



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Estudios Superiores "Cuautitlán"**

**“Comparación de la Tuberculinización con  
P.P.D. (Derivado Protéico Purificado) y  
K. O. T. (Tuberculina Vieja de Koch)  
en Primates no Humanos  
(Erythrocebus patas)**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**Médico Veterinario Zootecnista**  
**P R E S E N T A**  
**SERGIO DE JESUS PEREZ SERVIN**

**Asesores: M.V.Z. Fernando Viniestra Rodríguez**  
**M.V.Z. Francisco Ruiz Cabrera**

**Cuautitlán Izcalli, Edo. de México**

**1997**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:  
"Comparación de la tuberculización con P.P.D. (Derivado Protéico Purificado) y K.O.T. (Tuberculina Vieja de Koch) en primates no humanos (Erythrocebus patas)"

que presenta al pasante: Sergio de Jesús López Servín  
con número de cuenta: 7412697-6 para obtener el TÍTULO de:  
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 30 de Octubre de 1996

PRESIDENTE	<u>MVZ. Sergio Cortés Huerta</u>
VOCAL	<u>MVZ. Gilberto Ochoa Uribe</u>
SECRETARIO	<u>MVZ. Fernando Viniegra Rodríguez</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>MVZ. José Antonio Licea Vega</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MVZ. Silvano Trejo Nuñez</u>

D E D I C A T O R I A S

A LA MEMORIA DE MI ABUELO FRANCISCO.

A MI MADRE CELIA.

A MI ESPOSA MARIA DEL CARMEN.

A MIS HIJAS BERENICE Y SELENE.

A MIS HERMANOS ADACELIA, JESUS Y MANUEL.

A MI CUÑADO RICARDO.

A MI PADRE JESUS.

A MIS ASESORES FERNANDO Y FRANCISCO.

A MI FACULTAD.

A MIS PROFESORES Y AMIGOS.

POR SU APOYO Y ESTIMULO.

C O N T E N I D O

	PAGINA
I .- RESUMEN	1
II .- INTRODUCCION	3
III .- OBJETIVOS	18
IV .- MATERIAL Y METODOS	19
V .- RESULTADOS	21
VI .- DISCUSIONES	36
VII .- CONCLUSIONES	38
VIII.- ADDENDUM PRIMATOLOGICO	39
IX .- BIBLIOGRAFIA	57

## I.- RESUMEN :

La Tuberculosis representa un serio problema de Salud Pública en el manejo de los primates no humanos que se utilizan en las investigaciones biomédicas. Estos animales en su gran mayoría son originarios de zonas tropicales del orbe, son capturados en su medio ambiente natural y posteriormente mantenidos en grupos, donde se mezclan diferentes especies, edades y estados de salud.

Actualmente se sabe que la Tuberculosis no es un problema habitual de este tipo de fauna silvestre, sin embargo, se ha observado que monos recientemente importados, durante el período de cua rentena y acondicionamiento mueren súbitamente sin causa aparente, detectándose a la necropsia una intoxicación activa, lo que indica, que los monos capturados y enviados a los centros de investigación se infectaron durante este período y pueden ser transmisores de la misma a los seres humanos que los manejan.

Para detectar la Tuberculosis activa en los primates no humanos, desde hace aproximadamente cincuenta años ha sido la Tubercu linización, el método más empleado. Sin embargo se discute aún a la fecha cual es el método más confiable entre la utilización de P.P.D. (Derivado Protóico Purificado) y el K.O.T. (Tuberculina Vie ja de Koch).

El presente trabajo compara la prueba de Tuberculina utilizando do P.P.D. y K.O.T. en dos grupos de monos Erythrocebus patas utilizados para el proyecto: "REPRODUCCION EN CAUTIVERIO DE MONOS Erythrocebus patas" (CONACYT 2158).

El resultado indica que el K.O.T. utilizado a dosis de 25 mg es más reactiva a las 24, 48 y 72 hrs de inicio de la prueba, que

el P.P.D. a dosis de 250 U.I., realizada 21 días postvacunación con vacuna B.C.G. de uso humano. A los 90 días postvacunación la reactividad de la prueba utilizando K.O.T. se mantuvo alta en comparación con la prueba al utilizar P.P.D.. En este período la prueba, utilizando el P.P.D. 90 días postvacunación comienza a elevarse, obteniéndose un porcentaje de reactividad de 50 a 60% en comparación con el K.O.T., sufriendo con esto que la dosis adecuada de P.P.D. para utilizarse en primates no humanos no se conoce con exactitud.

Por lo que se recomienda que en próximos trabajos se utilice una dosis menor de P.P.D. al realizar este tipo de pruebas, ya que por otro lado la dosis recomendada en humanos es de 4 U.I..

## II.- INTRODUCCION :

En México el uso de primates no humanos en diferentes ramas de las ciencias biomédicas y los programas de salud pública, se ha desarrollado desde hace menos de diez años. En especial a través del uso de primates como modelos experimentales, diversos pro  
blemas como los de regulación de la fertilidad humana, efectos so  
bre el sistema neurofisiológico conductual y elaboración de reactivos y biológicos entre otros. Bajo este último contexto, las ne  
cesidades de producción de los reactivos y biológicos por parte de la Secretaría de Salud, se ve incrementada al igual que la po  
blación humana, esto origina una gran demanda para mantener, mejo  
rar y ampliar los programas de salud pública, implicando un aumen  
to en el número de organismos de la especie de primates no humanos utilizados, por ejemplo: México necesita importar cada año al  
rededor de 200 o más primates no humanos, para cubrir tan solo un programa de Salud Pública, así mismo se ha detectado el uso de -  
otras 18 o más especies que son requeridas anualmente para el desarrollo de investigaciones biomédicas en el país. ( 34, 40).

El programa de Salud Pública que anualmente requiere la mayor cantidad de primates no humanos, es la producción de un biológico , la vacuna antipoliomielítica oral tipo Sabin, ampliamente utili  
zada en los actuales programas intensivos de vacunación. Esta vacuna es producida por la Secretaría de Salud en el Instituto Nacional de Virología, se obtiene a partir de tejido renal de mono, y el control de la misma se lleva a cabo por medio de pruebas de neurovirulencia, que se practica también en monos, debido a que responden



a la infección poliomiélfítica con manifestaciones muy semejantes a la de los humanos. La especie de donde se obtiene el tejido renal es africana Erythrocebus patas, y la especie donde se practica la neurovirulencia es un mico asiático Macaca fascicularis. (34, 40).

La especie Erythrocebus patas, es conocida comúnmente como : mono patas, mono militar o mono rojo hussar. Se encuentra actualmente distribuido en el cinturón de sabana abierta y sabana cerrada que se extiende a través de África, desde Senegal en el oeste hasta tierras altas de Etiopía en el este. Así el área de su hábitat se encuentra limitada casi totalmente a las tierras septentrionales (norteñas) de las sabanas del Ecuador (consideradas parte del Subsahara ). Esta especie de mono por su distribución y adaptación presenta un tipo de locomoción completamente terrestre a excepción de cuando descansan, pernoctan o cuando son amenazados, adoptan así conductas arborícolas. En cuanto a algunos aspectos de organización social tenemos que el tamaño del grupo varía de 20 a 30 individuos, cuya composición incluye un solo macho adulto, varias hembras adultas, jóvenes e infantes. Su dieta consiste de vegetales, brotes tiernos de gramíneas, tubérculos y en algunas ocasiones incluyen algunos insectos y pequeños vertebrados como lagartijas y aves. Para encontrar su alimento suelen desplazarse desde unos 500 mts. hasta 12,000 mts. estableciendo así un ámbito hogareño de 20 millas cuadradas el mas amplio. En la conducta sexual se apuntan varios aspectos como la formación de grupos en harem, la temporalidad de apareamiento y reproducción, varían de acuerdo a la región geográfica de los estudios y al autor que los reporte (13, 33, 38, 40). (fotografía # 1).

## FOTOGRAFIA I 1.



El uso intensivo de esta especie de primates no humanos (Erythrocebus patas), en diversos aspectos biomédicos, a ocasionado - que al cabo del tiempo, empiecen a declinar las poblaciones naturales en sus tierras nativas, por lo cual se ha hecho patente la necesidad de conocer su biología, tanto en estado silvestre como en cautiverio, estos estudios se iniciaron en la segunda mitad de este siglo. En la actualidad se han desarrollado nuevos trabajos, - enfocándose la mayoría a aspectos conductuales y fisiológicos de colonias en cautiverio (5). Estos trabajos han originado una serie de resultados que pueden favorecer la reproducción de esta especie en cautiverio, ya con aspectos propios y no con los reportes para otras especies, estos datos básicos reproductivos, específicos de la especie Erythrocebus patas, pueden permitir la planeación y el desarrollo de estrategias reproductivas que pueden ser usadas exitosamente, ya se han aplicado diversas estrategias que arrojan resultados diferentes debido quizá al tamaño de muestra empleado, a las características de los propios organismos, al apoyo y material logístico en el que se desarrolló el estudio, etc; aspectos que hacen patente la necesidad de conocer los parámetros biológicos posibles de la colonia que se pretende reproducir, esto con el fin de establecer con éstos datos una estrategia adecuada y específica para la propia colonia (5, 33).

En México debido a la constante demanda de esta especie para la continuidad de programas de Salud Pública (elaboración de vacuna antipoliomielítica) y aunado al costo de importación de estos primates el Sector Salud en el año de 1985, creó el proyecto : " **REPRODUCCION EN CAUTIVERIO DE PRIMATES Erythrocebus patas " con**

la colaboración del CONACYT y está destinado a favorecer la reproducción de estos primates, aunque hasta ahora los resultados han sido limitados (38, 40) (fotografía # 2).

En relación a la Tuberculosis en primates no humanos, desde el siglo pasado antes del descubrimiento y reporte del bacilo en el año de 1882 por Roberto Koch este padecimiento era de gran preocupación en el manejo y cuidado de monos cautivos (30).

En las estadísticas del Zoological Park de París, en el año de 1941, 319 primates entre ellos macacos (Macaca sp), babuinos (Papio sp), murieron de Tuberculosis durante los siete y medio años anteriores. A mitad de este siglo se destruyeron cerca de 250 monos rhesus (Macaca mulatta) en tres meses debido a la Tuberculosis en una colonia de investigación. Por este tiempo de 1945 a 1955, una epizootia en el Monkey House at the London Zoological Garden cobro 67 muertes, incluidos entre ellos un chimpancé (Pan troglodytes), dos orangutanes (Pongo sp) y tres gibones (Hilobates sp). (12, 25).

Antes de que Roberto Koch descubriera el bacilo tuberculoso - como causante de la tuberculosis, era poca la importancia que se le daba a esta enfermedad en los monos. Sin embargo después del descubrimiento, Koch y otros investigadores condujeron estudios de transmisión experimental y de la patología de la enfermedad en primates no humanos. (48).

En la época de 1925 a 1930, se realizaron trabajos sobre anatomía patológica de la tuberculosis espontánea, y en especial dirigidos a los mamíferos silvestres en cautiverio, aves y el hombre (16).



Estos estudios duraron 25 años en discusión hasta que a mitad de este siglo fueron establecidas definitivamente las lesiones - anatomopatológicas causadas por el Mycobacterium tuberculosis (12).

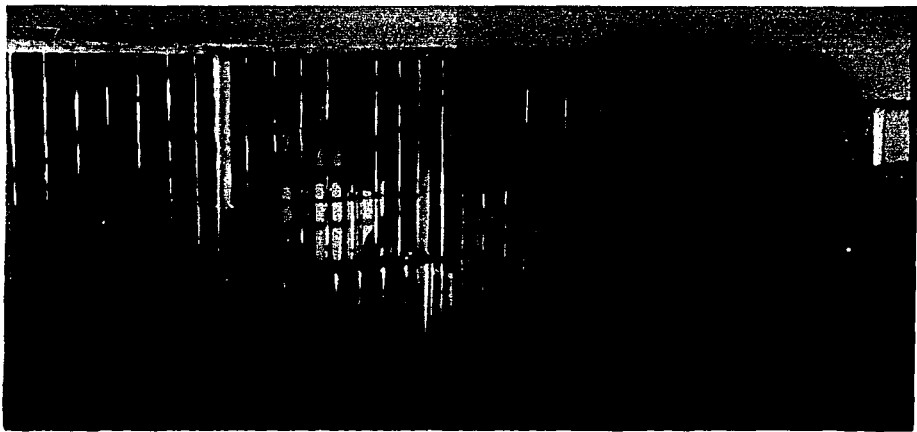
Gracias a los avances en las condiciones sanitarias, como medidas preventivas, así como las experiencias de vacunaciones en monos y a la introducción de la prueba de Tuberculinización por la intradermoreacción, el control de la tuberculosis en primates no humanos dió un gran avance. Las primeras colonias de primates no humanos en utilizar esta prueba fueron las del Centro de Primates de Yale. No obstante tuvieron que pasar casi 10 años para que la prueba se fuera perfeccionando (1, 2, 6, 21, 27).

Los avances en el control de la Tuberculosis en primates no humanos se enfocan a diferentes aspectos como son: el de la terapia, el de la inmunización, pero principalmente en el perfeccionamiento de la prueba de tuberculinización y su inclusión como rutina en las colonias de primates. Los primeros en utilizar programas de aislamiento y Tuberculinización fueron la National Foundation - for Poliomyelitis y la United State Air Force en sus colonias de monos. La primera en la elaboración de la vacuna antipoliomielítica y la segunda en sus programas de experimentación en medicina - aérea y espacial (18).

Siempre que las colonias de monos son mantenidas para investigación, la tuberculosis aún todavía constituye uno de los problemas de mayor amenaza en las enfermedades espontáneas en estos animales (18, 21) (fotografía # 3).

En los Estados Unidos de Norteamérica se ha reportado que una tercera parte de los monos recibidos en los National Institutes of

## FOTOGRAFIA # 3.



Health en Bethesda Maryland desarrollaron tuberculosis. En 290 monos la mortalidad fué de 58%. No reaccionaron a la tuberculinización por 38 semanas. Una vez establecida la infección, 18% reaccionaron a la tuberculinización en tres meses, 57% a los 6 meses y el 100% a los 9 meses (37,41). También en otros centros de investigación en donde se utilizan primates no humanos para la investigación se ha informado de 101 casos de tuberculosis en 615 necropsias de monos rhesus (Macaca mulatta) pero ninguno en 93 cynomolgus (Macaca fascicularis), así mismo en otros centros de investigación se ha necesitado sacrificar el total de los primates que se utilizarían en la investigación (53).

Por otra parte es cierto que existen variaciones en la susceptibilidad entre diferentes especies de primates. Se sabe por experiencia que la tuberculosis ataca con mayor frecuencia a monos del Viejo Mundo que a monos del Nuevo Mundo (4, 8, 19). Y entre los primeros por ejemplo el mono rhesus (M. mulatta) es más susceptible que otras especies e inclusive otros macacos como el cynomolgus (M. fascicularis) (22, 28, 49, 50).

Otras investigaciones hechas respecto a la micobacteria involucrada en estos casos indica que de 123 casos en los que se aislo el agente etiológico de casos de simios, 89 fueron M. tuberculosis, 28 M. bovis y 6 M. avium (32, 53, 54).

A diferencia de los otros reportes, en el Zoológico de Londres no ha habido casos de tuberculosis en simios causados por el M. tuberculosis por 6 años y un solo caso puede ser atribuible al M. bovis. (32).

Respecto a las posibles vías de infección se han presentado -



trabajos informando que la mas frecuente es la vía oral, por lo -  
cual los ganglios linfáticos mas afectados han sido los regionales  
mesentéricos. Debemos comentar a este respecto que antes del uso  
de los alimentos comerciales para animales de laboratorio en for-  
ma específica, era común administrar leche y frutas a los monos,  
para cubrir sus necesidades nutricionales (43).

Sobre la patogenicidad de micobacterias atípicas, la opinión  
general de los investigadores a este respecto es que los monos no  
adquieren la Tuberculosis en su habitat natural, la adquieren cuan-  
do son capturados y mantenidos en promiscuidad con otras especies  
y en contacto con humanos (9, 10).

A este respecto hay que señalar que los captores de estos pri-  
mates no humanos pertenecen a gentes naturales de la region y a -  
grupos desprotegidos de la población en países con graves proble-  
mas de salud, como son los subdesarrollados ubicados en las zonas  
tropicales (7, 23).

Actualmente aún es difícil conocer el período de incubación de  
la Tuberculosis en los monos. Un problema serio ha sido confrontar  
casos de Tuberculosis ocurridos en un cuarto de primates que han  
sido repetidamente tuberculinizados y que no se conoce la fuente  
de exposición. Dentro de las especies de primates no humanos menos  
reportadas con Tuberculosis espontánea se encuentran los Erythroce-  
bus patas. (6, 54).

En humanos se conoce que enfermos de Tuberculosis e individuos  
que fueron vacunados con B.C.G. responden positivamente a la prug-  
ba de tuberculinización (2, 6, 29, 45). Por esta razón en el pre-  
sente trabajo se utiliza la vacuna B.C.G. como fuente conocida de

contacto con el bacilo tuberculoso, y a la prueba de Tuberculina con P.P.D. o K.O.T. como estudio inmunológico para detectar esta presencia (39).

Los pioneros en el control de la Tuberculosis en colonias de monos, por la prueba de Tuberculina a principios de siglo fueron Penrose, White, Brown y Pearson, en la Sociedad Ecológica de Philadelphia en los Laboratorios Penrose. El método de la prueba fue descrito por White y Fox (1909) y Fox (1923) (14).

La prueba tiene el fundamento en el que se emplea K.O.T. en el ganado bovino. En este caso después de la aplicación de K.O.T. se mide la variación de la temperatura diurna en el animal, resultando una curva de temperatura que fue de adopción universal (14).

En los años siguientes la prueba de Tuberculina, incluida la prueba de Mantoux de intradermoreacción fue practicada con varios grados de éxito por Burnet (1912), Gay y Branch (1927), Ubrain - (1938). En 1938 Schroeder, realizó el primer reporte de la adaptación de la prueba de Tuberculina por la intradermoreacción, usando monos del Parque Zoológico de New York, esta prueba se aplicó rápidamente en colonias experimentales de la Universidad de Yale, con un alto grado de eficiencia. Schroeder seleccionó el párpado superior del ojo para aplicar por medio de inyección intradérmica 0.1 ml de una solución al 1% de P.P.D. y la lectura se realizó a las 24, 48 y 72 hrs. (12, 25).

Posteriormente en 1955, Dieterich utilizó 0.1 ml de una dilución de 1 a 100 de K.O.T. con la misma técnica de Schroeder, midiendo rangos de temperatura diurna, con lo que concluyó que la medición de la temperatura no era una técnica apropiada para de-

teciar la infección activa en los monos (27).

La discusión entre la utilización de K.O.T. y P.P.D. ha seguido en los últimos años, sin embargo el uso de K.O.T. se ha estandarizado casi en todas las colonias en donde se utilizan primates no humanos para la experimentación, a excepción de los antropoides en los que se utiliza P.P.D. , la razón de lo anterior es debido a que el P.P.D. contiene pocas proteínas de alto peso molecular y produce menos hipersensibilidad en estos organismos que el K.O.T. que es una mezcla de antígenos bacterianos. En el hombre la prueba de Mantoux que es una intradermoreacción en la cual se utiliza P.P.D. está aceptada universalmente, e inclusive ya no se utiliza K.O.T. por el grado tan alto de hipersensibilidad que produce (14,21)

La prueba de Tuberculina o Tuberculinización es un estudio inmunológico, y es el método más importante para detectar primates no humanos que han estado en contacto con el bacilo tuberculoso. Se llama Tuberculina al extracto de Mycobacterium tuberculosis , M. bovis o M. avium, dicho extracto es el estímulo antigénico que se emplea para realizar la prueba de Tuberculina, ya sea con P.P.D. (Derivado Protéico Purificado) o K.O.T. (Tuberculina Vieja de Koch)(35, 36, 44). El K.O.T. se prepara cultivando el Mycobacterium sp. en un medio de cultivo al que se le añade carne, después de que haya crecido la micobacteria, el cultivo se concentra 10 veces por ebullición, el resultado obtenido se filtra y se le agrega glicerol como preservativo, este producto es termestable, pero es impuro por que además de contener los determinantes específicos del bacilo tuberculoso, también contiene otras proteínas. Por otra parte el P.P.D. se prepara a partir de los productos me-

tabólicos de la micobacteria, crecido en un medio sintético simple, que es filtrado y precipitado varias veces con sulfato de amonio saturado al 50% o con ácido tricloroacético, el producto es una mezcla de pequeñas proteínas (promedio PM. 10,000). La prueba de Tuberculina es una reacción inmunitaria mediada por células, la cual es un ejemplo de hipersensibilidad tardía tipo IV. Cuando la Tuberculina se inyecta por vía intradérmica a un animal que no ha tenido contacto previo con la micobacteria, no hay respuesta inflamatoria local importante. Por el contrario si el animal ha tenido contacto previo con la micobacteria y se le inyecta la Tuberculina por vía intradérmica, no hay cambios detectables durante varias horas. Sin embargo, un poco más tarde, se producirá vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, como consecuencia de las cuales se observa eritema y tumefacción. Esta última tiene una induración característica. La reacción alcanza su máxima intensidad entre 24 y 72 hrs. después de la inyección. La reacción a la Tuberculina es específica desde el punto de vista inmunitario, y es mediada por linfocitos T. Se cree que los linfocitos T circulantes sensibles a los antígenos, encuentran primero al antígeno inyectado, y responden haciendo que las células cebadas vecinas se degranulen, y liberen factores vasoactivos como la serotonina. El aumento de la permeabilidad resultante, y la abertura de los espacios entre las células endoteliales de los capilares permite que más linfocitos T emigren desde la sangre hacia el interior de los tejidos. Esos linfocitos T que emigran encuentran a los antígenos que les presentan las células de Langerhans; se dividen, diferencian y liberan linfocinas. Los macrófagos ingieren

y por último destruyen al antígeno inyectado, lo cual permite que los tejidos regresen a la normalidad. (14, 49).

La positividad de la prueba de Tuberculina indica contacto previo con la micobacteria y en el caso de los primates no humanos, los cuales son altamente sensibles, indica enfermedad activa. Las reacciones a la prueba de Tuberculina puede ser alterada por varios factores y dar reacciones falsas positivas o falsas negativas. Estos factores son :

Se observan reacciones falsas negativas en : Mala aplicación de la técnica (inyección subcutánea de la Tuberculina), animales en estado anérgico (animales viejos o falta de respuesta al antígeno), recientemente infectados, con Tuberculosis muy avanzada, recientemente tuberculinizados, tratados con corticosteroides, en los últimos estadios de la gestación, recién paridos o una mala calidad de la Tuberculina. Se observan reacciones falsas positivas en : mala aplicación de la técnica (traumatismo), uso de agujas, jeringas o Tuberculina contaminada, cuando hay reacción cruzada con otras bacterias, demasiada frecuencia en la prueba, animales que hayan adquirido inmunidad natural activa. Esta prueba en primates no humanos se realizó intradérmicamente en el párpado superior, por ser este sitio más aparente y la lectura mas fácil de realizar (por requerir para su lectura menos manejo de los animales) (4, 34, 35, 49). (fotografía # 4).

## FOTOGRAFIA # 4.



## III.- OBJETIVOS :

Comparar en dos grupos de monos (Erythrocebus patas) la prueba de Tuberculinización, utilizando dos tipos de Tuberculina, con el primer grupo se utilizó K.O.T. (Tuberculina Vieja de Koch) y con el segundo grupo se utilizó P.P.D. (Derivado Proteico Purificado) para conocer cual de las dos Tu berculinas es más confiable en el diagnóstico de la Tuberculosis en primates no humanos. Utilizados en la producción y control de la vacuna anti-poliomielítica oral tipo Sabin.

#### IV .- MATERIAL Y METODOS :

##### MATERIAL :

A).- Se utilizaron 20 hembras de primates no humanos (Erythro cebus patas) en edad reproductiva, de aproximadamente 7 a 10 kg. de peso. Acondicionados por un período de 12 meses. Se formaron dos grupos consistentes en diez individuos cada uno, designándoseles grupo A y grupo B respectivamente.

Durante el tiempo de acondicionamiento se verifico el estado de salud, apreciándose clínicamente sanos, se les desparasitó , se les realizo estudios de: biometría hemática y química sanguínea, se vigilo el mantenimiento, disminución o incremento de peso de los animales. Además en el laboratorio del Instituto Nacional de Virología de la Secretaría de Salud.

B).- REACTIVOS: Se preparó una dosis de 0.1 ml. de Tuberculi na Vieja de Koch (E.O.T.) (Laboratorio Serumminist Institute Copenhagen Dinamarca) contenido 25 mg de tuberculina, contenido en jeringas de tuberculina con aguja de calibre 27 x 32 para su inoculación. Y se diluyo el Derivado Protéico Purificado (P. P.D.) (Laboratorio Instituto Nacional de Higiene, Gerencia General de Biologicos y Reactivos) para obtener 250 UI. por 0.1ml. contenido en jeringas de tuberculina con aguja 27 x 32 para su inoculación. Se utilizó vacuna B.C.G. (Bacilo Calmette - Guerin) frasco ampula de 1 ml para 10 dosis en suspensión inyectable que contiene cultivo desecado de bacilo Calmette - Guerin cepa Danesa 1331, 1mg con un límite mínimo aceptable de particu



las de  $2 \times 10^6$ .

**MÉTODOS:**

A los animales se les tranquilizó con una mezcla de ketamina a una dosis de 10 a 15 mg por kg de peso y xilacina a una dosis de 1 mg por animal como dosis total.

Al grupo A se le aplicó 0.1 ml en el párpado superior derecho por vía intradérmica conteniendo 25 mg de K.O.T. (Tuberculina Vieja de Koch). Al grupo B se le aplicó 0.1 ml en el párpado superior derecho por vía intradérmica conteniendo 250 UI de P.P.D. (Derivado Protéico Purificado).

Después de 30 días se les aplicó a los dos grupos vacuna B.C.G. (vacuna B.C.G. de uso humano) 0.1 ml con jeringa de tuberculina con aguja 25 x 16 por vía intravenosa. 21 días postvacunación se repitió la prueba original, con K.O.T. y P.P.D. Repitiéndose la prueba de tuberculina con K.O.T. y P.P.D. 90 días postvacunación. Evaluándose los resultados de cada grupo a las 24, 48 y 72 hrs. de inicio de la prueba de manera siguiente:

( - ) - Negativo.

( +/- ) - Cuestionable o dudoso.

( + ) - Edema, ligeramente positivo.

( + + ) - Fuertemente positivo con marcada induración y cierre total del párpado.

#### V.- Resultados :

En la prueba de tuberculina realizada en los dos grupos de monos del tra bajo, uno con K.O.T. (Tuberculina Vieja de Koch) y el otro con P.P.D. (Derivado Protéico Purificado) antes de la vacunación con B.C.G. (vacuna Antituberculosa hecha con bacilo de Calmette y Guérin) se obtuvieron resultados negativos para ambos grupos (tabla # 1 y # 2). A los 21 días postvacunación con B.C.G. se rea lizó otra prueba de tuberculina, utilizando en el grupo A K.O.T. a las 24 hrs de inicio de la prueba resultaron 7 individuos positivos y 3 negativos, a las 48 hrs 7 individuos positivos y 3 negativos, y a las 72 hrs 6 individuos posi tivos y 4 negativos (tabla # 3, gráfica # 1). Para el grupo B la prueba de - tuberculina fué realizada con P.P.D. igualmente 21 días postvacunación con B. C.G. a las 24 hrs de inicio de la prueba obtuvimos 1 individuo positivo y 9 negativos, a las 48 y 72 hrs obtuvimos a los 10 individuos de este grupo negati vos (tabla # 4, gráfica # 2).

Noventa días postvacunación con B.C.G. la prueba de tuberculina con K.O. T. y P.P.D. se volvió a repetir. Para el grupo A se utilizó K.O.T. y para el grupo B se utilizó P.P.D.. En el grupo A obtuvimos a las 24 hrs de inicio de la prueba 9 individuos positivos y 1 negativo, a las 48 y 72 hrs obtuvimos - todos los individuos positivos de este grupo (tabla # 5 , gráfica # 3 ). El - grupo B recibió P.P.D. y en el cual obtuvimos a las 24 hrs de inicio de la - prueba 6 individuos positivos y 4 negativos, a las 48 hrs 6 individuos posi tivos y 4 negativos, y a las 72 hrs 5 individuos positivos y 5 negativos. ( tabla # 6 , gráfica # 4).

T A B L A # 1.

**GRUPO A:** Resultados de la prueba de Tuberculina utilizando K.O.T. a dosis de 25mg. aplicado en el párpado superior de ojo por vía intradérmica (antes de la vacunación con B.C.G.).

MONO #	A LAS 24 HRS	A LAS 48 HRS	A LAS 72 HRS
01	-	-	-
02	-	-	-
03	-	-	-
04	-	-	-
05	-	-	-
06	-	-	-
07	-	-	-
08	-	-	-
09	-	-	-
10	-	-	-

## EVALUACION :

- ( - ) = NEGATIVO.  
 ( +/- ) = CUESTIONABLE O DUBOSO.  
 ( + ) = LIGERAMENTE POSITIVO.  
 ( + + ) = FUERTEMENTE POSITIVO.

T A B L A # 2.

**GRUPO B:** Resultados de la prueba de Tuberculina utilizando P.P.D. a dosis de 250 UI, aplicado en el párpado superior derecho por vía intradérmica (antes de la vacunación con B.C.G.).

mono #	A LAS 24 HRS.	A LAS 48 HRS.	A LAS 72 HRS.
11	-	-	-
12	-	-	-
13	-	-	-
14	-	-	-
15	-	-	-
16	-	-	-
17	-	-	-
18	-	-	-
19	-	-	-
20	-	-	-

## EVALUACION :

- ( - ) = NEGATIVO.  
 ( +/- ) = CUESTIONABLE O DUDOSO.  
 ( + ) = LIGERAMENTE POSITIVO.  
 ( + + ) = FUERTEMENTE POSITIVO.

T A B L A # 3.

GRUPO A: Resultados de la prueba de Tuberculina utilizando K.O.T. a dosis de 25mq. aplicado en el párpado superior izquierdo por vía intradérmica. Realizado 21 días postvacunación con B.C.G. .

MONO #	A LAS 24 HRS.	A LAS 48 HRS.	A LAS 72 HRS.
01	+/-	-	-
02	++	+	+
03	+/-	+/-	-
04	+	+	+/-
05	+	+	+
06	+	+	+
07	++	+	+
08	+	+	+
09	+	+	+
10	+/-	+/-	-

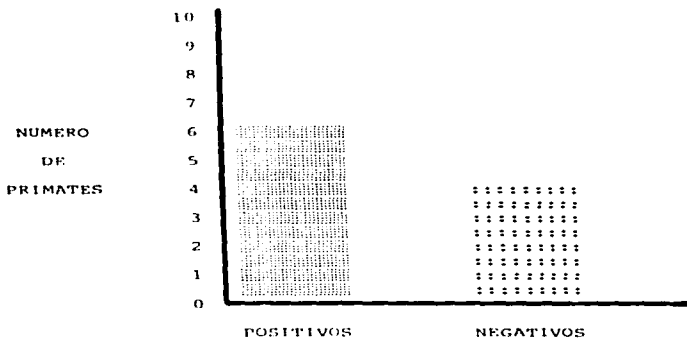
## EVALUACION :

- ( - ) = NEGATIVO.  
 ( +/- ) = CUESTIONABLE O DUDOSO.  
 ( + ) = LIGERAMENTE POSITIVO.  
 ( ++ ) = FUERTEMENTE POSITIVO.

(\* Considerándose para esta prueba el +/- como negativo).

## G R A F I C A # 1 .

GRUPO A: Gráfica de la prueba de Tuberculina utilizando K.O.T. aplicado por vía intradérmica en el párpado superior izquierdo, realizado 21 días postvacunación con BCG. registrado a las 72 hrs. de inicio de la prueba.

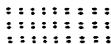


RESPUESTA :

POSITIVOS :



NEGATIVOS :



T A B L A # 4 .

GRUPO B: Resultados de la prueba de Tuberculina utilizando P.P.D. a dosis de 250 UI. aplicado en el párpado superior izquierdo por vía intradérmica. Realizado 21 días postvacunación con B.C.G. .

MONO #	A LAS 24 HRS.	A LAS 48 HRS.	A LAS 72 HRS.
11	-	-	-
12	-	-	-
13	-	-	-
14	-	-	-
15	-	-	-
16	-	-	-
17	-	-	-
18	+	+/-	-
19	+/-	+/-	-
20	-	-	-

## EVALUACION :

- ( - ) = NEGATIVO.  
 ( +/- ) = CUESTIONABLE O DUDOSO.  
 ( + ) = LIGERAMENTE POSITIVO.  
 ( + + ) = FUERTEMENTE POSITIVO.

(\* Considerándose para esta prueba el +/- como negativo).





T A B L A # 5 .

GRUPO A: Resultados de la prueba de Tuberculina utilizando K.O.T. a dosis de 25 mg. aplicado por vía intradérmica en el párpado superior izquierdo. Realizado 90 días postvacuación con B.C.G.

MONO #	A LAS 24 HRS.	A LAS 48 HRS.	A LAS 72 HRS.
01	+/-	+	+
02	+	+	+
03	+	++	++
04	++	++	++
05	+	+	+
06	+	+	+
07	+	+	+
08	+	++	++
09	+	+	+
10	+	++	++

## EVALUACION :

( - ) = NEGATIVO.

( +/- ) = CUESTIONABLE O DUDOSO.

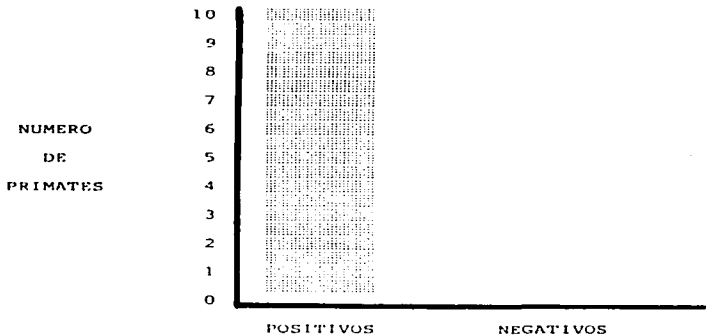
( + ) = LIGERAMENTE POSITIVO.

( + + ) = FUERTEMENTE POSITIVO.

(\* Considerándose para esta prueba el +/- como negativo).

## G R A F I C A   #   3.

GRUPO A: Gráfica de la prueba de Tuberculina utilizando K.O.T. aplicado por vía intradérmica en el párpado superior izquierdo, realizado 90 días postvacunación con BCG, registrado a las 72 hrs. de inicio de la prueba.

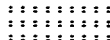


RESPUESTA :

POSITIVOS :



NEGATIVOS :



T A B L A # 6 .

GRUPO B: Resultados de la prueba de Tuberculina utilizando P.P.D. a dosis de 250 UI, aplicado por vía intradérmica en el párpado superior izquierdo. Realizado 90 días postvacunación con B.C.G..

MONO #	A LAS 24 HRS.	A LAS 48 HRS.	A LAS 72 HRS.
11	+	+	+/-
12	-	-	-
13	+/-	+/-	-
14	+	+	+
15	+/-	+/-	+/-
16	+	+	+
17	+	+	+
18	+	+	+
19	-	-	-
20	+	+	+

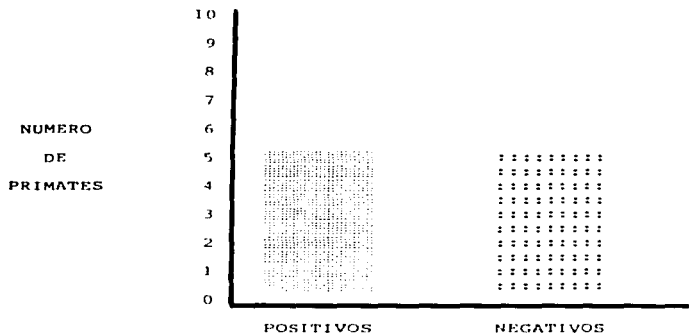
## EVALUACION :

- ( - ) NEGATIVO.  
 ( +/- ) CUESTIONABLE O DUDOSO.  
 ( + ) LIGERAMENTE POSITIVO.  
 ( ++ ) FUERTEMENTE POSITIVO.

(\* Considerándose para esta prueba el +/- como negativo).

## G R A F I C A # 4 .

**GRUPO B:** Gráfica de la prueba de Tuberculina utilizando P.P.D. aplicado por vía intradérmica en el párpado superior izquierdo, realizado 90 días postvacunación con BCG. registrado a las 72 hrs. de inicio de la prueba.

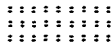


RESPUESTA :

POSITIVOS :



NEGATIVOS :



T A B L A # 7 .

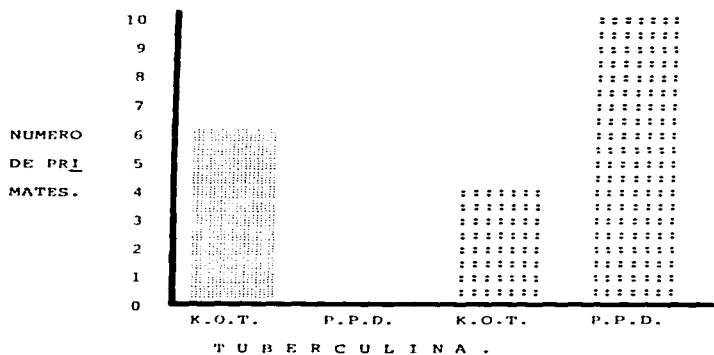
Comparación de la prueba de Tuberculina entre P.P.D. y K.O.T., utilizando para K.O.T. 25mq. y para P.P.D. 250 UI., aplicados por vía intradérmica en el párpado superior izquierdo. Realizada 21 días postvacunación con B.C.G. .

TIPO DE TUBERCULINA.	REACCION	N U M E R O D E A N I M A L E S		
		A LAS 24 HRS.	A LAS 48 HRS.	A LAS 72 HRS.
K.O.T.	( - )	0	1	3
	( +/- )	3	2	1
	( + )	5	7	6
	( + + )	2	0	0
P.P.D.	( - )	8	8	10
	( +/- )	1	2	0
	( + )	1	0	0
	( + + )	0	0	0

Obteniéndose a las 72 hrs de inicio de la prueba los siguientes resultados : con K.O.T. 6 individuos positivos y 4 negativos, con P.P.D. todos los individuos negativos.

## GRAFICA # 5.

Gráfica comparativa de la prueba de Tuberculina con P.P.D. y K.O.T. aplicados por vía intradérmica en el párpado superior izquierdo, realizada 21 días postvacunación con BCG., registrado a las 72 hrs. de inicio de la prueba.



RESPUESTA :

POSITIVOS :



NEGATIVOS :



T A B L A # 8 .

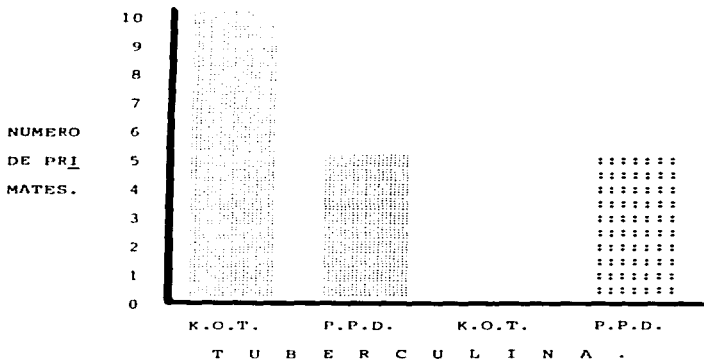
Comparación de la prueba de Tuberculina entre P.P.D. y K.O.T., utilizando para K.O.T. 25mq. y para P.P.D. 250 UI., aplicados por vía intradérmica en el párpado superior izquierdo. Realizada 90 días postvacunación con B.C.G. .

TIPO DE TUBERCULINA .	REACCION	N U M E R O D E A N I M A L E S .		
		A LAS 24 HRS.	A LAS 48 HRS.	A LAS 72 HRS.
K.O.T.	( - )	0	0	0
	( +/- )	1	0	0
	( + )	8	6	6
	( + + )	1	4	4
	( - )	2	2	3
	( +/- )	2	2	2
	( + )	6	6	5
	( + + )	0	0	0

Obteniéndose a las 72 hrs de inicio de la prueba los siguientes resultados ; con K.O.T. todos los individuos positivos y para P.P.D. 5 individuos positivos y 5 negativos.

## G R A F I C A # 6 .

Gráfica comparativa de la prueba de Tuberculina con P.P.D. y K.O.T. aplicados por vía intradérmica en el párpado superior izquierdo, realizada 90 días postvacunación con BCG., registrado a las 72 hrs. de inicio de la prueba.



RESPUESTA :

POSITIVOS :



NEGATIVOS :





## VI .- DISCUSION :

Los resultados en la prueba de Tuberculina realizada a los 2 grupos de monos, uno con K.O.T. (Tuberculina Vieja de Koch) y el otro con P.P.D. (Derivado Protéico Purificado) 21 días después de que fueron vacunados con B.C.G. de uso humano, indica que a las 24 horas de inicio de la prueba, el K.O.T. aparentemente es más sensible ya que de 10 individuos, 7 resultaron positivos en comparación a 1 positivo de 10 con el P.P.D., a las 48 hrs obtuvimos con K.O.T. 7 individuos positivos en comparación con el P.P.D. que obtuvimos 0 positivos, y a las 72 hrs obtuvimos 6 positivos con K.O.T. en comparación con 0 individuos positivos de P.P.D.. Se observó gran sensibilidad al K.O.T. a dosis de 25 mg de este antígeno. Existe evidencia experimental que el valor de 25 mg de K.O.T. equivale a 250 UI de P.P.D. (en relación a la respuesta a la prueba) (2, 6, 21). Por lo que observamos que en este caso hubo una respuesta rápida a la sensibilización con K.O.T. como se reporta en varios trabajos (10, 12). Otros trabajos han reportado una respuesta positiva a la prueba con 10 UI de P.P.D. utilizando la piel abdominal después de haber expuesto primates no humanos al Mycobacterium sp. con 21 a 30 días de anterioridad (11, 14, 15).

La Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica aún no ha hecho recomendaciones definitivas para la aplicación de la prueba de Tuberculina con K.O.T. o P.P.D. en monos, no obstante en grandes simios se utiliza comunmente P.P.D. a dosis muy bajas (11). Otros trabajos indican que la piel del abdomen es más sensible a P.P.D. inclusive con 10 UI (18).

Al parecer después de muchos años de experiencia con la prue-

ba de Tuberculina, la sensibilidad al K.O.T. o al P.P.D. depende en gran medida de la micobacteria involucrada en la enfermedad - (24). Otros estudios indican que el M. bovis y el M. tuberculosis dan respuesta en primates incluido el hombre, más enérgica que otras micobacterias (17). En el presente trabajo la vacunación con B.C.G. expuso a los primates al M. bovis atenuado. La comparación hecha de la Tuberculinización a los 21 días postvacunación nos muestra claramente una respuesta enérgica e inmediata con K.O.T. y con P.P.D. nula. A los 90 días después de la vacunación con B.C.G. la comparación nos arrojó los mismos resultados que en la primera ocasión, en este caso obtuvimos 10 individuos positivos con K.O.T. en la media contra 6 positivos con P.P.D. en la misma media. Esto nos indica que el P.P.D. no ha sido valorado adecuadamente en primates y que posiblemente sea más consistente en su manifestación.

La razón por la cual se utilizó el K.O.T. a una dosis de 25mg contenida en 0.1 ml aplicada por vía intradérmica esta basada en la aplicación de esta técnica en monos rhesus con resultados muy variables. Sin embargo la prueba de Tuberculina utilizando P.P.D. se ha dejado de usar en primates no humanos por falta de respuesta aparente.

**VII.- CONCLUSIONES :**

La prueba comunmente usada para la detección de la Tuberculosis activa en primates no humanos, sigue siendo en la actualidad la prueba de Tuberculinización.

En los lugares donde se utilizan estos animales para las investigaciones bionédicas, que en su mayoría estan en los países desarrollados, no se tiene una estandarización general para la prueba en relación a la dosis, el tipo de Tuberculina a utilizar y las vías de inoculación.

Tres cuestiones quedan aun por dilucidar en referencia a la prueba de Tuberculina que son : ¿ Cual es la Tuberculina a utilizar en las diferentes especies de primates no humanos, ya sea P.P.D. o K.O.T.?, ¿ Cual es la dosis a usar con P.P.D. o con K.O.T. ? y por último ¿ Cual es el sitio preferente de inoculación ? .

En conclusión los resultados del presente trabajo, nos sugieren que el K.O.T. a la dosis usada y el sitio de inoculación nos proporcionan resultados confiables en la prueba de Tuberculina en este tipo de primates no humanos (Erythrocebus patas). Y por otro lado, nos sugiere que el P.P.D. no esta adecuadamente valorado para su utilización en la detección de la Tuberculosis activa en monos (Erythrocebus patas) y que tal vez puede ofrecer grandes posibilidades para la misma toda vez que se ensaye la dosis adecuada y el sitio de inoculación para cada especie en particular.

## VIII .- ADDENDUM PRIMATOLOGICO :

Dentro de las diversas especies de animales usados en los laboratorios como modelos experimentales, los mamíferos especialmente, han sido utilizados extensivamente para investigaciones básicas en : Farmacología, Microbiología, Inmunología, Oftalmología, Oncología y Biología de la reproducción, los perros ( Canis familiaris ) son particularmente valiosos en estudios del metabolismo, técnicas quirúrgicas, reemplazo de tejidos, anestesia, Hematología y Neurología; los gatos ( Felis catus ) se emplean en investigaciones de Toxicología del sistema nervioso central, comportamiento, Neuroanatomía y Neurocirugía; solo por mencionar algunos ejemplos. Los animales de laboratorio son importantes para el estudio y diagnóstico de enfermedades que afectan al hombre y a los animales (34).

Uno de los grupos que en la mayoría de las veces se ha vuelto insustituible es el de los primates no humanos, debido a que tiene un valor especial por el parentesco que en su proceso evolutivo ha mantenido con el hombre, tanto en semejanza anatómica y comportamiento, así como en sus similitudes específicas fisiológicas y bioquímicas, que los hacen indispensables en las investigaciones biomédicas modernas, como lo es la elaboración, verificación y control de calidad de diversos productos biológicos, fármacos y reactivos. (tabla # 1)(34, 40).

## A).- EVOLUCION DE LOS PRIMATES :

Los fósiles más antiguos referente a los mamíferos, proceden de la mitad del período Mesozoico, son muy primitivos y se considera que fueron los ancestros de los marsupiales, que hoy día co

## T A B L A I I .

ESPECIES DE PRIMATES USADAS EN LA INVESTIGACION EN MEXICO.

NACIONALES	Mono araña	<u>Ateles geoffroyi</u>
	Mono aullador	<u>Alouatta palliata</u> <u>Alouatta pigra</u>
IMPORTADOS DE CENTRO Y SUDAMERICA	Mono ardilla	<u>Saimiri sciureus</u>
	Mono capuchino	<u>Cebus sp.</u>
	Mono lanudo	<u>Lagothrix lagothicha</u>
IMPORTADOS DE AFRICA	Mono patas	<u>Erythrocebus patas</u>
	Papiones	<u>Papio anubis</u> <u>Papio cynocephalus</u> <u>Papio hamadryas</u>
	Mandriles	<u>Papio sphinx</u>
	Geladas	<u>Theropithecus gelada</u>
	Mono verde	<u>Cercopithecus aethiops</u>
	Lemur	<u>Lemur catta</u>
	Chimpance	<u>Pan troglodytes</u>
IMPORTADOS DE ASIA		<u>Macaca fascicularis</u>
		<u>Macaca arctoides</u>
	Macacos	<u>Macaca mulatta</u> <u>Macaca nemestrina</u> <u>Macaca nigra</u>

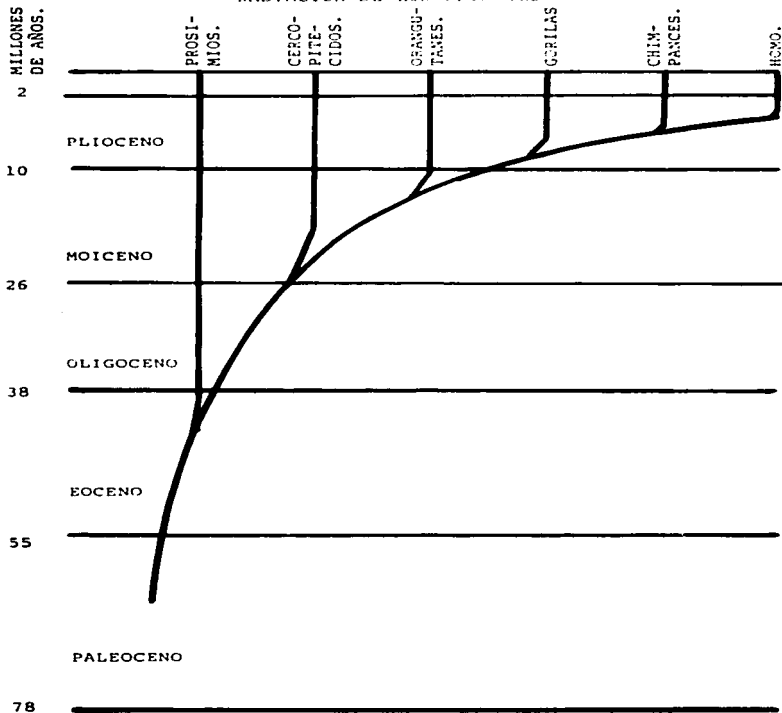
nocemos; geográficamente ubicados en Australia. A fines de esta era, en el Cretácico aparecieron los primeros mamíferos placentarios, se multiplicaron hace unos 70 millones de años. Durante el período Paleoceno se inició el tronco común de lo que ahora se conoce como el Orden de los Primates, que es el más evolucionado de la clase mamífera (tabla # 2). Toda la gran variedad de pequeños y grandes monos incluyendo al hombre mismo, tienen mucha semejanza desde el punto de vista zoológico, por esta razón Linneo, en 1758, los clasificó dentro del grupo de los primates. Primate deriva del latín "primos", que significa el primero; así se asignó el término para dar a comprender que se trata de los organismos más desarrollados, donde el hombre es la cúspide de la escala zoológica (30).

A diferencia del resto de los mamíferos, algunos de los cuales han llegado a especializaciones muy avanzadas, los primates destacan por haberse mantenido dentro de una línea evolutiva ampliamente generalizada, que les permite desarrollar funciones muy diversas y cuyos caracteres propios se explican como resultado de una adaptación a la vida arbórea (13).

Hay una gran diversidad dentro de este orden y muchos de sus miembros son poco especializados. En general se puede afirmar que el género de vida les obligó al uso de las manos en una forma muy refinada y a tener con frecuencia el tronco erguido. En fin tuvieron que conservar la estructura generalizada de sus miembros superiores e inferiores y a tener una gran movilidad de los 5 dedos para prensar los objetos y también para poder dar al cuerpo apoyo en cualquier dirección, aumentar a la vez la agudeza visual

T A B L A # 2 .

## RADIACION DE LOS PRIMATES



y la percepción de las distancias. La suspensión y el equilibrio de la cabeza cambiaron radicalmente al pasar de la postura habitual de cuadrúpedo a la del animal con el tronco erguido. En estos animales se incrementó la sensibilidad de la retina, aumentando su percepción visual y así poder apreciar el fondo y las distancias. El sentido del olfato se hizo menos necesario; las mucosas nasales pueden reducirse y el hocico acortarse. Finalmente y este es un rasgo muy importante para la clasificación de los regtos fósiles, como la mayoría de los primates son omnívoros, su dentición es menos especializada; no tienen gran desarrollo de los caninos e incisivos característicos de los carnívoros ni la excesiva especialización molar de los herbívoros. Todas estas modificaciones dan por resultado cambios en la estructura y funcionamiento del sistema nervioso. Al desarrollarse la vista implica una gran recolección de datos del entorno y una estimulación mayor del cerebro; el cual a su vez tiene que procesar la información y emitir órdenes precisas a los músculos y al organismo en general. El resultado de todas estas interacciones es la intensificación de los procesos nerviosos y metabólicos, que es una de las características de los primates. En resumen, de los primates puede afirmarse que; presentan en realidad muy pocos rasgos que puedan caracterizarlos, al grado de poder decir que lo que los distingue de los otros mamíferos es precisamente esta falta de atributos propios, sus ancestros se encuentran entre los mamíferos placentarios más generalizados que vivieron a fines del Cretácico o a principios del Paleoceno (13).

Los primates en la actualidad cuentan con una gran variedad



de representantes divididos en 57 géneros y varían grandemente en su aspecto y tamaño. Existen desde los prosimios que no sobrepasan el tamaño de un ratón común, hasta el hombre mismo, de modo que los grupos actuales más primitivos, los ya citados prosimios, parecen conservar semejanzas con sus ancestros y esta suposición ha quedado respaldada con el material fósil de que se dispone (13, 38).

#### B).- CLASIFICACION DE LOS PRIMATES :

Los primates se clasifican en dos grandes grupos que son: los prosimios y los antropoides (tabla # 3).

Dentro de los prosimios tenemos a las familias de : Los Tupauidae, los Lemuridae, los Lorisidae y los Tarsiidae.

Dentro de los Tupauidae, primates inferiores, se han incluido al grupo de las musarañas que antes se clasificaban entre los insectívoros. Sus representantes habitan en regiones de Indonesia y en Asia. Hacen vida arbórea y tanto por su forma como su estructura se parece mucho a los primeros mamíferos placentarios, su mano recuerda a la humana por su capacidad prensil y por tener uñas en vez de garras.

Dentro de los Lemuroidea tenemos a los lemúes llamados así por los romanos en recuerdo de los espíritus de los muertos, se hallan en Madagascar, en algunos lugares de Africa e Indonesia, pero durante el período Eoceno tuvieron una distribución muy amplia por todos los continentes. Alcanzan aproximadamente la talla de un perro grande, su piel tiene pelo largo y el hocico es muy marcado, su postura habitual es de cuadrúpedo; tienen vida arbórea y hábitos nocturnos. Sus grandes ojos redondos no produ-

TABLA # 3 CLASIFICACION DE LOS PRIMATES.

ORDEN	SUB ORDEN	SUPERFAMILIA	FAMILIA	EJEMPLOS	
P R I M A T E S	PROSIMIOS	TUPAILOIDEA	TUPALDAE	MUSARAÑAS MUSGAROS	
		LEMUROIDEA	LEMURIDAE	LEMURES	
		DAUBENTONOIDEA	LORISIDAE	LORISES	
		TARSILOIDEA	TARSIIDAE	TARSIERS	
	ANTHROPOIDEA	CARTARRIUS	CEBOIDEA	CEBIDAE	MONOS DEL NUEVO MUNDO
			MERCOPITHECIDEA	MERCOPITHECIDAE	MONOS DEL VIEJO MUNDO
			HOMINOIDEA	HILORATIDAE	GIBONES
				PONGIDAE	ORANGUTANES GORILAS CHIMPANCES
				HOMINIDAE	HOMO ERECTUS HOMO SAPIENS HOMO SAPIENS SAPIENS

con visión estereoscópica debido a su posición lateral; Los pulgares de los pies y las manos son parcialmente oponentes, algunos dedos están provistos de uñas y su cerebro ya presenta algunas características de los primates (33).

Dentro de los lorisiidae tenemos a los lorises, habitan en el sureste de Asia y Africa frente a Madagascar y en las islas Galápagos, son muy semejantes a los lemúres, pero parecen más primitivos aún. Es decir más cerca de los primeros mamíferos placentarios.

Dentro de los tarsiidae tenemos a los tãrsidos, llamados así

por el gran desarrollo que en ellos alcanza el hueso tarso, habi tan actualmente en las Indias Orientales y en Filipinas, son muy pequeños y se asemejan a las ratas por su cola y extremidades inferiores desprovistas de pelos; hacen vida arbórea y nocturna, se desplazan a brinco como canqueros, las manos y los pies tienen el pulgar oponente y los dedos provistos de afiladas uñas, se sientan en posición erguida y pueden girar la cabeza hacia atrás sin mover el tronco aproximadamente  $180^{\circ}$ . Las hembras muestran y al parir producen habitualmente un solo crío, tienen ojos verdaderamente enormes, colocados muy juntos al frente; la visión es parcialmente estereoscópica y esto ha hecho que se incremente el área cerebral relativa, con la consiguiente reducción de la parte olfativa. El cerebro tiene varios de los caracteres propios de los primates superiores y su inteligencia parece ser mas desarrollada que la de los lemures. Comparados con los restos fósiles encontrados en terrenos pertenecientes al período Eoceno se descubre que han sufrido pocos cambios.

Dentro de los primates superiores tenemos a los antropoides que se dividen en platirrinos (o monos del Nuevo Mundo, tabla #4) y en catarrinos, este último se divide en cercopitecos (o monos del Viejo Mundo, tabla # 5) y en homínidos.

Los platirrinos comprenden en primer lugar a los cébidos, a los monos del Nuevo Mundo con nariz muy achatada y fosas separadas, razón por la cual se le llama platirrinos. Son típicos desde las selvas del sureste de México, Centro y Sudamérica, hasta el norte de Argentina, provistos de una larga cola prensil y con pulgares muy desarrollados, su línea evolutiva parece haber ini-

TABLA # 4 MONOS DEL NUEVO MUNDO.

SUB ORDEN	FAMILIA	ESPECIE
PLATIRRINOS	CALITRICIDAE	<u>Saguinus spp.</u> <u>Callithrix spp.</u>
	CEBIDAE	<u>Saimiri sciureus.</u> <u>Aotus trivigatus.</u> <u>Callicebus spp.</u> <u>Cebus spp.</u> <u>Ateles spp.</u> <u>Lagothrix lagothricha.</u> <u>Alouatta spp.</u>

TABLA # 5 MONOS DEL VIEJO MUNDO.

SUB ORDEN	FAMILIA	ESPECIE
CATARRINOS	CERCOPITHECIDAE	<u>Cercopithecus aethiopes.</u> <u>Cercopithecus mitis.</u> <u>Niopithecus Lalopoin.</u> <u>Cercocebus spp.</u> <u>Erythrocebus patas.</u> <u>Macaca spp.</u> <u>Cynopithecus niger.</u> <u>Presbytis cristatus.</u> <u>Presbytis entellus sp.</u> <u>Theropithecus sp.</u> <u>Mandrillus spp.</u> <u>Papio spp.</u>

ciado su diferenciación desde el principio del Eoceno y sus antepasados no pueden considerarse como antepasados de los homínidos. Sin embargo, su organismo presenta rasgos bien desarrollados: mayor capacidad craneana y circunvoluciones cerebrales bien marcadas, ojos decididamente en posición frontal que aseguran visión estereoscópica, uñas planas y pulgares oponentes (13).

Siguen los cercopitecos o Monos del Viejo Mundo, que son catarrinos esto es que tienen la nariz levantada y las fosas conti-

guas, tienen muchas variedades entre los que se encuentran desde los mandriles con gran variedad y diversidad de colores, pelambre manchado y hocico semejante al de los perros (Papio sp). Están incluidos además no menos de cincuenta macacos, entre ellos se encuentra el mono rhesus (Macaca mulatta), la cola es prensil, la cara no tiene pelo y las manos presentan proporciones humanas; pero la semejanza más importante radica en sus características dentarias cuya distribución de piezas es idéntica a la humana. (33). Empezando por enfrente se encuentran 2 incisivos superiores sobre dos interiores y esto se expresa de la siguiente manera: I 2/2, para continuar luego con los caninos, premolares y molares, la expresión completa, característica de la raza humana presenta el siguiente aspecto: I 2/2, C 1/1, PM 2/2, M 3/3, lo que arroja 16 para la mitad de la boca y 32 en total incluyendo las llamadas muelas del juicio, a pesar de su aparición tardía y de que a veces no llegan a salir. Los dientes tienen gran importancia para los estudios paleontológicos, pues por ser las piezas más durables del esqueleto, abundan como fósiles, con la ventaja de que sus variedades características proporcionan información muy valiosa acerca del género de vida, hábitos alimenticios y afinidades evolutivas del ser al cual pertenecen.

Volviendo a las particularidades de los cercopitécidos, podemos añadir a las especies ya conocidas de mayor capacidad cerebral, mejor visión estereoscópica, uñas planas en todos los dedos y diferenciación muy acentuada entre los miembros superiores e inferiores, los cuales pueden almacenar alimentos dentro de unos pliegues situados en la parte interior de los cachetes, llamados

abaxones, y que algunas especies presentan callosidades en los glúteos (o callosidades iniquiáticas), que parecen parches de color rosa encendido, más notorios durante los ciclos menstruales. (13, 33, 38).

Las tres últimas de las 9 familias en las que se subdivide el orden de los primates, son tan próximas entre sí, que han quedado agrupadas en una superfamilia, la de los homínidos o semejantes al hombre (tabla # 6).

TABLA # 6 SUPERFAMILIA HOMINOIDEA .

SUPERFAMILIA	FAMILIA	ESPECIE
HOMINOIDEA	HILORATIDAE	Gibones, <u>Hilobates</u> sp. <u>Symphalangus</u> sp.
	PONGIDAE	<u>Gorilla gorilla</u> . <u>Pan troglodytes</u> . <u>Pan paniscus</u> . <u>Pongo pygmaeus</u> .
	HOMINIDAE	<u>Homo erectus</u> . <u>Homo sapiens</u> . <u>Homo sapiens sapiens</u> .

Tanto la cantidad, como la variedad y amplia dispersión de restos fósiles procedentes del Oligoceno, Mioceno y Plioceno, atestiguan que en épocas remotas tuvieron mayor diversidad de géneros y especies, también que ocuparon zonas muy extensas del planeta que en la actualidad. Hoy solo se encuentran en algunos lugares de Asia, como es el caso de los gibones y orangutanes que se encuentran en Borneo y Matra. En tanto que los gorilas y chimpancés habitan en Africa Ecuatorial del lado del Atlántico.

Los gibones muy rara vez alcanzan el metro de estatura y los

15 kilos de peso, por su pequeña talla y sus hábitos arbóreos, se consideran como los más alejados del hombre entre todos los del grupo, su pelambre es exuberante, en tonos gris, blanco o negro, les cubre todo el cuerpo a excepción de cara, manos y pies. A semejanza de los cercopitécidos con frecuencia presentan callosidades en la región glútea; pero se distinguen de ellos por carecer de cola y de los pliegos interiores de las mejillas que a aquellos les sirve para almacenar provisionalmente la comida. La frente es baja, las cavidades orbitales al frente, los caninos muy desarrollados al grado que sobresalen del nivel general de la dentición, en comparación con los de la mandíbula opuesta, la capacidad craneal es muy reducida, próxima a los 100 cm<sup>3</sup>. Viven en plena selva haciendo exclusivamente vida arbórea; se pasan de una rama a otra y de un árbol al siguiente; empleando la braqu coastación o sea la oscilación del cuerpo sostenido por un brazo hasta que alcanza y puede coger la siguiente rama. Los brazos son muy largos en proporción al cuerpo, las manos áviles y los reflejos musculares rapidísimos que les permiten actos de verdadera aerobacia, se dice de ellos que en cierto modo tienen sentido de la propiedad, pues con fiereza y decisión defienden los árboles que habitan con sus familias, también se ha observado que entre ellos las parejas son estables y tienen un descendiente cada dos años como término medio (13, 33, 34).

El orangután es corpulento y pesado; la estatura es próxima al metro y medio, inclusive algunos alcanzan 1.60 mt. de estatura, los brazos largos y el tronco poderoso, las piernas cortas y débiles con pies largos y delgados, más bien parecidas a manos -

por que el talón esta poco desarrollado con pulgares que se proyectan lateralmente y desprovistos de uñas en los pies. La especie presenta gran diferenciación sexual pues los machos llegan a pesar 100 kilos y las hembras apenas la mitad. Son de hábitos arbóreos; pasan de una rama a otra con movimientos cautelosos sin dar nunca saltos largos; El andar por tierra es torpe pues cuando no lo hacen sobre las cuatro extremidades, se trasladan de una manera extraña, apoyando los brazos como si fueran muletas, oscilando el tronco. El cráneo tiene una bóveda y su capacidad llega a - los 400 cm<sup>3</sup>, las órbitas superiores oculares son grandes y sin gran desarrollo del borde superior del hueso en contraste con lo que ocurre con otros póngidos y con el hombre primitivo, en los que el desarrollo óseo es a tal grado que llegan a formar una verdadera barra horizontal llamado torus frontal. El hocico sobresale, la mandíbula inferior es pesada y con los dientes grandes; el pelo es espeso en diferentes tonalidades de rojizo, como especializaciones particulares se consideran las masas carnosas que tienen en ambos lados de la cara engruesando los cachetes, así como las enormes bolsas de la región del cuello que pueden inflarse y que estan especialmente desarrolladas en los machos, estas estructuras anatómicas de origen y función poco conocida contribuyen a que no se les considere muy próximos a la línea evolutiva humana.

El gorila es el mayor de los primates pues su estructura puede pasar de 2 metros y su peso de 210 kilos, viven en la costa Atlántica del Africa, en las inmediaciones del Ecuador y se distinguen por variedades; El de las tierras bajas (Gorilla gorilla) y el de la montaña (G. gorilla berengci), la cabeza es muy abul-



tada, provista de un torus frontal pesado y una formidable cresta ósea que corre de adelante hacia atrás sobre el cráneo, cuya capacidad se aproxima a los 500 cm<sup>3</sup>, muy pequeña si se le compara con el volúmen total de la cabeza. El pelambre es negro con reflejos grises y el cutis también es negro, orgánicamente están adaptados a la vida arbórea, son buenos trepadores y braquadores pero prefieren las ramas, donde se acondicionan algo semejante a un nido y ahí duermen, sus hábitos son, sin embargo, predominantemente terrestres; suelen erigirse en dos pies y dar algunos pasos con las piernas flexionadas. Se agrupan en bandas de tres a ocho familias y juntos emprenden migraciones periódicas. La cara y la mandíbula difieren mucho de la humana; los incisivos son formidables, y con el hocico cerrado los caninos quedan entrelazados. Las piezas molares son muy semejantes a las humanas, tienen además piernas cortas, los pies anchos, el talón bien formado y el pulgar opuesto. (33).

De todos los póngidos es el chimpancé el que tiene mayor semejanza con el hombre. Habitan una extensa zona del África ecuatorial entre los ríos Congo y Niger. Son muy numerosos y presentan entre ellos un alto margen de variabilidad. En general todos tienen el cutis negro, el pelambre casi siempre es negro, pero puede ser café, gris y aun blanco, juntos comen y juntos se trasladan haciendo gran ruido ; chillando y rompiendo el follaje, golpeando los troncos de los árboles. Si se les sorprende ocurre algo muy curioso; de inmediato se suspende el bullicio y huyen sigilosamente, se les tiene por temperamentales, entusiastas y afegtuosos; estudiándolos en cautiverio, se descubre amplia diversidad

de inteligencia y de conducta, la capacidad craneana es de  $400\text{cm}^3$ , resulta muy importante en proporción a su talla. Los machos adultos desarrollan un marcado torus frontal, llegan al metro y medio de estatura y a 50 ó 60 kg de peso. Las proporciones generales de su cuerpo se acerca mucho a la norma humana, aún cuando los brazos siguen siendo largos y las piernas cortas. Las mandíbulas poderosas, los dientes grandes y los colmillos largos. Tienen también, como el gorila la tendencia a erizarse y a dar así algunos pasos, pero su marcha habitual es la de cuadrúpedo ( 33, 34).

#### P R I M A T O L O G I A :

En los Estados Unidos de Norteamérica en el año de 1920 se iniciaron los estudios acerca de la conducta de los primates, anteriormente a esto la investigación con primates no tenía un fundamento científico, con excepción de los estudios de Anatomía diseñados con los modelos europeos. La investigación anatómica fué particularmente importante para los evolucionistas de la era post Darwiniana, quienes trataban de situar al hombre en una perspectiva zoológica como parte del mundo biológico. El interés se centraba en el árbol genealógico del hombre. La primatología en este período consistía fundamentalmente en un análisis de cadáveres y fósiles, no existía el trabajo de campo con primates vivos. Hay que tomar en cuenta que el gorila de montaña (G. g. bc rengei), fué descubierto hasta el año de 1920, y el chimpancé pig méo hasta el año de 1929 (13).

El área más desarrollada en el conocimiento de los primates, ha sido la conducta bajo cautiverio, desde el año de 1917 en un centro de investigaciones en las Islas Canarias, Wolfgang Kohler,

realizó uno de los primeros estudios de la conducta de los primates con chimpancés (Pan troglodytes) (11, 38). Robert M. Yerkes en el año de 1920, empezó a estudiar la conducta de los primates, y en 1930 fundó el Laboratory of Primate Biology, en Orange Park, Florida. Por otra parte alumnos del Dr. Yerkes, Harold Bingham y Henry W. Nilson llevaron estudios de campo de los grandes simios africanos en el año de 1929 (38).

Por este tiempo los soviéticos fundaron un centro de estudios de los primates en Sukhumi donde se estudió el trasplante de glándulas y la investigación experimental de cruzamiento entre primates superiores inclusive el hombre (33).

La Anatomía tuvo también una figura prominente, con Adolph H. Schultz, que instituyó técnicas de medición antropológicas que todavía en la actualidad se utilizan. Otro investigador importante fue William King Gregory que realizó estudios sobre la medición de la dentición de primates que constituyeron las bases para muchas discusiones taxonómicas sobre la evolución humana (13).

En Europa también la primatología avanzó con Golly Zuckerman, quien implantó teorías sobre la base de que el sexo es el motor de la sociedad (38).

Los primates del Nuevo Mundo fueron también estudiados en su habitat natural. Clarence Ray Carpenter inició con los monos aulladores (Alouatta sp.), en las islas Barro Colorado, posteriormente siguió con un estudio de monos araña (Ateles sp.) en libertad, realizado en Panamá, y de gibones (Hilobates sp.) en Siam. Este investigador creó el centro de Primates de Cayo Santiago en Puerto Rico fundándolo con 400 monos rhesus (Macaca mulatta) en-

viados desde la India (33).

Hasta este punto casi todos los estudios en primates no humanos se enfocaban a la conducta social. Sin embargo en la década de 1930 se clasificaban 4630 referencias sobre estudios de morfología y fisiología (13, 33).

En el Japón los investigadores Imanishi Kawamura, Tokuda e - Itani, realizaron estudios sobre macacos japoneses Macaca mulatta formando en 1956 el Japan Monkey Center, de Inuyama Aichi. Las investigaciones se centraron en estudios sociológicos que por su extensión en la recopilación de datos aún todavía están en proceso los resultados. Cabe aclarar que estas investigaciones impactaron la etología estadounidense hasta años recientes (13, 33).

A mitad del siglo continuaron los estudios de conducta social en Centro America específicamente en Barro Colorado y en el Canal de Panamá (33, 38).

Harlow aportó a finales de la década un método experimental - en el estudio de la conducta. Irving de Vore a inicios de 1960, despertó el interés de la antropología por los primates no humanos, con un estudio de los babuinos (Papio sp.) en Nairobi Park Kenya. En 1960 Jane Godall creo el Gome Stream National Park de Tanzania y sus impactantes estudios a largo plazo sobre la condugta de estos primates, lo cual permitió a los antropólogos sociales cambiar algunas concepciones sobre el hombre como miembro del reino animal (40). Y en 1967 en Africa Central Diane Fosy realizó los estudios más completos que se conocen de la conducta del gorila de montaña (Gorilla gorilla berengei) (33).

El interés de la Salud Pública en la epidemiología de la Fie-

bre Amarilla condujeron a efectuar más estudios de la conducta, y a mediados de esta década los estudios se multiplicaron hasta hacerse incontables (40).

## IX : B I B L I O G R A P H I A .

- 1.- Baram P; Condoulis W; In vitro assay for Tuberculin Hypersensitivity in Macaca mulatta sensitized with B.C.G. cell wall vaccine and/or infected with virulent Mycobacterium tuberculosis. 21st Annual Session, Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. Chicago 11, 1970.
- 2.- Barclay WR; Anacker W; Brehmer W. Aerosol induced Tuberculosis in subhuman primates and the course of the disease after intravenous B.C.G. vaccination. Infect. Immun. 2:574-582. 1970.
- 3.- Benson RE; Freming DD; Young RL; Tuberculosis outbreak in a Macaca mulatta colony. Am. Rev. Tuberc. 72: 204-209, 1995.
- 4.- Charles O Thoen; Alfred GK; Elmer MH; Mycobacterial infections in animals. Rev. of Diseases, Vol. 3, Num. 5 Sep.-Oct. pp. 650, 1981.
- 5.- Christensen IR; Flynn RJ; Hoag WG; Et. al. Nonhuman primates standards and guidelines for the breeding Care and Management of laboratory animals. Publication 1677. National Academy of Washington DC. 1968 p. 19-23.
- 6.- Clarke GL; The relationship of hypersensitivity to shedding of Mycobacterium tuberculosis in experimentally infected Macaca mulatta. Am. Rev. Resp. Dis. 98; 416-423. 1968.
- 7.- Clarke GL; Schmidt JP; Effects of prophylactic isoniazid on early developing experimental Tuberculosis in Macaca mulatta . Am. Rev. Resp. Dis. 100; 224-227. 1969.
- 8.- Clarkson MR; Smith MW; Tuberculosis in rhesus monkeys. In Lab. Anim. Handbook 4. Hazards of Handling Simians. London . 1969 pp 51-55.
- 9.- Corrin KC; Carter CE; Kissling RC; Delisle GW;. An evalua

tion of the comparative Tuberculin skin test for detecting Tuberculosis in farmed deer. Veterinary Journal New Zealand, Vol. 41, Iss 1, 12-20, 1993.

10.- Davis JA; Bayre M; Linn JM; Delayed cutaneous hypersensitivity response to tetanus toxoid sensitized rhesus monkeys: predictor of anergy an value in Tuberculin skin testing. Lab. An. Science, 19:4, 413-416, 1988.

11.- Davies PPO; Nisar M; Williams CSB; Aubrey DS; Smoking and the Tuberculin test. American Rev. of Resp. Diseases, Vol. 147, - Iss 4, A120-A121, 1993.

12.- Dilloughy DJ; Huerkamp MJ; Tuberculosis in a Tuberculin negative rhesus monkey (Macaca mulatta) on chemoprophylaxis Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 2:4, 486-484, 1990.

13.- Eimerl S; De Vore I; Los primates. En la coleccion de la naturaleza de Time Life. Editado por Offset multicolor S.A. - Mex. D.F. 1974.

14.- Fox JG; Niemi Sm; Murphy JC; A comparison of two Tuberculin in nonsensitized macaques. J. Med Primatal, (6): 39-8, 1982.

15.- Gibson JP; Rohensky MW; Newberne JM; Modification of the Tuberculin response of rhesus monkeys by therapy. Lab. Anim. Sci. 21 : 62-66, 1971.

16.- Goodwin BT; Jerome CP; Bullock BC; Unusual lesion morphology and skin test reaction for Mycobacterium avium complex in macaques. Lab Anim. Sci. Vol. 38, 20-24, 1988.

17.- Hariharan H; Insolation of Mycobacterium bovis from monkeys. Irish Veterinary Journal, 42: 1-5, 1988.

18.- Hartley EG; Tuberculin testing of monkeys. In Laboratory

Animal. Handbook 4. Hazards of Simians London. 27-31, 1969.

19.- Holmberg CA; Henrickson RV; Malaga C; Schneider R; Gribble D; Nontuberculous mycobacterial disease in rhesus monkeys. Vet. Pathol. Suppl. Sep; 19 Suppl. 7 : 9. 1982.

20.- Bohneisel GB; Roth M; Chan CBS; Hourning M; Leung Ck; Perruchoud AP; Leukocyte procoagulant activity of Tuberculin prote in derivate stimulated Lymphocytes in tuberculous pleurisy. Am. Rev. of Respiratory Disease. Vol 147, Iss 4, A 216. 1993.

21.- Huebner RE; Schein ME; Bois JB; The Tuberculin skin test. Clinical Infectious Disease. Vol. 17, Iss 6, 968-975. 1993.

22.- Imamura T; Iyama E; Takeda M; Kambara T; Nakamura S; Role of macrophages tissue factor in the development of the delayed hypersensitivity reaction in monkey skin. Journal Article. O: 9001 - 31 - 4; 9035 - 58 - 9. 1993.

23.- Jackson PE; Juran BA; Stiefel SM; Hall JE; Mycobacterium Kansagii in rhesus monkeys. Lab. Anim. Sci. V. 39 (5) 425 - 428. 11. Sept. 1989.

24.- Johnson Barbara Jane; The coordination of the leukocytes response to Mycobacterium tuberculosis infected macrophages. AAC-93155085 PRO Quest Dissertation Abstracts. DAI - B 54/01, 65, Jul. 1993.

25.- Karlson AG; Proceedings mycobacterial infections in zoo animals avium tuberculosis. Smithsonian Press Washington D.C. 21-24. 1978.

26.- Kassich Yu Ya; Tikhonov PM; Kravchenko VM; Mineev FG ; Kublo VA; Zamiuskii VV; Nature of the allergic reaction to Tuberculin in cattle. 01 Index Veterinarius. 060 - 00004. 1992.

ESTE TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



- 27.- Leibowitz D: Scientific failure in a age of optimism public reaction to Koch Robert Tuberculin cure. New York State Journal of Medicine. Vol. 94, Iss 1, 41-48, 1991.
- 28.- Lifson AR; Watters JK; Thompson S; Crane Cm; Wise F; Dig crepancies in Tuberculin test results with 2 commercial products in a population of intravenous drug users. Jour. of Infec. Diseases. Vol. 168, Iss 4, 1048 - 1051, 1991.
- 29.-Mahmoud AA; Tuberculin response related to the administration of some viral and bacterial vaccines. Assiut Veterinary Journal. 24 - 48, 204 - 210, 1991.
- 30.- Moreland AF; Tuberculosis in New World primates. Lab. An. Care. 20 ; 262 - 264. 1970.
- 31.- Murder RB; Brennen C; Yu KT; Choosig appropriate criterie conversion in a long term care facility. Infection Control and Hospital Epidemiology. Vol. 93, Iss 1, 41 - 48, 1993.
- 32.- Myers JA; Steele JH; Bovine Tuberculosis control in man and animals. Warren H. Green Inc. St. Louis Missouri. 1 - 112.1969.
- 33.- Napier JR; and Napier PH; A handbook of living primates Academic Press, London, 1967.
- 34.- Ng. K; Aldwell F; Buddle B; Prestidge R; Watson J; Tuberculin specific expression from peripheral blood lymphocytes off cattle experimentally infected whit Mycobacterium bovis. Journal Leukocyte Biology. Iss 5, 59 - 65. 1993.
- 35.- Ollert MW; Thomas P; Korting HC; Schraut W; Braunfalco O ; Erythema induratum of bazin evidence of T lymphocytes hyperresponsiveness to purified protein derivate of tuberculin report of 2 cases and treatment. Archives of Dermatology Vol. 129, Iss 4, 469-473. 1993.

36.- Perraut R; Lussow AR; Gavoille S; Garraud O; Matilde H; Tougne C; Van Embden J; Van Der Zee R; Lambert PH; Gysin J; Successful primate immunization with peptides conjugated to purified protein derivate or mycobacterial heat shock protein in the absence of adjuvants. Clin. Exp. Immunol. 93 - 3. 382-386. 1993.

37.- Pierce DL; Dukelow WR; Misleading positive Tuberculin reaction in a squirrel monkeys colony. American Association for Lab. Animal Science. Vol. 38 (6). 729 - 730. Dec. 1988.

38.- Ramirez HM; El uso de los primates no humanos en la investigación biomédica en México. Tesis profesional. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. 90 p. 1984.

39.- Robertson JM; Burt D; Edmonds K; Ellner JJ; Very delayed Tuberculin reactivity (Vdtr) a delayed reaction to P.P.D. testing in high risk individuals of Indochines origin. Clin. Research. Vol. 41, Iss 2. A291. 1993.

40.- Ruiz F; Los efectos de las enfermedades espontáneas durante la cuarentena y acondicionamiento de los primates *Cynomolgus* - (Macaca fascicularis) para su utilización en el control de la vacuna antipoliomiélica. Tesis profesional. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 29 p. 1980.

41.- Schwartz MD; Gany F; Hu HP; Luck C; Winfield S; Interobserver variability reading Tuberculin Skin test and subsequent referral decisions. Clinical Research. Vol. 41, Iss 2. A550. 1993.

42.- Sepulveda RL; Araya D; Ferrer X; Sorensen RU; Repeated Tuberculin testing in patients with active pulmonary Tuberculosis

CHEST. Vol. 103, Iss 2, 359 - 363, 1993.

43.- Sesline DH; Schwartz LW; Osburn BI; Thoen CO; Terrel T; Holmberg C; Anderson JU; Hendrickson RV; Mycobacterium avium infection in three rhesus monkeys. J. Am. Vet. Med. Assoc. 167: 639 - 645. 1975.

44.- Silber A; Newman W; Reimann EA; Hendricks E; Walsh D; Ringler DJ; Kinetic expression of endothelial adhesion molecules and relationship to leukocyte recruitment in two cutaneous models of inflammation. Lab. Invest. 70 (2) 163 - 175, Feb. 1994.

45.- Silber A; Newman W; Sasseville VG; Pauley D; Beall D; Walsh DG; Ringler DJ; Recruitment of lymphocytes during cutaneous delayed hypersensitivity in nonhuman primates is dependent on E-selectin and vascular cell adhesion molecule 1. J. Clin. Invest. 93 (4) 1554 - 1563. Apr. 1994.

46.- Smith EK; Hunt RD; Fraser CE; Merkai PS; Karlson AG; Avian Tuberculosis in monkeys, a unique mycobacterial infection. Am. Rev. Resp. Dis. 107: 469 - 471. 1973.

47.- Stones RB; Incidence of Tuberculosis in Macaca mulatta and Cercopithecus aethiops monkeys with special reference to Tuberculin testing. In Lab. Animal London Handbook 4, Hazards of Handling Simians. 11 - 17, 1st. 1969.

48.- Tauraso NH; Review of recent epizootics in nonhuman primate colonies and their relation to man. Lab. Anim. Sci. 23: 201-210. 1972.

49.- Tizar IR; Inmunología Veterinaria 2<sup>a</sup> edición Interamericana. México. 1986.

50.- Thoen CO; Jarnagin JL; Richards WD; Mycobacteria insola-

ted from exotic animals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 170: 987-990. 1977.

51.- Tribe GW; Clinical aspects of the detection and control of Tuberculosis in newly imported monkeys. In Lab. Anim. Handbook 4, Hazards of Handling Simians, Lond. 19 - 24. 1969.

52.- Vanderkuyp F; Changes in Tuberculin skin test reactions following Tuberculosis in preventive therapy. Am. Rev. of Resp. Disease, Vol. 147, Iss 4, A119, 1993.

53.- Wolf RH; Gibson SV; Watson EA; Baskin GB; Multidrug chemotherapy of Tuberculosis in rhesus monkeys. Lab. Anim. Sci. 38 (1): 25 - 33, Feb. 1988.

54.- Wolke RE; Stroud RK; Piscine mycobacteriosis in R.A. Montali (ed) Proceedings symposium mucobacterial infections in zoo animals. Smithsonian Press, Washington D.C. 269 - 275. 1978.