

Artículo original

Potencial presencia de tuberculosis zoonótica en la región Altos Sur de Jalisco, México

Higareda-de Sales L.G. (1), Ramírez-Cervantes F.J. (2), Razo-Ibarra F. (3), Milián-Suazo F. (4), Aguilar-Tipacamú G. (5), Herrera-Rodríguez S.E. (6)

(1) Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable, U.A.Q., (2), Coordinador Regional de Epidemiología Región Sanitaria III Altos Sur (3) Coordinador Regional Micobacteriosis Región Sanitaria III, Altos Sur, (4) Coordinador de la Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable, U.A.Q. (5), Investigador Titular, Facultad de Ciencias Naturales, U.A.Q., (6) Investigador Titular, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C.

Resumen

Objetivo: Analizar el número de casos reportados de tuberculosis (TB) en el periodo 2010-2013 en la Región Sanitaria III, Altos Sur, del Estado de Jalisco para cuantificar la presencia de tuberculosis zoonótica (TBz). **Método:** Análisis retrospectivo de las variables de respuesta de los expedientes epidemiológicos de 120 casos reportados en la región. **Resultados:** La tasa de personas diagnosticadas con tuberculosis en la región fue de 5.9 casos por cada 100,000 habitantes, la proporción de tuberculosis extra pulmonar fue mayor que la pulmonar (68/52). Existe literatura que apoya que los hallazgos encontrados en este trabajo puede estar relacionado con la participación de *Mycobacterium bovis* que es el agente etiológico de la enfermedad en el ganado, asociado a la presentación extra pulmonar en humanos; sin embargo, al no haberse realizado estudios de identificación del agente etiológico mediante cultivo y/o tipificación, no hay forma de confirmar la especie responsable de la infección. **Conclusiones:** Existe evidencia de la probable participación de *M. bovis* en los casos de tuberculosis humana en la región de estudio. Se recomienda profundizar a través de estudios epidemiológicos específicos para corroborar esta teoría.

Palabras clave: Tuberculosis Zoonótica, *M. bovis*, adenopatía

Objective: To analyze the number of reported cases of tuberculosis (TB) in the period 2010-2013 in the Health Region III, Altos Sur, Jalisco State to quantify the presence of zoonotic tuberculosis (TBZ). **Method:** Retrospective analysis of the response variables based on the epidemiological records of 120 cases reported in the region. **Results:** The rate of people diagnosed with tuberculosis in the region was 5.9 cases per 100,000 populations; the proportion of extra-pulmonary tuberculosis cases was higher than the typical lung

tuberculosis (68/52). There is literature that supports that findings found in this study, may suggest that *Mycobacterium bovis* could be associated with extra-pulmonary tuberculosis disease in humans; However, due the lack of studies to identification of the etiological agent either by culture and/or spoligotyping, there is no way to confirm the species responsible for the infection. **Conclusions:** There is evidence of the possible involvement of *M. bovis* in human tuberculosis cases in the study region. We concluded, it is necessary to make the specific epidemiological studies to corroborate this theory.

Keywords: Zoonotic tuberculosis, *M. bovis*, adenopathy

Introducción

La identificación del agente causal de la tuberculosis fue realizada por Robert Koch en el año de 1892, pensaba que un bacilo común era responsable de la tuberculosis tanto en los bovinos como en humanos, una década después Theobald Smith demostró que existían diferencias fenotípicas entre los cultivos aislados de enfermos humanos y los aislados de ganado enfermo.^{1,2} Para principios del siglo XX, la Real Comisión para la Tuberculosis del Reino Unido concluyó que *Mycobacterium bovis* era el agente causal de tuberculosis bovina y podía también infectar al hombre y producir signos clínicos de la enfermedad, además observaron que la leche de vacas infectadas era la fuente potencial del origen de la enfermedad afectando principalmente a menores de edad, fue entonces cuando las autoridades sanitarias del Reino Unido y en otros países industrializados iniciaron campañas de erradicación de la tuberculosis bovina con la implementación de la pasteurización de toda la producción lechera que tuviera como destino el consumo humano.³

En la actualidad la tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica es la séptima causa de muerte a nivel mundial y la segunda causa de muerte en humanos por enfermedades infecciosas causada por *Mycobacterium tuberculosis*,⁹ bacilos aeróbicos, intracelulares, por micobacterias zoonóticas, la de mayor relevancia *M. bovis*, y otras micobacterias atípicas. Se caracteriza fundamentalmente por la formación de granulomas en los tejidos.¹⁶ Aunque se trata principalmente de una enfermedad pulmonar (85%), afecta también a otros órganos y tejidos. Puede ser mortal si el paciente no recibe el tratamiento adecuado. Existen reportes de muerte ocasionada por cepas multidrogoresistentes y existen trabajos donde se reporta el aislamiento de *Mycobacterium bovis* en pacientes humanos y aún se relaciona con el consumo de productos lácteos sin pasteurizar, causando la Tuberculosis Zoonótica (Tbz), la cual se presenta la mayoría de la veces en la clínica como tuberculosis extra pulmonar, generalmente como adenopatías, aunque puede desarrollar patología en cualquier otro órgano inclusive en pulmones, soportado por algunos autores.^{3, 4, 5, 14, 15}

El Programa Nacional de Tuberculosis (Dirección General de Epidemiología) muestra de manera detallada los datos de prevalencia de tuberculosis humana a la fecha (SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México), este programa establece entre otros, a los Sistemas Especiales de Vigilancia Epidemiológica (SEVE) como un componente esencial que dicta las acciones de vigilancia de las instituciones de salud, el SEVE definen como enfermedades objeto a las enfermedades prevenibles por vacunación; las transmitidas por vectores y zoonosis y otras, sin embargo, los resultados que emite el Programa Nacional de tuberculosis solo mencionan a *M. bovis*, como agente causal principalmente de tuberculosis en ganado vacuno, pero no muestra datos del estatus de prevalencia de la Tbz (tuberculosis en humanos causada por *M. bovis*), probablemente debido a que el diagnóstico diferencial no es realizado de manera rutinaria y generalmente ante la primera sospecha de tuberculosis se instaura el tratamiento antifímico primario.^{4, 8} En general, es una estrategia que la mayoría de las veces es efectiva para el tratamiento de la enfermedad, sin embargo, en algunas ocasiones el tratamiento no es muy efectivo dado que se requiere llevar por periodos más prolongados o se requieren realizar más de un tratamiento,¹⁷ lo que genera una baja posibilidad de relacionar los casos el agente causal específico. Es importante considerar que, *Mycobacterium bovis* es resistente natural al tratamiento con pirazinamida, fármaco común presente en el tratamiento primario y ausente durante el tratamiento de sostén,^{6, 8, 14, 15} otros estudios han relacionado la infección de *Mycobacterium*

bovis en menores de edad con tasas altas de morbilidad y mortalidad debido a tratamientos por periodos de tiempo mayores de lo habitual o bien tratamientos inadecuados.⁶

Lo anterior, se suma a la amenaza existente a nivel mundial de cepas de micobacterias resistentes a múltiples drogas (antibióticos), por lo que sería conveniente aumentar los estándares de vigilancia con la finalidad de detectar a tiempo los casos atípicos de tuberculosis que pueda poner en riesgo la estabilidad de los sistemas de salud en nuestro país.

Material y métodos

Para determinar la presencia de TB zoonótica en humanos se realizó un estudio observacional, transversal, cuantitativo y comparativo de la prevalencia de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar a partir de expedientes de casos de tuberculosis humana reportados en la Región Sanitaria III Altos Sur del estado de Jalisco, para el periodo 2010 al 2013. Se seleccionó esta zona geográfica debido a que es una región donde la tuberculosis bovina tiene alta prevalencia, estimada en un 16% por la “Campaña Nacional Contra la Tuberculosis Bovina”, según datos de SAGARPA.¹⁰

De los 120 casos registrados se analizaron las siguientes variables: órgano afectado, género, edad y ocupación, esto con la finalidad de correlacionar estas variables con la frecuencia de tuberculosis extra pulmonar que pudiera ser identificada.

La Región Sanitaria III Altos Sur del estado de Jalisco comprende los municipios de: Acatic, Arandas, Jalostotitlán, Jesús María, San Julian, San Miguel el Alto, Tepatitlán de Morelos, Valle de Guadalupe, Cañadas de Obregón, Yahualica de González Gallo y San Ignacio Cerro Gordo, mismos que se encuentran en la cuenca lechera más grande de nuestro país, como lo demuestra el censo agropecuario 2007 del INEGI.¹²

Resultados

El método de diagnóstico utilizado en los diferentes casos fue: 40.8% (49) por tinción de Ziehl Neelsen (baciloscopia) en muestras de esputo de pacientes sospechosos, 23.4% (28) con diagnóstico no especificado, 19.2% (23) por histopatología de tejido en biopsias tomadas en pacientes con lesiones sugerentes a TB., 7.5% (9) por tomografía, 5% (6) por radiología, 2.5% (3) por PCR y 1.6% (2) por cultivo.

El análisis de los 120 casos determinó una tasa de tuberculosis de 5.9 casos por cada 100 mil habitantes, de estos el 44% (52 casos) fueron de tipo pulmonar y 56% (68

casos) extra pulmonar, figura 1. Este dato llama la atención dado que *Mycobacterium bovis*, el agente etiológico de la enfermedad en el ganado, ha sido tradicionalmente asociado a infección extra pulmonar, lo que toma relevancia cuando se sabe que el consumo de productos lácteos es alto.¹³

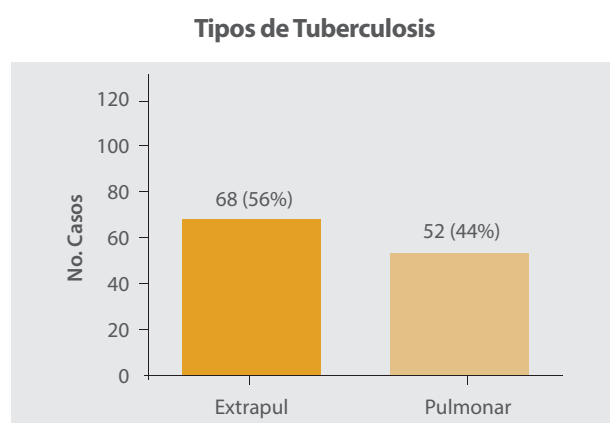


Figura 1. Caso de tuberculosis de acuerdo al tipo de presentación, estudio retrospectivo de casos en los Altos de Jalisco, 2010-2013.

En el caso de la TB extra pulmonar, el órgano más afectado fue el linfonodo cervical. De los casos extra pulmonares (68 casos), el 51.5% (35) se encontró en nódulos linfáticos (cervical 25, iliaco 2, retroperitoneal 2, intestinal 1, supraclavicular 2 y palmar 1), 20.6% (14) fueron de tuberculosis miliar (tuberculosis diseminada), 13.3% (9) de tuberculosis en sistema urinario, 4.4% (3), tuberculosis meníngea, 4.4% (3) tuberculosis ósea, 2.9% (2) en glándula mamaria y 2.9% (2) en piel, lo que podría sugerir que estas infecciones corresponden a tuberculosis zoonótica (Tbz), Figura 2.

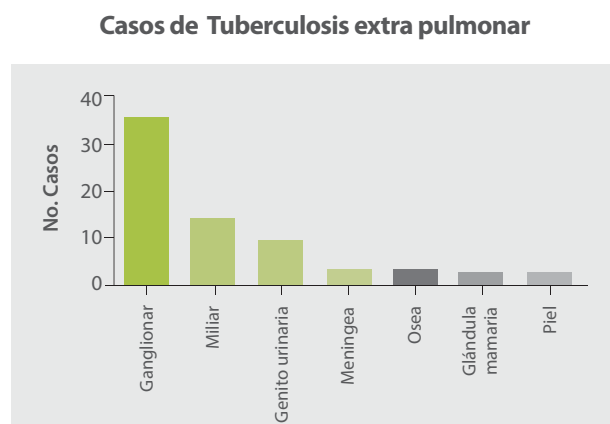


Figura 2. Caso de tuberculosis extra pulmonar de acuerdo al órgano infectado, estudio retrospectivo de casos en los Altos de Jalisco, 2010-2013.

Debido a que la infección causada por micobacterias puede encontrarse presente en gran parte de la población, no todos los pacientes desarrollan la enfermedad de la misma manera, debido a que existen factores de riesgo que influyen para que esta se desarrolle, tales como la edad, la inmunodepresión, enfermedades concomitantes o debilitantes y otros varios.¹¹

De acuerdo a la edad, se observó que la Tb extra pulmonar fue más frecuente en personas mayores de 20 años (67%) y fue el único tipo de afección en pacientes menores de 18 años, lo que sugiere susceptibilidad de menores de edad. Figura 3.

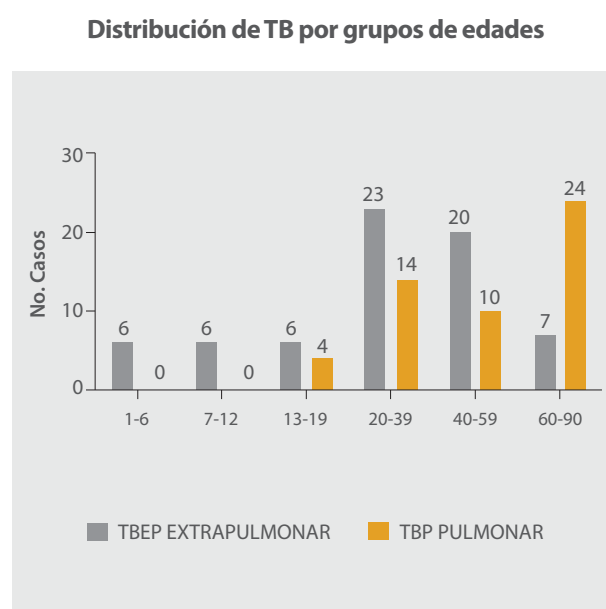


Figura 3. Casos de tuberculosis de acuerdo al grupo etario del paciente, estudio retrospectivo de casos en los Altos de Jalisco, 2010-2013.

Al considerar la variable género, la tuberculosis extra pulmonar, el 49% (33 casos) se presentó en hombres y el 51% (35 casos) en mujeres, no se encontró diferencia significativa ($p > 0.05$) entre las proporciones. Sin embargo, si encontramos diferencia significativa ($P < 0.05$) cuando se comparó la edad de presentación (menores de 18 años vs. Mayores de 18 años) y el tipo de tuberculosis, la tuberculosis extra pulmonar se presenta con mayor frecuencia en los primeros años de vida, figura 4.

Tuberculosis por género y edad

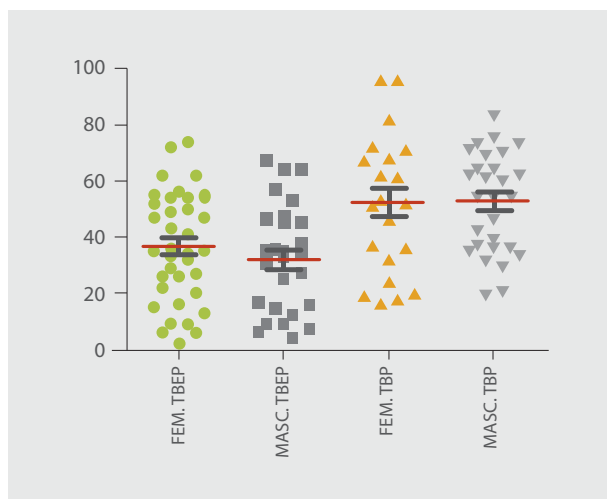


Figura 4. Casos y tipo de tuberculosis de acuerdo a la edad y el género del paciente, estudio retrospectivo de casos en los Altos de Jalisco, 2010-2013.

Se aplicó una prueba de (χ^2) para ver si existe asociación entre grupo de edad (menores de 18 años vs. mayores de 18 con tipo de TB pulmonar vs TB extra pulmonar) con un resultado p-valor de 0.001, por lo tanto se determina que si existe asociación entre los grupos de edad y tipo de tuberculosis, se deduce que los menores de 18 años tienen 9 veces más probabilidad de enfermarse de TB extra pulmonar, de los mayores de 18 años.

Discusión

La presencia de Tb extra pulmonar reportada en nuestro país por estudios realizados muestran una frecuencia menor de Tb extra pulmonar comparada con Tb pulmonar.^{4, 5, 14, 15} Por otro lado, la tuberculosis zoonótica está asociada a la presencia de Tb extra pulmonar;^{4, 5} sin embargo, los factores de riesgo asociados a la presentación zoonótica de la enfermedad no han sido bien establecidos a la fecha, lo que plantea la necesidad de estudios epidemiológicos específicos.

Las estadísticas de la región sanitaria III Altos Sur de Jalisco presenta una frecuencia de TB extra pulmonar del 56 % en este estudio, la que es superior a la reportada

De acuerdo al tipo de ocupación del paciente con tuberculosis extra pulmonar, las amas de casa fueron las más afectadas (32.3%), los estudiantes (20.6%), empleos diversos (19.2%), actividades ganaderas (19.2%) y en conjunto otras actividades (8.7%) figura 5.

Distribución de TB por ocupación

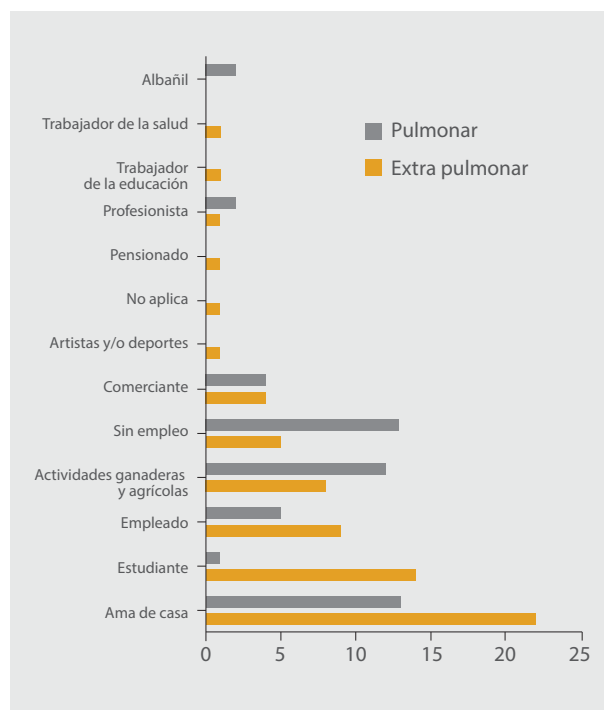


Figura 5. Casos y tipos de tuberculosis de acuerdo a la ocupación, estudio retrospectivo de casos en los Altos de Jalisco.

en Querétaro del 31% y en el Estado de Jalisco del 25%,^{4, 5} lo que pudiera estar asociado a una mayor exposición al agente etiológico del ganado y al *M. bovis*. Debido a la presencia de tuberculosis bovina, la prevalencia de la enfermedad en ganado en la región de estudio es 16% y los hatos ganaderos son manejados en su mayoría por los miembros de la familia. Por lo tanto, las probabilidades del consumo de leche bronca y quesos frescos elaborados con leche sin pasteurizar, son mayores.^{10, 14}

Un resultado que se esperaba era, que las personas con actividades ganaderas tuvieran una tasa de infección más alta que el resto de la población, pero las personas

con mayor frecuencia son las amas de casa, a la fecha se desconocen los factores de riesgo asociados a los que se encuentran expuestos como la venta de leche bronca en las casas cercanas a las fuentes de producción de leche en la zona de estudio.

En este estudio retrospectivo, donde evaluamos y analizamos los datos de las hojas del estudio epidemiológico, existe la limitante de que no se realizaron cultivos para aislar y tipificar el agente etiológico.

Conclusión

Es necesario analizar la posible relación exposición de ganado infectado con tuberculosis bovina y los productos no pasteurizados a la población, como lo son las amas de casa, estudiantes y menores de edad e identificar los

factores de riesgo de infección de tuberculosis zoonótica, a su vez realizar diagnóstico diferencial de todos los casos de tuberculosis en la región. Considerando los casos de tuberculosis extra pulmonar, que puede no ser fácil diagnosticarla por el médico, debido precisamente a su presentación atípica y compatible con síntomas de otras enfermedades.

De acuerdo a los resultados se recomienda establecer un estudio rutinario con PCR en el área y se garantiza la necesidad de realizar mayores estudios al respecto para proteger los estratos poblacionales afectados, cuantificar los beneficios económicos, determinar el costo beneficio por su aplicación y determinar las medidas para la acción en salud pública a partir de los hallazgos encontrados para disminuir riesgos de enfermar o incluso morir.

e-mail: sherrera@ciatej.mx

Referencias bibliográficas

1. Grange, J.M., Yates, M.D., "Zoonotic aspects of Mycobacterium bovis infection". *Vet Microbiol* 1994; 40:13-51.
2. Danker, W.M., Waecker, N.J., Essey, M.EE, Moser, K., Thompson, M., Davis, C.E. "Mycobacterium bovis infection in San Diego: a clinic epidemiologic study of 73 patients and a historical review of a forgotten pathogen". *Medicine* (Baltimore) 1993; 72:11-37.
3. Rúa de la, D.R., "Human Mycobacterium bovis infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspect of bovine tuberculosis". *Review, Tuberculosis* 2006, 86, 77-109.
4. Portillo, G.L., Sosa, I.E., "Molecular identification of Mycobacterium bovis and the importance of zoonotic tuberculosis in Mexican patients. *Int. J Tuberc Lung Dis* 15(10):1409-1414, Article submitted 20 September 2010. Final version accepted 20 April 2011.
5. Milian SF, Perez GP, Arriaga DC, Romero TC, Escartín CM, "Epidemiología molecular de la tuberculosis bovina y humana en una zona endémica de Querétaro, México", *Salud Pub Mex.* Vol. 50. No. 4 Jul-Ago 2008-2010.
6. Rodwell, T.C., Moore, M., Moser, K.S., Brodline, S.K., Strathdee, S.A., "Tuberculosis from Mycobacterium bovis in Binational Communities, United States", *Emerg. Infec. Diseases.*, . www.cd.gov/eid, Vol. 14, No. 6 June 2008.
7. Majoor, C.J., Magis-Escurra, C., Van Ingen, J., Boeree, M.J., Van Soolingen, D., "Epidemiology of Mycobacterium bovis Disease in Human, the Netherlands, 1993-2007", *Emerging Infectious Diseases*, Vol.17, No. 13 March 2011.
8. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013 para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud.
9. *Global Tuberculosis Report 2013*. World Health Organization.
10. SAGARPA-SENASICA, *Situación de la tuberculosis bovina en México*, Comité Binacional México-Estados Unidos para la erradicación de la Tuberculosis Bovina. 2012.
11. "Tuberculosis, con especial referencia al paciente infectado por el VIH", página web, <http://www.infecto.edu.uy/revisiointemas/tema1/tbctema.htm>, consultada 02-Jul-14
12. INEGI, *Censo Agrícola, Ganadero y Forestal 2007*.
13. NORMA Oficial Mexicana NOM-031-ZOO-1995, Campaña Nacional Contra la Tuberculosis Bovina (Mycobacterium bovis), SAGARPA, 8 de marzo de 1996
14. Stout, J., Woods, C., Alvarez, A., Berchuck, A., Dukes-Hamilton, C., "Mycobacterium bovis Peritonitis Mimicking Ovarian Cancer in a Young Woman". *Brief reports • Clin Infect Dis* 2001; 33 (15 August)
15. O'Reilly LM, Daborn CJ. "The epidemiology of Mycobacterium bovis infections in animals and man: a review". *Tuber Lung Dis* 1995; 76(Suppl1):1-46.
16. Müller, R., Roberts, C.A., Brown, T.A., "Biomolecular identification of ancient Mycobacterium tuberculosis complex DNA in human remains from Britain and continental Europe". *Am J Phys Anthropol.* 2014. Feb;153(2):178-89. doi: 10.1002/ajpa.22417. Epub 2013. Nov 14.
17. García, M.L., Small, P.M., García, S.C., Mayar M.M., Ferreyra, R.L., Palacios, M.M., Jiménez, S., Canales, G., Quiroz, G., Yañez, L., Valdespino, G.J. "Tuberculosis epidemiology and control in Veracruz, Mexico", *Int J Epidem*, 1999, 28:125-140.