



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**Descripción clínica y epidemiológica de la infección por  
*Mycobacterium bovis* en un hospital de tercer nivel de la  
Ciudad de México. Diferencias con la infección por  
*Mycobacterium tuberculosis*.**

**TESIS**

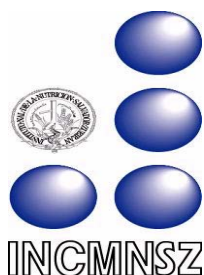
**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**RAFAEL FRANCO CENDEJAS**

**ASESOR:**

**DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO**



MÉXICO D.F.

2007



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.

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO  
DIRECTOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA DEL INCMNSZ

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ  
JEFE DE ENSEÑANZA DEL INCMNSZ

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO  
JEFE DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA INCMNSZ

## **AGRADECIMIENTOS:**

*A Dios y todos los que están muy cerca de Él, por todo lo que significan en mi vida*

*A mis papás, Guadalupe y Rafael, por el amor y comprensión que siempre me han brindado a lo largo de mi camino*

*A mis hermanas, Mariloly y Paulina, por el ejemplo que he recibido*

*Al INCMNSZ por dejar cumplir este sueño*

*Al Dr. José Sifuentes Osornio por su ejemplo y tiempo invertido*

*Al Dr. Arturo Galindo Fraga por todo su apoyo técnico y moral*

*Al Dr. Alfredo Ponce de León y a la Dra. Miriam Bobadilla por el respaldo que me han ofrecido*

*A mis amigos y compañeros por su constante estímulo*

## **INDICE:**

Resumen.	4
Introducción.	5
Antecedentes.	6
Justificación.	17
Hipótesis.	18
Objetivos.	18
Material y métodos.	19
Resultados.	21
Discusión.	23
Conclusiones.	30
Referencias.	31
Mapas y Tablas.	35
Definiciones.	40

## **RESUMEN:**

**Antecedentes:** La tuberculosis es una enfermedad endémica en nuestro país, afectando tanto a hombres como animales. *Mycobacterium bovis* pertenece al complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Es el agente causal de la tuberculosis en el ganado bovino, sin embargo tiene una amplia variedad de hospederos. Ha sido una fuente histórica de tuberculosis en humanos, infectados a través de la ingesta de productos lácteos no pasteurizados o inhalando aerosoles producidos por animales de granjas. Hasta el momento no se ha descrito el comportamiento clínico y epidemiológico en nuestro país, y si existe alguna diferencia con la infección causada por *M. tuberculosis*.

**Objetivo:** Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con enfermedad por *M. bovis* en aquellos que acudieron para su atención a un hospital mexicano de tercer nivel.

**Material y métodos:** Se identificaron los pacientes con infección por *M. bovis* confirmada por cultivo, que se presentaron entre enero de 2000 y noviembre de 2006. Se analizaron sus datos demográficos, condiciones de comorbilidad, sintomatología clínica, resultados de laboratorio, tratamiento y evolución. Estas variables fueron comparados con las de pacientes con tuberculosis causada por *M. tuberculosis* durante el mismo período de tiempo, en una relación 1:2.2. Se realizó un análisis univariado comparando las variables clínicas y de laboratorio para determinar diferencias, considerando como significativa un valor de  $p < 0.05$

**Resultados:** Se encontraron 55 pacientes con infección por *M. bovis* y seleccionamos 124 paciente con infección por *M. tuberculosis*. Después del análisis univariado, se observó que la infección por *M. bovis* ocurre a más temprana edad y se acompaña de mayor sintomatología gastrointestinal, a diferencia de la infección por *M. tuberculosis*, que presenta principalmente afección pulmonar. Las cepas de *M. bovis* presentaron una mayor proporción de resistencia a estreptomycinina.

**Conclusiones:** *M. bovis* es un organismo que infecta muy frecuentemente al humano en nuestro medio, y presenta pocas variantes clínicas, de laboratorio y epidemiológicas que ayuden a diferenciarlo de la infección causada por *M. tuberculosis*.

## **INTRODUCCIÓN:**

La infección en humanos por cualquier microorganismo del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (cMT) puede resultar en la enfermedad llamada tuberculosis; ésta es la segunda causa de muerte a nivel mundial por una enfermedad infecciosa, y es considerada por la Organización Mundial de la Salud como un problema de salud global [1].

La tuberculosis es una enfermedad endémica en nuestro medio; sin embargo a pesar de los esfuerzos realizados es aún difícil de erradicar. Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud, en 2005 la incidencia en nuestro país era de 23 casos por 100,000 habitantes/año, con una prevalencia de 27 casos por 100,000 habitantes/año y una mortalidad de 2.1 muertes por 100,000 habitantes/año. Esta infección tiene predominio en hombres mayores de 15 años [2].

El cMT está formado por un grupo de micobacterias que se encuentran muy estrechamente relacionadas. Comprende cinco especies: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti* y *M. microti* [1].

Mediante técnicas de biología molecular se han realizado estudios con el fin de identificar las características del género *Mycobacterium*. En la actualidad, se ha logrado completar la secuencia del genoma, encontrando que existe un parentesco genético cercano, aunque se conservan diferencias biológicas propias en cada especie, tal como la infectividad de las mismas para ciertos hospederos, como en el caso de *M. bovis*, que predomina en el ganado bovino [3, 4]; hay sin embargo un importante número de casos en humanos afectados por dicho microorganismo, a diferencia de la especie *M. tuberculosis* que causa patogenicidad conocida solamente en humanos [5].

## **ANTECEDENTES:**

### **Tuberculosis**

El término bacilo de tuberculosis designa dos especies de la familia *Mycobacteriaceae*, de la orden *Actinomycetales*: *M. tuberculosis* y *M. bovis*; difieren de cualquier otra especie micobacteriana ya que presentan la tinción alcohol resistente característica. Las otras especies – *M. microti*, patógeno de roedores, *M. canetti* y *M. africanum*, raros agentes causales de tuberculosis en África- son también miembros del complejo [1].

Los humanos somos los únicos reservorios de *M. tuberculosis*, sin embargo, muchos animales son susceptibles a la infección por los bacilos. Los últimos análisis filogenéticos sugieren que todos los miembros del complejo deben ser referidos como subespecies u organismos adaptados a ciertos hospederos que vienen de una misma especie bacteriana (*M. tuberculosis*) [6].

En el último reporte de la Organización Mundial de la Salud en 2006, hubo aproximadamente nueve millones de casos nuevos (140/100,000 habitantes), siendo casi cuatro millones bacilíferos; 741,000 fueron en portadores del virus de inmunodeficiencia humana y dos millones de muertes fueron causadas por tuberculosis. Más del 80% de los pacientes con tuberculosis en el mundo viven en África subsahariana y en Asia [7].



## **Mycobacterium bovis**

*M. bovis* es el agente causal de la gran mayoría de casos de tuberculosis en el ganado bovino y en un gran número de animales domésticos y salvajes, donde causa una enfermedad crónica, progresiva y principalmente respiratoria. A diferencia de *M. tuberculosis*, que es un patógeno puramente humano, *M. bovis* tiene un amplio espectro de hospederos que incluyen al hombre. En las últimas dos décadas, la infección en humanos por este microorganismo ha tenido una proporción de 0.5 a 7.2% de todos los pacientes con confirmación bacteriológica de tuberculosis, al menos en países industrializados [8]. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, la infección por *M. bovis* constituye un problema de salud pública [4, 9]; debido a la prevalencia de la enfermedad en el ganado bovino y a la poca capacidad de los laboratorios en aislar y diferenciar este microorganismo de las otras bacterias que conforman el complejo; así pues, los casos de tuberculosis humana atribuida a *M. bovis* en la mayoría de estos países es desconocida y se cree que debe ser mayor que la reportada en los países industrializados [10].

Hay evidencia histórica que sugiere que *M. bovis* no es una enfermedad que se establece puramente en los humanos como lo es *M. tuberculosis*; la bacteria es infecciosa en humanos, pero posee un considerable riesgo zoonótico [11, 12]. No es posible determinar con exactitud la prevalencia de la infección por *M. bovis* en la población humana, ya que hasta la fecha no hay algún método que se realice a un gran volumen de personas para diferenciar esta infección de la causada por *M. tuberculosis* [13].

## **Taxonomía**

*M. bovis* forma parte del reino *Bactericeae*, Rango intermedio 1: *Actinobactericeae*, rango intermedio 2: *Actinobacterideae*, rango intermedio 3:

*Actynomicetales*, rango intermedio 4: *Corynebactinereae*, rango intermedio 5: *Mycobacteriaceae*; género: *Mycobacterium*, especie: *bovis*.

## **Microbiología**

Las bacterias que forman parte del cMT son microorganismos aerobios, no formadores de esporas y no móviles. Cuentan con una pared celular que está compuesta por tres macromoléculas unidas covalentemente entre cada una (peptidoglicano, arabinogalactano y ácido micólico); así como lipopolisacárido y lipoarabinomanano, que se cree establecen uniones a la membrana plasmática [2]. El ácido micólico, un ácido graso beta hidroxilado, es el mayor constituyente de la envoltura celular, ocupando aproximadamente el 50% del peso de la misma; esta estructura es la encargada de definir el género [1, 14].

Su crecimiento es lento, con un tiempo de generación aproximada de 15 a 20 horas, en comparación con el de otras bacterias patógenas, que es aproximadamente de 1 hora; su crecimiento visible requiere de 3 a 8 semanas en medio sólido [8]. Los microorganismos de la colonia crecen en grupos paralelos, lo que da una forma de cordones serpenteantes característica.

## **Historia y filogenia**

Se ha asumido por un largo tiempo que la tuberculosis humana se originó como una zoonosis, con la evolución de *M. tuberculosis* a partir de *M. bovis* por una adaptación específica de un patógeno animal al humano, durante el tiempo de domesticación del ganado bovino, hace 10,000-15,000 años. Sin embargo, el análisis de delección de cepas del cMT aisladas en 30 países y la secuenciación genómica, han mostrado que el genoma de *M. bovis* es más pequeño que el de *M. tuberculosis* [3, 6]. Parece entonces que *M. bovis* es el miembro final de un linaje separado de bacterias (representado por *M. africanum*, *M. microti*, *M. caneti* y *M. bovis*) que provienen de un ancestro común del cMT, y que aquellos miembros del

complejo fueron en un principio patógenos humanos [8]. En contraste, las cepas modernas de *M. tuberculosis* constituyen un linaje separado, que emerge aproximadamente desde hace 35,000 años, antes de *M. bovis*, y por lo tanto es filogenéticamente más cercano al progenitor del CMT [3].

Recientemente se ha secuenciado el genoma de *M. bovis* de forma completa y se ha observado, comparándolo con el de *M. tuberculosis*, que hay una similitud aproximada del 97% en sus genes, y que la diferencia entre los organismos reside en menos de 100 genes [4].

### **Fuentes de infección para humanos**

En comparación con *M. tuberculosis*, *M. bovis* tiene un amplio espectro de hospederos. La infección por *M. bovis* se ha descrito en la mayoría de especies de animales domésticos y en muchos animales salvajes del mundo [15, 16]. De hecho, todos los mamíferos terrestres son susceptibles a la infección, en un grado determinado por la exposición, la resistencia innata, las alteraciones inmunológicas y la ecología [17].

El ganado bovino doméstico es considerado el verdadero hospedero natural de la bacteria, y el principal reservorio de infección para otros animales y el hombre.

La transmisión de *M. bovis* de otros animales diferentes al ganado vacuno hacia el humano ocurre sólo de manera esporádica; como ejemplo, el ciervo puede actuar como una potencial fuente de *M. bovis* en veterinarios, granjeros, inspectores sanitarios, cazadores y comerciantes de carnes y pieles; sin embargo, el número reportado de casos es muy pequeño [18].

Hay especies referidas como hospederos finales, que tienen una infección autolimitada y sólo sirven para mantener al microorganismo mientras se presenta

un hospedero habitual en su ecosistema. Dentro de este rubro entran animales como perros, gatos, caballos y ovejas, entre otros; también son conocidos como amplificadores. El riesgo de transmisión entre ellos o hacia el hombre no se ha descrito aún.

Ahora bien, también se ha mencionado la infección de humanos a humanos, que pueden actuar como hospederos amplificadores, representando una fuente potencial de *M. bovis* tanto para humanos como animales [19]. La mayoría de los autores consideran que este tipo de transmisión ocurre de forma muy esporádica y con pobre significado epidemiológico [20, 21]; sin embargo, en revisiones recientes se menciona que pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana, coinfectados con *M. bovis*, son más susceptibles de desarrollar tuberculosis activa e infectar a otros humanos, citando casos específicos de transmisión nosocomial de *M. bovis* en Francia, Italia, España y California [11, 22, 23]; esto sin olvidar que se ha descrito que la tuberculosis es la infección oportunista más común en países en vías de desarrollo y una de las primeras causas de muerte de personas infectadas por el VIH [22, 24].

### **Rutas de transmisión de *M. bovis* del ganado bovino a los humanos**

*M. bovis* puede entrar al hospedero humano por ingestión, inhalación de aerosoles o contacto directo entre membranas mucosas y abrasiones cutáneas [5, 11]. La incidencia de tuberculosis asociada a transmisión zoonótica, ya sea por vía oral, respiratoria o cutánea, depende de la eficacia de los programas de control para la tuberculosis en el ganado bovino, medidas de higiene alimenticia y el subgrupo de personas en consideración.

Con el advenimiento del proceso de pasteurización (calentamiento a 63.5° C por 30 minutos o a 72° C por 15 segundos) en los productos lácteos, ha disminuido importantemente la incidencia de esta infección en los países industrializados; sin embargo, a pesar de que en la gran mayoría de los productos

de venta al público en nuestro medio se lleva a cabo dicho proceso, aún es frecuente encontrar personas que consumen productos lácteos sin pasteurización adecuada. Por lo anterior, tanto el consumo de lácteos no pasteurizados, como la exposición aérea y laboral se han considerado las rutas más frecuentes de transmisión de *M. bovis* al hombre; la ruta exacta de la infección y la cantidad de inóculo necesario, aún se ignora con exactitud, pero se cree que se requiere un aproximado entre décimas y cientos de organismos por la vía respiratoria y millones por la vía oral [20].

Esta micobacteria es uno de los patógenos que se encuentran en la leche y que son relativamente resistentes al calor, aunque la pasteurización la inactiva completamente [25].

Se pueden aislar bacilos en queso tipo crema obtenido de leche no pasteurizada hasta 14 días después de su preparación, y en mantequillas hasta 100 días posteriores a ésta [26]. Aún no hay métodos de laboratorio que permitan la certificación de productos lácteos sin tratamiento con calor como libres de *M. bovis*.

Teóricamente, la ingesta de carne magra y derivados de animales infectados por tuberculosis puede representar un mecanismo de infección para humanos; sin embargo, la evidencia de infección por medio de esta vía es muy débil o inexistente [26]. Las lesiones en el músculo esquelético son muy raras y se observan sólo en animales con infección avanzada. Varios estudios no han demostrado la presencia de organismos viables en músculo por cultivo o por inoculación en animales de experimentación, además de que los bacilos se destruyen durante la cocción de la carne [8].

La transmisión de animal a animal es común por vía respiratoria [12, 20]. Por lo tanto, existe el riesgo de contraer la infección por esta vía para el humano, sobre todo para personas que tienen un contacto estrecho con el ganado vacuno.

Se han descrito casos anecdóticos de transmisión de *M. bovis* por la piel o mucosas; en nuestros días se considera extremadamente rara.

### **Procedimientos utilizados para el diagnóstico de tuberculosis en animales**

El cultivo bacteriológico de *M. bovis* es considerado el estándar de oro para la confirmación de la infección en el hombre y en animales [8].

La identificación de la infección en el ganado bovino se lleva de forma estandarizada en los lugares donde hay animales de crianza, ya sea para consumo de lecho o carne. Se realiza por medio de la prueba de tuberculina. A los animales con reacción positiva, se les sacrifica en rastros regulados, y se analizan macroscópica y microscópicamente las piezas sugerentes de infección, como control zoonosario para poder llevar a cabo las consideraciones pertinentes, en cuanto al aislamiento, cuarentena y sacrificio de animales [27].

### **Diagnóstico diferencial por laboratorio de las infecciones por *M. bovis* y *M. tuberculosis***

Se han descrito por lo menos dos dificultades cuando se quiere evaluar la incidencia y prevalencia de la infección por *M. bovis* en humanos: la infección no necesariamente se manifiesta clínicamente y, por falta de experiencia, algunos laboratorios clínicos no pueden diferenciar la infección causada por *M. tuberculosis* de aquella causada por las otras especies del cMT [8].

A pesar de algunas diferencias morfológicas y bioquímicas entre *M. bovis* y *M. tuberculosis*, los dos organismos están muy relacionados, y la enfermedad que producen en humanos es indistinguible clínica, radiográfica e histopatológicamente [11, 22, 28-30].

El tratamiento de la mayoría de los pacientes con tuberculosis depende de la identificación precisa del agente causal; es por esto que muchos laboratorios clínicos y centros médicos de países desarrollados tienen un gran interés en la identificación de ambos microorganismos. Además, no se debe olvidar que la gran mayoría de las cepas de *M. bovis* presenta resistencia intrínseca a la pirazinamida, lo cual puede interferir con el tratamiento de primera línea para este tipo de infección tuberculosa, en el caso de adquirir resistencia a otro tipo de antimicrobiano. Existen diferencias bioquímicas y en cuanto a crecimiento, que ayudan a diferenciar ambos tipos de micobacterias (Tabla 1); sin embargo, estos métodos son tardados y no se practican en todos los laboratorios.

La discriminación entre *M. bovis* y *M. tuberculosis* por métodos basados en marcadores moleculares no es directa, ya que los miembros del cMT tienen un 97% de similitud en los nucleótidos y una secuencia idéntica de ARNr 16S [3, 6].

A los aislados micobacterianos se les puede realizar una genotipificación, con el fin de apoyar investigaciones epidemiológicas [8]. Hay una gran variedad de estos métodos útiles para caracterizar variaciones del ADN del cMT en ciertos sitios del genoma bacteriano. Los marcadores moleculares más comúnmente usados para la diferenciación de estos microorganismos son la secuencia de inserción *IS611*, la región de repetición directa (DRR), las secuencias ricas en poliGC o la espoligotipificación, la cual se ha utilizado con mayor frecuencia y se basa en las características de las secuencias espaciadoras variables que se encuentran en regiones de repetición directa, que son capaces de distinguir entre los miembros del cMT. En el caso de *M. bovis*, los espaciadores 3,9,16 y del 39 al 43 siempre están ausentes [31].

El análisis por endonucleasas de restricción es el método que probablemente provee el mejor nivel de discriminación entre los aislados de *M. bovis*; sin embargo es difícil de realizar y los resultados no pueden ser comparados entre diferentes laboratorios [23].

## Razones de infrareportes de casos de *Mycobacterium bovis*

- **No diagnóstico**, probablemente a que es un diagnóstico etiológicos poco común. Si la infección es adquirida por el tracto gastrointestinal, la enfermedad se manifiesta más frecuentemente por medio de sintomatología extrapulmonar, sin los hallazgos clínicos comunes asociados con la tuberculosis a este nivel.
- **Cultivo inapropiado de los especímenes:** muchos de ellos son enviados a análisis histológico, y posteriormente estas muestras son difíciles de cultivar.
- **Falla en el cultivo del organismo por medios de cultivo inapropiados:** si los laboratorios reciben especímenes para cultivo de micobacterias, éste se lleva a cabo en medios con glicerol, ya que favorecen el crecimiento de las micobacterias; sin embargo, el crecimiento de *M. bovis* no es favorecido por lo estos medios. Los laboratorios ocupan cada vez más sistemas de cultivo líquido, originalmente desarrollados para propiciar el crecimiento de *M. tuberculosis*; su validez para el aislamiento de *M. bovis* es incierto.
- **Falla en la tipificación de los aislados:** aunque los requerimiento y sensibilidad antibiótica difieren, el genoma de *M. tuberculosis* y *M. bovis* es virtualmente idéntico. La diferenciación se puede llevar a cabo por exámenes bioquímicos o por métodos moleculares no comerciales, como la espoligotipificación o el o análisis del polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción (RFLP).



## **Situación de la infección por *Mycobacterium bovis* en México**

### **a) Tuberculosis bovina**

Los principales problemas sanitarios que afectan a los bovinos se refieren a enfermedades como la tuberculosis, brucelosis, derriengue o rabia paralítica y parasitosis externas (garrapata) [32].

Se considera que en América Latina sólo un 24% del ganado bovino se encuentra libre de la enfermedad [22].

En México, la tuberculosis en el ganado bovino es un problema grave de sanidad animal. Para elevar la producción y mejorar la calidad sanitaria de los productos de origen animal, es necesario establecer un control estricto sobre la tuberculosis bovina que permita a la ganadería nacional desarrollarse en mejores condiciones sanitarias, así como mantener e incrementar la exportación de ganado bovino. Esta actividad puede verse afectada por esta enfermedad, representando una pérdida de 450 millones de dólares anuales [27].

Ahora bien, se ha descrito que en los animales afectados, la producción de leche disminuye hasta en un 17%. De los 7 mil millones de litros de leche que se producen en México, solamente el 50% de la producción se pasteuriza, lo demás se consume o se transforma en derivados lácteos, lo que implica un alto riesgo para la salud pública [27].

Una forma de hacer la detección de animales infectados es mediante la prueba de tuberculina, que ha demostrado su gran utilidad para el control de esta enfermedad bajo un esquema de aplicación periódica. Esta estrategia, aunque presenta una buena sensibilidad y especificidad para la identificación de animales infectados, ha sido insuficiente para lograr la erradicación de la enfermedad [33].

Al controlar y erradicar la tuberculosis bovina, se eliminará una fuente potencial de infección para el humano, situación que ha sido demostrada en varios

países a través de campañas de prevención, control y erradicación de la tuberculosis [8, 21, 27].

Para prevenir esta enfermedad, se han emprendido campañas sanitarias, que tienen el objetivo de realizar su detección, control y erradicación, con el fin de ir incorporando a más entidades federativas a las zonas libres de ella. Las entidades reconocidas por el grupo monitor del United States Department of Agriculture (USDA) para exportar ganado bovino a EUA son: Aguascalientes, Baja California, Coahuila, Chihuahua, Durango, Jalisco, Nuevo León, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Tamaulipas, Veracruz, Yucatán y Zacatecas [32]; el que no estén incluidas todas las entidades federativas hace pensar que hay una gran cantidad de ganado que puede estar infectado y secundariamente transmitir el agente al hombre.

#### **b) Tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en humanos**

Hasta el día de hoy no hay estudios en México que hablen acerca de la situación epidemiológica y clínica de la infección por *M. bovis*; hay algunos reportes realizados en el extranjero, en los que se incluyen a personas de nuestra nacionalidad, como un reporte epidemiológico realizado en el 2004 en la ciudad de Nueva York, que menciona que de personas nacidas en México, 20 de 155 cultivos positivos para tuberculosis, eran por *M. bovis* (13%), en comparación con el resto de la población, no nacidos en México, que presentaron sólo 15 de 2925 cultivos con este agente infeccioso (<1%). En este estudio además, se documentó que aproximadamente un 50% de las personas infectadas por este agente tuvieron consumo de queso producido en nuestro país, por lo que es probable que en nuestro medio haya una gran cantidad de personas infectadas por dicho microorganismo [34].

## **JUSTIFICACIÓN:**

La tuberculosis es una enfermedad que a pesar de los esfuerzos realizados a nivel mundial, continúa siendo una crisis para los sistemas de salud, incluyendo el de nuestro país.

El *cMT* es una gran familia de bacterias que comprende varias subespecies, de las cuales *M. tuberculosis* es la que mayor número de casos infecciosos en el hombre produce; sin embargo hay otras especies que también causan infección, como *M. bovis*, microorganismo que es el causante de la tuberculosis bovina, mamíferos con el que el hombre tienen contacto frecuente, directa e indirectamente.

En México la prevalencia en general de tuberculosis es alta; hasta el momento, no se ha descrito cuál es el comportamiento epidemiológico y clínico de *M. bovis* en nuestro medio; es necesario valorar si existen características clínicas o epidemiológicas que hagan diferencia entre ambas micobacterias.

El mejorar el conocimiento de esta infección en nuestro medio es necesario para que las autoridades sanitarias puedan llevar a cabo medidas para disminuir la transmisión de la enfermedad del ganado vacuno al hombre.

## **HIPÓTESIS:**

Existen diferencias entre las características clínicas y epidemiológicas entre los pacientes con infección por *M. bovis* y *M. tuberculosis*.

## **OBJETIVOS:**

### **GENERAL**

Describir las características y variables epidemiológicas de los pacientes con enfermedad por *M. bovis* en el INCMNSZ en el período entre 2000 al 2006.

### **ESPECÍFICOS**

1. Identificar las variables epidemiológicas presentes en la infección por *M. bovis*.
2. Identificar las manifestaciones clínicas presentes en la infección por *M. bovis*.
3. Determinar si existe asociación entre las variables clínicas y epidemiológicas en la infección por *M. bovis*.
4. Determinar si hay diferencia entre las variables clínicas y epidemiológicas en la infección por *M. bovis* y *M. tuberculosis*.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **DISEÑO:**

Este estudio se considera como transversal analítico (observacional, retrospectivo, retrolectivo y comparativo).

### **POBLACIÓN Y MUESTRA:**

Se realizó una búsqueda de todos aquellos cultivos positivos para *M. bovis*, que fueron considerados como casos, y para *M. tuberculosis*, considerados como controles, a través del sistema MICROCLIN, del Laboratorio de Microbiología Clínica del Departamento de Infectología, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), en el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2006.

De todos los cultivos positivos para *M. tuberculosis*, se realizó una selección al azar simple para obtener una muestra suficiente para lograr una relación 1:2.2 entre casos y controles.

De estos pacientes, incluimos en el análisis sólo aquellos casos en que fue posible revisar el expediente. Obtuvimos variables demográficas, antecedentes de comorbilidad, manifestaciones clínicas, información referente al tratamiento y evolución, así como de la identificación y susceptibilidad a fármacos contra tuberculosis de los aislados clínicos.

Criterios de inclusión:

CASOS:

- a) Cultivo positivo para *M. bovis* en el sistema MICROCLIN del INCMNSZ
- b) Expediente clínico físico

CONTROLES:

- a) Cultivo positivo para *M. tuberculosis* en el sistema MICROCLIN del INCMNSZ
- b) Expediente clínico físico

Criterios de exclusión:

Los que no cumplan a o b, anteriormente mencionados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos se describen utilizando proporciones para las variables categóricas y con promedio y desviación estándar o medias e intervalo mínimo-máximo, para las variables continuas. Para determinar la diferencia entre grupos, para las primeras se utilizó prueba de chi cuadrada o exacta de Fisher, y para las últimas, prueba U de Mann-Whitney o t de Student, considerando como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

En la base de datos del Departamento de Infectología encontramos 52 cultivos con desarrollo para *M. bovis*, de los cuales se excluyeron 4 por falta de expediente clínico. Encontramos 203 cultivos positivos para *M. tuberculosis* en el mismo período; se seleccionaron 130 cultivos por medio de un generador de número aleatorios, y se excluyeron 6 por la misma razón anteriormente señalada.

De las características generales, tanto el género, ocupación y el lugar de residencia no mostraron diferencia; sin embargo en cuanto a la edad se observa que los pacientes con infección por *M. bovis* son más jóvenes con una mediana de edad de 36 años, al contrario de los pacientes con infección por *M. tuberculosis* cuya mediana fue de 49 años.

De los antecedentes de exposición, la infección por *M. tuberculosis* se acompañó de mayor proporción de antecedente de contactos que la otra, sin alcanzar significancia. (Tabla 3.1)

En cuanto a las condiciones de comorbilidad, resalta que la única variable con diferencia es la presencia de neoplasia hematológica, en la cual se observa mayor proporción de pacientes con infección por *M. tuberculosis*, la cual fue del 8.1%. (Tabla 3.2)

La evolución clínica, resistencia antimicrobiana, tipo de tuberculosis y análisis de biopsias no mostraron diferencias entre las dos infecciones. (Tablas 3.4, 3.5, 3.6 y 3.7)

#### Infección por *Mycobacterium bovis*:

Con respecto a las manifestaciones clínicas se observa que en esta infección se presenta mayor sintomatología gastrointestinal, manifestada por diarrea (12.8 %) y sangrado de tubo digestivo (4.3 %). (Tabla 3.3)

La única alteración a nivel del laboratorio se obtuvo con el sodio, el cual tuvo una mediana de 132 mEq. (Tabla 3.3)

De los cultivos se observó que se presenta en mayor número a nivel de excremento (4.2 %) y cápsula articular (6.3 %). (Tabla 3.5)

En cuanto al tratamiento de sostén, a los pacientes se les trata durante un mayor tiempo, con una mediana de 9 meses y con un mayor número de fármacos con una media de 2.2 fármacos. (Tabla 3.7)

#### Infección por *Mycobacterium tuberculosis*:

De las manifestaciones clínicas evaluadas, hay un mayor número de pacientes que expectoran (41.9%). (Tabla 3.3)

#### Análisis del patrón de sensibilidades:

En el análisis reportado no se observaron diferencias entre los dos microorganismos.



## **DISCUSIÓN:**

En el período de 6 años que comprende el estudio, se diagnosticaron en total 52 casos de tuberculosis por *M. bovis*, lo cual es una cantidad muy importante para nuestro medio, representando el 25.6 % del total de la tuberculosis en total de este estudio. Se ha comentado que la frecuencia de esta infección es mucho mayor en países en vías de desarrollo [10]. Esta cifra es similar a la reportada en un estudio pediátrico de San Diego, pero en un período de 17 años, donde se obtuvo aislamiento de *M. bovis* en 34% de los cultivos por micobacterias, teniendo los pacientes un 90% etnicidad hispana [35]. En otras series de ciudades como Nueva York, y hospitales como en Lyon (Francia), Barcelona, León (España) y Buenos Aires (Argentina), se han reportado 1% (de 3123 casos –10 años), 2% (de 555 casos –5 años), 0.9% (4 años), 3.5% (5 años) y 1.2% (de 723 casos –12 años), respectivamente [29, 34, 36-38]. (Tabla 2); sobrepasando por mucho la frecuencia comentada en este estudio.

Considero que lo anteriormente señalado es de suma importancia ya que nuestro país está considerado aún, por la USDA como no acreditado libre de tuberculosis bovina [32], a pesar de los esfuerzos realizados por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, por medio de campañas de prevención, control y erradicación de dicha enfermedad, pudiera ser que no ha sido suficiente dicho control, pues la cantidad de casos sobrepasa al de las demás series; más aún, la mayoría de los pacientes residen en el Distrito Federal y áreas conurbadas, sin contar con contacto con el ganado bovino directo y que muy probablemente han tenido contacto en alguna ocasión con producto lácteos no pasteurizados.

Dicha infección se ha reportado que ocurre muy frecuentemente en pacientes con coinfección por VIH, ocupando el 27.3% de los casos en este estudio. Si se excluyeran a estos pacientes, la proporción de pacientes con infección por *M. bovis* continúa siendo muy elevada; la cual pudiera ser una importante llamada de atención a las autoridades del sector ganadero y del sector salud para implementar medidas que combatan de manera pertinente dicha infección, pues podría considerarse como una enfermedad reemergente.

En esta Institución se trata un alto número de personas con inmunocompromiso, observando que el 70.9 % de los casos fueron pacientes con alguna enfermedad que altera la inmunidad humoral o celular; sin embargo no se observó alguna diferencia entre las enfermedades y los dos tipos de micobacterias. Se realizó el análisis de los paciente con alteración en la inmunidad celular (LEG, VIH y AR -con uso de esteroides-), sin embargo no hubo diferencia estadística. Se puede confirmar que los pacientes con esta alteración son muy susceptibles a cualquiera de las dos infecciones.

Nuestra Institución se dedica a la atención de adultos, sin embargo algo interesante, es que los pacientes con infección por *M. bovis*, la presentaron en una edad más joven que en la infección por *M. tuberculosis*, la cual se relaciona a infecciones por reactivación y que principalmente se presenta en adultos mayores de 65 años [8, 22], como se reporta en el estudio.

Ya que la infección por *M. bovis* tiene mucha relación con la exposición a ganado vacuno y/o sus derivados, se intentó buscar el antecedente de exposición previa, ya sea a éstos o a productos no pasteurizados, que es una práctica frecuente de consumo en nuestro país, como se ha reportado en algunas series [34]; sin embargo, por tratarse de un estudio retrospectivo, fue muy difícil encontrar los datos deseados en los expedientes clínicos, por lo que prácticamente no es evaluable, lo cual nos invita a tener un mejor interrogatorio en

cuanto a los antecedentes personales en las historias clínicas de nuestra Institución.

A diferencia de lo anteriormente señalado, el antecedente de contacto a tuberculosis es interrogado con mucha mayor frecuencia por la alta prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio, y el cual se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar [1, 8, 22]. En nuestro estudio no se observó diferencia estadística, sin embargo se obtuvo un valor P cercano a 0.05 (0.060), muy probablemente por el número de pacientes. Hubo una mayoría con el antecedente de contacto previo a tuberculosis, que se relacionaron con la infección por *M. tuberculosis*, lo cual es esperable, ya que esta enfermedad es primordialmente en humanos y principalmente pulmonar; lo cual apoya aún más que la infección por *M. bovis* puede deberse a la presencia de otros factores diferentes a la convivencia entre humanos, y sí con otros elementos del entorno, lo cual aún no está claramente definido [10].

La infección por *M. tuberculosis* es una enfermedad de predominio pulmonar, la presencia de sintomatología respiratoria es de esperar que predomine en la infección por este microorganismo debido a la fisiopatogenia de la enfermedad, como se observa en nuestro estudio; por otra parte, se ha observado que *M. bovis* presenta una baja tendencia de reactivación a nivel pulmonar, por lo que no da tanta sintomatología en este órgano [20]. Al contrario, se observó que dos síntomas digestivos – diarrea y sangrado de tubo digestivo – mostraron diferencia en aquellos pacientes infectados por *M. bovis*, lo cual apoya principalmente la transmisión vía oral de ésta, observando una diferencia solamente en los cultivos de excremento; sin embargo, al unir los cultivos de cavidad abdominal – intestino, excremento, epiplón, ascitis e hígado –, no se pudo observar una diferencia significativa, con un valor P cercano al 0.05; lo cual apoyaría a un tropismo gastrointestinal de *M. bovis*.

Se ha reportado que en la mayoría de los casos de infección por micobacterias se encuentran anomalías en los exámenes de laboratorio [39]. Dentro de éstas se presentan alteraciones en los electrolitos; una de ellas es la hiponatremia, la cual se debe a la secreción inapropiada de hormona antidiurética; así como la hipercalcemia por alteración en el metabolismo de la vitamina D. También se observa en las infecciones tardías y graves alteraciones en la biometría hemática, como anemia, leucocitosis y monocitosis.

En el estudio, la hiponatremia se presentó en ambos grupos, con una mediana de 132 mEq/L en *M. bovis* y de 135 mEq/L en *M. tuberculosis*, con diferencia entre ambas micobacterias. La hiponatremia es un hallazgo de laboratorio que orienta al diagnóstico de esta infección, pero no ayuda a diferenciar ambos microorganismos, sin embargo hace pensar que cuando se encuentra en rangos más bajos puede tratarse de infección por *M. bovis*. En cuanto al criterio de hipercalcemia, se observa que el 15.6 % obtuvo niveles mayores de 10.2 mmol, a diferencia del 9.75 % de los casos; sin embargo tampoco se significancia estadística.

También se observó que el 11.3 % de las infecciones causadas por *M. bovis*, se acompañaron de monocitosis, al contrario del 4.1% de *M. tuberculosis*, pero sin significancia.

Muchos de los hallazgos clínicos como de laboratorio pueden mostrar similitudes ya que ambos microorganismos pueden tener un mismo mecanismo fisiopatogénico, pues comparten similitud genómica en un 97% [8].

El PPD es una de las herramientas diagnósticas más utilizadas. Llama la atención que éste se realizó en 106 pacientes en total, - 18 por *M. bovis* y 84 por *M. tuberculosis*; siendo positiva en 7 casos (38.8 %) para *M. bovis* y en 36 pacientes para *M. tuberculosis* (42 %). Los datos anteriores sugieren que es una medida útil que puede orientar hacia este diagnóstico, sin embargo, no se observa en más del 50%. Puede ser que haya un sesgo de selección de pacientes, ya que

la gran mayoría tiene alguna inmunosupresión y por eso no pueden desarrollar reactividad a la prueba. Respecto a esto, se ha mencionado que realizar una nueva intradermoreacción con PPD dentro de la primera a tercera semana de haberse aplicado una aplicación puede hacerse positiva; lo cual se realizó sólo en 8 pacientes (1 en *M. bovis* y 7 en *M. tuberculosis*) y se observó positiva en el paciente con *M. bovis* y en 6 con infección por *M. tuberculosis*, lo que nos hace pensar que si se llevara a cabo de forma rutinaria podría ser una excelente herramienta diagnóstica en aquellos pacientes que presentan inmunosupresión, con sospecha clínica y resultado negativo en la primera aplicación para tuberculosis. El único paciente que tuvo resultado negativo para la segunda aplicación en infección por *M. bovis* padecía diabetes mellitus.

Por lo anterior se puede decir que dicha prueba está siendo aprovechada sólo en forma parcial.

En cuanto a la sensibilidad antimicrobiana no hubo diferencias; sin embargo algo de llamar la atención es que la estreptomocina obtuvo un valor P cercano al 0.05, observando que un 10.4 % de las infecciones por *M. bovis* presentan dicha resistencia, al contrario del 3.2 % de los controles. Posiblemente se deba, en primer lugar, al uso de aminoglucósidos en el ganado bovino para el tratamiento de enfermedades, para el uso en la metafilaxis y profilaxis, o bien, como promotores del crecimiento [40, 41]; en segundo lugar, se ha descrito un gen con resistencia a aminoglucósidos, el cual se ha aislado en el género *Mycobacterium* [42], lo cual implique mayor probabilidad de resistencia a éstos, aunado a un uso frecuente de los mismos en el ganado bovino.

Ya que la administración de antibióticos al ganado bovino es una práctica frecuente, se debe realizar un mejor control de su aplicación, por lo riesgos que implica tanto la resistencia antimicrobiana como la acumulación de los mismos en otros tejidos.

El tratamiento de esta infección es similar a la causada por *M. tuberculosis*, mediante la administración de una fase intensiva con 4 medicamentos, durante

dos meses y posteriormente una fase de mantenimiento con la administración de 2 fármacos durante aproximadamente 7 meses más. Se opta por una administración prolongada de la fase intensiva, ya que *M. bovis* tiene resistencia innata a la pirazinamida y por ende se trata la infección durante más tiempo.

De los pacientes infectados por *M. bovis*, y que recibieron tratamiento (64.5%), el 100 % fue tratado con de forma convencional (medicamentos de primera línea), al igual que el 95.2 % de los controles. En cambio, en aquellos que recibieron tratamiento de sostén, es muy frecuente que reciban otro tipo de tratamiento que el habitual (rifampicina + isoniazida) en los infectados por *M. bovis*, con un valor P cercano a 0.05, lo cual puede ser por la sensibilidad antes mencionada y por tratarse generalmente de una enfermedad extrapulmonar, con lo cual el tratamiento se extiende durante más tiempo, con una mediana de 9 meses. La multiresistencia se observó afortunadamente en un paciente.

Aquellos que presentaron infección por *M. bovis* hubo cura en el 67.5% de los que recibieron tratamiento, y sólo 2 pacientes presentaron recaída (3.6 %). Obviamente es de llamar la atención que hubo un número elevado de pacientes que no recibieron tratamiento (32.7%), ya sea por muerte (6 pacientes) o por que dejaron de acudir desde el diagnóstico o se dieron de alta voluntaria (12 pacientes), residiendo 11 de éstos fuera del Distrito Federal, lo cual implica un pobre seguimiento.

A pesar del avance en los métodos diagnósticos, que incluyen optimización de los medios de cultivo hay una gran cantidad de pacientes que no reciben tratamiento o que se pierden durante su evolución, lo cual empobrece el crecimiento en control de esta infección crónica y devastadora en nuestro país.

Como limitantes de nuestro estudio, sabemos que su carácter retrospectivo nos impide una documentación certera de la evolución de los síntomas en cada uno de los casos y obtener datos en relación al impacto en el desarrollo de secuelas que pueda tener el retardo en el diagnóstico.

En conclusión, la infección por *M. bovis* tiene una frecuencia muy elevada en nuestro medio hospitalario, lo cual tiene una gran importancia epidemiológica. Hay algunos datos clínicos y de laboratorio que pueden orientar, más no diferenciar esta infección de la causada por *M. tuberculosis*.

*M. bovis* se relaciona más con involucro el involucro extrapulmonar, con una mayor tendencia al tracto gastrointestinal. La utilización del PPD se debe promover en aquellos pacientes que presenten inmunocompromiso, ya que es una herramienta útil para el diagnóstico. El tratamiento de sostén para esta infección se da durante mayor tiempo. Es de suma importancia el control zoonosario de esta infección en el ganado bovino de nuestro país para poder erradicar la infección en el hombre.





## **CONCLUSIONES:**

*M. bovis* es un microorganismo que causa una alta frecuencia de tuberculosis en nuestro medio, muy superior a la reportada. Tanto las manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y el comportamiento epidemiológico son, en general, muy similares a las causadas por *M. tuberculosis*.

Se necesita un adecuado control zoonosario de la tuberculosis bovina, ya que es una enfermedad que tiene grandes repercusiones en el hombre.

## **REFERENCIAS:**

1. Mandell G, B.J., Dolin R, *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed ed. 2005, New York: Churchil Livingston.
2. *TB country profile. MEXICO.* , WHO, Editor. 2005.
3. Garnier, T., et al., *The complete genome sequence of Mycobacterium bovis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(13): p. 7877-82.
4. Rehren, G., et al., *Differential gene expression between Mycobacterium bovis and Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis (Edinb), 2007. **87**(4): p. 347-59.
5. Grange, J.M., *Mycobacterium bovis infection in human beings*. Tuberculosis (Edinb), 2001. **81**(1-2): p. 71-7.
6. Brosch, R., et al., *A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(6): p. 3684-9.
7. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing.* , W.H. Organization, Editor. 2006., WHO report: Geneva.
8. de la Rua-Domenech, R., *Human Mycobacterium bovis infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis*. Tuberculosis (Edinb), 2006. **86**(2): p. 77-109.
9. Thoen, C., P. Lobue, and I. de Kantor, *The importance of Mycobacterium bovis as a zoonosis*. Vet Microbiol, 2006. **112**(2-4): p. 339-45.
10. Cleaveland, S., et al., *Mycobacterium bovis in rural Tanzania: risk factors for infection in human and cattle populations*. Tuberculosis (Edinb), 2007. **87**(1): p. 30-43.
11. Ashford, D.A., et al., *Epidemiology of selected mycobacteria that infect humans and other animals*. Rev Sci Tech, 2001. **20**(1): p. 325-37.
12. Francis, J., *Control of infection with the bovine tubercle bacillus*. Lancet, 1950. **1**(1): p. 34-9.
13. Lesslie, I.W., K. Magnus, and C.J. Stewart, *The prevalence of bovine type tuberculous infection in man in the English rural population*. Tubercle, 1972. **53**(3): p. 198-204.

14. McNeil, M.R. and P.J. Brennan, *Structure, function and biogenesis of the cell envelope of mycobacteria in relation to bacterial physiology, pathogenesis and drug resistance; some thoughts and possibilities arising from recent structural information*. Res Microbiol, 1991. **142**(4): p. 451-63.
15. Cousins, D.V., *Mycobacterium bovis infection and control in domestic livestock*. Rev Sci Tech, 2001. **20**(1): p. 71-85.
16. de Lisle, G.W., C.G. Mackintosh, and R.G. Bengis, *Mycobacterium bovis in free-living and captive wildlife, including farmed deer*. Rev Sci Tech, 2001. **20**(1): p. 86-111.
17. Morris, R.S., D.U. Pfeiffer, and R. Jackson, *The epidemiology of Mycobacterium bovis infections*. Vet Microbiol, 1994. **40**(1-2): p. 153-77.
18. Fanning, A. and S. Edwards, *Mycobacterium bovis infection in human beings in contact with elk (Cervus elaphus) in Alberta, Canada*. Lancet, 1991. **338**(8777): p. 1253-5.
19. Evans, J.T., et al., *Cluster of human tuberculosis caused by Mycobacterium bovis: evidence for person-to-person transmission in the UK*. Lancet, 2007. **369**(9569): p. 1270-6.
20. O'Reilly, L.M. and C.J. Daborn, *The epidemiology of Mycobacterium bovis infections in animals and man: a review*. Tuber Lung Dis, 1995. **76 Suppl 1**: p. 1-46.
21. Grange, J.M. and M.D. Yates, *Zoonotic aspects of Mycobacterium bovis infection*. Vet Microbiol, 1994. **40**(1-2): p. 137-51.
22. Cosivi, O., et al., *Zoonotic tuberculosis due to Mycobacterium bovis in developing countries*. Emerg Infect Dis, 1998. **4**(1): p. 59-70.
23. Ayele, W.Y., et al., *Bovine tuberculosis: an old disease but a new threat to Africa*. Int J Tuberc Lung Dis, 2004. **8**(8): p. 924-37.
24. Corbett, E.L., et al., *The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic*. Arch Intern Med, 2003. **163**(9): p. 1009-21.
25. Holsinger, V.H., K.T. Rajkowski, and J.R. Stabel, *Milk pasteurisation and safety: a brief history and update*. Rev Sci Tech, 1997. **16**(2): p. 441-51.
26. HH., K., *Human tuberculosis of bovine origin in relation to public health*. Rev Sci Tech, 1984. **3**: p. 21.

27. Norma Oficial Mexicana NOM-031-ZOO, Campaña Nacional Contra la Tuberculosis Bovina (*Mycobacterium bovis*). g. Secretaria de agricultura, desarrollo rural, pesca y alimentación., Editor. 1995.
28. Collins, C.H., *The bovine tubercle bacillus*. Br J Biomed Sci, 2000. **57**(3): p. 234-40.
29. Sauret, J., et al., *Human tuberculosis due to Mycobacterium bovis: report of 10 cases*. Tuber Lung Dis, 1992. **73**(6): p. 388-91.
30. Kamerbeek, J., et al., *Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology*. J Clin Microbiol, 1997. **35**(4): p. 907-14.
31. Haddad, N., M. Masselot, and B. Durand, *Molecular differentiation of Mycobacterium bovis isolates. Review of main techniques and applications*. Res Vet Sci, 2004. **76**(1): p. 1-18.
32. *Estudio de situación actual y perspectiva de la carne de bovino 1990-1998*. , g. Secretaría de agricultura, desarrollo rural, pesca y alimentación. , Editor.
33. Estrada-Chavez C, M.R., Arriaga C, Perez R, Días F. , *Determinación de anticuerpos anti-PPD en hatos lecheros con distintas prevalencias de tuberculosis bovina en México*. Vet. Méx, 2001. **3**(3): p. 11.
34. *Human tuberculosis caused by Mycobacterium bovis--New York City, 2001-2004*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2005. **54**(24): p. 605-8.
35. Dankner, W.M., et al., *Mycobacterium bovis infections in San Diego: a clinicoepidemiologic study of 73 patients and a historical review of a forgotten pathogen*. Medicine (Baltimore), 1993. **72**(1): p. 11-37.
36. Solda, P.A., et al., *[Frequency of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in a reference hospital in Cordoba province, 1991-2003]*. Rev Argent Microbiol, 2005. **37**(2): p. 89-91.
37. Mignard, S., C. Pichat, and G. Carret, *Mycobacterium bovis infection, Lyon, France*. Emerg Infect Dis, 2006. **12**(9): p. 1431-3.
38. Remacha, M.A., M.I. Parra, and A. Esteban, *Pulmonary tuberculosis due to Mycobacterium bovis in Leon*. Int J Tuberc Lung Dis, 2006. **10**(3): p. 349-50.
39. Morris, C.D., A.R. Bird, and H. Nell, *The haematological and biochemical changes in severe pulmonary tuberculosis*. Q J Med, 1989. **73**(272): p. 1151-9.

40. Salisbury, C.D.C., in: Oka, H., Nakazawa, H., Harada, K., MacNeil, J. D. (Eds.), , *Chemical Analysis for Antibiotics Used in Agriculture.*, A. International, Editor. 1995: Toronto.
41. Schwarz, S., C. Kehrenberg, and T.R. Walsh, *Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production.* Int J Antimicrob Agents, 2001. **17**(6): p. 431-7.
42. Ainsa, J.A., et al., *Aminoglycoside 2'-N-acetyltransferase genes are universally present in mycobacteria: characterization of the aac(2')-Ic gene from Mycobacterium tuberculosis and the aac(2')-Id gene from Mycobacterium smegmatis.* Mol Microbiol, 1997. **24**(2): p. 431-41.

## MAPAS Y TABLAS:

**Tabla 1.** Características fenotípicas que se utilizan para la discriminación entre *M. tuberculosis* y *M. bovis*

	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. bovis</i>
Morfología y crecimiento de la colonia	Apilada	Plana
Metabolismo de oxígeno	Aerobio	
Microaerofílico		
Crecimiento favorecido por glicerol	Sí	No
Crecimiento favorecido por piruvato	No	Sí
Reducción de Nitratos	Sí	No
Síntesis de Niacina	Sí	No
Sensibilidad a TCH	No	Sí
Sensibilidad a INH	No	Sí
Nicotinamidasa	Positiva	Negativa
Resistencia natural a pirazinamida	No	Sí

TCH, hidrácido tiofeno-2-carboxílico; INH, hidrácido isonicotínico

**Mapa 1.** Clasificación de los Estados Unidos Mexicanos por el United Status Department of Agriculture. 2004.



<b>País (Hospital)</b>	<b>Años</b>	<b>Número de casos</b>	<b>% total casos de <i>M. bovis</i></b>
<b>España</b> Hospital de la Santa Cruz, Barcelona Hospital Monte San Isidro, León	<b>1986-1990</b>	<b>10</b>	<b>0.9</b>
	<b>1998-2002</b>	<b>9</b>	<b>3.5</b>
<b>Argentina</b> Hospital Tránsito Cáceres	<b>1991-2003</b>	<b>9</b>	<b>1.24</b>
<b>Francia</b> Centro Hospitalario Lyon Sur	<b>2000-2005</b>	<b>13</b>	<b>2.34</b>
<b>México</b> INCMNSZ	<b>2000-2006</b>	<b>48</b>	<b>25.6</b>

**Tabla 3.1 Características generales y antecedentes de exposición**

	<i>Mycobacterium bovis</i> (n=48)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (n=124)	Valor P
<b>Características generales</b>			
<b>Edad (años)</b>	36 (19-80)	49 (18-86)	<b>0.018<sup>+</sup></b>
<b>Género</b>			
Mujeres (n)	24 (50 %)	54 (67.5 %)	0.446
Hombres (n)	24 (50 %)	70 (56.5 %)	
<b>Lugar de residencia</b>	México DF (51.1 %) EdoMex (19.1 %) Morelos (3.2 %)	México DF (47.6 %) EdoMex (19.4 %) Morelos (3.2 %)	0.376
<b>Ocupación</b>			
Otra	34 %	31.5 %	0.626
Desempleo	25.5 %	17.7 %	
Hogar	25.5 %	32.3 %	
Área Salud	1.3 %	8.9 %	
Otra	34 %	31.5 %	
<b>Antecedentes de exposición</b>			
Exposición a vacunos (n)	0 %	(4) 3.2 %	0.392
Contactos (n)	(5) 11.4 %	(30) 27.8 %	0.060

+ U Mann-Whitney

**Tabla 3.2 Condiciones de comorbilidad**

Por enfermedad			
LEG (n)	(5) 10.9 %	(15) 12.1 %	0.758
DM (n)	(7) 12.7 %	(25) 20.2 %	0.399
VIH (n)	(13) 27.3 %	(24) 19.4 %	0.269
Neo hematológica (n)	0 %	(10) 8.1 %	<b>0.043</b>
Neo sólida (n)	(1) 1.8 %	0 %	0.107
IRC (n)	(2) 5.5 %	(8) 6.5 %	0.728
Hepatopatía (n)	(5) 9.1 %	(4) 3.2 %	0.118
AR (n)	(4) 7.3 %	(7) 5.6 %	0.503
Ninguna (n)	(13) 29.1 %	(41) 33.1 %	0.448
Alteración en la inmunidad celular (LEG, AR, VIH)			
	45.8 %	37.1 %	0.293

**Tabla 3.3 Manifestaciones clínicas y valores de laboratorio**

Manifestaciones clínicas			
Fiebre	78.3 %	75.2 %	0.682
Calosfríos	58.6 %	65.2 %	0.536
Diaforesis	63.3 %	72.5 %	0.350
Astenia/Adinamia	78.4 %	84.4 %	0.413
Pérdida de peso	69.4 %	80.8 %	0.160
Diarrea	12.8 %	3.2 %	<b>0.027</b>
STD	4.3 %	0 %	<b>0.020</b>
Dolor abdominal	6.4 %	7.3 %	1.000
Ascitis	4.3 %	4 %	0.100
Tos	42.6 %	54 %	0.180
Expectoración	21.3 %	41.9 %	<b>0.012</b>
Hemoptisis	0 %	7.3 %	0.058
Disnea	14.9 %	19.4 %	0.499
Dolor pleurítico	8.5 %	6.5 %	0.738
Adenomegalias	25.5 %	28.5 %	0.703
Neurológicas	14.9 %	8.9 %	0.273
Urinarias	35.3 %	64.7 %	0.569
Articulares	6.4 %	3.3 %	0.397
Valores de laboratorio			
Sodio (n)	(44) 132 mEq (100-144)	(111) 135 mEq (117-143)	<b>0.043</b> +
Calcio (n)	(41) 9.5 mmol (8-11.1)	(96) 9.5 mmol (8.1-11.1)	0.670 +
Hipercalcemia (n)	(4) 9.75 %	(15) 15.6 %	0.591
VSG (n)	(10) 72.5 mm/s (34-112)	(36) 58 mm/s (3-146)	0.215 +
PPD (n)	(21) 0 mm (0-40)	(84) 8.5 mm (0-75)	0.155 +
Monocitosis (n)	(6) 11.3 %	(5) 4.1 %	0.142
ADA positivo (n)	(1) 50 %	(6) 60 %	0.718

+ U Mann-Whitney



Granulomas	42.6 %	37.1 %	0.513
Necrosis caseosa	14.9 %	15.3 %	0.944
BAAR	40.4 %	52.0 %	0.176

**Tabla 3.5 Cultivos y resistencia antimicrobiana**

<b>Cultivos</b>			
Expectoración (n)	(17) 34.4 %	(56) 45.2 %	0.246
LCR (n)	(7) 14.6 %	(8) 6.5 %	0.129
Orina (n)	(9) 18.8 %	(26) 20.2 %	0.746
Gástrico (n)	(5) 10.4 %	(9) 7.3 %	0.538
Excremento (n)	(2) 4.2 %	0 %	<b>0.022</b>
Sangre (n)	(3) 6.3 %	(4) 3.2 %	0.400
Líquido pleural (n)	(1) 2.1 %	(5) 4 %	1.000
Ganglio (n)	(7) 14.6 %	(29) 23.4 %	0.203
Pulmón (n)	(3) 6.3 %	(10) 8.1 %	1.000
Piel (n)	(1) 2.1 %	(2) 1.6 %	1.000
Intestino (n)	(3) 6.3 %	(3) 2.4 %	0.350
Cápsula articular (n)	(3) 6.3 %	0 %	<b>0.021</b>
Epiplón (n)	(2) 4.2 %	(6) 4.8 %	1.000
Pericardio (n)	(1) 2.1 %	(2) 1.6 %	1.000
Hígado (n)	0 %	(3) 2.4 %	0.561
Bazo (n)	(1) 2.1 %	0 %	0.621
LBA (n)	(3) 6.3 %	(15) 12.9 %	0.212
Ascitis (n)	(3) 6.3 %	(1) 0.8 %	0.066
Mielocultivo (n)	(1) 2.1 %	(3) 3.2 %	1.000
Cultivos de:			
Expectoración y otras secreciones (n)	(29) 60.4 %	(90) 72.5 %	0.172
Órganos y tejidos Abdominales (n)	(11) 22.9 %	(13) 10.4 %	0.062
<b>Resistencia antimicrobiana</b>			
Estreptomina	10.4 %	3.2 %	0.057
Isoniacida	8.3 %	9.7 %	1.000
Rifampicina	2.1 %	1.6 %	1.000
Etambutol	0 %	0.8 %	1.000
Multirresistencia (n)	(1) 2.1 %	(2) 1.6 %	1.000
Número de fármacos (n)			
Cero	(39) 81.3 %	(111) 89.5 %	0.229
Uno	(8) 16.7 %	(9) 7.3 %	0.116
Dos	(1) 2.1 %	(3) 2.4 %	0.661
Tres			
Cuatro	0 %	(1) 0.8 %	0.621

**Tabla 3.6 Tipo de tuberculosis**

<b>Tipo de tuberculosis</b>			
Un sitio anatómico	64.6 %	73.4 %	0.254
Dos o más sitios anatómicos	35.5 %	26.6 %	
Involucro pulmonar (n)	(20) 41.7 %	(68) 54.8 %	0.121
Infección pulmonar (pura) (n)	(12) 25 %	(49) 39.5 %	0.107
Infección extrapulmonar (n)	(28) 58.3 %	(56) 45.2 %	0.167
Infección extrapulmonar y pulmonar (n)	(8) 16.6 %	(19) 15.3 %	0.986
Tb meníngea (n)	(7) 14.6 %	(8) 6.4 %	0.129
Tb abdominal (n)	(11) 22.9 %	(13) 10.4 %	0.062
Tb ganglionar (n)	(7) 14.6 %	(29) 23.2 %	0.203
Tb genitourinaria (n)	(9) 18.8 %	(26) 20.9 %	0.746

**Tabla 3.7 Tratamiento y evolución**

<b>Tratamiento</b>			
<b>Fase intensiva</b>			
Primera línea (n)	(31) 100 %	(98) 95.2 %	0.589
Segunda línea (n)	0 %	(5) 4.8 %	0.586
Tiempo de tx intensivo	2 meses (1 – 9)	2 meses (1 – 9)	0.338
Número de fármacos	4 (4)	4 (3 - 5)	0.361 <sup>+</sup>
<b>Fase sostén</b>			
Tipo de tx sostén			
Rifinah® (n)	(16) 64 %	(68) 81.9 %	0.059
<b>&gt;2 fármacos (n)</b>	(9) 36 %	(15) 18.1 %	
Rifinah® +1 (n)	(2)	(6)	
Rifinah® + 2 (n)	(2)	(1)	
Otro (n)	(5)	(8)	
Tiempo tratamiento	9.5 meses (1 – 24)	6 meses (2 - 18)	<b>0.010</b> <sup>+</sup>
Número de fármacos	2 (2 – 4)	2 (2 - 5)	<b>0.027</b> <sup>+</sup>
<b>Evolución</b>			
Curación (n)*	(21) 46.7%	(68) 66%	0.274
Recaída (n)*	(2) 3.6 %	(3) 2.4 %	0.915

+ U Mann-Whitney

\* Pacientes con inicio de tratamiento

## **DEFINICIONES:**

**Adenosin Deaminasa (ADA):** marcador de inmunidad celular, relacionada con la hipersensibilidad retardada; positiva o negativa, de acuerdo a como se consigna en el expediente.

**Artritis reumatoide (AR):** diagnóstico por reumatólogo.

**BAAR:** bacilos ácido alcohol resistentes.

**Caso de tuberculosis confirmado:** al enfermo cuyo diagnóstico de tuberculosis ha sido comprobado por baciloscopia, cultivo o histopatología.

**Caso nuevo:** al enfermo en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis por primera vez.

**Caso pulmonar:** paciente con tuberculosis que involucra el parénquima pulmonar.

**Caso extrapulmonar:** paciente con tuberculosis en otro órgano que no involucre el parénquima pulmonar (ganglios, tracto genitourinario, abdomen, piel, articulación, hueso y meninges). Pacientes con diagnóstico pulmonar y extrapulmonar se clasifica como pulmonar.

**Contacto:** a la persona que ha estado en relación directa con una persona enferma de tuberculosis bacilífera y que ha tenido la oportunidad de contraer la infección.

**Conversión de PPD:** a la reactividad al PPD en una persona previamente PPD negativo.

**Cultivo positivo:** a la demostración de colonias con características del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

**Curación:** al caso de tuberculosis en el que desaparecen los signos clínicos y tiene baciloscopia negativa en los dos últimos meses o cultivo negativo al final del tratamiento.

**Edad:** años de vida cronológica.

**Exposición a vacunos:** si hay convivencia domiciliaria o laboral con algún vacuno, especificado en el expediente.

**Diabetes mellitus (DM):** pacientes con dos determinaciones de glucemia >126 mg/dl en ayuno o una mayor de 200 mg/dl al azar y síntomas asociados.

**Fármacos de primera línea:** tratamiento farmacológico que incluya rifampicina, rifampina, rifapentina, isoniazida, pirazinamida o etambutol.

**Fármacos de segunda línea:** tratamiento farmacológico que incluya cicloserina, etionamida, levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, ácido p-aminosalicílico, estreptomina, amikacina/kanamicina y capreomicina.

**Fase intensiva:** fase del tratamiento contra la tuberculosis que se otorga de forma diaria, de lunes a sábado, hasta completar 60 dosis.

**Fase sostén:** fase del tratamiento contra la tuberculosis que se otorga de forma intermitente, 3 veces por semana, lunes, miércoles y viernes, hasta completar 45 dosis.

**Fiebre:** presencia de temperatura de  $>38.3^{\circ}\text{C}$  en una sola toma, o la presencia de temperatura  $>38.0^{\circ}\text{C}$  durante más de una hora.

**Género:** género del paciente.

**Hepatopatía:** diagnóstico por gastroenterólogo.

**Hipercalcemia:** determinación de calcio sérico mayor a 10.2 mmol/L.

**Hiponatremia:** determinación de sodio sérico menor de 135 mEq/L.

**Infección por VIH:** dos determinaciones de anticuerpos anti-VIH por ELISA.

**Inmunocompetencia:** al estado normal del sistema inmunológico, que se traduce en resistencia a las infecciones.

**Inmunocompromiso:** a la condición patológica en la que el sistema inmunológico juega un papel importante ya sea por exceso o deficiencia de su función.

**Insuficiencia renal crónica, IRC:** daño renal, por laboratorio o imagen, o disminución de la tasa de filtrado glomerular a  $<60\text{ ml/min/1.73 m}^2$  por 3 o más meses.

**Lugar de residencia:** entidad federativa donde habita el paciente.

**Lupus eritematoso generalizado (LEG):** diagnóstico hecho por reumatólogo.

**Monocitosis:** cifra de monocitos en biometría hemática  $>500\text{ células}/\mu\text{L}$ .

**Muerte:** defunción por cualquier causa.

**Neoplasia hematológica:** diagnóstico por hematólogo.

**Neoplasia sólida:** diagnóstico histopatológico.

**Pérdida de peso:** disminución en el peso del paciente  $>10\%$  en los últimos 6 meses.

**PPD:** derivado proteínico purificado, preparado a partir de filtrados de cultivo de *Mycobacterium bovis* o *avium*, autorizado para su empleo.

**Reactor al PPD:** a la persona que a las 72 horas de aplicar el PPD, presenta induración intradérmica de 10 mm o más, en el sitio de la aplicación de 2 UT de PPD RT 23. En personas inmunodeprimidas, se considera reactor a quien presente induración de 5 mm o más.

**Recaída:** a la presencia de signos o síntomas con reaparición de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes, después de haber egresado del tratamiento por curación.

**Rifinah ®:** al nombre comercial del medicamento que contiene rifampicina e isoniacida.

**Tuberculosis:** a la enfermedad infecciosa, generalmente crónica, causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum* y *M. canettii*), que se transmite del enfermo al sujeto sano por inhalación de material infectante, ingestión de leche.

**Tuberculosis multirresistente:** al tipo de fármacorresistencia en la cual un microorganismo del complejo *Mycobacterium tuberculosis* no es susceptible a la acción de isoniacida ni de rifampicina, administradas simultáneamente.

**Tuberculosis con involucro pulmonar:** infección que compromete pulmón, sin ser excluyente de afección a otro órgano.

**VSG, velocidad de sedimentación globular:** longitud de la columna de eritrocitos en un tubo de Westergreen después de una hora de sedimentación por gravedad.