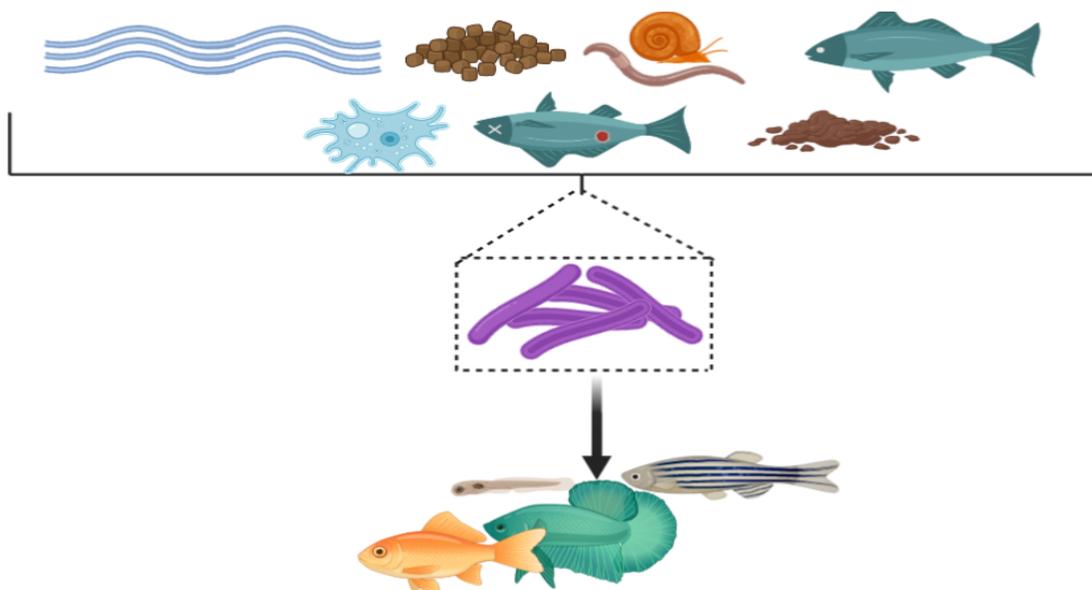


Ilustración 1. Posibles vías de transmisión de micobacterias en el medio acuático. La infección por MNT generada en los peces se lleva a cabo principalmente por la presencia de agua o alimentos contaminados, así como excretas, mortandad, peces infectados y algunos protozoos. En este punto las bacterias se encuentran latentes, adicionalmente en los diferentes organismos que son portadores en donde se diseminan en el medio acuático pueden llevar a infectar peces a cualquier edad.

Morbilidad y Mortalidad

La incidencia de *Mycobacterium* es baja, pero las infecciones de *M. marinum* pueden producir una morbilidad significativa. En poblaciones de peces naturales, se puede encontrar que hasta un 10% de los peces pueden estar infectados. Los brotes de la enfermedad en peces de cultivo parecen estar relacionados con los factores de manejo, como la calidad y cantidad de los nutrientes y agua suministrados (Spickler, 2007).

Los problemas de enfermedad-mortalidad presentados no se consideran de alto riesgo para la actividad, sin embargo, las pérdidas presentadas a nivel de producción y comercialización

empiezan a llamar la atención frente a la industrialización, exigencias sanitarias y de calidad, (Eslava 2009).

La mortalidad de los peces ornamentales a lo largo de la cadena comercial antes de llegar al consumidor final supera el 40% en el país (Eslava, 2004).

En un estudio de laboratorio realizado por Francis-Floyd (2011) se demostró una mortalidad del 90 y 100% en el pez cebra (*Danio Rerio*), donde se aislaron de ellos, dos cepas de *M. marinum* y *M. fortuitum* extraídos de brotes activos de Micobacteriosis, las primeras muertes se observaron alrededor del día 7. La capacidad de causar la enfermedad entre diferentes cepas de estos organismos determinó algunas diferencias y pueden ser lo suficientemente importantes como para justificar la identificación de aislamientos a nivel de especie (Francis, Floyd, 2011).

Signos clínicos

La Micobacteriosis de los peces es una enfermedad, en la cual los animales infectados presentan una sintomatología de tipo crónico, exhibe tanto lesiones externas como internas (Eslava et al, 2004; Pate et al, 2005). Estas lesiones desencadenan en la aparición de signos clínicos de tipo inespecífico con un patrón de presentación variable, en cuanto a la gravedad y localización del daño.

La diversidad de signos clínicos son alteraciones a nivel cutáneo caracterizado por lesiones erosivas, úlceras hemorrágicas, inflamación de la piel, focos de descamación y emaciación progresiva (Decostere et al, 2004 ;Pate et al, 2005; Francis-Floyd, 2011), así como

un deterioro de las aletas, depresión, anorexia, letargo, distensión abdominal (Verjan et al., 2002; Gauthier y Rhodes, 2009), nado errático y permanencia en el fondo, arqueamiento del dorso, incremento de movimientos operculares, decoloración de la piel, nado anormal y disminuido (Eslava et al., 2004; Barato et al., 2010).



Ilustración 2. Nado errático y transitorio del pez *Pterophyllum scalare* con enfermedad granulomatosa ,perduración en el fondo de la pecera relacionado a hipoxia, alteraciones músculo esqueléticas o neuromusculares. Tomado de: (Eslava et al, 2004).



Ilustración 3. Pez *Micropterus salmoides* con baja condición corporal, áreas con pérdida de escamas y úlceras superficiales, signos clínicos relacionados a Micobacteriosis. Tomado de: (Francis-Floyd, 2011).

Generalmente estos signos clínicos son atribuibles a factores que generan estrés en los peces por diferentes causas, como el hacinamiento, mala nutrición, variación de la temperatura y

mala calidad de agua, de igual manera por una manipulación inadecuada (Eslava et al ,2004; Zaroni et al, 2008) y un mal manejo sanitario (Valera et al, 2018).

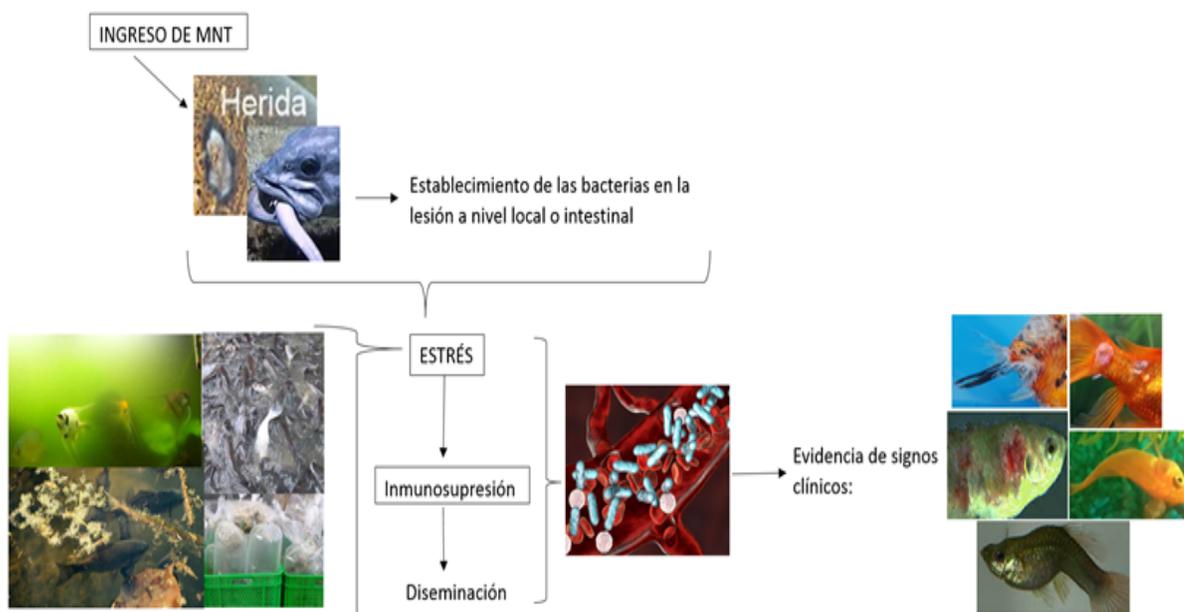


Ilustración 4. Fisiopatología de *Mycobacterium*: inicia con el ingreso al animal por medio de lesiones en piel o por medio de alimento contaminado, donde las bacterias se establecerán en la lesión a nivel local o en intenso, el animal al presentar condiciones que favorecen al estrés como lo es agua de mala calidad, hacinamiento, mala nutrición, variación de temperatura, manipulación inadecuada y transporte generan una inmunosupresión favoreciendo a la diseminación que llevará a una sepsis en el animal donde posteriormente evidenciamos signos clínicos tales como úlcera, granulomas y pérdida de escamas hasta inflamación en la piel, emaciación, deterioro de aletas anorexia, distensión abdominal, nado anormal, arqueamiento del dorso, etc.

Lesiones macroscópicas.

La presencia de alteraciones en la mayoría de peces afectados por micobacterias es reportada con lesiones granulomatosas, comúnmente identificadas en piel y órganos parenquimatosos, áreas hemorrágicas, ulceradas, con pérdida de escamas, necrosis en la

epidermis y/o dermis (Eslava et al, 2004; Francis-Floyd, 2011; Pate et al, 2005; Mangiavacchi, Pimenta & Luciane, 2019; Verjan et al, 2002).



Ilustración 5. Evidencia de úlcera hemorrágica en pez *Morone saxatilis*, signo clínico compatible con Micobacteriosis. Tomado de: (Gauthier & Rhodes, 2009).



Ilustración 6. Presencia de úlcera cutánea en pez *Pterophyllum scalare*. Tomado de: (Eslava et al, 2004).

En 2008, Zanonni y colaboradores, así como Valera y sus colegas en 2018 describieron lesiones en bazo, riñón, hígado, estómago, intestino delgado, peritoneo, piel, músculo esquelético y branquias, donde presentaron lesiones degenerativas en

células epiteliales y necrosis en el epitelio estomacal; de igual manera revelaron lesiones en la submucosa gástrica. Adicionalmente, a nivel del tejido conectivo (cápsulas del hígado, ganglios linfáticos, riñón, intestino delgado y dermis) se generan sitios que son afectados con frecuencia por micobacterias, siendo esta una posible entrada de la misma (Eslava et al, 2004; Verjan et al, 2002) y con una alta frecuencia de granulomas en diferentes ubicaciones de los órganos donde pueden ocasionar perjuicios en la funcionalidad de estos y degeneración de su estructura.

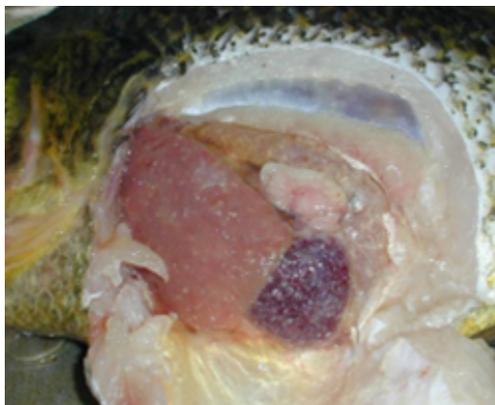


Ilustración 7. *Pomoxis nigromaculatus* con presencia de granulomas a nivel del bazo compatible con Micobacteriosis. Tomado de: (Francis-Floyd,2011).

A la exploración de las lesiones granulomatosas macroscópicamente de tipo crónico, presentan una particularidad y característica por su conformación, presentando similitudes sin importar su origen, siendo singular un centro necrótico y una cubierta que puede ser gruesa por lo general (Eslava et al, 2004; Francis-Floyd, 2011).

Lesiones microscópicas.

Valera y colaboradores en 2018 reportaron daños microscópicos en diferentes órganos de tetra ‘bleeding heart’ (*Hyphessobrycon erythrostigma*) donde se evidenciaron algunos animales con lesiones granulares a nivel del bazo, similar a lo reportado por Verjan y cols. en 2002, donde reportan una esplenomegalia con presencia de quistes edematosos con tejido fibroso alrededor del tejido esplénico en pez betta, a nivel tegumentario observaron una evidente necrosis con infiltración de células inflamatorias; en los peces del estudio se identificó a nivel muscular una mayor frecuencia en la presencia de granulomas bacterianos e infiltrado de células inflamatorias y necrosis de fibras musculares (Verjan et al, 2002; Eslava et al, 2004).

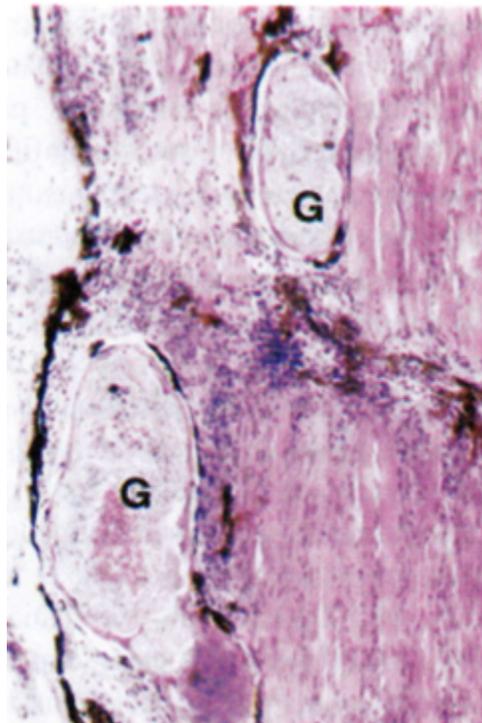


Ilustración 8. Granulomas en músculo dorsal, con presencia de células inflamatorias y abundancia de bacterias. Tomado de: (Verjan et al, 2002).

En el estómago se observó con mayor frecuencia la hiperplasia de células epiteliales y una baja de atrofia de estas, pero ambos casos en un grado leve con escasa necrosis del epitelio estomacal; el intestino presentó una alta hiperplasia y/o necrosis de los enterocitos; en el peritoneo solo se observaron granulomas bacterianos e infiltración de células inflamatorias (Valera et al, 2018).

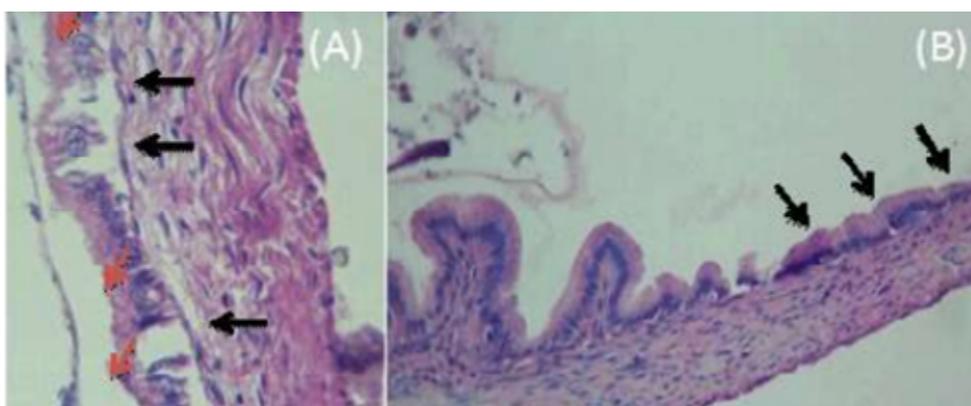


Ilustración 9. Muestra histopatológica del estómago de *Hyphessobrycon erythrostigma*. **A.** (flechas negras) necrosis del epitelio estomacal y desprendimiento de las mismas (flechas rojas). **B.** (flechas negras) atrofia de mucosa gástrica. Tomado de: (Valera et al, 2018).

En el hígado es más frecuente las lesiones de degeneración grasa y degeneración hidrópica, las lesiones en branquias son presentes con hiperplasia del epitelio y una fusión de las lamelas secundarias donde pueden presentar granulomas; en el riñón se presentó una alta degeneración hidrópica de túbulos renales con edema peritubular y gránulos bacterianos (Valera et al, 2018; Verjan et al, 2002).

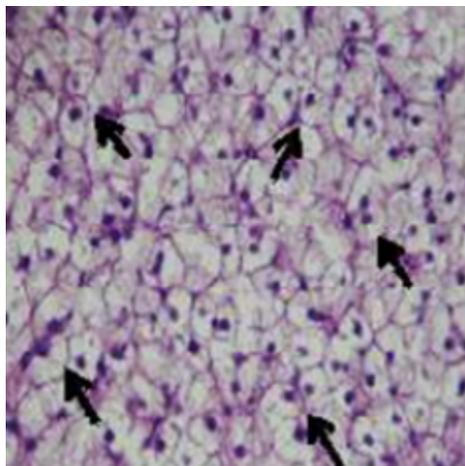


Ilustración 10. Corte histopatológico del hígado de *Hyphessobrycon Erythrostigma* donde se evidencia degeneración de grasa y hepatocitos redondos con núcleo excéntrico. Tomado de: (Valera et al, 2018).

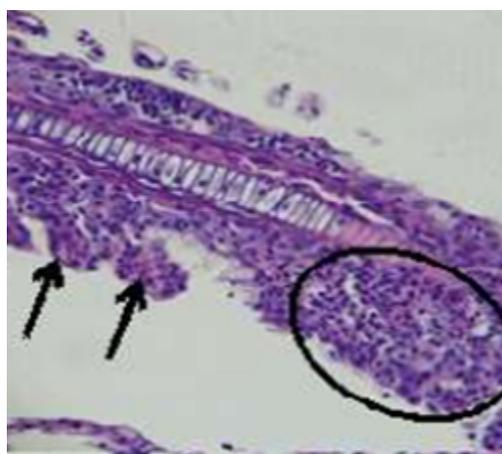


Ilustración 11. Imagen histopatológica de branquias donde se observa una fusión lamelar (círculo) e hiperplasia de estas (flechas). Tomado de: (Valera et al, 2018).

Los avances de estudios hasta la actualidad reportan en común las lesiones nodulares de tipo granulomatoso con alta frecuencia en bazo, riñón, hígado, peritoneo, arcos branquiales y músculo. Así mismo, en algunos casos se reportan alteraciones no

granulomasas en distintos órganos como cerebro, presentando congestión y degeneración de la estructura del órgano con presencia de células infiltrantes como mononucleares a nivel de meninges, bulbo arterioso, músculo cardíaco y branquias (Eslava et al, 2004).

La característica común a nivel microscópico de los granulomas es la presencia de diferentes capas de células epiteliales, así como una cápsula de tejido fibroso, la presencia de melanomacrófagos, centro necrótico rodeado de macrófagos y presencia de bacterias ácido alcoholeresistentes, positivas al Ziehl-Neelsen (Eslava et al, 2004; Francis-Floyd, 2011; Verjan et al, 2002; Zanoni et al, 2008; Gauthier y Rhodes, 2009).

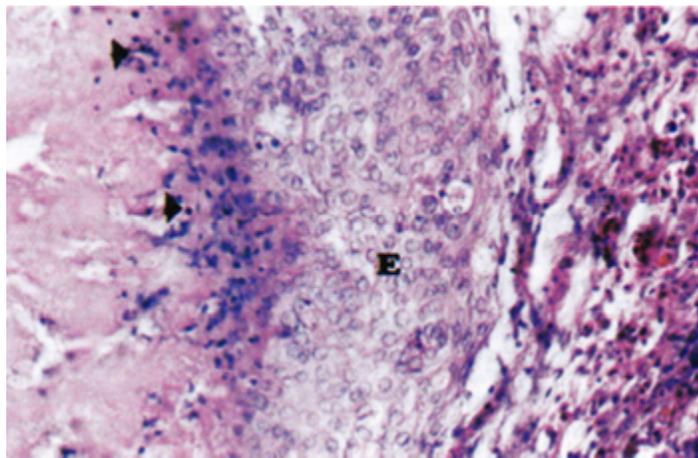


Ilustración 12. Pared de granuloma esplénico donde se observa materia eosinofílica, leucocitos mononucleares (cabeza de flecha), células epiteliales (E) y células fusiformes en la periferia compatible con fibroblastos. Tomado de: (Vejan et al, 2002)

Diagnóstico

Spickler (2007) del CFSPH (Center for Food Security and Public Health de la Universidad del Estado de Iowa USA) refiere que el diagnóstico de la Micobacteriosis depende de los signos clínicos, histológicos y la identificación del patógeno. Se debe sospechar de Micobacteriosis cuando hay pérdida de peso o condición, especialmente cuando se acompaña de pérdida de escamas, lesiones hemorrágicas inespecíficas o úlceras (Francis-Floyd, 2011).

Para la identificación del patógeno se hace un frotis de la superficie de corte de bazo, riñón o lesiones cutáneas (Spickler, 2007) y debe hacerse y teñirse con la tinción de Ziehl-Neelsen, ya que las micobacterias se visualizan mejor en secciones de tejido con esta tinción después de aplicar la tinción de carbolfucsina (Gauthier y Rhodes, 2009; Hashish et al, 2018; Pumarola, Rodriguez, García y Piedrola, 1992; Spickler, 2007). La tinción de Ziehl-Neelsen es la técnica más usada en el diagnóstico rutinario de tuberculosis. Es una técnica rápida, sencilla y económica permitiendo que se pueda realizar en casi cualquier laboratorio clínico. La sensibilidad para identificar bacilos ácido-alcohol resistentes es del 74% y una especificidad del 98% teniendo un límite de detección de 5.000-10.000 bacilos/ml de muestra. Una tinción positiva es aquella en la que se observan bacilos ácido-alcohol resistentes, que presentan una coloración roja fucsia (Ilustración 12) (Lopez, Hernandez, Colin, Ortega, Cerón y Franco, 2014).

Para el diagnóstico de Micobacteriosis en peces, la histopatología sigue siendo el método más común y la herramienta más confiable para la identificación de peces enfermos (Antuofermo et al, 2016).

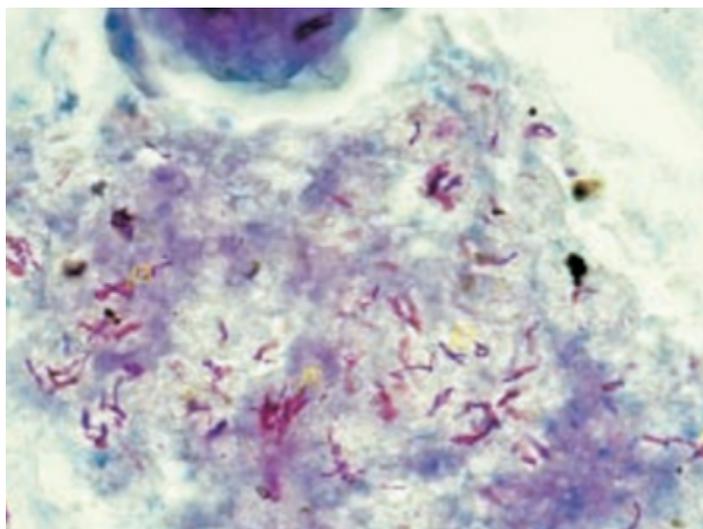


Ilustración 13. Tejido esplénico granulomatoso con bacilos ácido- alcohol resistentes positivos a Ziehl Neelsen. Tomado de:
(Eslava et al, 2004).

Aislamiento y cultivo.

El 10-30% de las micobacterias aisladas en laboratorios clínicos corresponden al grupo de micobacterias no pertenecientes al complejo *M. tuberculosis* (Dorronsoro y Torroba, 2007). Pumarola et al (1992) afirma que la morfología, pigmentación, temperatura óptima de desarrollo y velocidad de crecimiento, son aspectos a considerar para la caracterización de las cepas micobacterianas. *Mycobacterium* puede cultivarse eficazmente en una variedad de medios de agar y líquidos selectivos (Rhodes, Kator, Kaattari, Gauthier, Vogelbein y Ottinger, 2004 como se citó en Hashish et al, 2018 y Gauthier y Rhodes, 2009). Un ejemplo es la micobactina, que mejora el crecimiento de micobacterias de crecimiento lento en medio estándar. Los medios no selectivos son

ineficaces para micobacterias de crecimiento lento, pero ideales para los de crecimiento rápido (Hashish et al, 2018; Gauthier y Rhodes, 2009).

El diagnóstico definitivo requiere cultivos con medios especiales para poder aislar las micobacterias. Los medios utilizados incluyen medios de huevo Petragani, Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H10 y Dorset. Es recomendable incubar los cultivos de 2 a 30 días y a una temperatura de 20 a 30 °C para que el crecimiento preliminar sea visible. El cultivo puede ser complejo, debido a la rigurosidad del patógeno, ya que se pueden desbordar fácilmente si hay contaminantes presentes. *M. fortuitum* y *M. chelonae* son catalogados de crecimiento rápido, observándose un crecimiento en aproximadamente 7 días, a diferencia de *M. marinum* que puede no ser visible hasta por 30 días (Francis-Floyd, 2011).

Como estos organismos son difíciles de aislar, Francis-Floyd (2011) describe una técnica de cultivo que ha dado buen funcionamiento: sacrificar los peces que se van a cultivar (usando MS-222, metanosulfonato de triclaína). Después de que hayan cesado los movimientos operculares (5 minutos después) la superficie externa del pescado se desinfecta con alcohol etílico al 70%, se extraen las vísceras mediante una técnica aséptica y el hígado, el bazo y el riñón se colocan en 5 ml de solución salina tamponada con fosfato. Estos tejidos se envían a un laboratorio de diagnóstico para cultivo e identificación donde deben manipularse en instalaciones de nivel de bioseguridad tipo 2.

En pruebas moleculares para un rápido diagnóstico Spickler (2007) y Francis-Floyd (2011) afirman que se pueden realizar métodos de PCR, que toman un

tiempo de 1 a 2 días e identifican organismos a nivel de especie. Este método se ha utilizado en tejidos y sangre, donde, la detección del organismo en sangre es prometedora para el desarrollo de técnicas de detección no letales que identifican peces infectados (Francis-Floyd, 2011). Antuofermo et al (2016) afirma que el cultivo, los métodos basados en PCR y la secuenciación del ADN son esenciales para la identificación de especies, como también el análisis de restricción enzimática, el análisis de secuencia son fiables y rápidos para la detección de MNT (Emmerich y Fabri, 2017 como se citó en Shukla, Shukla y Sharma, 2018). Shukla et al (2018) afirma que la amplificación por PCR se puede utilizar para diferenciar micobacterias de crecimiento rápido y lento, y que los métodos genotípicos y en especial, los métodos basados en PCR proporcionan una detección como una identificación confiable, rápida y conveniente a nivel de especies alternativas.

Tratamiento

Eslava et al (2004) reportan que en las explotaciones piscícolas que fueron muestreadas en su trabajo aplicaban tratamientos con vitaminas de manera preventiva y como tratamiento a animales enfermos el uso indiscriminado de agentes bactericidas y bacteriostáticos sin dosis indicadas al uso de estos fármacos sin control alguno, lo cual favorece la presentación de resistencia microbiana y generando graves problemas para la salud pública.

Roberts (Roberts, 2001 como se cita en Eslava et al, 2004) afirma que no hay tratamiento eficaz para la Micobacteriosis ni vacunas disponibles para los peces infectados como lo

reafirman Francis (2011) y Gauthier y Rhodes (2009) donde manifiestan que la resistencia de las micobacterias parece depender de gran parte de las especies y cepas infectantes (Whipps, Lieggi & Wagner, 2012).

El tratamiento con antibióticos puede tratar los signos clínicos que presenta el animal temporalmente (Astrofsky, Schrenzel, Bullis, Smolowitz & Fox, 2000), pero no curarlo totalmente; en lo posible debe considerarse esta enfermedad como no tratable (Francis-Floyd, 2011). La erradicación es el único tratamiento para la Micobacteriosis en los peces empleando posteriormente rigurosos métodos de lavado y desinfección constante de acuarios, pocetas, todo aquello que llegó a tener contacto con peces infectados o aguas contaminadas; es viable el descarte de animales enfermos con el fin de prevenir la diseminación de las bacterias (Astrofsky et al, 2000; Verjan et al, 2002; Gauthier y Rhodes, 2009; Francis-Floyd, 2011) y mejorar las técnicas de acopio, manejo, almacenamiento y transporte de los animales (Verjan et al, 2002).

Control/Prevención

El control de micobacterias en acuarios requiere de la destrucción de existencias afectadas y la desinfección de tanques de retención y tuberías (Noga, 2000; Roberts, 2001 como se citó en Gauthier y Rhodes, 2009 y Hashish et al, 2018).

Las medidas de prevención incluyen condiciones de higiene, desinfección y eliminación de los peces portadores (Spickler, 2007). Como principio básico de bioseguridad es fundamental evitar la introducción de animales enfermos, comprarlos en fuentes confiables y mantenerlos en

cuarentena durante al menos 30 días. Si se sospecha la presencia de micobacterias, se sacrifican varios animales representativos del grupo para su diagnóstico. Los cultivadores deben manejar el medio, es decir, evitar que se acumule material orgánico, limpiar el sustrato y los medios filtrantes con regularidad, también, para ayudar a mantener bajos los números de micobacterias usar ozono y/o esterilización UV (Francis-Floyd, 2011). Se debe evitar la alimentación con productos pesqueros contaminados y en caso de que se haga, los alimentos deben pasteurizarse antes de su uso (Frerichs, 1993 como se citó en Decostere et al, 2004).

Spickler (2007) sugiere que los peces muertos deben quemarse o enterrarse en cal viva y Francis-Floyd (2011) afirma que los agentes micobactericidas eficaces incluyen Lysol® (bencil-4-clorofenol-2-fenilfenol al 1%), clorito de sodio y alcohol etílico en concentraciones de 50 o 70 por ciento, además el hipoclorito de sodio es un muy buen agente esterilizante si su tiempo de contacto es superior a los 10 minutos (Mainous y Smith, 2005). Decostere et al (2004) recomienda que dentro de un ambiente cerrado se puede controlar la propagación natural de la infección agregando cloramina B o T al tanque y Chang et al (2015) realizaron la desinfección con yodóforos mediante PVPI (povidona yodada) en *M. chelonae* utilizando concentraciones de 12,5 ppm, 25 ppm, 50 ppm y 100 ppm durante 5 minutos, en donde los tratamientos de 25-100 ppm dieron como resultado una disminución significativa de la supervivencia de *M. chelonae*. Posterior a eso eligieron 25 ppm como la concentración para probar en *Mycobacterium spp.*. Los resultados de los experimentos de desinfección con PVPI identifican la desinfección con yodóforo a 25 ppm durante 5 minutos como una alternativa eficaz al blanqueador con cloro para matar las micobacterias.

La vacunación para este tipo de enfermedad es un reto y varios autores han realizado estudios experimentales con el pez cebra (*Danio rerio*): Pacheco et al (2020) realizaron un estudio para abordar la posibilidad de utilizar la vacunación con α -Gal para el control de la tuberculosis y en los resultados de su estudio mostraron que la vacunación con α -Gal protege contra la infección por micobacterias, dando como resultado la disminución de los niveles de micobacterias a través de la activación de las respuestas humoral y celular. Niskanen, Myllymäki y Rämetsä (2020) recapitulan las características de la infección humana por *Mycobacterium tuberculosis*, proporcionando un modelo animal preclínico conveniente para estudiar la tuberculosis. Los genes de micobacterias se estudiaron como antígenos de vacunas basados en ADN por su capacidad para inhibir la reactivación de una infección por *M. marinum*. El antígeno MMAR_4110 de *M. marinum* proporcionó protección contra la reactivación de la infección latente. Risalde et al (2018) evaluaron el efecto de la vacuna de *M. bovis* inactivada por calor (*M. bovis* IV) en el control de la Micobacteriosis en el pez cebra inmunizados por inmersión y expuestos a *M. marinum*. Los resultados mostraron la eficacia de *M. bovis* IV administrado por vía mucosa para el control de la Micobacteriosis de los peces. La vacunación por inmersión dio como resultado la protección contra la Micobacteriosis en el pez mediante la reducción de la infección por micobacterias. Ziklo et al (2018) realizaron un estudio donde vacunan con dosis de una cepa mutante atenuada de *M. marinum* iipA :: kan destruida por calor a la lubina europea (*Dicentrarchus labrax*) en donde el gen mutante iipA :: kan indujo una fuerte respuesta inmune acompañada de una modesta alteración del tejido.

Salud pública

La implicación de las MNT en la salud humana es de carácter zoonótico y en campo está directamente relacionada con las infecciones causadas por peces enfermos de Micobacteriosis o reservorios acuáticos infectados, estas infecciones son relativamente raras (Francis-Floyd, 2011).

En los últimos años se ha observado un aumento en la prevalencia de Micobacteriosis ocasionadas por MNT, estas se consideran agentes patógenos emergentes. El establecimiento de su presencia depende de los antecedentes clínicos y el estado de salud de la persona afectada (Llerena et al, 2018). En los últimos 20 años han pasado a ser una afección relativamente frecuente, concomitante o no con el VIH (Altet Gómez, 2009), provocando alteraciones estructurales del pulmón, como las bronquiectasias, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), estas enfermedades favorecen la colonización de las vías respiratorias con estos gérmenes. A estos se suman, otros factores, como la gran variedad de entornos geográficos en los que se encuentran estos agentes patógenos y su relación con el medio ambiente, ya que tienen una amplia distribución en el agua, el aire, los suelos y los animales. En muchas ocasiones, los cuadros clínicos que producen se confunden con la tuberculosis, lo que favorece el avance de la enfermedad y el deterioro clínico, el cual puede llevar a la muerte cuando el tratamiento no es el adecuado (Llerena et al, 2018).

Se ha observado un aumento en el número de aislamientos de especies de MNT en humanos, causando infecciones cutáneas de tejidos blandos, siendo más frecuentes aquellas de crecimiento rápido, tales como *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium marinum* y *Mycobacterium ulcerans*. Anteriormente

los brotes de *M. marinum* en humanos se presentaban en muy raras ocasiones y eran asociados a contacto con el agua de piscinas contaminadas; sin embargo, en los últimos años, se ha observado un ligero pero constante incremento en la frecuencia de infecciones entre peces cultivados y personas, asociados a peces de acuario (Colín, 2018). Las lesiones e infecciones causada por *Mycobacterium* deben considerarse un riesgo ocupacional para los trabajadores de la industria acuícola y personal relacionadas con acuarios (Francis-Floyd, 2011); las personas que presentan lesiones en la piel pueden tener mayor riesgo cuando entran en contacto con el agua de acuario o peces contaminados, en la manipulación, limpieza o procesando pescado, incluso cuando nadan o trabaja en cuerpos de agua dulce, salobre o salada (Passantino, Macri, Coluccio, Foti y Marino, 2008).

En los humanos, el patógeno penetra en la piel a través de lesiones menores. La infección suele coincidir con la manipulación de animales enfermos y cuyos signos clínicos coinciden con la enfermedad y/o por contacto con medios acuáticos infectados como estanques, piscinas, incluso acuarios, además por el procesamiento o la preparación de mariscos. La infección cutánea es crónica con un período de incubación de 2 a 8 semanas, donde suelen observarse lesiones únicas de tipo granular y en ocasiones se propagan de forma ascendente como una erupción de patrón esporotricoides. En un tercio de los casos pueden invadir los tejidos profundos llegando a los tendones y los huesos (Colín, 2018). Sin embargo, la enfermedad no es transmisible de persona a persona. Las prácticas actuales de cloración sanitaria restringen en gran medida los brotes de infecciones por micobacterias. Los términos "granuloma de pecera" y "enfermedad del manipulador de peces" se utilizan a menudo en relación a las actividades asociadas al agua, incluyendo nadar, pescar y navegar, además existe la posibilidad de infección

en personas que tienen criaderos a menor escala de peces en acuarios caseros, produciendo lo que se llama "síndrome del dedo" en los aficionados a los peces (Hashish et al 2018).



Ilustración 14. Miembro superior izquierdo de paciente. Papulonódulos eritematosos y ulcerativos se extienden sobre el brazo izquierdo en el patrón de esporotrichoides. Tomado de (Colín, 2018).



Ilustración 15. Miembro inferior izquierdo de paciente. Lesiones púrpuras-pustulosas, con confluencia en la parte posterior del pie, y nódulos ulcerados con márgenes violáceos. Tomado de (Colín, 2018).

En humanos las infecciones pueden producir una morbilidad significativa, donde las lesiones cutáneas se presentan de forma crónica dejando cicatrices permanentes y la invasión de estructuras más profundas como la bolsa sinovial, tendones y huesos, esto ocurre en aproximadamente un tercio de los casos registrados. Las infecciones profundas pueden dejar secuelas como la pérdida de movilidad articular causada por la osteomielitis, un tercio de los

casos pueden invadir los tejidos profundos llegando a los tendones y los huesos, los granulomas se caracterizan por tener una pared de tejido granular-fibroso alrededor del área donde las bacterias aún están activas. (Spickler, 2007).

El diagnóstico de la Micobacteriosis atípica se fundamenta en la sospecha clínica, ante un historial clínico que sugiere exposición a fuentes de contagio, en donde pudieran estar presente los agentes patógenos causales de la Micobacteriosis (acuarios, estanques y piscinas). La biopsia de tejido para histología y cultivo es importante para establecer el diagnóstico, el aspecto histológico varía y esto depende del tiempo de evolución de la lesión, los granulomas presentes en lesiones apoyan el diagnóstico pero no son patognomónicos (Passantino et al, 2008).

Mycobacterium marinum induce en el humano granulomas cutáneos en el codo, rodilla, dedos y pies, que pueden ulcerarse pero usualmente sanan espontáneamente después de varios meses.

Las infecciones y lesiones en humanos pueden desarrollarse desde las 3 semanas a 9 meses después del contacto con material infectado (Francis-Floyd, 2011), estas lesiones causadas por traumas superficiales en contacto con acuarios tropicales o piscinas infectadas involucran la piel, pero la micobacteria también puede ser aislada de pulmones, nódulos linfáticos y de otros órganos internos (Stamm y Brown, 2004).

M. chelonae se ha aislado de infecciones de las articulaciones de rodillas, de abscesos por inyecciones e infecciones postoperatorias en el hombre. Sin embargo, esas cepas son capaces de crecer a 37 °C y son fenotípicamente distintas a las que se aíslan de peces, hasta ahora, el riesgo de enfermedad en humanos es baja. También se ha reportado en casos de artritis, osteomielitis, sinovitis, linfadenitis, otitis y en formas diseminadas de la enfermedad en pacientes

inmunocomprometidos, o infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, pacientes sometidos a quimioterapia, etc (Passantino et al, 2008; Colín, 2018).

Mycobacterium fortuitum es otra micobacteria importante a considerar en la Micobacteriosis atípica, está asociada a producir lesiones similares a *M. chelonae*; las cuales incluyen infección en piel, huesos y tejidos blandos, lo cual puede ocurrir en individuos de cualquier edad, pacientes aparentemente sanos con fracturas expuestas o intervenciones quirúrgicas. En la actualidad la incidencia de casos en pacientes inmunocomprometidos ha aumentado; un factor de riesgo que evidencia también su presentación es en aquellos pacientes que usan como tratamiento los corticosteroides (Källenius, Hoffner, Miörner y Svenson, 1994).

En Colombia, el sistema de vigilancia en salud pública no exige el informe de las micobacterias no tuberculosas, lo cual dificulta establecer con qué frecuencia se presentan; Por lo cual, durante los años 2012 y 2016 Llerena, Valbuena y Zabaleta (2018) realizaron una recopilación de reportes a nivel nacional donde se hallaron aproximadamente 273 casos confirmados de Micobacteriosis entre tuberculosas y no tuberculosas, cuyo estudio tuvo la finalidad de describir las Micobacteriosis identificadas en el Laboratorio Nacional de Referencia para Micobacterias del Instituto Nacional de Salud (Llerena et al, 2018). En Colombia se ha implementado una red de laboratorios donde aplican métodos que les permite saber de forma rápida si un aislamiento pertenece o no al complejo de *M. tuberculosis*. Parte de la investigación realizada por Llerena et al. (2018) nos brinda un gran aporte en la clasificación según la presentación patológica en estos pacientes allí estudiados de acuerdo con los serotipos que se han venido trabajando en este documento de la siguiente manera, para el caso Micobacteriosis pulmonar se clasificó a *M. fortuitum*, *M. chelonae*, Micobacteriosis cutánea a *M.*

fortuitum *M. chelonae*, *M. marinum*, Micobacteriosis diseminada a *M. fortuitum*, Micobacteriosis linfática *M. fortuitum* (Llerena et al, 2018).

Por otro lado en el hospital Pablo Tobon de la ciudad de Medellín (Colombia), se realizó un estudio observacional descriptivo en 187 pacientes donde en el 90.9% (170 pacientes) se identificaron cepas el complejo de *M. tuberculosis* y en el 9.1% (17 pacientes) fue de MNT; para este caso los datos obtenidos a partir de los 17 pacientes con infección por MNT, se encontró una edad promedio de 38.4 años (rango 4 - 75 años), El 58,8% fueron hombres, con factores de riesgo, relacionado las co-morbilidades con enfermedades tipo VIH, linfadenitis (en niños) y medicamentos inmunosupresores, presentando una mortalidad del 26.7% (4 pacientes). La Inmunosupresión es el principal factor de riesgo para enfermedad extrapulmonar y/o diseminada y la resistencia a fármacos (Montafur, Aguilar, Saldarriaga, Quiroga, Mesa, Molina y Zuleta, 2014).

En el año 2007, Murcia, León, De la Hoz, Saravia, realizaron un estudio de cohorte asociando Micobacterias-VIH/SIDA en pacientes, donde la frecuencia de infección micobacteriana se determinó en 92 pacientes VIH positivos en el Hospital San Juan de Dios en Bogotá (Colombia), en 1996. La probabilidad de sobrevivir durante tres meses fue evaluada usando las curvas de supervivencia (Kaplan Meir) y se midieron los factores asociados con la sobrevivida usando razones de tasas de incidencia y el modelo de Cox Resultados, donde el 8% de los pacientes tenían tuberculosis y el 8,6 % estaba infectado con MNT, siendo el complejo *Mycobacterium avium* (CMA), el más frecuente, seguido por *M. fortuitum* y *M. chelonae*. Por lo cual en este estudio la asociación Tuberculosis/VIH-SIDA y Micobacteriosis/VIH-SIDA fue similar. La supervivencia disminuyó en los pacientes con tuberculosis siendo menor si la cepa

era multirresistente. La prevalencia encontrada de asociación micobacterias-VIH/SIDA fue del 14% (13/92) (Altet Gómez, 2009, Murcia et al, 2007).

Altet Gomez (2009) reporta un estudio que se realizó en europa, sobre la tendencia y la frecuencia de presentación de las MNT en 14 países de europa, durante dos periodos comprendidos entre 1976 y 1996, durante este tiempo se notificaron 36.099 pacientes con aislamiento de MNT, diferenciando un aumento de casos desde 1976 a 1984 del 29.1% y luego un aumento del 19% adicional hasta el año 1996. Además se reporta una prevalencia estimada de presentación en 77 niños por cada 100.000 durante los años 2001 a 2003, sin embargo resalta que no se conoce con exactitud, la tasa de enfermedad causada por los patógenos que comprende el complejo MNT (Altet Gómez, 2009).

En el año 2017 el ministerio de agricultura colombiano, emitió un primer documento, guía de manejo ambiental para el sector de la piscicultura continental en Colombia, donde se establecer ciertas generalidades a nivel de producción, instalaciones, procesamiento de producto final y el impacto ambiental en los recursos hídricos, contaminación de suelos y el aprovechamiento de la mortalidad de peces y sus residuos (Calderon y Bayona, 2017). De esta guía debe resaltarse la disposición que establece el ente gubernamental en cuanto al aprovechamiento de los peces muertos o los residuos de éstos, generados en los procesos de la granja de producción primaria, donde estos deben ser preferiblemente aprovechados en las plantas de harina de pescado o en las plantas de subproductos, siempre y cuando, no se haya iniciado su proceso de descomposición o no haya sospecha de que la muerte haya sido por una enfermedad; para tal fin, los peces muertos deben ser recogidos y enviados a dichas plantas el mismo día (Calderon y Bayona, 2017).

Discusión

Al interpretar los estudios indagados en esta revisión monográfica se confirmó la importancia que causa la infección por Micobacteriosis en peces, identificando de esta manera el impacto negativo generado sobre la producción, la salud pública y el sector económico. Además se determina la gran relevancia en el campo laboral de la acuicultura, siendo para muchos colombianos esta labor un sustento diario. Es por ello, que debido a la falta de estudios e investigaciones en este sector y específicamente relacionados con la Micobacteriosis en peces, no se ha podido esclarecer ni dar a conocer todos aquellos signos patognomónicos de una manera amplia, impidiendo que se logre disminuir este impacto en la acuicultura del país, así como su relación directa en peces de consumo humano y aquellos empleados como mascotas. A partir de estos fundamentos surgió la necesidad de reunir toda la información desarrollada hasta el momento con respecto a la Micobacteriosis en peces, de tal manera que se difunda este estudio en el sector de interés, con el propósito de generar un impacto positivo en la producción de peces, con énfasis en la identificación y control de esta enfermedad de carácter zoonótico.

El análisis de las investigaciones relacionadas en este trabajo determinaron que los signos que permiten aproximarse al diagnóstico de la Micobacteriosis en peces a nivel macroscópico son: pérdida de condición corporal, lesiones granulomatosas comúnmente en piel y órganos parenquimatosos (presentando un centro necrótico con una cubierta gruesa generalmente), áreas hemorrágicas ulceradas con pérdida de escamas (Eslava et al, 2004; Francis, 2011; Pate et al, 2005; Mangiavacchi, Pimenta & Luciane, 2019; Verjan et al, 2002); mientras que aquellos a

nivel microscópico son: lesiones granulares a nivel del bazo, quistes edematosos con tejido fibroso, necrosis con infiltración de células inflamatorias en tejido tegumentario, granulomas bacterianos (en el peritoneo), necrosis de fibras musculares, hiperplasia y/o necrosis de los enterocitos, degeneración hidrópica en el hígado y riñón, granulomas e hiperplasia en riñón y branquias, cápsula de tejido fibroso, presencia de melanomacrofagos, centro necrótico rodeado de macrófagos y presencia de bacterias ácido alcohólicas resistentes, positivas al Ziehl-Neelsen (Eslava et al, 2004; Francis, 2011; Verjan et al, 2002; Zanoni et al, 2008; Gauthier y Rhodes, 2009). En general, se identificó que para corroborar el diagnóstico de Micobacteriosis en peces son necesarios los signos clínicos (macroscópicos y microscópicos) y la identificación por aislamiento con cultivo del patógeno en el pez y tinción de la técnica microbiológica Ziehl-Neelsen, a través de un frotis de la lesión observada. Pero como son tan demorados

Cabe destacar que en muchas ocasiones no se presentan signos clínicos de la enfermedad y es hasta cuando el organismo se expone a algún factor estresante que la enfermedad se manifiesta; por lo anterior es importante establecer y seguir un plan de monitoreo en las granjas acuícolas, como para los pescadores en general, así como que se ejecuten procedimientos adecuados, antes de la comercialización de los peces con destino hacia bodegas de acopio o tiendas acuaristas, ya que esto en muchos casos podría servir en la detección oportuna del agente patógeno y poder realizar acciones preventivas y/o correctivas antes de provocar la pérdida de un cultivo o peor aún afectar la salud de las personas involucradas.

La piscicultura en la actualidad se enfrenta a una gran variedad de factores de riesgo que pueden afectar la productividad, entre los que se incluyen la incidencia y dispersión de enfermedades entre las poblaciones de peces, algunas de las cuales pueden tener importancia

zoonótica como el caso de las MNT (micobacterias no tuberculosas), concluyendo que esta enfermedad es netamente oportunista, ya que a pesar de que esta se encuentre presente en un medio idóneo, su patogenicidad solo se activa cuando un individuo (bien sean los peces o los humanos), se encuentra susceptible por inmunosupresión o por que el patógeno encuentra una vía de ingreso a través de lesiones abiertas en tejidos, como lo afirma Passantino, et al (2008).

A pesar que en diferentes estudios se ha concluido que no hay un tratamiento eficaz frente a la presencia de MNT en peces, es fundamental realizar protocolos de bioseguridad como lo nombró Francis (2011), de esta manera se logrará reducir el riesgo de la enfermedad, así mismo, sugerimos el uso de povidona yodada (Chang et al, 2015) para las desinfecciones en tanques y peceras. También el monitoreo constante podría ser una clave de prevención; referente a las vacunas mencionadas en esta revisión, estas están en una etapa preclínica, que demuestran ser prometedoras si se siguen realizando estudios acerca de ello.

Por lo anterior, se puede establecer que la Micobacteriosis es una enfermedad que limita el desarrollo de la acuicultura, apareciendo a veces en forma periódica y que puede manifestarse en forma asintomática sin ocasionar daños visibles, o bien desarrollar un cuadro clínico específico afectando a los peces, siguiendo un curso crónico, hasta la muerte de los organismos; generando como consecuencia que la comercialización se vea afectada en un futuro por esta enfermedad, teniendo en cuenta el auge actual donde Colombia se caracteriza por ser un país con grandes cualidades como exportador de peces de ornato criados en cautiverio, así como de origen silvestre.

Es importante llevar a cabo estudios investigativos que determinen la implicación de estos patógenos en los piscicultivos y así prevenir la dispersión de esta enfermedad en los organismos naturales de cierta región y las de un nuevo cultivo; evitando que en un futuro las granjas acuícolas, se vean afectados por el desarrollo de esta enfermedad y la resistencia de estos patógenos compliquen su tratamiento; como lo reporta Verjan, et al (2002), que señalan los efectos negativos de mortalidad y pérdidas económicas cercanas al 40% del total de una producción, se desconoce en qué medida estas pérdidas son por causa de la Micobacteriosis. Hasta la fecha de elaboración de este trabajo no se encontraron reportes previos de que esta enfermedad afecte a las granjas piscícolas en Colombia, por lo que podemos considerar necesaria la intervención del gobierno nacional o de entidades investigadoras que ayuden a evaluar la frecuencia e incidencia de la presentación de las MNT, ofreciendo un método de control y manejo para este tipo de patógenos, evitando de esta manera la diseminación de esta enfermedad.

Contar con el conocimiento adecuado acerca de las características microbiológicas únicas de las MNT y comprender el papel fundamental que brindan los laboratorios que se enfocan al correcto diagnóstico de este tipo de entidades patológicas, son importantes para establecer los principales aspectos epidemiológicos a los que como médicos veterinarios podemos hacerle frente con respecto a esta enfermedad y proponer mecanismos de prevención ante la presentación de casos de infección, tanto en animales como en los humanos, brindando una correcta asesoría sobre buenas prácticas de manejo.

Sobre las posibles implicaciones de salud pública relacionadas con Micobacteriosis, se logró determinar un aumento en la prevalencia en los últimos años de la Micobacteriosis por MNT en humanos, el establecimiento de la infección en humanos depende de los antecedentes

clínicos y el estado de la salud de las personas afectadas observándose concomitancia o no, con enfermedades inmunosupresoras como VIH; provocando alteraciones estructurales a nivel pulmonar, cutáneo y articular. Para el caso y como la literatura lo plantea el diagnóstico en humanos se basa en los signos clínicos que coinciden con la enfermedad y/o el posible contacto con medios acuáticos infectados como estanques, piscinas, incluso acuarios, la manipulación de peces enfermos. La infección en humanos cursa con una morbilidad significativa dejando consigo cicatrices permanentes e invasión en tejidos profundos como bolsa sinovial, tendones y hueso (Francis, 2011, Altet Gómez, 2009, Llerena et al, 2018, Spickler, 2007), al lograr establecer esto, se puede concluir que las lesiones e infecciones deben considerarse un riesgo ocupacional para los trabajadores de la industria acuícola y personas relacionadas con la manipulación de acuarios, los diferentes estudios realizados en Colombia y Europa durante las dos últimas décadas (Altet Gómez, 2009, Murcia et al, 2007, Montúfar, et al 2014) , brindan un panorama sobre algunos indicadores sanitarios como la prevalencia, mortalidad e incidencia con que los humanos se ven afectados ayudando a crear cuestionamientos como, ¿Qué porcentaje de los pacientes con aislamientos positivos a MNT, son por causa de actividades relacionadas a la acuicultura en Colombia?.

En la guía de manejo ambiental emitida por el ministerio de agricultura colombiano se establece la disposición de la mortalidad de peces y sus residuos en granjas de producción para consumo humano, donde se resalta que estos deben ser aprovechados en las plantas de harina de pescado o en las plantas de subproductos, siempre y cuando, no se haya iniciado el proceso de descomposición o no haya sospecha de que la muerte haya sido por una enfermedad (Calderon y Bayona, 2017), una vez analizado este documento, se observa la falta de atención en el sector

piscícola de producción de peces ornamentales y de consumo humano, cuya tasa de mortalidad es alta y es necesario establecer también, cuál es el manejo que se le debe dar a la mortalidad de peces por enfermedad y sobretodo las enfermedades de tipo infeccioso con énfasis primario a la Micobacteriosis.

Para la salud ocupacional, nuestra recomendación es la implementación de dotación para aquellos trabajadores que tienen un constante contacto con el agua y la manipulación de peces, como el uso de guantes de goma largos con revestimiento de pvc, peto impermeable, botas de caucho, gafas de seguridad y el uso de tapabocas industrial; así mismo, las evaluaciones periódicas a los trabajadores para saber su estado de salud, realizar pausas activas y mejorar el bienestar laboral. Para la tenencia de peces como mascota, es importante capacitar a las tiendas de acuario y/o centros de acopio para que informen a los futuros compradores la importancia del manejo tanto de los peces, como el agua, con el fin de prevenir la enfermedad (Acha & Szyfre, 2001).

Conclusiones

1. Se identificó y se compiló información sobre las principales características patológicas, microbiológicas y epidemiológicas en peces ornamentales con la presencia de micobacterias.
2. Se desarrolló una monografía relacionada con la Micobacteriosis en peces, como una referencia en futuras investigaciones.
3. Se logró resaltar la importancia de identificar a la Micobacteriosis como un problema que afecta a la salud pública, generando cuestionamientos sobre la pobre atención que se ha prestado a la enfermedad .
4. Se resalta la necesidad de una oportuna intervención, por parte de las entidades sanitarias y reguladoras correspondientes, en los distintos procesos de producción y los intermediarios, para que hagan parte de una comercialización inocua de peces de ornato y cual sería la disposición correcta de peces muertos por enfermedad.
5. Se generaron cuestionamientos que dan preámbulo a investigaciones futuras en las diferentes áreas abordadas en el estudio.

Recomendaciones

1. Se debe brindar capacitación u ofrecer información adecuada a los acuicultores, trabajadores de centros de acopio y tiendas de mascotas donde se comercializan peces, inclusive a los amantes de los peces ornamentales, acerca de la identificación de los signos clínicos básicos de la Micobacteriosis, a través de charlas informativas, carteles de información y exhibirlos al público de interés.
2. Establecer protocolos de disposición de cadáveres y/o animales enfermos que presenten signos relacionados a la Micobacteriosis.
3. Acudir a médicos veterinarios capacitados en el abordaje clínico de peces con posibles infecciones por micobacterias.

Referencias

- Acha, P., & Szyfres, B. (2001). Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales Tercera edición. In *Bacteriosis y Micosis* (Vol. 1, Issue 580).
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/Acha-Zoonosis-Spa.pdf>
- Akbari, S., Mosavari, N., Tadayon, K., & Rahmati-Holasoo, H. (2014). Isolation of *Mycobacterium fortuitum* from fish tanks in Alborz, Iran. *Iranian Journal of Microbiology*, 6(4), 234–239.
- Altet Gómez, N. (2009). Non-tuberculous mycobacteria: An emerging disease? *Anales de Pediatría*, 71(3), 185–188. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.07.001>.
- Antuofermo, E., Pais, A., Polinas, M., Cubeddu, T., Righetti, M., Sanna, M. A., & Prearo, M. (2016). Mycobacteriosis caused by *Mycobacterium marinum* in reared mullets: first evidence from Sardinia (Italy). *Journal of Fish Diseases*, 40(3), 327–337.
<https://doi.org/10.1111/jfd.12515>
- Astrofsky, K. M., Schrenzel, M. D., Bullis, R. A., Smolowitz, R. M., & Fox, J. G. (2000). Diagnosis and management of atypical mycobacterium spp. infections in established laboratory zebrafish (*Brachydanio rerio*) facilities. *Comparative Medicine*, 50(6), 666–672.
- Barato, P., Penagos, G., Tibatá, V., Iregui, C., Figueroa, J., Ribón, W., y Soler, T. (2010). Micobacteriosis en peces ornamentales de Colombia. III Curso-Seminario Internacional de Ictiopatología At: Bogotá, Colombia., January 2014.

https://www.researchgate.net/publication/259706464_Ornamental_Fish_Mycobacteriosis_in_Colombia

Beran, V., Matlova, L., Dvorska, L., Svastova, P., & Pavlik, I. (2006). Distribution of mycobacteria in clinically healthy ornamental fish and their aquarium environment. *Journal of Fish Diseases*, 29(7), 383–393.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2006.00729.x>

Calderon, C. & Bayona, M. (2017). Guía de manejo ambiental para el sector de la piscicultura continental en Colombia. GUÍA DE MANEJO AMBIENTAL PARA EL SECTOR DE LA PISCICULTURA CONTINENTAL EN COLOMBIA VOLUMEN I – DOCUMENTO PRINCIPAL, 92–93. *Fedeacua*.

<https://www.coursehero.com/file/40299765/A879-GUIA-AMBIENTAL-PARA-EL-SECTOR-DE-LA-PISCICULTURA-V4docx/>

Camarena, J., & González, R. (2011). Atypical mycobacteria and pulmonary involvement in infectious diseases. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(SUPPL. 5), 66–75. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(11\)70046-5](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(11)70046-5)

Chang, C., Colicino, E., DiPaola, E., Al-Hasnawi, H., & Whipps, C. (2015). Evaluating the effectiveness of common disinfectants at preventing the propagation of *Mycobacterium* spp. isolated from zebrafish. *Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology*, 178, 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2015.09.008>

Colín, A. (2018). “micobacteriosis en peces” [UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO].

<http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/105478/TESIS%20Antonio%20Ali%20Colin%202019.pdf?sequence=3>

Davidovich, N., Pretto, T., Sharon, G., Zilberg, D., Blum, S., Baider, Z., Edery, N., Morick, D., Grossman, R., Kaidar-Shwartz, H., Dveyrin, Z., & Rorman, E. (2020). Cutaneous appearance of mycobacteriosis caused by *Mycobacterium marinum*, affecting gilthead seabream (*Sparus aurata*) cultured in recirculating aquaculture systems. *Aquaculture*, 528, 1–37. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.735507>

Decostere, A., Hermans, K., & Haesebrouck, F. (2004). Piscine mycobacteriosis: A literature review covering the agent and the disease it causes in fish and humans. *Veterinary Microbiology*, 99(3–4), 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2003.07.011>

Dorronsoro, I. y Torroba, L. (2007). Microbiología de la tuberculosis. In *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 30(1), 67–84.

Eslava, P. R.; Malagón, P.; Figueroa, J.; y Lombo, P. E. (2004). Caracterización clínico patológica de la enfermedad granulomatosa de *pterothylum scalare* (escalar) en confinamiento. *Orinoquia*, 8(1), 34–56. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=89680107>

Eslava, P. (2009). Principales Problemas Sanitarios de Peces de Aguas Cálidas de Colombia: Aproximación a la Situación Sanitaria de la Piscicultura Comercial. *Revista Electrónica de*

Ingeniería En Producción Acuícola, 4.

<https://revistas.udenar.edu.co/index.php/reipa/article/view/1586>

Francis-Floyd, R. (2011). Mycobacterial infections of fish. Southern Regional Aquaculture Center.

<http://agrilife.org/fisheries2/files/2013/09/SRAC-Publication-No.-4706-Mycobacterial-Infections-of-Fish.pdf>

Gauthier, D. T., & Rhodes, M. W. (2009). Mycobacteriosis in fishes: A review. *Veterinary Journal*, 180(1), 33–47. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.05.012>

Harriff, M. J., Bermudez, L. E., & Kent, M. L. (2007). Experimental exposure of zebrafish, *Danio rerio* (Hamilton), to *Mycobacterium marinum* and *Mycobacterium peregrinum* reveals the gastrointestinal tract as the primary route of infection: A potential model for environmental mycobacterial infection. *Journal of Fish Diseases*, 30(10), 587–600.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2007.00839.x>

Hashish, E., Merwad, A., Elgaml, S., Amer, A., Kamal, H., Elsadek, A., Marei, A., & Sitothy, M. (2018). *Mycobacterium marinum* infection in fish and man: Epidemiology, pathophysiology and management; a review. *Veterinary Quarterly*, 38(1), 35–46.

<https://doi.org/10.1080/01652176.2018.1447171>

Källenius, G., Hoffner, S. E., Mörner, H., & Svenson, S. B. (1994). Novel approaches to the diagnosis of mycobacterial infections. *European Respiratory Journal*, 7, 1921–1924.

<https://doi.org/10.1183/09031936.94.07111921>

Kušar, D., Zajc, U., Jenčič, V., Ocepek, M., Higgins, J., Žolnir-Dovč, M., & Pate, M. (2017).

Mycobacteria in aquarium fish: results of a 3-year survey indicate caution required in handling pet-shop fish. *Journal of Fish Diseases*, 40(6), 773–784.

<https://doi.org/10.1111/jfd.12558>

López-Jácome, L., Hernández-Durán, M., Colín-Castro, C. A., Ortega-Peña, S., Cerón-González,

G., & Franco-Cendejas, R. (2014). Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología. *Investigación En Discapacidad*, 3(1), 10–18.

https://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2014/ir141b.pdf?fbclid=IwAR3z9_ljzoGBF2taww_xeAuX2t1CkNP71GcChg-iew_43tDohre_o7mAlnM

Llerena, C., Valbuena, A., & Zabaleta, A. (2018). Micobacteriosis identificadas en el Laboratorio

Nacional de Referencia de Colombia entre 2012 y 2016. *Biomédica*, 38, 87–94.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.4143>

Mainous, M. E., & Smith, S. A. (2005). Efficacy of common disinfectants against

Mycobacterium marinum. *Journal of Aquatic Animal Health*, 17(3), 284–288.

<https://doi.org/10.1577/H04-051.1>

Mangiavacchi, R., Pimenta, M., & Luciane, C. (2019). Detección de Micobacterias Mediante

Examen de Cultivo en Peces de Acuario. *Revista Científica de La Facultad de Ciencias Veterinarias, FVC-LUZ*, 29(5), 1486–1489.

Montufar Andrade, F. E., Londoño, C. A., Acevedo, C. S., Echeverri, A. Q., Builes Montaña, C.

E., Mesa Navas, M. A., Molina Upegüi, O. L., & Zuleta Tobón, J. J. (2014). Clinical

features, risk factors and susceptibility profile of mycobacterial infections documented by culture in a university hospital of high complexity in Medellin (Colombia). *Revista Chilena de Infectologia*, 31(6), 735–742.

<https://doi.org/10.4067/s0716-10182014000600015>.

Murcia, M. I., León, C. I., De La Hoz, F., & Saravia, J. (2007). Asociación micobacterias-VIH/SIDA en pacientes atendidos en un hospital universitario en Bogotá, Colombia. *Revista de Salud Publica*, 9(1), 97–105. <https://doi.org/10.1590/S0124->

Niskanen, M., Myllymäki, H., & Rämetsä, M. (2020). DNA vaccination with the *Mycobacterium marinum* MMAR_4110 antigen inhibits reactivation of a latent mycobacterial infection in the adult Zebrafish. *Vaccine*, 38(35), 5685–5694.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.053>

Pacheco, I., Contreras, M., Villar, M., Risalde, M., Alberdi, P., Cabezas, A., Gortázar, C., & De La Fuente, J. (2020). Vaccination with alpha-gal protects against mycobacterial infection in the zebrafish model of tuberculosis. *Vaccines*, 8(2), 1–23.

<https://doi.org/10.3390/vaccines8020195>

Passantino, A., Macrì, D., Coluccio, P., Foti, F., & Marino, F. (2008). Importation of mycobacteriosis with ornamental fish: Medico-legal implications. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 6(4), 240–244. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2007.12.003>

- Pate, M., Jenčič, V., Žolnir-Dovč, M., & Ocepek, M. (2005). Detection of mycobacteria in aquarium fish in Slovenia by culture and molecular methods. *Diseases of Aquatic Organisms*, 64(1), 29–35. <https://doi.org/10.3354/dao064029>
- Peterson, T., Ferguson, J., Watral, V., Mutoji, K., Ennis, D., & Kent, M. (2013). *Paramecium caudatum* enhances transmission and infectivity of mycobacterium marinum and *M. chelonae* in zebrafish *Danio rerio*. *Diseases of Aquatic Organisms*, 106(3), 229–239. <https://doi.org/10.3354/dao02649>
- Pumarola, A., Rodriguez-Torres, A., García-Rodríguez, J., & Piédrola-Angulo, G. (1992). *Microbiología Y Parasitología Médica* (Salvat Editores (ed.)); 2nd ed.
- Reisfeld, L., Ikuta, C. Y., Ippolito, L., Silvatti, B., Neto, J. S. F., Catão-Dias, J. L., Rosas, F. C. W., Neto, J. A. D. A., & Da Silva, V. M. F. (2018). Cutaneous mycobacteriosis in a captive Amazonian manatee *Trichechus inunguis*. *Diseases of Aquatic Organisms*, 127(3), 231–236. <https://doi.org/10.3354/dao03196>
- Risalde, M. A., López, V., Contreras, M., Mateos-Hernández, L., Gortázar, C., & de la Fuente, J. (2018). Control of mycobacteriosis in zebrafish (*Danio rerio*) mucosally vaccinated with heat-inactivated *Mycobacterium bovis*. *Vaccine*, 36(30), 4447–4453. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.042>
- Shukla, S., Shukla, S. K., & Sharma, R. (2018). Species identification of aquatic mycobacterium isolates by sequencing and PCR-RFLP of the 16S–23S rDNA internal transcribed spacer

(ITS) region. Gene Reports, 10(October 2017), 26–32.

<https://doi.org/10.1016/j.genrep.2017.10.013>

Spickler, A. R. (2007). *Micobacteriosis*. The Center for Food Security and Public Health.

http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/mycobacterium_marinum-es.pdf

Stamm, L. M., & Brown, E. J. (2004). *Mycobacterium marinum*: The generalization and specialization of a pathogenic mycobacterium. *Microbes and Infection*, 6(15), 1418–1428.

<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.10.003>

Streit, E. S. (2015). *Mycobacterium tuberculosis* and non-tuberculous *Mycobacteria* in the French Departments of the Americas and in the Caribbean : studying epidemiological aspects and transmission using molecular tools and database comparison [Universite des Antilles].

https://pdfs.semanticscholar.org/7dfd/007026b3c361b570eb8dd82e85d0453ba2c4.pdf?_ga=2.258644745.2035826376.1591741770-34815113.1591647162

Valera A., A., Jurado P., J., Manchego S., A., & Sandoval C., N. (2018). Aislamiento bacteriológico y caracterización de lesiones histopatológicas en tetra bleeding heart (*Hyphessobrycon erythrostigma*) de la cuenca Amazónica Peruana. *Revista de Investigaciones Veterinarias Del Perú*, 29(1), 288–301.

<https://doi.org/10.15381/rivep.v29i1.14080>

Verjan, N. Iregui, C. Rey, A. y Eslava, P. (2002). *micobacteriosis* en peces ornamentales, *Rev. Med. Vet. Zoot*, 49, 51-58.

Volkman HE, Clay H, Beery D, Chang JC, Sherman DR, Ramakrishnan L. (2004). Tuberculous granuloma formation is enhanced by a mycobacterium virulence determinant. *PLoS Biol.* 2004 Nov;2(11) e367. doi:10.1371/journal.pbio.0020367. PMID: 15510227; PMCID: PMC524251.

Whipps, C., Lieggi, C., & Wagner, R. (2012). Mycobacteriosis in Zebrafish Colonies. *ILAR Journal*, 53(2), 95–105. <https://doi.org/10.1093/ilar.53.2.95>

Woo, P. T. K., & Bruno, D. W. (2006). *Fish Diseases and Disorders, Volume 3: Viral, Bacterial and Fungal Infections*, 2nd Edition (C. International (ed.); Vol. 3).

Zanoni, R. G., Florio, D., Fioravanti, M. L., Rossi, M., & Prearo, M. (2008). Occurrence of *Mycobacterium* spp. in ornamental fish in Italy. *Journal of Fish Diseases*, 31(6), 433–441. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2008.00924.x>

Ziklo, N., Colorni, A., Gao, L. Y., Du, S. J., & Ucko, M. (2018). Humoral and Cellular Immune Response of European Seabass *Dicentrarchus labrax* Vaccinated with Heat-Killed *Mycobacterium marinum* (iipA::kan Mutant). *Journal of Aquatic Animal Health*, 30(4), 312–324. <https://doi.org/10.1002/aah.10042>