



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional La Raza
Hospital de Infectología Dr. Daniel Méndez Hernández

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DE
LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS POR
MYCOBACTERIUM BOVIS EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA
DE ENERO 2013 A DICIEMBRE 2016.

Tesis para obtener el grado de:

Especialista en Infectología

Presenta:

Edgar Pérez Barragán

Asesor:

Daniel Fernando Pérez Larios

Ciudad de México 13 de Noviembre de 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dra. Verónica A. Gaona Flores

Encargada de la División de Investigación en Salud

Dr. Bulmaro Manjarrez Téllez

Coordinación de Educación e Investigación en Salud

Dra. Elena Úrdez Hernández

Profesora Titular del Curso de Infectología

Dr. Daniel Fernando Pérez Larios

Asesor de tesis

Dr. Edgar Pérez Barragán

Residente del segundo año de Infectología

ÍNDICE

RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
HIPOTÓTESIS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	15
ESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
RECURSOS HUMANOS	22
RECURSOS MATERIALES	22
ASPECTOS ÉTICOS	23
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	36

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS POR MYCOBACTERIUM BOVIS EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DE ENERO 2013 A DICIEMBRE 2016.

RESÚMEN

INTRODUCCIÓN: La tuberculosis (TB) es un problema de salud pública a nivel mundial, sobre todo en países subdesarrollados y poblaciones específicas como los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los cuales causa una alta mortalidad. Se ha planteado que la tuberculosis causada por *M. bovis* puede ser clínica, radiológica e histológicamente indistinguible a la causada por *M. tuberculosis*, siendo estos últimos, la mayor parte de los casos. Sin embargo, algunos estudios han reportado que un porcentaje considerable los pacientes con TB por *M. bovis* tienen mayor afección extrapulmonar respecto a lo típicamente reportado en el caso de *M. tuberculosis*.

OBJETIVO: describir las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con TB por *M. bovis*.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, transversal y analítico realizado en el Hospital de Infectología del periodo de enero de 2013 a diciembre de 2016, donde se analizarán casos de pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium bovis* aislados a partir de muestras pulmonares y extrapulmonares cultivadas en medio sólido de Löwenstein-Jensen y/o líquido a partir del sistema automatizado BACTEC MGIT (Becton Dickinson®) y tipificadas a través del sistema GenoType MTBC VER 1.X (HAIN LIFESCENCE®). Se recabarán características sociodemográficas, clínicas y variables de laboratorio. Se realizará un análisis con estadística descriptiva.

RESULTADOS: De enero de 2013 a diciembre de 2016 fueron identificados 58 pacientes con tuberculosis por *M. bovis*. El 58.4 % eran hombres y la mediana de edad fue 37 años. El 33.9 % habían lácteos no pasteurizados y 26.4 % fumaban. El VIH y las enfermedades del tejido conectivo fueron las principales enfermedades asociadas (41.5 % y 15 %), 9.4 % ingería esteroides. El principal sitio de aislamiento fue extrapulmonar (49 % de casos), específicamente ganglios linfáticos y sistema nervioso central (33.3 % y 31.1 %). Las principales manifestaciones clínicas fueron diaforesis, pérdida de peso y fiebre. La tinción de Ziehl-Neelsen fue negativa en el 64.% de casos. El medio de cultivo tuvo mayor rendimiento respecto al sólido (95.4 % vs 21.2 %). Los principales hallazgos en los estudios de laboratorio fueron anemia y linfopenia. El 81.8 % de los pacientes con VIH/TB tenían menos <200 CD4.

CONCLUSIONES: TB por *M. bovis* se debe sospechar en personas con VIH, enfermedades del tejido conectivo y consumo de esteroides, sobre todo cuando hay afección extrapulmonar. Se deben realizar cultivos en medio líquido para aumentar la detección de la enfermedad.

MARCO TEÓRICO

Actualmente la tuberculosis (TB) es un problema de salud pública, principalmente en países en desarrollo. De manera global, la mayoría de los casos de tuberculosis se deben a *Mycobacterium tuberculosis* y un número mucho menor, pero cada vez más creciente, son causados por *Mycobacterium bovis*, principalmente en ciertas poblaciones. La tuberculosis causada por *M. bovis* puede ser clínica, radiológica e histológicamente indistinguible de la tuberculosis causada por *M. tuberculosis*, existiendo algunos reportes que han descrito diferencias en los mecanismos de transmisión, sitios predominantemente afectados, bases del tratamiento y pronóstico de la infección¹.

M. bovis forma parte del complejo *Mycobacterium tuberculosis* junto con *M. tuberculosis*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. africanum* y los recientemente descritos *M. mungi* y *M. orygis*. Los miembros de este grupo son micobacterias altamente relacionadas, que exhiben gran homogeneidad en la secuencia de nucleótidos, a pesar de sus variaciones en cuanto a poder patógeno, distribución geográfica, epidemiología, hospedero preferente y algunas características fisiológicas, tales como la morfología colonial, patrones de resistencia y susceptibilidad a fármacos. La secuencia genómica de *M. bovis* tiene cerca del 99 % de coincidencia con la de *M. tuberculosis*, por lo que son necesarias pruebas específicas para lograr su tipificación².

Mycobacterium bovis causa tuberculosis en el ganado, los humanos y otros primates, así como en perros, gatos, cerdos y papagayos. En humanos, la infección primaria puede producirse por inhalación o ingesta de productos contaminados, con mayor frecuencia a través del consumo de productos lácteos sin pasteurizar, pero la transmisión de persona a persona también ha sido reportada³. Cuando la transmisión es por inhalación, se produce una infección primaria en el pulmón dando lugar a un cuadro pseudogripal al igual que en los producidos por *M. tuberculosis*, con mayor posibilidad de reactivación en el tracto respiratorio y eventualmente diseminación a órganos distantes, a diferencia de la transmisión por ingestión, en la que se produce diseminación hematogena y posteriormente linfadenopatía

predominantemente cervical, lesiones intestinales o cutáneas en la infección primaria. Entre cinco y ocho semanas después de la ingesta de *M. bovis*, se presenta fiebre, odinofagia y linfadenopatía cervical. La reactivación tendrá lugar predominantemente extrapulmonar, regularmente en órganos abdominales, siendo la forma clásica la ileítis terminal, o bien en cualquier órgano distante por diseminación hematogena, siendo más frecuente a nivel ganglionar, genitourinario y osteoarticular⁴.

Se han utilizado diversas reacciones bioquímicas para distinguir *M. bovis* de *M. tuberculosis*. En el caso de *M. bovis* las pruebas de producción de niacina y la reducción de nitratos son negativas, pero el resto de características bioquímicas son indistinguibles: produce catalasa termosensible (positiva a temperatura ambiente e inactivada a 68°C) y la tolerancia a la sal es negativa. *M. bovis* es incapaz de metabolizar el glicerol debido a una alteración natural en genes implicados en el metabolismo del piruvato, por esta razón, necesita piruvato como fuente de carbono para su crecimiento. El crecimiento en medio Löwenstein-Jensen y Ogawa es pobre ya que contienen glicerol. Cabe mencionar, que estos son los medios más utilizados en América Latina, incluyendo México⁵⁻⁶. El sistema de cultivo líquido BACTEC MGIT (Becton Dickinson®) no contiene glicerol, por lo que favorece el crecimiento de *M. bovis*. Este último presenta resistencia natural a la pirazinamida por una actividad pirazinamidásica defectiva. Actualmente se utilizan pruebas de biología molecular para la tipificación de micobacterias, utilizando técnicas que se basan en amplificación de ácido desoxirribonucleico (ADN) como es el sistema GenoType MTBC VER 1.X (HAIN LIFESCENCE®) utilizado para la diferenciación del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* a partir de cultivos puros. Otras opciones son el análisis de polimorfismos y oligonucleótidos espaciadores del ADN; pruebas con las que se obtienen diagnósticos más rápidos y con mayor sensibilidad y especificidad respecto las pruebas convencionales⁷⁻⁸.

Actualmente la tuberculosis está presente en todas las regiones del mundo y sigue siendo una de las enfermedades transmisibles con mayor mortalidad. Reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) calculan que en 2014 contrajeron la enfermedad 9.6 millones de personas, de los cuales casi el 60 % eran hombres y

12 % tenían la infección por el VIH. Se reportaron 1.5 millones de defunciones por esta causa, de las cuales 4,000,000 eran asociadas al VIH. La proporción de nuevos casos de TB multirresistente (TB-MR) fue 3.5% en 2013 y solo un 58% de los 4.9 millones de casos de TB pulmonar notificados en el mundo se confirmaron bacteriológicamente mediante pruebas recomendadas por la OMS. Dado que la mayoría de las muertes por TB son evitables, la mortalidad de esta enfermedad sigue siendo inaceptablemente alta⁹⁻¹⁰.

De acuerdo al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), en nuestro país se registran cada año cerca de 15 mil casos nuevos de TB pulmonar, aproximadamente dos mil defunciones por esta causa y el promedio de edad de muerte por este padecimiento es de 54 años. En 2009 se registraron 18,011 casos de tuberculosis de los cuales 14,856 eran TB pulmonar y dentro de las patologías más frecuentemente asociadas se identificó a la diabetes mellitus (21%) con 4,048 casos, desnutrición con 2,716 casos representando el 14% y la coinfección VIH-SIDA en el 6% de los casos con 1,189 reportes. Sin embargo, los registros oficiales generalmente no reportan cifras de la infección debida a *Mycobacterium bovis*¹¹⁻¹². La correlación directa entre la infección por *M. bovis* en el ganado vacuno y la enfermedad en humanos ha sido bien documentada en los países desarrollados, mientras que en los países en desarrollo existe menor información al respecto. Durante la primera mitad del siglo XX la tuberculosis bovina fue considerada un problema de salud pública veterinaria en muchas partes del mundo, situación que mejoró gracias a programas de erradicación. De acuerdo a información de la base de datos sobre la salud animal de la Organización Mundial de la Salud Animal, 128 de 155 países informaron la presencia de la infección por *M. bovis* y/o la enfermedad clínica en su población bovina durante el período entre 2005 y 2008¹³. En 1998 la OMS informó que el 3.1% de los casos de tuberculosis en humanos a nivel mundial, eran atribuibles a *M. bovis* y que del 0.4 al 10% de las muestras de esputo positivas en pacientes de países africanos podrían ser debidas a *M. bovis*⁴.

Una revisión sistemática reciente estimó la incidencia global de tuberculosis zoonótica con reportes de las últimas dos décadas, incluyendo 61 países, estimando una proporción media de 1.4 % en relación a todos los casos de TB y cuando solo

se tomaron en cuenta países de África el valor ascendió a 2.8 %. Las cifras reportadas en América Latina son similares a las encontradas en esta revisión, ya que los casos reportados apenas alcanzan el 1%. Sin embargo; la baja prevalencia encontrada solo refleja que no existen datos disponibles al respecto y el subregistro de la infección, sobre todo en los países en vías de desarrollo¹⁴⁻¹⁵.

En Estados Unidos, se estima que el 1-2 % de todos los casos de TB en humanos son ocasionados por *M. bovis*, pero en ciertas regiones la prevalencia es más alta, tal es el caso de California¹⁶. Un estudio retrospectivo realizado en esta región, del 2003 al 2011, mostró un incremento de los casos de *M. bovis* del 3.4 % de todos los casos de TB en 2003 a 5.4 % en 2011. El origen hispano, afección extrapulmonar, diabetes y condiciones de inmunosupresión, excluyendo VIH, fueron factores independientes asociados a la infección y hacen énfasis en el incremento de la enfermedad, la relación que tienen con México por las personas que han emigrado a esta región y el consumo de productos lácteos provenientes de nuestro país¹⁷.

De manera puntual, el diagnóstico de certeza de TB se logra mediante el aislamiento del bacilo y la identificación de especies mediante pruebas fenotípicas y moleculares. Uno de los factores que impiden estimar la prevalencia de *M. bovis* es debido que estos países, incluyendo México, no cuentan con redes de laboratorios de salud pública con instalaciones apropiadas para realizar diagnósticos con precisión incluyendo cultivos, tipificación de micobacterias y pruebas de sensibilidad a los medicamentos. Cabe mencionar, que en México y en la mayoría de países de América Latina el tratamiento para tuberculosis muchas veces se inicia en base a un resultado positivo para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) por microscopia realizadas a muestras sospechosas o métodos diagnósticos, incluyendo imágenes radiológicas, que no están aprobados por la OMS¹⁸. Aunque el diagnóstico demostrando bacilos ácido alcohol resistentes a partir de muestras de expectoración es un método rápido y barato, y permite la identificación de casos pulmonares altamente infecciosos, es sustancial mencionar que este estudio tiene una sensibilidad y especificidad bajas (alrededor del 50-70 %), las cuales disminuyen en pacientes con VIH, para ser la prueba de diagnóstico más utilizada

y que obviamente no puede diferenciar especies de micobacterias¹⁹. El aislamiento micobacteriano a través de cultivo sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de TB; sin embargo, no se realiza rutinariamente y la especiación del complejo *Mycobacterium tuberculosis* no es una prioridad para los programas sanitarios. Generalmente, el cultivo se realiza cuando hay sospecha de TB-MR, coinfección con VIH, TB en edad pediátrica, dudas diagnósticas o casos extrapulmonares y este se lleva a cabo sobre todo en centros especializados. Lo anterior deja fuera un gran sector de pacientes y con ello la posibilidad de identificar casos por *M. bovis*²⁰⁻²¹. La aplicación de técnicas de biología molecular en la identificación de micobacterias aisladas a partir de cultivos puros en medio líquido o sólido permite establecer diagnósticos más rápidos y fiables²². Estas técnicas son indispensables para la diferenciación de especies de micobacterias, aunque requieren personal capacitado, laboratorios sofisticados y actualmente en nuestro país no se encuentran al alcance de todos los pacientes. Recientemente se han realizado ensayos para la detección de *M. bovis* a través de PCR, tanto en humanos como en el ganado, a partir de muestras pulmonares y extrapulmonares, demostrando sensibilidad y especificidad hasta del 100 %²³. Esta es una opción para investigaciones epidemiológicas y con esto, tener mayor conocimiento sobre la prevalencia, patogenia y transmisión de *M. bovis*²³.

Respecto al tratamiento, idealmente, este debe estar dirigido con base en un estudio de sensibilidad; sin embargo, estas pruebas no siempre están disponibles y el tiempo de los resultados hacen poco factible realizar un plan terapéutico guiado en la susceptibilidad. Habitualmente el tratamiento para la TB se basa en un régimen de 4 fármacos antituberculosos en una fase intensiva durante 2 meses, siendo la base rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, seguida por 4 meses únicamente con rifampicina e isoniazida²⁴⁻²⁵. Se debe hacer hincapié en la resistencia natural de *M. bovis* a la pirazinamida, por lo que éste fármaco no debiera usarse en la primera línea de tratamiento. Sin embargo, ante la sospecha de TB generalmente se inicia un esquema con 4 fármacos antituberculosos antes de tener resultados microbiológicos o tipificación y en ausencia de resistencia, este esquema terapéutico suele ser útil contra *M. bovis* y se puede continuar una fase de

mantenimiento con rifampicina e isoniazida como generalmente se indica en los casos de TB por *M. tuberculosis*. Alternativamente, la adición de otro antimicrobiano como moxifloxacino, levofloxacino, estreptomina o etionamida, podría recomendarse, sobre todo en casos de fracaso, respuesta inadecuada o contraindicación de algún antituberculoso convencional²⁶⁻²⁷. Se ha documentado resistencia a fármacos de primera línea en infecciones por *M. bovis*, por lo que se deberían realizar cultivo, tipificación y estudio de susceptibilidad a fármacos sobre todo en poblaciones especiales como en pacientes con VIH, otros estados de inmunodepresión, niños y migrantes, en los que se ha detectado una mayor tasa de resistencia, con lo que se podría evitar falla al tratamiento y selección de cepas multidrogoresistentes²⁸⁻²⁹.

Se ha calculado que hasta 7,000 nuevos casos de tuberculosis bovina se presentan en América Latina cada año; sin embargo, la mayoría de países de esta región solo reportan casos esporádicos o baja ocurrencia y muchos no reportan ningún caso³⁰. En lo que respecta a México, la prevalencia reportada en la literatura es variada, pero se coincide que los casos debidos a *M. bovis* en humanos son mucho mayores a lo reportado por organismos oficiales. Recientemente se reportaron por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" los resultados obtenidos a través de muestras recopiladas en el periodo del año 2000 al 2014 y la susceptibilidad a fármacos de primera línea. Fueron reportados 1,625 casos de TB, en el 26.2 % se aisló *M. bovis* y la prevalencia se incrementó de 7.8 % en el año 2000 a 28.4 % en el 2014. El principal sitio afectado fue pulmón, seguido de ganglios linfáticos y a nivel abdominal. La resistencia primaria a estreptomina fue mayor en el grupo de *M. bovis* respecto a *M. tuberculosis* (10.9 % vs 3.4 %)³¹. En Hidalgo, se estudió un grupo de granjeros con prueba de tuberculina (tuberculin skin test, TST) y ensayo de liberación de interferón gamma (*Interferon-gamma release assay*, IGRA) mostrando una prevalencia global de tuberculosis latente del 76.2% por TST y el 58.5% por IGRA³². En otro estudio, también realizado en Hidalgo, Pereira-Suárez reportaron que en el 6.3 % de muestras de queso fresco se detectó *M. bovis* a través de reacción en cadena de polimerasa (PCR)³³. Estas cifras reportadas sin duda son más acordes a lo que sucede en nuestro país y demuestran que la

infección en el ganado es un problema vigente y, en consecuencia, los productos derivados de éste son una fuente de infección latente para el hombre.

La inmunodepresión asociada a VIH se ha identificado como un factor de riesgo para la infección por *M. bovis* y se ha asociado como un factor agravante y una mayor mortalidad. Park D. y cols. encontraron una prevalencia del 34.9 % de infección por *M. bovis* en 86 pacientes coinfectados con VIH-TB en San Diego, California. Dentro del análisis multivariado se encontró que los pacientes coinfectados con *M. bovis* tenían inmunosupresión avanzada (menos de 200 CD4/ml), origen hispano (la mayoría mexicanos), sexo masculino y afección abdominal como asociación significativa para la infección³⁴. Respecto a la coinfección con VIH en nuestro país se ha reportado una prevalencia que oscila en 13 %, siendo la afección extrapulmonar la más frecuente³⁵.

En lo que respecta a nuestro hospital, se ha reportado la experiencia del laboratorio en el análisis de muestras de pacientes atendidos en los cuatro hospitales del Centro Médico Nacional (CMN) “La Raza” con sospecha de tuberculosis, en el que se encontró que *M. tuberculosis* ocupó 76.4 % de los aislados seguido de *M. avium*; mientras que, *M. bovis* ocupó el cuarto lugar con 1.3 % de los aislados, sin encontrarse ningún caso en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), lo que contrasta en lo reportado en la literatura³⁶. Otro estudio local, demostró que una cuenta de linfocitos CD4+ menor a 100 células/uL, una carga viral > 100,000 copias/mL y un índice de masa corporal <18.9 fueron un factor de riesgo asociado a tuberculosis. Sin embargo, no se determinaron las especies de micobacterias, y algunos diagnósticos se realizaron a través de histopatología y PCR, sin aislamiento microbiológico, ya que esto último no era el objetivo del estudio³⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la tuberculosis es un problema de salud pública a nivel global. Es la primer causa de muerte de etiología infecciosa a nivel mundial y principalmente en países subdesarrollados y poblaciones vulnerables como es el caso de los pacientes con VIH. Anualmente se reportaron 1.5 millones de defunciones por esta causa, de las cuales 4,000,000 son asociadas a pacientes con VIH⁹⁻¹⁰.

Se ha planteado que la tuberculosis causada por *M. bovis* puede ser clínica, radiológica e histológicamente indistinguible a la causada por *M. tuberculosis*; sin embargo, existen diferencias en el tratamiento reportándose tasas de resistencia y fracaso terapéutico mayores en los pacientes que cursan con infección debida a *M. bovis*. El diagnóstico de certeza de TB por *M. bovis* se logra mediante el aislamiento del bacilo y la identificación de la especie mediante pruebas fenotípicas y moleculares. Uno de los factores que impiden conocer la prevalencia y las características de la infección por *M. bovis* es debido que existen pocos centros y laboratorios con instalaciones apropiadas para realizar diagnósticos con precisión, incluyendo cultivos y tipificación de micobacterias.

En nuestro país se han reportado algunas características los pacientes y el sitio de aislamiento de *M. bovis*^{19, 23}, pero existe un vacío en el conocimiento sobre los casos que se atienden en el Hospital de infectología del CMNR. Dado que nuestro hospital es un centro de referencia con número considerable de pacientes con tuberculosis por *M. bovis*, dentro de ellos la mayoría coinfectados con VIH, es relevante conocer las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con infección por *M. bovis*.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en el Hospital de infectología del CMNR en el periodo de enero 2013 a diciembre 2016?

JUSTIFICACIÓN

Aunque se ha demostrado que *M. bovis* es una causa vigente de tuberculosis, generalmente no se le otorga la importancia en la mayoría de los países desarrollados ya que se considera que su papel no es relevante como causa de tuberculosis en humanos. Se ha planteado que la tuberculosis causada por *M. bovis* puede ser clínicamente indistinguible a la causada por *M. tuberculosis*; sin embargo, existen reportes que demuestran una mayor afección extrapulmonar por *M. bovis*. En los países en desarrollo, con un control sanitario inadecuado en el ganado, la prevalencia de TB por *M. bovis* estimada es alta y la mayoría de las veces existe un subregistro por los sistemas de vigilancia y diagnósticos inconclusos por las instituciones de salud.

Consideramos que es primordial reportar las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con TB por *M. bovis* y con esto tener bases para una detección oportuna y con esto incidir en un tratamiento adecuado en etapas tempranas de la enfermedad, sobre todo en centros de concentración como lo es nuestro hospital y en países en desarrollo, como es el caso de México.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Describir las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en el Hospital de infectología del CMNR en el periodo de enero 2013 a diciembre 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las características sociodemográficas (sexo, edad, escolaridad, ocupación, consumo de lácteos no pasteurizados, COMBE, tabaquismo, alcoholismo) de los pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en el Hospital de infectología del CMNR en el periodo de enero 2013 a diciembre 2016.
- Describir características clínicas (portador de diabetes mellitus, nefropatía crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del tejido conectivo, estatus de VIH, consumo de esteroides, fiebre, pérdida de peso, diaforesis, índice de masa corporal) de los pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en el Hospital de infectología del CMNR en el periodo de enero 2013 a diciembre 2016.

Describir las características de laboratorio (Hemoglobina, linfocitos, monocitos, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina, sodio, linfocitos CD8+, linfocitos CD4+, carga viral de VIH, cultivos de micobacterias, presencia de BAAR, GeneXpert MTB/RIF y tipo muestras analizadas) de los pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en el Hospital de infectología del CMNR en el periodo de enero 2013 a diciembre 2016.

- Comparar las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio entre pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium bovis* y los coinfectados con VIH/TB por *Mycobacterium bovis*.
- Comparar las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio entre pacientes con TB pulmonar y TB extrapulmonar por *Mycobacterium bovis*.

HIPÓTESIS

Hi: Las características sociodemográficas son las que más se asocian a tuberculosis por M. bovis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Características de estudio

Por incluir un grupo de estudio: descriptivo.

Por el número de mediciones: transversal.

Por la manipulación de la variable: observacional.

Por la bidireccionalidad: retrolectivo.

Tipo de muestra

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Cálculo de tamaño mínimo de muestra para una proporción

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

El cálculo de tamaño de muestra se realizó en base al trabajo de Bobadilla Et al³¹, donde el 29 % de los pacientes con consumo de esteroides desarrollaron TB por *M. bovis*. Se obtiene un tamaño mínimo de muestra de 285 expedientes de pacientes ya con el 10 % de pérdidas.

$Z_a^2 = 1.96^2$ (intervalo de confianza al 95 %)

$p =$ prevalencia de control con uso de esteroides asociado a TB (29 % = 0.29)

$q = 1 - p$ (1 - 0.29 = 0.71)

$d =$ precisión $(0.05)^2 = 0.0025$

$n = 316$ expedientes de pacientes

Población

Expedientes de pacientes con tuberculosis por *M. bovis* confirmada y tipificada a través de cultivo sólido y/o líquido en el Hospital de infectología del CMNR en el periodo de enero 2013 a diciembre 2016.

Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años, con diagnóstico y aislamiento de *M. bovis* en cualquier muestra biológica y que fueron atendidos en el Hospital de Infectología del CMNR en el periodo de enero 2013 a diciembre 2016 y de los cuales se pueda obtener el expediente clínico y que reúnan las variables del estudio.

Criterios de Exclusión

Ninguno

Criterios de eliminación

Información incompleta por pérdida de expediente clínico.

Ubicación temporoespacial

Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo de enero 2013 a diciembre 2016.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
VARIABLE DEPENDIENTE				
Tuberculosis por <i>M. bovis</i>	Infección causada por micobacterias, contagiosa, compromete principalmente a los pulmones, pero puede propagarse a otros órganos.	Infección causada por <i>M. bovis</i> documentada por cultivo positivo a partir de muestras pulmonares y extrapulmonares.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Sexo	Conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que la sociedad considera para hombres o mujeres.	Género del paciente	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento al momento actual.	Edad cuantificada según fecha de nacimiento.	Cuantitativa continua	Años
IMC	Indicador que estima para cada persona a partir de su estatura y peso, su grado de obesidad.	Índice de masa corporal obtenido en la primera valoración	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Ingesta de lácteos no pasteurizados	Ingesta de leche cruda que proviene de las vacas, ovejas o cabras y que no ha pasado por el proceso de pasteurización	Antecedente de ingesta de leche no pasteurizada y/o derivados antes del ingreso	Cualitativa nominal	Si No
COMBE	Convivencia con personas que tengan tuberculosis activa	Antecedente de COMBE antes del ingreso	Cualitativa nominal	Si No
Tabaquismo	Adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes más activos, la nicotina.	Tabaquismo previo al ingreso y que este consignado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No
Alcoholismo	Padecimiento que genera necesidad de ingerir alcohol, de forma que existe una dependencia del mismo.	Alcoholismo previo al ingreso y que este consignado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No
Ocupación	Actividad de una persona en referencia a lo que se dedica y que demanda cierto tiempo.	Trabajo, empleo, actividad o profesión realizada de manera regular antes del ingreso.	Cualitativa nominal	1.Labores del hogar 2.Obrera 3.Empleada 4.Profesionista 5.Jubilada o Pensionada 6.Estudiante
Escolaridad	Grado académico que nos permite conocer el nivel de educación de persona o población determinada.	Grado académico iniciado o completado hasta antes del ingreso	Cualitativa nominal	1.No estudió 2.Primaria 3.Secundaria 4.Preparatoria 5.Carrera técnica 6.Licenciatura 7.Posgrado
Estado civil	Situación de las personas físicas provenientes del matrimonio o del parentesco.	Estado civil previo al ingreso y consignado en el expediente.	Cualitativa nominal	1.Soltero (a) 2.Casado (a) 3.Union libre 4.Divorciado (a) 5.Union libre
Diabetes mellitus tipo 2	Trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa nominal	Si No

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	La enfermedad pulmonar obstructiva crónica no es una sola enfermedad, sino un concepto general que designa diversas dolencias pulmonares crónicas que limitan el flujo de aire en los pulmones.	Diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cualitativa nominal	Si No
Enfermedad renal crónica	Pérdida progresiva (por 3 meses o más) e irreversible de las funciones renales, cuyo grado de afección se determina con un índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m ²	Diagnóstico previo de enfermedad renal crónica o en seguimiento en clínica de pre-diálisis	Cualitativa nominal	Si No
Enfermedad del tejido conectivo	Grupo variado de trastornos que comparten ciertos rasgos comunes, tales como la inflamación cutánea, articular y otras estructuras ricas en tejido conectivo, junto con anomalías de la inmunidad celular.	Diagnóstico previo de alguna enfermedad del tejido conectivo: Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, vasculitis	Cualitativa nominal	Si No
Infección por VIH	Enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La cual destruye el sistema inmunitario en forma gradual, haciéndolo susceptible a infecciones	Diagnóstico previo o en el internamiento de infección por VIH	Cualitativa nominal	Si No
Empleo de esteroide de manera crónica	Esteroides obtenidos mediante fabricación por síntesis, con efectos hormonales y regulador del sistema inmune.	Esteroides prescritos y empleados de manera crónica (más de un mes) y que sea posible documentarlo en el expediente, equivalente a 15 mg/día de prednisona por más de 1 mes	Cualitativa nominal	Si No
Diaforesis	Sudoración excesiva que puede ser normal, resultado de la actividad física, una respuesta emocional, temperatura ambiental alta o síntoma de una enfermedad subyacente.	Presencia de diaforesis, referida por el paciente y que es adjudicada como una manifestación clínica de la tuberculosis y se encuentra documentada en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si No
Fiebre	Síndrome cuyo signo principal es la hipertermia. Es la respuesta del organismo a agentes infecciosos o a causas no infecciosas (toxinas de resorción, lesiones en ciertos territorios nerviosos, etc).	Presencia de temperatura >38 °, referida por el paciente y/o documentada en su estancia hospitalaria y que es adjudicada como una manifestación clínica de la tuberculosis y se encuentra registrada en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si No
Pérdida de peso	Reducción de la masa corporal de un individuo o animal, por razón de una pérdida promedio de líquidos, grasa o de tejidos como el músculo, tendón o tejido conjuntivo.	Pérdida de peso documentada y referida por el paciente y que es adjudicada como una manifestación clínica de la tuberculosis y se encuentra documentada en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Si No
Muestra biológica	Material proveniente de tejidos o fluidos obtenido para su análisis con fines diagnósticos.	Muestra biológica analizada con fines diagnósticos de tuberculosis	Cualitativa nominal	Muestra biológica analizada, nombre
Tinción Ziehl Neelsen	Técnica de tinción diferencial usada para la identificación de bacilos ácido-alcohol resistentes	Tinción realizada en la hospitalización como protocolo diagnóstico tuberculosis	Cualitativa nominal	Positiva, negativa o no se realizó

Cultivo en medio sólido Löwenstein-Jensen	Medio de cultivo sólido que se emplea para hacer posible el crecimiento de micobacterias, sobre todo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Medio de cultivo utilizado para la siembra de muestras clínicas de pacientes en protocolo diagnóstico de tuberculosis	Cualitativa nominal	Positivo, negativo o no se realizó
Cultivo en medio líquido Middlebrook	Medio de cultivo líquido que se utiliza para el aislamiento y cultivo de micobacterias	Medio de cultivo utilizado para la siembra de muestras clínicas de pacientes en protocolo diagnóstico de tuberculosis	Cualitativa nominal	Positivo, negativo o no se realizó
PCR para tuberculosis (GeneXpert MBT/FIF)	Técnica de biología molecular que sirve para amplificar un fragmento de ADN; haciendo más fácil identificar con una muy alta probabilidad microorganismos.	PCR realizada a través del sistema GeneXpert MBT/RIF a partir de muestras pulmonares y extrapulmonares, y que se puedan documentar	Cualitativa nominal	Positiva, negativa o no se realizó
Carga viral de VIH	Cantidad de copias del ARN del VIH por mililitro de sangre	valor obtenido mediante laboratorio clínico de carga viral al momento del diagnóstico de la infección por VIH y al momento del diagnóstico de tuberculosis	Cuantitativa nominal	Expresado en copias/mL
Linfocitos CD4+	Subgrupo de linfocitos que tienen un papel muy importante en establecer y maximizar las capacidades de defensa del sistema inmunitario.	valor obtenido mediante laboratorio clínico de linfocitos CD4+ al momento del diagnóstico de la infección por VIH y al momento del diagnóstico de tuberculosis	Cuantitativa nominal	Expresado en células/uL
Linfocitos CD8+	Subtipo de linfocito T encargados de las funciones efectoras de la inmunidad celular.	valor obtenido mediante laboratorio clínico de linfocitos CD8+ al momento del diagnóstico de tuberculosis	Cuantitativa nominal	Expresado en células/uL
Linfocitos absolutos	Tipo de leucocito que proviene de la diferenciación linfocítica de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea	Primer valor obtenido mediante laboratorio clínico de linfocitos absolutos	Cuantitativa continua	Expresado en $10^3/\text{mm}^3$
Monocitos absolutos	Tipo de glóbulos blancos agranulocitos. Es el leucocito de mayor tamaño y representa del 4 al 8 % de los leucocitos en la sangre	Primer valor obtenido mediante laboratorio clínico de monocitos absolutos	Cuantitativa continua	Expresado en $10^3/\text{mm}^3$
Hemoglobina	Pigmento proteínico colorante de los glóbulos rojos y plasma sanguíneo que permite el transporte de oxígeno en los vertebrados.	Primer valor obtenido mediante laboratorio clínico de hemoglobina sérica	Cuantitativa continua	Expresado en g/dL
Alanino aminotransferasa	Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos	Primer valor obtenido mediante laboratorio clínico de alanino aminotransferasa sérica	Cuantitativa continua	Expresado en U/L
Aspartato aminotransferasa	Enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular	Primer valor obtenido mediante laboratorio clínico de aspartato aminotransferasa sérica	Cuantitativa continua	Expresado en U/L
Fosfatasa alcalina	Enzimas que se encuentran presentes en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón	Primer valor obtenido mediante laboratorio clínico de fosfatasa alcalina sérica	Cuantitativa continua	Expresado en U/L
Sodio	Ión positivo que se encuentra principalmente, fuera de las células, en los fluidos extracelulares del cuerpo humano.	Primer valor obtenido mediante laboratorio clínico de sodio sérico	Cuantitativa continua	Expresado en mEq/L

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis por *M. bovis* diagnosticada a partir de la identificación micobacterias en muestras pulmonares y extrapulmonares con incubación en medio sólido de Löwenstein-Jensen y/o líquido a partir del sistema automatizado BACTEC MGIT (Becton Dickinson®) y tipificadas a través del sistema GenoType MTBC VER 1.X (HAIN LIFESCENCE®) basada en la amplificación del ADN de micobacterias obtenidas de cultivos puros.

A través de la base de datos de laboratorio de micobacterias se obtendrá el número de casos identificados de *M. bovis*. Una vez determinado el número pacientes con TB por *M. bovis* se procederá a la revisión de expedientes clínicos e historial de laboratorio de los que se obtendrán variables sociodemográficas (sexo, edad, escolaridad, ocupación, consumo de lácteos no pasteurizados, COMBE, tabaquismo, alcoholismo), clínicas (portador de DM2, nefropatía crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del tejido conectivo, estatus de VIH, consumo de esteroides, fiebre, pérdida de peso, diaforesis, IMC) y de laboratorio (HB, linfocitos, monocitos, AST, ALT, FA, sodio, Linfocitos CD8+, Linfocitos CD4+, CV VIH, cultivos de micobacterias, presencia de BAAR, GeneXpert MTB/RIF y tipo muestras analizadas).

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará un análisis descriptivo general de las variables sociodemográficas, características clínicas y de laboratorio. En el caso de las variables cualitativas se expresarán en números absolutos y se realizarán frecuencias simples y proporciones. Las características de los casos de TB por *M. bovis* se compararán entre monoinfección con TB y VIH/TB; así como los casos de TB pulmonar y extrapulmonar mediante análisis univariado utilizando la prueba de la χ^2 , t de Student y *U* de Mann-Whitney, de acuerdo a la distribución de las variables. El análisis estadístico será realizado usando el programa SPSS versión 22.0.

RECURSOS HUMANOS

- Médico residente de infectología del Hospital de Infectología del CMNR.
- Médico adscrito al Hospital de Infectología del CMNR.

RECURSOS MATERIALES

- Registros del historial y archivos electrónicos del laboratorio de micobacterias del Hospital de Infectología del CMNR.
- Expediente clínico.
- Todos los recursos utilizados serán de la unidad hospitalaria y no se requerirá ningún tipo de financiamiento externo.

ASPECTOS ÉTICOS

En base a la ley general de salud en el capítulo de investigación en el artículo 17, el grado de riesgo para el paciente en el estudio es *Sin Riesgo*, por lo que no se requiere consentimiento informado por escrito, debido a que se trabajará con el expediente clínico y los resultados de estudios de laboratorio de los pacientes durante y después de su atención médica. En todo momento se mantendrá la confidencialidad de la información obtenida sobre los pacientes.

No existen implicaciones éticas para este estudio ya que no se requiere interacción directa con el paciente. Tampoco se contrapone a los lineamientos establecidos por la Ley General de Salud Mexicana en el capítulo de investigación, ni a la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

De enero de 2013 a diciembre de 2016 fueron identificados 58 pacientes con tuberculosis por *M. bovis* atendidos en el Hospital de Infectología del CMN La Raza con cultivo confirmado. Se eliminaron 5 pacientes por información incompleta o pérdida del expediente clínico. Más de la mitad de los pacientes fueron hombres (58.4 %) y con una mediana de 37 años (rango de 16-72 años). La mayoría de los pacientes tenía un nivel socioeconómico medio y había cursado escolaridad básica. La principal comorbilidad fue la coinfección con VIH. Otras características sociodemográficas se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas y comorbididades de los pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium bovis*

Edad (mediana en años)	37
Sexo (masculino)	31 (58.4)
Nivel socioeconómico	
Bajo	21 (39.6)
Medio	32 (60.3)
Alto	0 (0)
Escolaridad máxima	
Ninguna	0 (0)
Primaria	8 (15)
Secundaria	13 (24.5)
Bachillerato o equivalente	21 (39.6)
Licenciatura o mayor	11 (20.7)
Ocupación	
Empleado	26 (49)
Profesionista	11 (20.7)
Estudiante	5 (9.4)
Otros	11 (20.7)
Consumo de lácteos no pasteurizados	18 (33.9)
Contacto con personas infectadas por TB	6 (11.3)
Fumador (presente)	14 (26.4)
Ingesta de alcohol (presente)	12 (22.6)
Diabetes mellitus	4 (7.5)
Enfermedad renal crónica	3 (5.6)
Enfermedad del tejido conectivo ^a	8 (15)
Coinfección con VIH	22 (41.5)
Ingesta de glucocorticoides ^b	5 (9.4)

^a Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo.

^b ≥ 15 mg/día de prednisona o equivalente por más de 1 mes.

Veintidós pacientes tenían coinfección con VIH con una mediana de 28.5 meses que habían sido diagnosticados; sin embargo, el 54.4 % tenía menos de 1 mes del diagnóstico y que debutaron con tuberculosis. Solo 7 pacientes estaban con tratamiento antirretroviral (ARV), la mediana de linfocitos CD4 fue 43.5 células/mm³ y veinte pacientes tenían carga viral detectable (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los pacientes coinfectados con VIH/TB por *Mycobacterium bovis*

Tiempo de diagnóstico (mediana en meses)	28.5
< 1 mes	12 (54.5)
1-12 meses	1 (4.5)
>12 meses	9 (40.9)
Antecedente de enfermedad oportunista	5 (22.7)
Tratamiento antirretroviral	7 (31.8)
Cuenta de CD4 (mediana, células/mm ³)	43.5
<200	18 (81.8)
201-499	4 (18.2)
>500	0 (0)
Cuenta de CD8 (mediana, células/uL)	327
CD4/CD8 (mediana)	0.43
Carga viral (mediana, copias/mL)	105 500
<40	2 (9)
40-100 000	8 (36.4)
>100 000	12 (54.5)

Respecto al sitio de aislamiento, la mayor parte fueron de muestras extrapulmonares, veintiún pacientes (39.6%) tenían solo aislamiento en muestra pulmonar (expectoración o lavado bronquial) y 10 pacientes tuvieron aislamientos de dos o tres sitios anatómicos diferentes, teniendo en total 66 muestras biológicas a partir de las cuales se aisló *M. bovis* en los 53 pacientes. El sitio principal a partir del cual se obtuvieron las muestras en los casos extrapulmonares fue en ganglio linfático seguido de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre o médula ósea. Los principales datos clínicos asociados a tuberculosis fueron diaforesis, fiebre y pérdida de peso (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium bovis*

1 sitio de aislamiento	43 (81.1)
2 sitios de aislamientos	7 (13.2)
3 sitios de aislamiento	3 (5.6)
Sitio anatómico de aislamiento	
Pulmonar	21 (39.6)
Extrapulmonar	26 (49)
Pulmonar y extrapulmonar	6 (11.3)
Sitio anatómico de aislamientos extrapulmonares (n=45)	
Abdominal ^a	3 (6.6)
Ganglio linfático	15 (33.3)
Sistema nervioso central	14 (31.1)
Genitourinario	4 (8.8)
Sangre o médula ósea	6 (13.3)
Otros	3 (6.6)
Manifestaciones clínicas	
Tos	23 (43.3)
Expectoración	15 (28.8)
Hemoptisis	3 (5.6)
Fiebre	30 (56.6)
Diaforesis	46 (86.7)
Pérdida de peso	32 (60.3)
Gastrointestinales ^b	22 (41.5)
Neurológicos ^c	16 (30.1)

^a Biopsia gastrointestinal, peritoneal o ascitis.

^b Cefalea, convulsiones, déficit motor, parálisis de nervios craneales o alteración del estado de conciencia.

^c Dolor abdominal, vómito o diarrea.

En los cincuenta y tres pacientes se analizaron 66 muestras, de las cuales a 62 se les realizó tinción de Ziehl-Neelsen siendo negativas en 64.5 %. El medio de cultivo líquido a partir del sistema automatizado BACTEC MGIT fue positivo 95.4 % de los casos y el medio sólido de Löwenstein-Jensen solo en 21.2 %. En catorce pacientes con afección de sistema nervioso central (SNC) se realizó GeneXpert MTB/RIF en muestras de LCR siendo positivo en el 78.5 % de las pruebas, no así en los casos analizados de muestras diferentes a LCR (expectoración, ganglio linfático, orina, ascitis, otros tejidos), donde 81.8 % de las muestras analizadas fueron negativas. Las alteraciones observadas en las pruebas de laboratorio fueron anemia leve y linfopenia, sin otra alteración relevantes en los parámetros analizados (Tabla 4).

Tabla 4. Características de laboratorio de los pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium bovis*

Tinción de Ziehl-Neelsen (n=62)	
Positiva	22 (35.4)
Negativa	40 (64.5)
No se realizó	4 (6)
Cultivos positivos (n=66)	
Medio líquido	63 (95.4)
Medio sólido	14 (21.2)
GeneXpert MTB/RIF en LCR (n=14)	
Positivo	11 (78.5)
Negativo	3 (21.4)
GeneXpert MTB/RIF en muestras no LCR (n=11)	
Positivo	2 (18.1)
Negativo	9 (81.8)
Características de laboratorio (mediana)	
Hemoglobina (gr/dL)	11.2
Leucocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	6030
Linfocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	803
Monocitos ($10^3/\text{mm}^3$)	343
Proporción monocito/linfocito	0.4
Aspartato aminotransferasa (U/L)	31
Alanino aminotransferasa (U/L)	24
Sodio (mEq/L)	135

DISCUSIÓN

En este estudio se observó que *M. bovis* afecta predominantemente a adultos jóvenes en edad laboral. No existe predilección sobre el sexo; el nivel socioeconómico y la escolaridad no parecen influir sobre la infección. Casi la mitad de los pacientes del estudio laboraban como empleados generales, esto posiblemente tiene asociado con la derechohabencia a la seguridad social y no como un asociación o predisposición a la enfermedad.

La tercera parte de los pacientes tenían el antecedente de consumo de lácteos no pasteurizados, reforzando la asociación de esta práctica y la infección por *M. bovis* como ya ha sido reportado,^{13,17} recalcando la deficiencia en la salud pública veterinaria y donde probablemente se necesiten endurecer los programas de erradicación. La transmisión de persona a persona también ha sido reportada de manera aislada,³ y en el grupo de pacientes estudiados el 11.3 % tenía el antecedente de contacto con personas con tuberculosis lo que apoya estos hallazgos. El 26.4 % era fumador vigente, lo que supera la prevalencia este hábito con lo documentado en la población general de México por lo se necesitarían estudios donde se investigue como un factor de riesgo independiente para tuberculosis y que previamente no se han realizado. Respecto al consumo de alcohol, coincide con la prevalencia reportada en nuestro país.

El consumo de esteroides y enfermedades del tejido conectivo ocuparon un porcentaje no despreciable en los pacientes del estudio, concordando a lo reportado recientemente por Torres-González, et al.³⁸ Por lo que en esta población se debe realizar una labor preventiva llevando a cabo tamizaje rutinario independiente del consumo de esteroides o inhibidores de los factores de necrosis tumoral.

La coinfección con VIH resultó ser mucho mayor (41.5 %) respecto a lo documentado en la literatura³⁴⁻³⁵. Esta diferencia probablemente está en relación al tipo de población atendida en el Hospital de Infectología del CMN La Raza, donde la mayor parte de hospitalizados son pacientes con VIH/SIDA. El 54.4 % de los pacientes coinfectados con VIH tenían un diagnóstico reciente realizado como parte del protocolo a partir de los síntomas de tuberculosis. Esto refleja el diagnóstico

tardío del VIH que aun se sigue presentando en nuestro país y como era esperado la gran proporción (81.8 %) se encontraba en estadios avanzados de la enfermedad con menos de 200 linfocitos CD4 y con carga viral detectable (90.9 %) a pesar de que el 31.8 % estaba recibiendo tratamiento antirretroviral. Esto incita a reforzar la prevención, buscando intencionadamente tuberculosis latente en este grupo de pacientes y tratar oportunamente, así como incidir en el adecuado apego al tratamiento ARV.

Como se ha documentado en otro estudio en nuestro país,³⁸ la afección extrapulmonar prevalece en la tuberculosis por *M. bovis*. Los hallazgos del Hospital de Infectología son apenas superiores a lo reportado en este estudio (49 % vs 41.6 %). Respecto a los casos extrapulmonares la afección ganglionar predominó concordando con lo reportado en la literatura. Se observa una alta proporción de pacientes con afección de sistema nervioso central, situación que ha sido documentada en otros reportes, sobre todo en comparación con *M. tuberculosis* y recalando que prácticamente de la población en estudio tenía coinfección con VIH en estadios avanzados, pudiendo esto ser un factor predisponente para la afección del SNC y que puede ser producto de futuras investigaciones. Sin embargo, existe una diferencia en cuanto lo que existe documentado por otros grupos respecto a la afección abdominal con tan solo 6.6 % de aislamientos a partir de muestras de este sitio anatómico. Esto puede estar en relación a la dificultad para la obtención de muestras intraabdominales y que en nuestro hospital no se realiza regularmente cultivo para micobacterias en muestra de heces fecales como se hace en otros hospitales que han realizado algunos reportes,³¹ pero recalco que existe evidencia que la población es estudio tenía afección abdominal posiblemente en mismos rangos obtenidos por otros autores ya que el 41.5 % refirió algún síntoma gastrointestinal, aunque no hay podido evidenciarse microbiológicamente.

En cuanto a los datos clínicos predominó la diaforesis notoriamente sobre otras manifestaciones clínicas, situación no documentada con exactitud previamente. La fiebre y la pérdida de peso se observó en más de la mitad de los pacientes. La asociación de estos datos clínicos pudiesen orientar al diagnóstico de TB por *M.*

bovis sobre todo en el contexto de poblaciones específicas como los pacientes con VIH.

La sensibilidad general de la Tinción de Ziehl-Neelsen fue bastante baja, ya que solo fue positiva en el 35.4 % de las muestras analizadas. Como ya es sabido *M. bovis* crece con facilidad en medios de cultivo líquidos, no así en medio sólido como Löwenstein-Jensen por el glicerol que contienen,⁵ esto concuerda con nuestros hallazgos. Lo encontrado pone de manifiesto que muchos pacientes atendidos en lugares donde solo se realizan baciloscopias como método diagnóstico y donde no se cuenta con medios de cultivo líquido quedan fuera del diagnóstico y por supuesto sin tipificación de la micobacteria, resultando en un gran número de personas sin tratamiento o en su caso fallo terapéutico y que los reportes de prevalencia de TB por *M. bovis* sean bastante infraestimados.

Aunque el GeneXpert MTB/RIF tiene la capacidad de detectar todas las micobacterias del complejo *M. tuberculosis*, no existen reportes previos sobre el rendimiento de la prueba específicamente en pacientes con TB por *M. bovis*. Al analizar la sensibilidad cuando se examinaron muestras de LCR, en los pacientes del estudio, esta fue del 78.5 %; que concuerda con lo reportado en estudios de meningitis por TB en general.³⁹⁻⁴⁰

Salvo anemia y linfopenia no se encontraron alteraciones significativas en la analítica sanguínea general. Estas alteraciones pueden ser de origen multifactorial (desnutrición, infección por VIH, comorbilidades, inflamación crónica) y no exclusivas de la tuberculosis. Por lo que, no es posible hacer alguna asociación en cuanto a alteraciones de laboratorio y TB por *M. bovis*.

Por último, este trabajo tiene la limitación de tratarse de un estudio retrospectivo y descriptivo lo que limita su poder estadístico. Sin embargo, es el primero que se realiza en el Hospital de Infectología del CMN La Raza y aporta información valiosa sobre el comportamiento de la TB por *M. bovis* en dicho hospital, se describen algunas variables que no se han descrito en estudios reportados previamente en la literatura y es un parteaguas para futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

La tuberculosis es un problema de salud mundial y la enfermedad causada por *M. bovis* se encuentra vigente en nuestros días como se puede evidenciar en este estudio. Se debe sospechar en poblaciones especiales como las personas con VIH en estadios avanzados, enfermedades del tejido conectivo y consumo de esteroides, sobre todo cuando hay afección extrapulmonar. Es necesario que dentro del protocolo diagnóstico se realicen cultivos en medio líquido para aumentar la posibilidad de detección de la enfermedad, ya que la TB por *M. bovis* tiene implicaciones en el tratamiento respecto a *M. tuberculosis* y el no detectar a estos enfermos aumenta la morbilidad y mortalidad, teniendo gran repercusión en la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grange JM. Mycobacterium bovis infection in human beings. Tuberculosis (Edinb). 2001;81:71–7.
2. LoBue PA, Enarson DA, Thoen CO. Tuberculosis in humans and animals: an overview. Int J TubercLungDis. 2010;14:1075–8.
3. Buss BF, Keyser MA, Rother J, Holtz L, Gall K, Jereb J, Et al. Possible Airborne Person-to Person Transmission of Mycobacterium bovis - Nebraska 2014-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Mar 4;65(8):197-201.
4. Cosivi O, Grange JM, Daborn CJ Raviglione MC, Fujikura T, Cousins D, et al. Zoonotic tuberculosis due to Mycobacterium bovis in developing countries. Emerg Infect Dis. 1998 Jan-Mar;4(1):59-70
5. Fanning EA. Mycobacterium bovis infection in animals and humans. En: Davies PDO. Clinical tuberculosis. London: Chapman and Hall Medical, 1998; pp 535-550.
6. Garnier T, Eiglmeier K, Camus JC. The complete genome sequence of Mycobacterium bovis. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100:7877-7882
7. Keating LA, Wheeler PR, Mansoor H, Inwald JK, Dale J, Hewinson RG, et al. The pyruvate requirement of some members of the Mycobacterium tuberculosis complex is due to an inactive pyruvate kinase: implications for in vivo growth. Mol Microbiol 2005; 56: 163–174.
8. Pan-American Health Organization/World Health Organization. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía Técnica. Parte II: Cultivo, 2008. Washington DC, USA: PAHO, 2008.
9. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. WHO/HTM/TB 2014.08
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. WHO/HTM/TB 2015.08
11. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico (PAE) 2007-2012, Tuberculosis. Primera ed. México. 2008.

12. Secretaria de Salud. Perfil epidemiológico de la Tuberculosis en México. Julio 2012.
13. Michel AL, Müller B, Van Helden PD. Mycobacterium bovis at the animal-human interface: a problem, or not? Vet Microbiol. 2010 Jan 27;140(3-4):371-81.
14. De Kantor IN, LoBue PA, Thoen CO. Human tuberculosis caused by Mycobacterium bovis in the United States, Latin America and the Caribbean. INT J TUBERC LUNG DIS 14(11):1369–1373
15. Müller B, Dürr S, Alonso S, Hattendorf J, Laisse CJ, Parsons SD. Zoonotic Mycobacterium bovis-induced tuberculosis in humans. Emerg Infect Dis. 2013 Jun;19(6):899-908.
16. Hlavsa MC, Moonan PK, Cowan LS, Navin TR, Kammerer JS, Morlock GP, et al. Human tuberculosis due to Mycobacterium bovis in the United States, 1995–2005. Clin Infect Dis
17. Gallivan M, Shah N, Flood. Epidemiology of human Mycobacterium bovis disease, California, USA, 2003-2011. EmergInfectDis. 2015 Mar;21(3):435-43.
18. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Casos Nuevos de Tuberculosis Pulmonar. México: 2009
19. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for human immunodeficiency virus (HIV) screening in tuberculosis (TB) clinics. CDC 2012.
20. World Health Organization. Same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy WHO policy statement. WHO 2011.
21. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. WHO 2013.
22. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. WHO 2011.
23. Parreiras PM, Lobato FC, Alencar AP, Figueiredo TD, Gomes HM, Boéchat N. Drug susceptibility of Brazilian strains of Mycobacterium bovis using

- traditional and molecular techniques. MemInst Oswaldo Cruz. 2004 Nov;99(7):749-52.
24. World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis. WHO 2010.
 25. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. CID 2016;63(7):e147–95.
 26. Park D, Qin H, Jain S, Preziosi M, Minuto JJ, Mathews WC, et al. Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in patients coinfecting with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 2010;51:1343–6.
 27. Lan Z, Bastos M, Menzies D. Treatment of human disease due to *Mycobacterium bovis*: a systematic review. European Respiratory Journal 2016.
 28. Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, Davies GR, Levin J, Mthiyane T, et al. Gatifloxacin for TB (OFLOTUB), Study Team. A phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. Int. J. Tuberc. LungDis. (2008)12:128–138.
 29. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO 2016.
 30. De Kantor IN, Ambroggi M, Poggi S, Morcillo N, Da Silva MA, Osorio RM, et al. Human *Mycobacterium bovis* infection in ten Latin American countries. Tuberculosis 2008 Jul; 88 (4): 358–365.
 31. Bobadilla VM, Torres GP, Cervera ME, Martínez GA, Crabtree RE, Chávez MB, et al. Trends of *Mycobacterium bovis* Isolation and First-Line Anti-tuberculosis Drug Susceptibility Profile: A Fifteen-Year Laboratory-Based Surveillance. PLoSNegl Trop Dis. 2015 Sep 30;9(9):e0004124.
 32. Torres GP, Soberanis RO, Martinez GA, Chavez MB, Barrios HM, Torres RM. Prevalence of latent and active tuberculosis among dairy farm workers expo

- sed to cattle infected by *Mycobacterium bovis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Apr 25;7(4):e2177.
33. Vazquez CC, Martínez GA, Couvin D, González MJ, Rivera GS, Escobar GA, et al. Human multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* infection in Mexico. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Dec;95(6):802-9.
 34. LoBue PA, Moser KS. Treatment of *Mycobacterium bovis* infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994-2003. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Mar;9(3):333-8.
 35. Cicero R, Olivera H, Hernandez SA, Ramirez CE, Escobar GA. Frequency of *Mycobacterium bovis* as an etiologic agent in extrapulmonary tuberculosis in HIV-positive and-negative Mexican patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 May;28(5):455-60.
 36. Barriga AG, Solís TM, Aceves RA, López AL, Ramírez CF, Monzalvo HM, et al. Evaluación de la prueba GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico rápido de la tuberculosis y de la resistencia a rifampicina en muestras extrapulmonares. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2014; 61 (3): 140-144
 37. Paz AN, Mata MJ, Gaytan MJ, Huerta GG, Acosta CB. Clinical and sociodemographic risk factors for tuberculosis in human immunodeficiency virus infected patients. *American Journal of Infectious Diseases* 9 (4): 142-147, 2013.
 38. Torres GP, Cervera HM, Martinez GA, Garcia GL, Cruz HL, Bobadilla VM, et al. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: a retrospective comparison with *Mycobacterium tuberculosis* in a Mexican tertiary care centre, 2000–2015. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:657.
 39. Quynh NN, Heemskerk D, Anh TD, Hong CT, Hoang MN, Trung NH, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*. P. 226–233, January 2014, Volume 52, Number 1.
 40. World Health Organization. The use of the Xpert MTB/RIF assay for the detection of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children. Expert Group Meeting Report. WHO 2013.

ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA

Hoja de recolección de datos de pacientes con tuberculosis por *M. bovis*

NOMBRE DE PACIENTE: _____

NSS: _____ SEXO: (F) (M) EDAD: _____ AÑOS

LUGAR DE RESIDENCIA: _____

ESCOLARIDAD: _____

OCUPACIÓN: _____ ESTADO CIVIL: _____

ANTECEDENTES

Consumo de leche no pasteurizada y/o derivados: (si) (no)

COMBE: (si) (no) Tabaquismo: (si) (no) Alcoholismo (si) (no)

Antecedentes patológicos: DM2 (si) (no) EPOC (si) (no) ERC (si) (no)

Enf. del tejido conectivo (si) (no)

Consumo de esteroides: (si) (no) Dosis y tiempo: (>15 mg y >1 mes)

Infección por VIH: (si) (no)

PACIENTES CON VIH

Reciente diagnóstico (< de un mes): (si) (no) > 1 mes de diagnóstico de VIH: _____
meses

Tratamiento para VIH: (si) (no)

Tiempo de tratamiento VIH: _____ meses Más de un esquema de tratamiento: (si) (no)

Antecedente de enfermedad oportunista: (si) (no)

Cuál: _____

DATOS CLÍNICOS ASOCIADOS A TUBERCULOSIS

Diaforesis: (si) (no) Fiebre: (si) (no) Pérdida de peso: (si) (no)

Peso _____ kg Talla: _____ IMC: _____ Kg/m²

DATOS MICROBIOLÓGICOS

Muestra biológica: (expectoración/secreción bronquial) (líquido pleural) (Ganglio linfático)
(LCR) (Ascitis) (Orina) (hígado) (intestino) (médula ósea) (hueso) (sangre) (piel)
(otros) _____

Tinción Ziehl Neelsen: (positivo) (negativo) (no se realizó)

GeneXpert MTB/RIF: (positivo) (negativo) (no se realizó)

Cultivo sólido: (positivo) (negativo) (no se realizó)

Cultivo líquido: (positivo) (negativo) (no se realizó)

**DATOS DE LABORATORIO AL MOMENTO DE DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS
(INGRESO)**

HB: ____gr/dl Linfocitos ____ $10^3/\text{mm}^3$ Monocitos ____mc/L AST ____UI/L ALT ____UI/L
fosfatasa alcalina ____ UI/L Na ____ Linfocitos CD4+ ____cél/uL Linfocitos
CD8+ ____cél/uL Carga viral VIH ____copias/ml

TRATAMIENTO

Tratamiento utilizado (nombre genérico):

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS POR MYCOBACTERIUM BOVIS EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DE ENERO 2013 A DICIEMBRE 2016.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dado que solo se revisarán expedientes clínicos, el proyecto no amerita consentimiento informado.