



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

**Prevalencia de tuberculosis en trabajadores expuestos a ganado bovino
infectado por *M. bovis***

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

Dr. Pedro Torres González

Tutor de tesis:

Dr. José Sifuentes Osornio

Asesores:

Dra. Miriam Bobadilla Del Valle

Dr. Alfredo Ponce de León Garduño

Dra. Lourdes García García



México D.F.

Junio 2012



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.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe de la Dirección de Enseñanza

Dr. José Sifuentes Osornio

Tutor de Tesis

Dr. Guillermo Ruiz Palacios y Santos

Profesor Titular del Curso

Agradecimientos

Agradezco al M C Luis Pablo Cruz Hervert, por su ayuda con el análisis estadístico de este trabajo.

A los responsables del Programa Nacional de Tuberculosis en la Jurisdicción Sanitaria XII de los Servicios de Salud del Estado de Hidalgo por su apoyo en el manejo de los casos con tuberculosis.

A la Dra. Miriam Bobadilla, por su apoyo en todos los aspectos, académicos, personales y demás, es una gran maestra además de una excelente amiga.

Al Dr. José Sifuentes, por su apoyo y consejo, por las oportunidades que me ha brindado y por el empeño que ha puesto en mi formación como médico y como investigador. Espero ser capaz de transmitir toda su enseñanza y su método cuando me encuentre la posición de formar profesionistas en la Universidad que nos formó a ambos y que tanto queremos.

Al Dr. Alfredo Ponce de León, por su opinión siempre inteligente y crítica que me ha brindado en todos mis proyectos.

A la gente del laboratorio de microbiología del INCMNSZ, por haberme hecho sentir todo este tiempo como en casa.

INDICE	pág.
RESUMEN.....	8
I.- MARCO TEÓRICO.....	10
1. Introducción.....	10
2. Microbiología.....	10
3. Infección y enfermedad por <i>Mycobacterium bovis</i> en animales.....	11
4. Epidemiología de la tuberculosis bovina.....	12
5. Vías de transmisión y manifestaciones clínicas de la infección por <i>Mycobacterium bovis</i> en el ganado bovino.....	12
6. Epidemiología de la infección por <i>Mycobacterium bovis</i> en humanos.....	13
7. Situación de la infección y enfermedad en humanos ocasionada por <i>Mycobacterium bovis</i> en México.....	15
8. Transmisión interespecies de <i>Mycobacterium bovis</i>	16
9. Aspectos biológicos de la infección por <i>Mycobacterium bovis</i> en el humano.....	17
10. Manifestaciones clínicas de la enfermedad por <i>Mycobacterium bovis</i> en el humano...	18
11. Tuberculosis latente y riesgo de reactivación.....	20
12. Recomendaciones actuales para el uso e interpretación de los IGRA y la TST.....	21
II. -DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	22
III.- JUSTIFICACIÓN.....	23
IV. OBJETIVO PRIMARIO.....	23
V. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	23
VI. HIPOTESIS.....	24
VII. METODO.....	24
1. Diseño del estudio.....	24
2. Grupos de estudio.....	24
3. Criterios de inclusión.....	24
4. Criterios de exclusión.....	24

5.- Criterios de eliminación.....	25
6. Lugar y población de estudio.....	25
7. Justificación del tamaño de muestra.....	25
8. Análisis estadístico.....	25
9. Desenlaces a medir.....	26
10. Aspectos éticos.....	26
VIII. METODOLOGIA.....	26
1. Reclutamiento y valoración de los sujetos.....	26
2. Estudios de laboratorio, toma de sangre venosa y orina.....	27
3. Estudios de gabinete.....	27
4. Prueba cutánea de tuberculina.....	27
5. Toma de muestra de expectoración.....	27
6. Referencia y manejo de los casos de tuberculosis activa.....	28
7. Estudio de contactos de los casos detectados con tuberculosis activa.....	28
8. Estudio de casos con glucemia de ayuno anormal.....	28
9. Cultivo e identificación del CMTB.....	28
10. Tipificación molecular.....	29
12. Ensayo de liberación de IFN-γ mediante técnica de ELISPOT.....	29
IX. RESULTADOS.....	30
1. Reclutamiento de trabajadores.....	31
2. Características socio-demográficas de la población.....	31
3. Antecedentes laborales de la población.....	31
4. Antecedentes generales de la población.....	32
5. Comorbilidades de la población.....	32
6. Factores relacionados con tuberculosis.....	32
7. Sintomatología y exploración física.....	32
8. Resultados TST, IGRA, Baciloscopia, cultivo y exámenes de laboratorio.....	33
9. Casos con tuberculosis activa entre la población estudiada.....	34

10. Resultados del análisis por desenlace.....	35
11. Análisis de las discrepancias entre las pruebas.....	36
12. Concordancia entre TST e IGRA.....	36
13. Intensidad de la respuesta a ESAT-6 y CFP-10 en IGRA por estrato de TST.....	36
14. Análisis de anormalidades radiológicas.....	37
X.- DISCUSIÓN.....	37
XI.- CONCLUSIONES.....	42
XII.- CUADROS Y FIGURAS.....	42
Figura 1. Flujograma de la inclusión de participantes.....	43
Cuadro 1. Características demográficas de la población.....	44
Cuadro 2. Características laborales de la población estudiada.....	45
Cuadro 3. Antecedentes generales.....	46
Cuadro 4. Antecedentes y factores de riesgo relacionados con tuberculosis.....	47
Cuadro 5. Sintomatología de la población.....	48
Cuadro 6. Resultados de laboratorio y gabinete.....	49
Cuadro 7 Análisis desenlace 1.....	50
Cuadro 8. Análisis multivariado: desenlace 1.....	51
Cuadro 9 Análisis desenlace 2.....	52
Cuadro 10. Análisis multivariado: desenlace 2.....	53
Cuadro 11. Análisis desenlace 3.....	54
Cuadro 12. Análisis multivariado: desenlace 3.....	55
Cuadro 13. Análisis por grupos discordantes entre TST e IGRA.....	56
Cuadro 14. Análisis de la concordancia entre TST e IGRA.....	57
Cuadro 15 Análisis anormalidades radiológicas.....	58
Figura 2. Esquema de la realización de IGRA por método ELISPOT.....	59
Figura 3. Distribución de casos de TBL y TBA en humanos y ganado en los establos.....	60
Figura 4. Espoligotipo del aislado del paciente 2 con TBA.....	61
Figura 5. Espoligotipo del aislado del paciente 1 con TBA.....	61

Figura 6. Distribución de la induración de la TST en la población estudiada.....	62
Figura 7. Distribución ESAT-6/CFP-10 (IGRA) en relación a la induración de TST.....	63
XIII.- BIBLIOGRAFIA.....	64
XIV.- ANEXOS.....	68
Anexo 1 Definiciones operacionales.....	68
Anexo 2. Cuestionario principal.....	70
Anexo 3 Cuestionario extrapulmonar y exploración física.....	86
Anexo 4 Aprobación comité de ética y hoja de consentimiento informado.....	94

Resumen

Título: Prevalencia de tuberculosis en trabajadores expuestos a ganado bovino infectado por *M. bovis*.

Introducción: La zoonosis ocasionada por *M. bovis*, ha sido poco estudiada y no es claro el impacto que tiene sobre la salud de los trabajadores expuestos al ganado infectado.

Objetivo: Comparar la prevalencia de tuberculosis latente y activa en sujetos con diferente exposición ocupacional a ganado.

Material y métodos:

Diseño: transversal, comparativo y prolectivo.

Lugar: complejo agropecuario en un municipio del estado de Hidalgo

Grupos de estudio: Exposición alta: trabajadores en contacto directo con el ganado y que realizan sus actividades en espacios cerrados. Exposición media: trabajadores con contacto indirecto con el ganado que realizan sus actividades al aire libre. Exposición baja: aquellos trabajadores sin contacto con el ganado.

Metodología: Se aplicó cuestionario, historia clínica, prueba cutánea de tuberculina (TST) y refuerzo. Se realizó ensayo de liberación de interferón- γ (IGRA), Rx de tórax, baciloscopia y cultivo de micobacterias (sintomáticos).

Resultados: Se evaluaron 370 trabajadores. La prevalencia de Tb latente fue de 75.6%, mediante TST y del 58.4% por IGRA. El porcentaje de positividad a TST en los grupos fue del 85.2% en el grupo de exposición alta, 69.1% en el de exposición media y de 71.4% en el de exposición baja ($p=0.05$). El grupo de exposición alta se asoció con TST + (OR 2.48 IC95% 1.37-4.53), con IGRA + (OR 2.16 IC 95% 1.27-3.68) y con TST+/IGRA+ (OR 4.95 IC95% 1.36-21.3). Se diagnosticaron 2 casos de tuberculosis pulmonar causada por *M. bovis* en uno de los cuales correspondió en espigotipo con una cepa aislada en el ganado.

Conclusiones: Existe una prevalencia elevada de Tb latente en los trabajadores expuestos al ganado infectado por *M. bovis*, y el riesgo se incrementa en aquellos trabajadores que realizan sus actividades en espacios cerrados. La transmisión entre especies por vía respiratoria es frecuente y representa un riesgo para los trabajadores de este tipo de establecimientos.

Abstract

Title: Prevalence of tuberculosis among dairy farm workers exposed to cattle infected by *Mycobacterium bovis*.

Background: The zoonosis caused by *M. bovis* has been poorly studied and its unclear the impact on the health of the workers exposed to infected cattle.

Material and methods:

Objective: To compare the prevalence of latent and active tuberculosis in dairy farm workers with different degrees of occupational exposure to cattle

Design: cross-sectional comparative study.

Location: livestock and dairy production facility in a municipality of the state of Hidalgo, Mexico

Study groups: High exposure: workers in direct contact with livestock which conduct their activities indoors; Mild exposure: workers with indirect contact with cattle which conduct their activities outdoors; Low exposure: workers without direct contact with livestock.

Methods: We applied a questionnaire, medical history, tuberculin skin test (TST) and booster, interferon- γ release assays (IGRA), chest radiography (CXR), sputum microscopy and mycobacterial culture (if symptomatic) to the dairy farm workers.

Results: Data of 370 workers were analyzed. The overall prevalence of latent TB was 75.6% by TST and 58.4% by IGRA. The percentage of positive TST in the study groups was 85.2% in the high exposure group, 69.1% in the mild exposure group and 71.4% in the low exposure group ($p = 0.05$). The high exposure group was associated with a positive TST (OR 2.48 95% CI 1.37-4.53), with a positive IGRA (OR 2.16 95% CI 1.27-3.68) and with positivity to both tests simultaneously (OR 4.95 95% CI 1.36-21.3). Two subjects were diagnosed with pulmonary tuberculosis, both caused by *M. bovis*, and an identical spoligotype to a strain isolated in cattle was found in one of these cases.

Conclusions: There is a high prevalence of latent and pulmonary TB in workers exposed to cattle infected with *M. bovis*, and the risk increases for those workers who perform their activities indoors. Interspecies transmission by the respiratory route is frequent and represents a risk for the workers in these establishments.

Prevalencia de tuberculosis en trabajadores expuestos a ganado bovino infectado por *M. bovis*

I. MARCO TEÓRICO

1. Introducción

La tuberculosis (TB) es considerada una emergencia mundial desde 1994 y la principal causa de muerte ocasionada por un agente infeccioso único. En el reporte 2009 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estimó que una tercera parte de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* en forma latente (TBL) y es causa de enfermedad en 9.3 millones de personas y de muerte en 1.8 millones de personas anualmente.¹

El agente etiológico más frecuente de esta enfermedad es *M. tuberculosis*; sin embargo, los casos de enfermedad ocasionados por *M. bovis* (agente etiológico principal de la tuberculosis bovina) en el humano han ido en aumento en los últimos años. En el caso de los países desarrollados, la infección por *M. bovis* se ha asociado con exposición al ganado enfermo en aquellos individuos que trabajan en la industria ganadera y al aumento de la población migrante procedente de países en vías de desarrollo.^{2,3} En los países en vías de desarrollo el aumento parece estar relacionado con el pobre control de la tuberculosis bovina así como con el consumo de lácteos no pasteurizados. La infección por *M. bovis* ha sido pobremente estudiada y por esta razón la OMS recomendó en 1993 la recolección de datos científicos acerca de la infección por este microorganismo en humanos.⁴

2. Microbiología

La enfermedad conocida como TB es causada por un grupo de micobacterias estrechamente relacionadas, denominado Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), el cual está formado por *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. canetti* y *M. pinnipedii*. Los análisis filogenéticos más recientes sugieren que todos los miembros del CMTB deben ser considerados subespecies o cepas adaptadas al huésped de una sola especie bacteriana (*M. tuberculosis*). De acuerdo a criterios moleculares y genéticos, los microorganismos deberían ser llamados *M. tuberculosis* subespecie *tuberculosis*, *M. tuberculosis* subespecie *bovis*. Sin embargo, esta nomenclatura no ha sido ampliamente aceptada por la comunidad científica, debido a su complejidad y el sistema de tipificación más empleado y recomendado por la OMS es el desarrollado por Dulich y cols en 1977.⁵ Este sistema se basa en algunas características fenotípicas para diferenciar entre las

especies que comprenden el CMTB. La distinción entre *M. bovis* y *M. tuberculosis* es solo posible mediante técnicas bioquímicas y moleculares.

M. bovis se diferencia de *M. tuberculosis* mediante las pruebas de actividad de nitratoasa, resistencia a pirazinamida, susceptibilidad a TCH, y por el crecimiento de *M. bovis* en medios libres de glicerol y suplementados con piruvato sódico (Stonebrink). El aspecto disgónico de las colonias en el medio sólido también ayuda a distinguir entre ambos microorganismos, ya que las colonias de *M. tuberculosis* suelen ser bien formadas y más robustas en comparación con las de *M. bovis*. De manera desafortunada, en la mayoría de los laboratorios en países en vías de desarrollo, el medio de cultivo utilizado rutinariamente para la identificación de micobacterias es Lowenstein-Jensen (LJ) en el cual *M. bovis* no se desarrolla o lo hace pobremente y su aislamiento es frecuentemente confundido con *M. tuberculosis*.^{6,7}

M. bovis es un patógeno resistente que puede sobrevivir en el medio ambiente y diferentes superficies (edificios, equipo para la extracción y almacenamiento de leche, vehículos de transporte, pastura o en el lodo). Se ha informado la sobrevivencia de este microorganismo en las heces del ganado bovino por más de 5 meses durante el invierno, 4 meses durante el otoño, 2 meses durante el verano y en el suelo por más de 2 años. Lo cual implica una fuente potencial de infección tanto para los animales como para los seres humanos.⁶

3. Infección y enfermedad por *Mycobacterium bovis* en animales

Se considera que prácticamente cualquier mamífero puede ser infectado por *M. bovis*, debido a que la infección ha sido descrita en la mayoría de los animales domésticos y en muchos animales salvajes. En los países desarrollados, uno de los principales problemas para la erradicación de la enfermedad en el ganado son las especies silvestres que son reservorio del microorganismo y que interactúan esporádicamente con el ganado. Muchos mamíferos representan el fin de la cadena de transmisión mientras que otros son capaces de propagar la enfermedad a otras especies, entre estas los seres humanos. Dentro de las especies consideradas de mayor importancia como reservorio de la enfermedad, se encuentran algunos ungulados como el bisonte africano (*Synecerus caffer*) el bisonte americano (*Bison bison*), algunas especies de cérvidos como el venado de cola blanca (*Odocoileus virginianus*), y los tejones (*Meles meles*) entre otras especies de mamíferos.^{8,9} La transmisión de *M. bovis* al humano se ha documentado solo de manera esporádica en brotes con otros animales diferentes al ganado bovino o caprino.¹⁰

4. Epidemiología de la tuberculosis bovina

Los datos de la prevalencia de tuberculosis en animales son escasos y es difícil determinar de manera precisa la carga de enfermedad ya que en muchos países solamente se dispone de datos cualitativos, los cuales con frecuencia no se encuentran respaldados con trabajo de campo o datos de laboratorio.

En 2004, 48.8% de los países africanos, 44.4% de los países asiáticos, 68.8% de los países europeos y 48.8% de los países en América informaron a la Organización Internacional de Sanidad Animal (OIE) la presencia de TB bovina.¹¹

Informes previos en América Latina reportaron la presencia de la enfermedad en el ganado en 66% de los países de la región. República Dominicana informó ocurrencia alta, 12 países informaron una ocurrencia baja o esporádica y 12 más ausencia de TB bovina. México, es considerado un país de ocurrencia esporádica de tuberculosis bovina, sin embargo es uno de los muchos países de la región que no implementa la estrategia de prueba y sacrificio de los animales infectados.²

En un proyecto paralelo al presente, se determinó la carga de enfermedad en ganado de un complejo agroindustrial en el estado de Hidalgo (CAIH), mediante la realización de prueba cutánea de tuberculina a 527 animales y se encontró una positividad del 88% a la prueba. De manera adicional, se realizó cultivo para micobacterias de muestras de tejido obtenidas durante las necropsias que rutinariamente se realizan dentro del CAIH. Se cultivaron muestras de 153 cabezas de ganado procedentes de 74 establos diferentes durante el periodo de octubre de 2009 a noviembre de 2010 y se observó crecimiento de *M. bovis* en al menos un órgano en el 98.4% de los casos.¹²

5. Vías de transmisión y manifestaciones clínicas de la infección por *Mycobacterium bovis* en el ganado bovino

Existen numerosas vías mediante las cuales el ganado bovino puede infectarse con *M. bovis*, éstas son determinadas por la edad de los animales, las condiciones climáticas y las prácticas agropecuarias. Bajo condiciones habituales, la ruta principal de infección en el ganado es la vía respiratoria.¹³ Las distribución de las lesiones histopatológicas muestra un predominio en el tracto respiratorio y el sistema linfático asociado a éste. En algunas ocasiones, no es posible identificar las lesiones pulmonares en el ganado que presenta reacción positiva la prueba de tuberculina, ya que con frecuencia, son muy pequeñas (<1 cm) y difíciles de identificar durante la inspección de la carne. La infección pulmonar por *M. bovis* puede establecerse en el ganado mediante la inhalación de tan solo un bacilo inhalado, el cual es fagocitado por

los macrófagos y posteriormente transportado al tejido linfático. A diferencia de lo que ocurre en los seres humanos, en el ganado, solo en raras ocasiones logra contener la infección primaria mediante la respuesta inmune y la diseminación extrapulmonar ocurre en la mayoría de los casos.¹⁴ La infección por vía respiratoria entre el ganado es facilitada por el contacto cercano y prolongado entre el ganado infectado y el sano. La ingesta del bacilo contenido en la pastura, agua o utensilios es también una vía común de contagio entre el ganado en algunas regiones. El ganado infectado, excreta la micobacteria desde periodos muy tempranos de la enfermedad por numerosas vías (secreciones respiratorias, heces, leche, saliva y orina) lo cual favorece el contagio entre el ganado y para el humano en contacto cercano con estos animales.^{14,15}

Una gran proporción del ganado bovino infectado por *M. bovis* no presenta manifestaciones clínicas, incluso en presencia de diseminación miliar extensa permanecen asintomáticos, la infección se sospecha debido a la emaciación progresiva que presentan sin otros signos asociados. El apetito caprichoso y la fluctuación de la temperatura corporal, son algunos signos que se han asociado con la enfermedad. La enfermedad pulmonar se manifiesta, de manera ocasional, como tos crónica, disnea y otros signos de neumonía de bajo grado. La disminución en la producción de leche es otro dato que se asocia a la enfermedad, el ganado infectado puede disminuir su producción diaria hasta en un 12%.¹³ El diagnóstico puede ser establecido clínicamente solo en estadios tardíos de la enfermedad. La prueba de tuberculina se emplea de manera generalizada y rutinaria en los programas de control de la tuberculosis bovina como método de escrutinio y diagnóstico. En los países con prevalencia baja de la enfermedad, solo la inspección de la carne es utilizada como método diagnóstico y de vigilancia epidemiológica. Otras técnicas basadas en el inmunoensayo enzimático (ELISA) y los basados en la secreción de Interferón- γ (IFN- γ) se han implementado como herramientas adicionales en los programas de control de la enfermedad.¹⁶ La confirmación de la infección se hace con el aislamiento e identificación de *M. bovis*.¹⁴

6. Epidemiología de la infección por *Mycobacterium bovis* en humanos

En países desarrollados el porcentaje de casos de TB causada por *M. bovis* entre 1970-1994 se estimó entre el 0.43%-3.0%, en contraste con algunas regiones de África en donde se ha informado un porcentaje de aislamientos de *M. bovis* en 6% de los casos de TB pulmonar y de hasta el 36% en los casos de TB extrapulmonar.²

En América Latina la situación se encuentra pobremente documentada sin embargo, un estimado conservador indica que el 2% de los casos de TB pulmonar y 8% de la TB

extrapulmonar, son causados por *M. bovis* en esta región.¹⁷ Kantor et al, investigaron la prevalencia de la TB ocasionada por *M. bovis* en humanos en 10 países de América Latina durante el período 2000–2006 y encontraron que el 2.5% de los casos de TB fueron ocasionados por *M. bovis* en estos países. El escaso reporte de aislamientos de *M. bovis*, se atribuyó a la falta de laboratorios capaces de realizar la identificación de la micobacteria a nivel de especie en estos países.⁷ En 2007 la OMS, informó que solo 101 laboratorios en la región de América Latina y el Caribe tienen la capacidad para realizar la identificación a nivel de especie. Lo anterior ilustra la dificultad para obtener información fidedigna en la región.¹⁸

Otros países que cuentan con datos más específicos en la región como es el caso de Argentina en donde la TB en humanos ocasionada por *M. bovis*, ha sido investigada sistemáticamente en los diferentes laboratorios de referencia del país. Datos de las provincias de Buenos Aires y Santa Fe muestran una disminución en la proporción de los casos ocasionados por *M. bovis* de 0.95% entre 1981-1991 a 0.22% en entre 2000-2006, ésto en relación a los esfuerzos por mejorar la higiene de los productos lácteos y al progreso en las actividades en el control de la TB bovina. Los laboratorios nacionales de referencia en Bolivia, Chile, Colombia, Cuba, Panamá y Perú vigilan activamente los casos de TB ocasionada por *M. bovis* y no han reportado aislados de este microorganismo durante los últimos 10 años. En Uruguay, un laboratorio de vigilancia epidemiológica realizó un seguimiento de los casos durante 20 años y no informó ningún caso de *M. bovis*, lo cual muestra una buena correlación con los avances en la erradicación de la TB en el ganado. En Brasil, país considerado de alta prevalencia de TB, solo 3 casos de *M. bovis* fueron confirmados entre 1996 y 2006 de un total de 7000 cultivos positivos de pacientes con TB.¹⁸

En Estados Unidos de América consideran a la TB ocasionada por *M. bovis* como una enfermedad rara debido a que menos del 1% de los casos de TB son ocasionados por este microorganismo. Sin embargo, algunas regiones dentro de este país han reportado una mayor proporción de casos como es el caso de San Diego CA en donde de 1994 a 2000 se informó una positividad a *M. bovis* del 7% entre los casos de TB con cultivo positivo. El 90% de estos casos correspondieron a hispanos nacidos en EUA o migrantes.¹⁹ Otro estudio realizado en la ciudad de Nueva York demostró datos semejantes y además documentó que el 83% de los casos infectados con *M. bovis* tuvo como antecedente el consumo de quesos artesanales procedentes de México.²⁰ A este respecto un análisis realizado mediante herramientas de epidemiología molecular (espoligotipificación) en la región sur del estado de California, en donde se logró relacionar el 94% de los aislados de *M. bovis* en humanos de dicho estado con los

espoligotipos existentes en ganado de México, remarcando el papel que tienen los productos lácteos artesanales introducidos a ese país por los migrantes mexicanos.²¹

7. Situación de la infección y enfermedad en humanos ocasionada por *Mycobacterium bovis* en México

En México, la incidencia de TB es de 21 casos /100 mil habitantes.²² En la actualidad no existen estudios que describan la situación epidemiológica de la infección por *M. bovis* en humanos, los datos existentes consisten en reportes de caso, series hospitalarias o resultados de estudios poblacionales con un enfoque general en la incidencia de tuberculosis en algunas regiones específicas.

En Morelia, Michoacán, en el 2007 se informó 1 caso ocasionado por *M. bovis* de entre 46 aislados de pacientes con TBP.²³ En el Hospital General de México, en el periodo 2000-2003, se informaron 6 aislamientos de *M. bovis* entre 83 casos de TBP en pacientes VIH negativos y 11 casos más entre 80 pacientes con infección por VIH. Los autores encontraron como factor de riesgo el consumo de lácteos no pasteurizados.²⁴ En un informe con datos de cuatro hospitales de tercer nivel en la Ciudad de México se informaron 9 aislamientos de *M. bovis* entre 67 casos con cultivo positivo en pacientes infectados por VIH.²⁵ Respecto a los estudios de base poblacional, en un estudio enfocado en la vigilancia de resistencia a antifímicos realizado en el estado de Puebla entre 1995 y 2002 mostró que entre los 495 casos detectados con cultivo, no se informó ningún caso ocasionado por *M. bovis*,²⁶ y otro estudio con el mismo enfoque realizado en el estado de Veracruz entre 2000-2007, se informaron 12 casos ocasionados por *M. bovis* entre 844 casos (1.4%) de TBP encontrados.²⁷

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se ha documentado un incremento en el número de cultivos con aislamiento de *M. bovis* en pacientes atendidos en los últimos años. Durante el período entre 2000-2007 se obtuvieron 233 cultivos de pacientes con tuberculosis a los cuales se les realizó identificación a nivel de especie, 181 (76.6%) de estos se identificaron como *M. tuberculosis* y 52 (22.3%) de *M. bovis*, estos datos en contraste con otros estudios de base hospitalaria, representa una proporción *M. bovis*/*M. tuberculosis* diez veces mayor. Datos preliminares de la actualización de este seguimiento indican que el porcentaje de los casos ocasionados por *M. bovis* se ha elevado a casi el 40% en los últimos 4 años. Los casos encontrados no tienen una distribución geográfica delimitada, ya que se han documentado en pacientes procedentes de 13 diferentes estados de la República.²⁸

8. Transmisión interespecies de *Mycobacterium bovis*

La transmisión de *M. bovis*, entre los animales silvestres y el ganado ocurre principalmente por vía respiratoria y aunque se piensa que esta es una vía de transmisión menos eficiente en el humano, existen reportes de personas en contacto cercano con animales infectados que adquieren la enfermedad por esta vía, principalmente veterinarios, trabajadores de rastros, encargados de zoológicos entre otros.²⁹

En Australia, en el periodo entre 1970-1994 se confirmaron mediante cultivo 150 casos de enfermedad ocasionada por *M. bovis* en humanos de los cuales, 37 de ellos trabajaban en la industria del procesamiento de carne, 22 eran granjeros y 3 empleados de laboratorio expuestos a tejidos infectados por *M. bovis*.³⁰ En Italia se reportó una positividad a TST del 45.5% en veterinarios que tenían contacto con ganado infectado.¹⁵ Otro estudio realizado en California durante un brote de tuberculosis bovina en una granja lechera, estudió 88 trabajadores e identificaron una prevalencia del 45% de TBL entre los trabajadores expuestos a los animales infectados (90% de ellos de origen mexicano).³¹ De manera inversa, en una región ganadera de Etiopía se estudiaron 230 propietarios de ganado y se encontró que la positividad de TST en el ganado era mayor (23.1% vs 8.3% $p < 0.001$) en aquellos rebaños cuyos dueños tenían diagnóstico de tuberculosis.³² Estos datos demuestran la posibilidad de transmisión entre las especies.

Aunque la mayoría son reportes de casos, también ha sido documentada la transmisión de *M. bovis* de humano a humano, e incluso brotes entre aquellos contactos de pacientes afectados por la forma pulmonar de la enfermedad.^{33,34}

En el contexto de la exposición en el ámbito agropecuario en nuestro país, se llevó a cabo un estudio en una región ganadera del estado Querétaro en el cual se obtuvieron muestras de pacientes con enfermedad activa entre 2006 a 2007. De un total de 255 muestras se encontraron 20 positivas mediante cultivo, de las cuales 47% se identificaron del CMTB y 53% como *M. bovis*.³⁵ En otra publicación, los mismos autores, incluyeron 552 muestras, 255 obtenidas de pacientes sintomáticos, 256 de trabajadores de una cuenca lechera y 93 de trabajadores de rastros. Encontraron cultivo positivo en 19/367 (0.05%) de las muestras y en 80 muestras adicionales (21.7%) fueron consideradas positivas solo mediante PCR. Los autores lograron establecer la semejanza del espigotipo encontrado en el ganado en 3 de los casos en humanos. El estudio no logró establecer una asociación con las características

clínicas y es cuestionable la positividad tan alta informada por un método tan poco aceptado como PCR en muestras de expectoración.³⁶

9. Aspectos biológicos de la infección por *Mycobacterium bovis* en el humano

Existe la creencia, de que *M. bovis* es un microorganismo con un comportamiento menos virulento en los seres humanos en comparación con *M. tuberculosis*. Los argumentos a favor de esta creencia, son la baja transmisión entre humanos y los estudios epidemiológicos que indican la menor posibilidad de presentar enfermedad post-primaria en comparación con aquellos infectados con *M. tuberculosis*.^{4,37} También se ha sugerido un efecto de inmunización contra la infección por *M. tuberculosis* después de la infección por *M. bovis*. A principios del siglo XX, se creía que los niños que desarrollaban linfadenitis por *M. bovis* como consecuencia del consumo de lácteos no pasteurizados, se encontraban protegidos contra la infección ocasionada por *M. tuberculosis* y a este fenómeno se le llamó “Ley Marfan”. Otras observaciones epidemiológicas de mediados del siglo XX sugirieron la existencia de este fenómeno de inmunización en la población expuesta al ganado bovino, debido al aumento en los casos de *M. tuberculosis* observado en algunas regiones del mundo posterior a la erradicación de la tuberculosis bovina. Sin embargo todo lo anterior, está basado en inferencias epidemiológicas y observaciones pobremente documentadas de mediados del siglo pasado.³⁷

En los últimos años, mediante el uso de modelos experimentales en animales y de técnicas de biología molecular se han logrado identificar algunos genes que confieren virulencia a *M. bovis*; sin embargo, muchos de estos estudios han sido realizados con *M. bovis* BCG, una cepa atenuada de manera artificial por el hombre y empleada en la vacunación tanto en humanos como en animales. Por ello, estos estudios únicamente han demostrado que la cepa salvaje de *M. bovis*, comparte muchos de los genes de virulencia ya conocidos en *M. tuberculosis* (*katG*, *ahpC* *rpoV*), principalmente relacionados con sobrevivencia a la fagocitosis dentro de los macrófagos, sin embargo no se han encontrado diferencias substanciales entre ambas especies hasta el momento.³⁸

Una diferencia de particular importancia entre *M. bovis* y el resto de las especies del CMTB es su resistencia intrínseca a pirazinamida, fármaco fundamental en el programa de tratamiento acortado recomendado por la OMS. El principio molecular de la resistencia es la mutación característica de la especie en el gen *pncA*, el cual codifica para la enzima pirazinamidasa esencial para la conversión del fármaco a su metabolito activo (ácido pirazinoico).³⁹

Existe la creencia de que *M. bovis* presenta una mayor capacidad para diseminarse a órganos fuera del pulmón, sin embargo, esta característica parece estar más relacionada a la forma de contagio y con el estado inmune del hospedero y no a un factor de virulencia propio de la micobacteria.⁴⁰

10. Manifestaciones clínicas de la enfermedad por *Mycobacterium bovis* en el humano

La asociación entre la “consunción” o “tisis” en el humano y el síndrome de desgaste en el ganado bovino se describió desde hace mucho tiempo. En el siglo XIX la enfermedad conocida como “escrófula” (linfadenopatía cervical tuberculosa), se asoció con el consumo de leche de vaca no pasteurizada. A principios del siglo XX, varios años después del descubrimiento del agente causal de la tuberculosis en el humano y su presencia en los bovinos, se iniciaron los programas para el control de la enfermedad en el ganado, lo que produjo una disminución importante de los casos de tuberculosis ocasionada por *M. bovis* en el humano, en particular los casos de linfadenopatía cervical tuberculosa en niños en décadas posteriores.³⁷

M. bovis puede transmitirse al humano por vía digestiva, inhalación de aerosoles o contacto directo con mucosas y piel con dermoabrasiones.³⁷ La dosis infecciosa en humanos no se conoce con precisión para ninguna de las rutas de inoculación, sin embargo, se ha estimado en el orden de decenas a cientos de bacilos para el caso de la ruta respiratoria, y de millones en el caso de la vía gastrointestinal.⁴¹

En la actualidad, los productos lácteos no pasteurizados, son considerados como el principal vehículo de transmisión en los países en los que la tuberculosis bovina es prevalente y los programas de erradicación son inadecuados o inexistentes. En estas regiones *M. bovis*, es considerado la principal causa de linfadenopatía (escrófula) y otras formas no pulmonares de tuberculosis en humanos.^{2,15}

En México se producen 7 mil millones de litros de leche por año y solamente el 50% se pasteuriza, lo demás se consume sin pasteurizar o se transforma en derivados lácteos, lo que implica un grave problema de salud pública.⁴²

Las manifestaciones clínicas de la infección y enfermedad causada por *M. bovis* en el humano, son indistinguibles de las causadas por otros miembros del CMTB y dependen en gran medida de la vía del inóculo en el hospedero humano.⁴³

Cuando el inóculo ocurre por vía respiratoria, las manifestaciones clínicas que se presentan al desarrollar enfermedad, son principalmente respiratorias e indistinguibles

de la enfermedad ocasionada por *M. tuberculosis*. Se cree que esta vía de contagio es menos eficiente en el caso de *M. bovis*, comparado con *M. tuberculosis*, ya que de la totalidad de los casos de tuberculosis pulmonar informados en estudios de base poblacional, menos del 4% son ocasionados por *M. bovis*.^{19,40}

La mayoría de los casos de TB ocasionada por *M. bovis*, han sido informados con afección extrapulmonar, esto se debe a que la forma más frecuente de transmisión al humano es mediante el consumo de productos lácteos no pasteurizados. De esta vía de inóculo, se reconoce la forma ganglionar cervical localizada o escrófula, la cual representa una infección local de las cadenas ganglionares cervicales, como consecuencia del inóculo en la orofaringe. Las adenomegalias asociadas a esta forma de TB se han descrito con un tamaño de 1 a 3 cm, de consistencia dura y ligeramente dolorosas. Ante la sospecha de TB ganglionar, el procedimiento diagnóstico de elección es la biopsia de aspiración con aguja fina (BAAF) mediante la cual se logra obtener un cultivo positivo, hasta en el 62% de los casos, un poco menor al obtenido por biopsia excisional (71%), pero con menor morbilidad.⁴⁴ La ingesta de productos lácteos que contienen el bacilo, es considerada como causa principal de la tuberculosis abdominal, seguida de la deglución de expectoración en presencia de un foco infeccioso pulmonar. Entre los casos de tuberculosis abdominal se puede distinguir la afección localizada en íleon denominada tuberculosis intestinal la cual se manifiesta como dolor abdominal crónico, diarrea crónica sin características inflamatorias e incluso oclusión o pseudocclusión intestinal. En los casos en los cuales existe diseminación por vía linfática a los ganglios intraperitoneales, éstos pueden presentar necrosis y posteriormente algunos bacilos se vierten al peritoneo en donde proliferan y causan ascitis sin características de hipertensión portal como manifestación clínica, a esta forma de presentación se le denomina tuberculosis peritoneal.^{45,46}

Al igual que la enfermedad por *M. tuberculosis*, las formas localizadas de TB ocasionada por *M. bovis*, pueden presentar diseminación extrapulmonar, por vía hematogena o linfática y afectar prácticamente cualquier sitio anatómico. En una serie de 48 casos de tuberculosis causada por *M. bovis*, las formas extrapulmonares encontradas con mayor frecuencia fueron: la forma diseminada o miliar (19%), la forma abdominal (14.5%) y la genitourinaria (12.5%).⁴⁷ En otro estudio del National Genotyping Service en EUA se identificaron 165 casos de *M. bovis*, (1.4% del total de los aislados clínicos de TB) y 64.8% de éstos se presentaron con localización extrapulmonar: 41.8% en ganglios cervicales, 15.2% en otros ganglios, 10.1% de

ganglios peritoneales, 8.9% en SNC, 7.6% gastrointestinal, 7.6% hueso/articulaciones y 8.9% en otros sitios.⁴⁰

11. Tuberculosis latente y riesgo de reactivación

Los pacientes con TBP son la principal fuente de infección por *M. tuberculosis* en la comunidad. La infección primaria por *M. tuberculosis* causa enfermedad en el 5 -10% de los individuos y el patógeno es completamente eliminado solo en el 10% de los casos, en el resto la respuesta inmune solo detiene el crecimiento de *M. tuberculosis*, debido a que algunos bacilos logran evadir la respuesta inmune celular del hospedero y permanecen en estado no replicante (latente). Durante el estado denominado tuberculosis latente (TBL), el bacilo durmiente conserva su capacidad de replicación y causa enfermedad si ocurre alguna alteración en el sistema inmunológico.⁴⁸ Los sujetos con TBL no presentan manifestaciones clínicas y únicamente es posible detectar en ellos positividad a la prueba cutánea de tuberculina (TST).

Solo el 5-10% de los individuos que presentan TBL, desarrollarán la enfermedad durante el curso de sus vidas, sin embargo, el riesgo aumenta de 5-15% por año en presencia de inmunosupresión. El entendimiento de los mecanismos que conducen a la infección latente y su progresión a enfermedad ha progresado notablemente durante los últimos años, sin embargo, aún no es posible del todo predecir quiénes desarrollarán TB. Se conocen algunos factores que predisponen el desarrollo de la enfermedad, como son: la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), diabetes mellitus (DM) tipo 1 y 2, el uso prolongado de esteroides, el uso de inhibidores de factor de necrosis tumoral (fármacos utilizados en control de enfermedades autoinmunes) y el trasplante de órganos, entre otros. En todos estos grupos de riesgo es fundamental realizar el escrutinio de la TBL con el propósito de administrar tratamiento profiláctico (isoniacida por 6 a 9 meses) para disminuir el riesgo de enfermedad.

Las personas infectadas con *M. tuberculosis*, se pueden identificar mediante la TST seis a ocho semanas después de la exposición al bacilo de la tuberculosis. La TST es una intradermorreacción basada en la hipersensibilidad retardada en respuesta a una compleja mezcla de más de 200 antígenos de *M. tuberculosis* conocida como Derivado Proteínico Purificado (PPD). Esta prueba ha sido utilizada durante más de 100 años y constituyó hasta hace un par de décadas, la única forma de realizar el diagnóstico de TBL. La induración cutánea mayor de 5 mm, (10 y 15 mm dependiendo de la prevalencia de enfermedad en la región) medida entre 48 a 72 horas después de la aplicación de 5U de PPD es considerada positiva, sin embargo la prueba no puede

distinguir cual microorganismo del CMTB ocasionó la infección. Algunas micobacterias ambientales, comparten algunos antígenos con los miembros del CMTB de manera que la exposición a este tipo de microorganismos, la cual ocurre principalmente en climas tropicales, puede ocasionar falsos positivos.⁴⁹ Por otro lado, la vacunación con BCG puede ocasionar resultados falsos positivos hasta 5 años después de su aplicación, sin embargo, suele ocasionar reacciones de moderada intensidad (5-10 mm de induración).⁵⁰

En la actualidad, se encuentran disponibles pruebas más sensibles y específicas (en comparación con la TST) para detectar TBL. Estas pruebas son denominadas ensayos de liberación de IFN- γ (IGRA) y permiten detectar la respuesta de las células T ante la estimulación con los antígenos codificados por la región RD-1 (ESAT-6 y CFP-10 entre otros), los cuales son específicos de las cepas silvestres del CMTB. Estas pruebas son consideradas como positivas cuando se detecta secreción de Interferón- γ (IFN- γ) por las células T del individuo. Mediante técnica de ELISPOT el resultado se expresa en unidades formadoras de manchas (SFU *Spot Forming Units*) y se considera la prueba positiva cuando se detectan >8 SFU. Si se emplea la técnica basada en el inmunoensayo enzimático (ELISA) se pueden detectar directamente los niveles IFN- γ y el resultado se expresa en unidades internacionales por mililitro (positiva >35 UI/mL).

51

Los antígenos utilizados en estas pruebas están codificados por genes ausentes en la cepa vacunal *M. bovis* BCG, y por lo tanto aumentan la especificidad en la población que ha sido vacunada. Sin embargo, los genes que codifican para estos antígenos (RD-1) están presentes en condiciones nativas en la mayoría de las cepas silvestres de *M. bovis*, así como en algunas micobacterias ambientales.⁵²

12. Recomendaciones actuales para el uso e interpretación de los IGRA y la TST

En general, se considera que TST e IGRA proporcionan información clínica equivalente, sin embargo la concordancia entre ellas es variable (60% y el 80% de acuerdo a las diferentes series). La sensibilidad y especificidad de los IGRA en países con baja prevalencia de tuberculosis es del 78-90% y su especificidad es del 96%. En el caso de la TST la sensibilidad se estima en 77% con una especificidad del 95% en sujetos no vacunados previamente con BCG.⁵¹ La utilidad clínica de las pruebas cambia dependiendo del contexto de su uso (escrutinio, detección de contactos o evaluación de riesgo en poblaciones inmunosuprimidas), del estado de vacunación con BCG y de la prevalencia de tuberculosis en la población en que se aplica. Las

recomendaciones para su uso son heterogéneas en la literatura, y algunos países han creado sus propias guías de uso, muchas de ellas sugieren el uso complementario y simultáneo de estas pruebas.⁵³ La mayoría de estas guías no cuentan con un nivel de evidencia suficiente para establecer de manera objetiva sus recomendaciones.⁵⁴ Un metanálisis reciente mostró que ninguna de las pruebas tiene capacidad de predecir el desarrollo de TB durante el seguimiento.⁵⁵

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La infección ocasionada por *M. bovis* ha sido poco estudiada en el humano y no existe suficiente información acerca de la historia natural de la enfermedad, el riesgo de reactivación y del riesgo que existe de transmisión entre las especies.

Debido al inadecuado seguimiento de los programas de control de la tuberculosis bovina en México, existe una prevalencia elevada de la infección por *M. bovis* en el ganado y existen datos que indican un aumento en la incidencia en población humana.

Es probable que el aumento de los casos por *M. bovis* en un hospital de tercer nivel, sea un reflejo de lo que ocurre en la población en general, sin embargo debido a la definición de caso de tuberculosis para fines de salud pública, comprende como única herramienta diagnóstica a la baciloscopia y como el cuadro clínico de la infección ocasionada por ambas especies es indistinguible, es probable que muchos de estos casos de enfermedad causada por *M. bovis* no sean identificados.

El incremento de la incidencia en la infección en humanos por *M. bovis* se ha explicado de manera parcial por el consumo de productos lácteos no pasteurizados de cuya manufactura se tiene poco control y que representan un riesgo importante de salud pública.

Existen reportes en la literatura del riesgo que representa para el personal que labora en contacto con los animales enfermos, sin embargo no existen estudios que determinen las labores que condicionan mayor riesgo, ni en donde se determine cuál es la prevalencia de TB entre estos trabajadores.

La identificación de los casos causados por *M. bovis* es también relevante desde el punto de vista terapéutico, debido a la resistencia intrínseca del microorganismo a la pirazinamida (fármaco fundamental en el tratamiento acortado) lo cual pudiera ocasionar fallas al tratamiento primario.

En la actualidad existe controversia en la literatura acerca de la utilidad de las pruebas conocidas como IGRA en el contexto de una alta carga de enfermedad, ya sea como

herramientas complementarias a la tradicional prueba de TST para detectar contacto o enfermedad latente y no existen datos acerca de su utilidad en el contexto de la exposición al ganado infectado.

III. JUSTIFICACIÓN

Con un mejor conocimiento de la prevalencia de infección ocasionada por *M. bovis* se podrá estimar el riesgo que tiene la población expuesta a dicho microorganismo durante sus labores de cuidado al ganado infectado y permitirá determinar cuáles son las labores que representan un mayor riesgo de contagio y emitir recomendaciones para la prevención de esta zoonosis entre los trabajadores.

La vigilancia activa en población expuesta a *M. bovis* permitirá detectar de manera oportuna los casos de tuberculosis activa en humanos, evitar el contagio entre los trabajadores, administrar tratamiento a aquellos con tuberculosis latente que lo ameriten y prevenir casos de tuberculosis activa en el futuro.

La implementación de herramientas adicionales como son los IGRA para determinar la exposición a microorganismos que pertenecen al CMTB ayudará a determinar su utilidad en el contexto de una alta exposición a *M. bovis*.

IV. OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la prevalencia de tuberculosis latente (definida como TST >10 mm de induración en ausencia de signos y síntomas de enfermedad) en los trabajadores expuestos al ganado bovino.

V. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar la prevalencia de tuberculosis latente, entre sujetos con diferentes grados de exposición ocupacional a ganado bovino.
2. Determinar los factores de asociados a la positividad de TST e IGRA.
3. Determinar la prevalencia de tuberculosis (activa), pulmonar y extrapulmonar en los trabajadores expuestos al ganado.
4. Determinar la existencia de cadenas de transmisión de *M. bovis* del ganado al humano mediante herramientas de biología molecular (espigotificación).

VI. HIPOTESIS

- 1.-Existe una prevalencia elevada de tuberculosis latente en los trabajadores del CAIH
- 2.- Los sujetos con exposición alta al ganado tienen una mayor prevalencia de tuberculosis latente, pulmonar y extrapulmonar en comparación con los sujetos con exposición media o con los de exposición baja al ganado durante sus actividades laborales.

VII. METODO

1. Diseño del estudio:

Estudio transversal, comparativo y prolectivo.

2. Grupos de estudio

A) Grupo con exposición alta: trabajadores que realizan actividades en contacto directo con el ganado en espacios cerrados. En este grupo se incluyeron a los trabajadores que realizan las necropsias en los animales o bien trabajadores de la casa de matanza, ordeñadores y capataces.

B) Grupo con exposición media: trabajadores que realizan actividades en contacto directo o indirecto con el ganado aire libre, así como a los familiares de trabajadores que habitan dentro de los establos. En este grupo se incluyeron: familiares de trabajadores, encargados de la alimentación del ganado, operadores de tractores, los encargados de cuidar a las crías del ganado, mantenimiento de equipos e instalaciones y técnicos o médicos veterinarios.

C) Grupo con exposición baja: trabajadores que NO realizan actividades en contacto con el ganado y que no habitan dentro de los establos. En este grupo se incluyen: secretarías, propietarios de los establos, administradores y actividades clasificadas como “varias” sin contacto con el ganado

3. Criterios de inclusión

A) Hombres y mujeres mayores de 15 años, que realicen labores o habiten dentro de la cuenca lechera y se pueda identificar adecuadamente su ocupación dentro del establo o la cuenca lechera. Además que acepten participar en el estudio y firmen consentimiento informado.

4. Criterios de exclusión

A) Hombres y mujeres menores de 15 años, que NO acepten participar en el estudio y no firmen consentimiento informado.

5. Criterios de eliminación

A) Los sujetos que decidan retirar su consentimiento para participar en el estudio.

B) Los sujetos a los que no se les hayan completado los procedimientos mínimos del protocolo (entrevista/cuestionario, TST o IGRA).

6. Lugar y población de estudio

El estudio llevó a cabo en un complejo agropecuario en un municipio del estado de Hidalgo (CAIH) el cual tiene una superficie de 120 Ha., está integrado por 126 establos en producción, una población de 29,000 bovinos en producción láctea y 6,000 becerras en recría.

Cada establo cuenta con un promedio de 10 trabajadores (capataces, ordeñadores, encargados de alimentación de ganado, tractoristas y peones o jornaleros).

Adicionalmente, se incluyeron en el estudio a los trabajadores de una casa de matanza local en donde únicamente se recibe ganado procedente del CAIH y a los familiares de los trabajadores que habitan dentro de los establos.

7. Justificación del tamaño de muestra

Para detectar una diferencia del 10% en la población de estudio con un alfa de 0.05 y beta de 0.9 a dos colas, fue necesario estudiar un mínimo de 151 individuos.

Para detectar una diferencia del 25% entre los grupos de exposición, alta, media y baja con alfa de 0.05 y beta de 0.8 a una cola fue necesario estudiar un mínimo de 56 individuos por grupo.

8. Análisis estadístico

Se determinó la media o la mediana como medida de tendencia central y como medida de dispersión, desviación estándar (DS) o rangos intercuartiles 25%-75% (RIC) respectivamente, dependiendo de la distribución de los datos. Para comparación entre dos medias se empleo la prueba de *t*-student y U de Mann-Whitney para comparación de dos medianas en aquellas variables con distribución no paramétrica. Para las

variables categóricas se empleo la prueba de χ^2 (o prueba exacta de Fisher según el caso) y se determinó la razón de momios (RM) con intervalos de confianza del 95%. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística considerando en el modelo aquellas variables relevantes clínicamente o que presentaron $p < 0.2$. Se realizó un análisis individual para cada desenlace. Se determinó la concordancia entre las pruebas (TST e IGRA) mediante obtención de un coeficiente kappa.

Los datos fueron capturados en el programa Access 2007® (Microsoft corporation) y el análisis se realizó utilizando el software STATA® versión 11 (StataCorp, College Station, Tx).

9. Desenlaces a medir

Desenlace 1: positividad a la prueba TST (desenlace principal).

Desenlace 2: positividad a IGRA.

Desenlace 3: positividad a TST e IGRA en comparación con los casos negativos por ambas pruebas.

Desenlace 4: Tuberculosis activa en cualquiera de sus manifestaciones de acuerdo a las definiciones operacionales (Anexo1).

10. Aspectos éticos

El estudio fue revisado y aprobado por el comité institucional de investigación Biomédica en Humanos del INCMNSZ con la REF 234. (Anexo 4) Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado por escrito y les fue entregada una copia del mismo.

VIII. METODOLOGIA

1. Reclutamiento y valoración de los sujetos

Se realizó una invitación verbal y escrita a los propietarios de los 126 establos del CAIH y a los trabajadores de la asociación ganadera local. Una vez que los propietarios otorgaron su consentimiento para permitir el acceso a los establos y evaluar a los trabajadores dentro de sus propiedades, se invitó a los trabajadores de los establos en forma verbal explicando la finalidad del estudio. Posteriormente, se les

otorgó un formato de consentimiento informado el cual leyeron, se les explicó y aquellos que decidieron participar firmaron dicho documento.

Se aplicó un cuestionario diseñado para fines del estudio (Anexo 2) y en una segunda ocasión, se les citó a un consultorio médico provisional que se instaló dentro de las instalaciones del CAIH, en donde se aplicó un segundo cuestionario para conocer detalladamente su sintomatología general y se les realizó historia clínica completa, somatometría y exploración física (Anexo 3).

2. Estudios de laboratorio, toma de sangre venosa y orina

Se obtuvo de los individuos una muestra de 25 mL de sangre venosa, por punción en región anterior del antebrazo: 10 mL para la realización de glucemia en ayuno, biometría hemática completa y 15 mL se colocaron en tubos con heparina para la realización de los ensayos de IGRA por técnica ELISPOT. Se solicitó una muestra de orina para la realización de examen general de orina.

3. Estudios de gabinete

A los individuos incluidos en el estudio, se les realizó una telerradiografía de tórax en proyección postero-anterior en un gabinete de radiología local, las placas fueron posteriormente interpretadas por un médico radiólogo del INCMNSZ.

4. Prueba cutánea de tuberculina

Se aplicó una dosis de 5UI de PPD (Tubersol® Sanofi-Pasteur, Toronto, CA) en la superficie anterior del antebrazo izquierdo, mediante técnica de Mantoux y se realizó la lectura después de 48-72hr. La prueba de TST fue reportada en mm del diámetro transversal mayor de induración. En los individuos con una induración menor de 10 mm, como resultado de la primera prueba, se les aplicó una segunda dosis de PPD tres semanas después de la primera (refuerzo) y se realizó la lectura a las 72 hrs.

5. Toma de muestra de expectoración

A los individuos que informaron síntomas respiratorios de más de 2 semanas de evolución, se les proporcionaron frascos apropiados para la recolección de tres muestras de expectoración durante 3 días consecutivos, se indicó a los sujetos, mantener las muestras en refrigeración hasta la entrega de las mismas. Posteriormente, las muestras fueron recolectadas y transportadas en hielera a temperatura de 5 y 8°C al Laboratorio de Microbiología Clínica del INCMNSZ en donde fueron procesadas.

6. Referencia y manejo de los casos de tuberculosis activa

Los casos diagnosticados con tuberculosis activa, mediante los procedimientos del protocolo, fueron referidos de manera inmediata a las autoridades de salud municipales (Jurisdicción Sanitaria XII, Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo) para su inclusión en el Programa Nacional de Tuberculosis y la administración de fármacos con seguimiento de la evolución del paciente por los investigadores del proyecto, así mismo, se emitieron recomendaciones por escrito acerca del tratamiento.

7. Estudio de contactos de los casos detectados con tuberculosis activa

Se realizó el estudio de los contactos domiciliarios de los casos identificados con TBP mediante interrogatorio, exploración física completa, aplicación de TST, realización de IGRA y Rx de tórax.

8. Estudio de casos con glucemia de ayuno anormal

En los casos con glucemia de ayuno anormal (>100 mg/dL), los sujetos fueron localizados y se realizó determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1C) para confirmar o descartar el diagnóstico de DM 2.

9. Cultivo e identificación del CMTB

A) Digestión y descontaminación de la muestra: se realizó conforme al método *N*-acetil-L-cisteína-hidróxido de sodio (NALC-NaOH) descrito por Kent y Kubica,⁵⁶ posteriormente, se neutralizó el pH del sedimento, se inoculó 0.5 mL en medio Lowenstein Jensen (LJ) y 0.5 mL en medio Stonebrick y se incubaron a 37 °C con 7.5 % CO₂ durante 8 semanas. Adicionalmente se inocularon 0.5 mL en medio MGIT, (Becton-Dickinson, Sparks, MA., USA)

B) Identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis*: Los aislados fueron identificados con sondas de ADN Accuprobe (Gen-Probe, San Diego, California, USA) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

C) Identificación de *Mycobacterium bovis*.

Para diferenciar *M. bovis* de *M. tuberculosis* se realizaron pruebas bioquímicas convencionales (niacina, reducción de nitratos, pirazinamida y catalasa termoestable) e identificación mediante Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR).⁵⁷

D) Pruebas de susceptibilidad: Se realizaron las pruebas de susceptibilidad a antibióticos de primera línea (isoniacida, rifampicina, estreptomina y etambutol) a los aislados obtenidos de muestras de humanos y de ganado, con el Sistema BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson Sparks, MA., USA) según las instrucciones del fabricante. Se utilizaron como controles las cepas de referencia H37Rv pansusceptible, ATCC35820, ATCC35822, ATCC35837, ATCC35838 resistentes a isoniacida, rifampicina, estreptomina y etambutol, respectivamente.

10. Tipificación molecular

Espoligotipificación: Se realizó según la metodología establecida por Kamerbeek y cols. (1997).⁵⁸ Se amplificaron los espaciadores de las regiones DR, mediante PCR en tubos PuReTaq™ Ready-To-Go™ PCR beads (Amersham life Science) con 20 pmol de los oligonucleótidos DRa 5-ggttttgggtctgacgac-3 (biotinado) y DRb 5-ccgagaggggacggaaac-3. Las condiciones de amplificación fueron 96 °C, 3 min, seguido por 30 ciclos a 96 °C, 1 min, 55 °C, 1 min, 72 °C, 30 s, y un ciclo final de 72 °C durante 5 min. Los productos de PCR se desnaturalizaron a 94 °C durante 10 min. Se realizó hibridación reversa en una membrana de nylon (Isogen Life Science B.V.) que tiene unidos en forma ordenada, cada uno de los oligonucleótidos que representan los espaciadores de la región DR, a 55 °C durante 60 min. La membrana se lavó con una solución 2× SSPE/0.5 % SDS dos veces durante 20 min a 55°C. Se adicionaron a la membrana 3.75 unidades del conjugado de estreptoavidina peroxidasa y se incubó a 42 °C durante 60 min. Se reveló la membrana con 10 mL de cada una de las soluciones 1 y 2 del equipo ECL RPN 3000 (GE Healthcare Limited, Buckinghamshire, UK). Se expuso la membrana con una película Hyperfilm (GE Healthcare limited,) durante 5 min. La lectura de los patrones de espoligotipificación se analizó visualmente y se anotó el código octagonal. En cada experimento se incluyeron como controles positivos las cepas de referencia *M. tuberculosis* H37Rv y *M. bovis* BCG P3, y como control negativo se utilizó agua.

12. Ensayo de liberación de IFN- γ mediante técnica de ELISPOT

Una vez recibida la muestra de sangre en el laboratorio con sangre total en tubos con heparina, se procedió a separar lavar y cuantificar las células mononucleares periféricas (PMBC). Se preparó una placa multiScreen humedecida con 50 μ L /pozo de etanol al 70% durante un minuto y posteriormente se lavó cinco veces con 150 μ L /pozo de PBS estéril (0.01 M, pH=7.2). Los pozos de la placa se sensibilizaron con 100 μ L de anticuerpos de captura anti-IFN γ humano diluido en PBS a 1mg/mL y se incubó toda la noche a 4°C. Después de la incubación, la placa se lavó 5 veces con

PBS y se agregaron 150µL/pozo de albúmina bovina sérica al 1% en PBS y se incubó dos horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la placa se lavó tres veces con PBS y se agregaron 100µL/pozo de los antígenos (PPD, ESAT-6, CFP-10 y PHA) preparados a una concentración de 10mg/mL en RPMI y después se agregaron 2.5×10^5 células/100µL/pozo, cada prueba se realizó por duplicado y se incluyó un control negativo sin el antígeno. La placa se incubó a 37°C en incubadora alimentada con 5% de CO₂ durante 48 horas. Después de la incubación, se desecharon las células y la placa se lavó tres veces con PBS estéril y luego tres lavados con PBS-Tween 20 al 0.005% estéril. Posteriormente, se agregaron 100µL/pozo/ del Ac anti-INFγ-biotina a una concentración de 1mg/mL diluido en PBS-Tween 20 al 0.025%-BSA al 1% y la placa se incubó dos horas a temperatura ambiente. Después de la incubación, la placa se lavó nuevamente con PBS y se agregaron 100µL/pozo de la enzima estrepto-avidina-peroxidasa diluida 1:2000 en PBS-Tween 20 al 0.025%-BSA al 1% y se incubó una hora a temperatura ambiente. La placa se lavó tres veces con PBS-Tween 20 al 0.025% y tres lavados con PBS. Se agregaron 200µL/pozo del sustrato AEC al 0.03% en solución amortiguadora de acetatos 0.01M, pH=5-H₂O₂. Se incubó a temperatura ambiente durante 30 min y se lavó nuevamente con agua estéril y se dejó secar a temperatura ambiente durante 48 horas. Cuando la placa estuvo seca se determinaron las unidades formadoras de spots (SFU) en el equipo ImmunoSpot CTL analyzer. Para la interpretación de los resultados se utilizó el criterio de restar las UFS del medio (background) más 8 SFU. La prueba se consideró positiva si después de obtener la diferencia, se lograba cuantificar al menos una SFU en los pozos incubados con ESAT 6 o CFP 10 y cuyo control con PHA fue positivo. (Fig. 2)

IX. RESULTADOS

1. Reclutamiento de trabajadores

El reclutamiento y evaluación de los trabajadores se realizó en el periodo de octubre del 2009 hasta el mes de abril del 2011. Se incluyeron 389 individuos de 56 diferentes establos, la casa de matanza, la asociación ganadera local y comercios formales o ambulantes dentro de la cuenca lechera. Posteriormente fueron excluidos 19, de los cuales 10 individuos fueron contactos de los individuos diagnosticados con tuberculosis pulmonar, no habitaban en el CAIH, ni realizaban actividades agropecuarias, y nueve no completaron los procedimientos mínimos del protocolo. El análisis final se realizó con 370 trabajadores que completaron la entrevista inicial, y se

les realizaron TST o IGRA, estos exámenes fueron determinados como la información mínima necesaria para el análisis (Fig. 1).

2. Características socio-demográficas de la población

El 79.6% de los sujetos estudiados son hombres, la mediana de edad al momento de la entrevista fue de 35 años (RIC 27-44 años). El 10.1% es analfabeta; el 35.5% concluyó la educación primaria. Únicamente el 17.8% de los sujetos son originarios del estado de Hidalgo, el resto proviene de 16 diferentes estados de la república, principalmente de los estados de Veracruz (34.1%), Puebla (13.5%), Estado de México (13.8%) y el Distrito Federal (13.0%). El 59.7% de la población incluida en el estudio vive dentro de los establos. El 25.2% no cuenta con servicios médicos, 49.1% son derechohabientes IMSS y el 11.4% cuentan con Seguro Popular (Cuadro 1).

3. Antecedentes laborales de la población

El 38.1% de la población informó actividades laborales no relacionadas con el ámbito agropecuario previo a su trabajo actual en la cuenca lechera. El 21.1% de los trabajadores tienen antecedentes laborales relacionados con el ámbito agropecuario fuera del CAIH, en donde la mayoría realizó trabajo de ordeña (32.8%) y en un menor porcentaje otras actividades: servicios médicos veterinarios (18.4%), capataces de los establos (9.2%), y como matanceros (9.2%). La mediana del tiempo de trabajo en otros establecimientos agropecuarios fue de 30 meses (RIC 12-75 meses); respecto a la historia laboral dentro del CAIH, el 63.6% de los sujetos trabajaron previamente o trabajaban simultáneamente en otro establo diferente a donde se les asignó para fines del estudio. La mediana de meses de trabajo o de vivir en el CAIH fue de 132 (RIC 61.5-228 meses). La mediana de horas al día de exposición de los trabajadores con los animales fue de 6 (RIC 2-8 hrs). Las actividades que realiza la población estudiada son en orden de frecuencia: ordeñadores (23.3%), médicos y técnicos veterinarios (13.0%), encargados de la alimentación del ganado (11.6%), actividades varias sin clasificar (10.8%), capataces (8.4%), mantenimiento (5.43%), encargados del cuidado de las crías (3.5%), operadores de tractores (3.5%), encargados de realizar necropsias al ganado o bien trabajadores de la casa de matanza (2.9%) y administradores de los establos (1.3%). El 10.6% de la población incluida en el estudio corresponde a familiares de los trabajadores que habitaban dentro de los establos. El 34.7% de la población fue clasificado como exposición alta, 47.8% con exposición media y 17.3% con exposición baja, (Cuadro 2).

4. Antecedentes generales de la población

El 84.2% de la población informó haber consumido bebidas alcohólicas en algún momento de su vida y el 67.3% las consume en la actualidad. El 61.6% de la población estudiada informó haber consumido tabaco en alguna ocasión, y el 35.9% lo consumen en la actualidad. La mediana del índice tabáquico en la población (número de años fumando x número de cigarrillos al día/20) es de 0.92 (RIC 0.35-3.4), el 3.56% tiene un índice tabáquico mayor de 20. El 37.9% de los sujetos del estudio se encuentran expuestos al humo de tabaco durante su jornada laboral. El 5.4% de los sujetos informó haber consumido otras drogas en alguna ocasión y solo 2 individuos las consumen en actualidad (Cuadro 3).

5. Comorbilidades de la población

Se encontró una prevalencia de DM 2 del 7.8% (29/370). El 82.4% de los casos se presentaron en sujetos del género masculino. La edad promedio de los pacientes diabéticos fue de 45.3 años (DS 12.6); 22 sujetos contaban con el antecedente al momento de la entrevista y 7 de ellos fueron detectados durante el estudio mediante anomalías en la glucemia de ayuno y confirmada con HbA1C (>6.5%).⁵⁹ La mediana de evolución del padecimiento al momento de la entrevista, en aquellos que ya contaban con el antecedente fue de 19.5 meses (RIC 10-66). La prevalencia encontrada de sobrepeso fue del 39.5% (104/263) y de obesidad del 18.2% (48/263) de acuerdo a la definición de la OMS. Otros padecimientos encontrados en la población fueron: hipotiroidismo (n=1), artritis reumatoide (n=1), adenoma hipofisario/acromegalia (n=1) (Cuadro 3).

6. Factores relacionados con tuberculosis

El 37% de los individuos informó vacunación con BCG durante la infancia, el 9% negó el antecedente y el 53.8% lo desconoce. Se observó la cicatriz ocasionada por la vacuna en el 86.3% de los individuos, no se observó en el 11.7% y el 1.9% se negó a la inspección. El 9.5% de los individuos afirmó haber estado en contacto cercano con una persona diagnosticada con TBP. El 28.7% refirió consumir leche sin pasteurizar o productos lácteos artesanales. Cuatro de los individuos informaron haber padecido TBP y todos recibieron tratamiento durante 6 meses. En todos los casos los individuos padecieron la enfermedad antes de laborar en el CAIH (Cuadro 4).

7. Sintomatología y exploración física

A) Síntomas generales: el 5.4% (16/291) de los individuos refirieron pérdida de peso involuntaria mayor del 10% del peso corporal en los 6 meses previos, 2.7% (8/291) refirió diaforesis nocturna, 2.4% (9/370) fiebre (autorreporte) con duración mayor a una semana.

B) Síntomas respiratorios: el 9.4% (35/370) reportó haber padecido tos con o sin expectoración durante más de 2 semanas en el último mes, de éstos dos individuos informaron tos con expectoración hemoptoica. De los 35 sujetos que refirieron síntomas respiratorios se logró obtener muestra de expectoración en 31 (88.5%), en 2 sujetos se observó baciloscopia y cultivo positivo para *M. bovis*. Los sujetos de quienes no se obtuvo muestra de expectoración a dos de ellos se les realizó telerradiografía de tórax las cuales no mostraron anomalías. En 26 (74.2%) individuos sintomáticos se realizó telerradiografía de tórax y en los dos casos con cultivo positivo se observaron datos de TB activa en el estudio.

C) Síntomas urinarios: 15.2% (43/283) refirieron uno o más síntomas urinarios, 62.7% refirió disuria, 25.5% poliaquiuria, 9.3% hematuria y un individuo refirió infecciones de vías urinarias de repetición. Se realizó EGO a la totalidad de los individuos sintomáticos y se encontraron alteraciones en el 18.3% (11/43), 9 de ellos respondieron favorablemente al tratamiento empírico para infección de vías urinarias y 2 de ellos persistieron con síntomas, a estos sujetos se les realizó cultivo para el CMTB en orina, pero ninguno desarrolló.

8. Resultados TST, IGRA, baciloscopia, cultivo y exámenes de laboratorio

A 368/370 individuos se les realizó TST, la mediana de induración fue de 12 mm (RIC 2-18), el 60.1% (221/368) fueron positivas utilizando el corte de 10 mm en la primera aplicación; a 132/368 individuos que tuvieron la TST negativa se les aplicó una segunda dosis de PPD (refuerzo) la cual fue positiva en el 43.1% (57/132) y hubo un incremento del 15.5% de TST positiva. La mediana de induración final fue de 14 mm (RIC 10-49) y de acuerdo a un corte de 10 mm para la prueba, la prevalencia de TBL encontrada en la población de estudio fue de 75.6% (IC 95%, 70.8-79.7).

La positividad encontrada a IGRA en 313 individuos en quienes se realizó la prueba fue de 58.4% (IC 95% 52.9-63.9).

Se realizaron 130 baciloscopías y cultivos de expectoración obtenidos de 47 pacientes, 35 de los cuales refirieron tos de más de 2 semanas de evolución, el resto se obtuvieron de pacientes que presentaban sintomatología respiratoria al momento de la entrevista o de la exploración con menos de 2 semanas de evolución, todos ellos

con baciloscopia y cultivo negativo. En dos pacientes se observaron baciloscopia y cultivo positivo para *M. bovis*. Se realizó cultivo para micobacterias en 9 muestras de orina de 3 pacientes los cuales presentaron síntomas urinarios y alteraciones en el examen general de orina, en ninguna de ellas se observó desarrollo de micobacterias.

Se realizó Rx de tórax a 266/370 (71.8%) individuos, de ellas el 15.0% (40/266) se interpretaron con lesiones sugerentes de tuberculosis activa o antigua. Se encontraron dos placas con lesiones sugerentes de tuberculosis pulmonar activa (que corresponden a los casos diagnosticados por cultivo) y 38 con datos sugerentes de tuberculosis antigua. El 30.0 % de las lesiones fueron descritas como calcificaciones hiliares, 27.5% como granulomas, 15.0% como nódulos pulmonares, y 22.5% como otras lesiones (Cuadro 6).

9. Casos con tuberculosis activa entre la población estudiada

Se identificaron 2/370 (0.54%) casos de TB pulmonar activa, que corresponde a una prevalencia estimada de 540 casos /100,000 personas.

El primer caso fue detectado en el mes de julio del 2010 y fue un enfermo de género masculino de 48 años de edad, con antecedente de DM 2 diagnosticada 3 meses previo a la entrevista con pobre apego al tratamiento, el cual tiene como antecedente haber trabajado como ordeñador durante más de 10 años, al momento del diagnóstico su ocupación era comerciante dentro del CAIH. El cuadro se manifestó con tos con expectoración, fiebre y pérdida de peso de 2 meses de evolución, en la telerradiografía de tórax se encontraron múltiples infiltrados así como una región cavitada en el ápice pulmonar izquierdo, la serie de 3 baciloscopias fueron positivas, así como los cultivos con desarrollo de *M. bovis*, con resistencia a estreptomycin. Se le administró tratamiento convencional (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por 60 dosis y 45 dosis con isoniacida, rifampicina) durante de 6 meses. La evolución del paciente fue favorable. El espoligotipo de la cepa (676 741 077 777 600) corresponde a un linaje nuevo no identificado en las bases de datos internacionales y que no se encuentra circulando actualmente entre el ganado (Fig. 5).

El segundo caso fue detectado en el mes de abril del 2011, correspondió a una mujer de 37 años, dedicada a la ordeña desde la infancia, fue diagnosticada con artritis reumatoide 6 meses antes de la fecha de la entrevista, y para la cual le fue administrado prednisona 15 mg al día, metotrexate y cloroquina. El cuadro de TB se manifestó con tos y expectoración de 1 mes de evolución así como fatiga, diaforesis nocturna y pérdida de 6 kilos de peso. En la telerradiografía de tórax se observó

infiltrado en el ápice pulmonar izquierdo, la serie de tres baciloscopías fueron positivas y en todas las muestras se aisló *M. bovis*. La paciente fue referida al centro de salud en donde se inició tratamiento convencional durante 8 meses. El espoligotipo (676 773 677 777 600) de la cepa aislada de esta paciente fue idéntico a los aislados de tres bovinos del establo en donde trabaja. Los cultivos de los bovinos fueron aislados 6 meses antes del inicio de los síntomas de la paciente (Fig. 4).

10. Resultados del análisis por desenlace

Desenlace 1: El porcentaje de positividad a TST en los grupos de estudio fue del 85.1% en el grupo de exposición alta, 69.1% en el de exposición media y de 71.4% en el de exposición baja ($p=0.005$). Se observó asociación positiva del grupo de exposición alta con la positividad a TST (RM 2.48 IC 95% 1.38-4.61). Al analizar la asociación de las actividades individuales de los trabajadores con la positividad a TST, se observó asociación positiva con la actividad de ordeña (RM 1.95 IC 95% 1.01-3.96), (Cuadro 7).

En el análisis multivariado, el grupo de exposición alta, mostró asociación positiva con el desenlace (RM 2.51, IC 95% 1.32-4.78, $p=0.005$), ninguna otra variable fue significativa en el modelo (Cuadro 8).

Desenlace 2: El porcentaje de positividad a IGRA en los grupos de estudio fue del 70.4% en el grupo de exposición alta, 49.3% en el de exposición media y de 60.0% en el de exposición baja ($p=0.003$). Se observó asociación positiva en el grupo de exposición alta con la positividad a IGRA (RM 2.16 IC 95% 1.27-3.70) y con permanencia en el CAIH de más de un año (RM 2.43 IC 95% 0.99-6.21). Al analizar las asociación de la positividad a IGRA con las actividades individuales de los trabajadores, se observó asociación positiva con la actividad de ordeña (RM 1.84 IC 95% 1.01-3.96) y una asociación negativa en los encargados de la alimentación de los animales (RM 0.34 IC 95% 0.14-0.76). (Cuadro 9).

En el análisis multivariado, el grupo de exposición alta mostró asociación positiva con el desenlace (RM 2.00 IC 95% 1.13-3.75 $p=0.01$) así como la permanencia en el CAIH de más de un año (RM 2.57 IC 95% 1.06-6.23 $p=0.03$) (Cuadro 10).

Desenlace 3: El porcentaje de positividad a TST e IGRA en conjunto (en comparación con los individuos con ambas pruebas negativas) en los grupos de estudio fue: 92.8% en el grupo de exposición alta, 66.6% en el de exposición media y de 77.1% en el de exposición baja ($p<0.001$). Se observó asociación positiva del grupo de exposición alta con la positividad a ambas pruebas (RM 5.63 IC 95%, 2.02-19.29). La actividad de

ordeñador (RM 5.01 IC 95% 1.45-26.6 $p=0.004$), se asoció de manera positiva con el desenlace (Cuadro 11).

En el análisis multivariado el grupo de exposición alta mostró una asociación positiva con el desenlace (RM 5.79 IC 95% 1.86-17.96), mientras que el consumo de lácteos no pasteurizados mostró una asociación negativa (RM 0.42 IC 95% 0.18-0.93) (Cuadro 12).

11. Análisis de las discrepancias entre las pruebas

Se realizó un análisis por grupos de acuerdo a la combinación de los resultados de TST e IGRA. Se analizaron los datos de 311 individuos a quienes se les realizaron ambas pruebas.

El 13.1% presentaron la combinación TST-/IGRA-, 10.6% TST-/IGRA+, 28.3% TST+/IGRA- y 47.9% TST+/IGRA+.

Entre los sujetos que presentaron TST-/IGRA-, 12.2% pertenecen al grupo de exposición alta, 68.2% al de exposición media y el 19.5% al de exposición baja. Entre los que presentaron la combinación TST-/IGRA+, 27.2% pertenecen al grupo de exposición alta, 45.4% al de exposición media y 27.2% al de exposición baja, en el caso de la combinación TST+/IGRA-, 29.8% pertenecen al grupo de exposición alta, el 52.8% al de exposición media y en el caso de la combinación TST+/IGRA+ 43.9% pertenecen al grupo de exposición alta, el 37.8% al de exposición media y 18.2% al de exposición baja ($p=0.003$). No se observaron diferencias entre los grupos respecto al resto de las características analizadas (Cuadro 13).

12. Concordancia entre TST e IGRA

Se calculó la concordancia entre las pruebas diagnósticas empleadas (TST e IGRA) en la población de estudio, mediante el coeficiente kappa. La concordancia encontrada entre IGRA y TST fue del 61.0% y el coeficiente kappa fue de 0.1455. En el cuadro 13 se muestran los coeficientes encontrados con otros cortes de positividad de TST.

13. Intensidad de la respuesta a ESAT-6 y CFP-10 en IGRA por estrato de TST

Se comparó la mediana de SFU de acuerdo a 4 estratos de induración de TST y se observó, una mayor respuesta antigénica de ESAT-6 y CFP-10 cuando la induración de TST fue mayor de 15 mm en comparación con los demás estratos. Así mismo, el estrato de induración de 5-10mm en comparación con el estrato 0-5mm también

mostró mayor respuesta antigénica. No se observaron diferencias en la intensidad de la respuesta antigénica entre los estratos con TST 5-10 mm y 10-15 mm (Fig. 7).

14. Análisis de anomalías radiológicas

Se encontró como factor asociado a presentar anomalías en la Rx de tórax el habitar dentro de los establos (RM 2.21, IC 95% 0.99-5.31) y el analfabetismo (RM 2.67, IC 95% 0.92-7.03). No se encontró asociación entre la positividad de TST ni IGRA con las anomalías radiológicas (Cuadro 15).

X.- DISCUSIÓN

La tuberculosis ocasionada por *M. bovis* ha sido reconocida como una enfermedad en aumento entre la población de países de escasos recursos, sin embargo muchos de los factores de riesgo y la importancia de esta zoonosis han sido pobremente definidos. En este estudio se ha documentado una prevalencia muy elevada de TBL (76%) entre la población estudiada- trabajadores de una cuenca lechera-, así como una asociación mayor entre las prácticas laborales de la población con mayor contacto con el ganado bovino (ordeñadores) y transmisión interespecie de bovinos a trabajadores expuestos con desarrollo de enfermedad pulmonar en dos casos.

La prevalencia de TBL observada en este estudio, es mayor a la informada en otros estudios realizados en población de alto riesgo en México, como es el caso de la población abierta adulta de ciudades fronterizas (57%),⁶⁰ trabajadores migrantes (26%)⁶¹ y trabajadores de la salud (43-64.5%);⁶²⁻⁶⁴ asimismo, es mayor que la tasa de prevalencia reportada en población general hace varias décadas.⁶⁵⁻⁶⁷ Por otro lado, la prevalencia elevada de TBL en este estudio es claramente superior que la informada durante un brote de TB bovina en una granja en California, donde se observó una prevalencia de TBL de 45% en los trabajadores expuestos al ganado infectado.³¹ Consecuentemente, consideramos que la diferencia encontrada en la prevalencia se explica por un mayor tiempo de exposición al ganado infectado. De modo que la asociación observada entre el contacto con el ganado infectado y la reactividad a TST e IGRA, incluso después del ajuste con variables confusoras, corrobora a la exposición prolongada de los trabajadores al ganado infectado como la causa principal de TBL en esta población, dado que el control de la tuberculosis bovina ha sido pobre en las cuencas lecheras mexicanas desde hace varios años.

A pesar de que este estudio no fue diseñado para comparar la prevalencia de TBA en esta población con la observada en la población general, es relevante el hecho de haber encontrado dos casos de TB pulmonar causados por *M. bovis*; así al comparar

la prevalencia de TBA con la observada en la población general (18.1 casos/ 100,000 habitantes) ²² se aprecia una prevalencia de TBA (154 casos/100,000 habitantes) en el CAIH al menos 10 veces mayor. De este modo, se demuestra como evento frecuente la transmisión interespecies por vía respiratoria durante las labores que conllevan un contacto estrecho con el ganado infectado. Este evento ha sido confirmado rotundamente al observar cepas con espoligotipo idéntico en uno de los casos de TBP y en 2 bovinos del mismo establo. Estos hallazgos concuerdan con las observaciones descritas en estudios anteriores, en donde la exposición cercana a los animales infectados y las condiciones de escasa ventilación favorecieron la transmisión de *M. bovis* por vía respiratoria al humano. ^{15,68,69}

El análisis principal del estudio consideró el resultado de la TST como prueba diagnóstica para TBL, sin embargo, al 84% de los sujetos estudiados se les realizó adicionalmente IGRA. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio de este tipo en donde se utilizan los IGRA como una herramienta de detección de TBL en población expuesta a *M. bovis*. La asociación encontrada con ambas pruebas, fue semejante respecto a la pertenencia de los sujetos al grupo de exposición alta. Respecto a las ocupaciones de los trabajadores analizadas de forma individual, tanto TST como IGRA, identificaron a la actividad de la ordeña como un factor asociado a la positividad de ambas pruebas y solamente en el análisis de los IGRA se observó una asociación negativa con la actividad de alimentación del ganado, así como, una asociación positiva a la permanencia de más de un año dentro de la cuenca lechera presentó una asociación positiva con IGRA. Estos resultados concuerdan con lo informado en un estudio de contactos de TBP que identificó a la exposición acumulada como un factor de riesgo independiente para la positividad de IGRA. ^{70,71}

El análisis combinado de las pruebas TST e IGRA, en los casos en donde se observó concordancia, mostró mayor asociación para las variables que fueron significativas en el análisis independiente de IGRA y TST. Estos resultados se deben probablemente a que al excluir a los sujetos con probables resultados falsos positivos para TST o IGRA, la asociación se incrementó y fortaleció la hipótesis del estudio en donde el principal factor de riesgo para TBL en esta población es la exposición al ganado. Esta estrategia va de acuerdo con lo propuesto por las guías inglesas, ⁷² en donde se sugiere la confirmación de la prueba TST positiva mediante la realización de IGRA.

A pesar de la similitud en los factores asociados a la positividad de TST e IGRA su concordancia fue pobre (60.9%, k 0.15) y al analizar las características de la población de acuerdo a la combinación de ambas pruebas sólo se observó un gradiente entre los

grupos de exposición, con una proporción mayor de pruebas positivas concordantes en el grupo de exposición alta (Cuadro 13).

La pobre concordancia entre las pruebas IGRA y TST, se ha observado con mayor frecuencia en países con carga elevada de TB y ha sido objeto de debate en la literatura durante los últimos años.⁵⁴ Se piensa que la infección por algunos helmintos, la exposición a micobacterias ambientales y el estado nutricional de la población pudieran explicar parte de este fenómeno.^{73,74}

La combinación discordante encontrada con mayor frecuencia en nuestro estudio fue TST+/IGRA- (72% de los casos discordantes), la cual es también la informada con mayor frecuencia en la literatura. Una explicación biológica que se ha postulado para este fenómeno es que, en algunos de los casos, la positividad a TST representa una cicatriz inmunológica, más que a un marcador de TBL y esta combinación probablemente corresponde a un porcentaje de la población expuesta al bacilo de la tuberculosis que logra erradicar por completo la carga bacilar y por ser los IGRA ensayos funcionales, su positividad depende de células del sistema inmune que se encuentren reconociendo activamente los antígenos,⁷¹ lo anterior se demostró *in vitro*, al observar una mayor actividad bactericida de células mononucleares periféricas de sujetos que presentaron esta combinación contra cepas de TB.⁷⁵ Desde la perspectiva clínica, los hallazgos de un estudio realizado en Brasil muestran que muchos de los pacientes con esta combinación (TST+ e IGRA-) presentan calcificaciones en la placa de tórax como evidencia de TB resuelta, esto apoya el concepto de TST como un marcador de exposición remota y, posiblemente, de enfermedad resuelta en presencia de IGRA negativo.⁷⁶

El análisis de la intensidad de la respuesta a IGRA en relación a cuatro diferentes estratos de induración de TST mostró respuestas antigénicas de menor intensidad en sujetos con induración de 0-5 mm y una fuerte respuesta antigénica en el estrato de TST > 15 mm (Fig. 7). Lo anterior concuerda lo observado con algunos estudios en donde se ha demostrado una respuesta antigénica de menor intensidad en sujetos con IGRA+/TST- en los cuales además, se ha observado con mayor frecuencia reversión del resultado del IGRA. Como una explicación a lo anterior se ha postulado que durante el proceso en el cual el bacilo entra en fase de latencia, son secretados diferentes antígenos a los utilizados para la realización de los IGRA, de manera que la positividad a IGRA pudiera tener un comportamiento intermitente, mientras que la positividad a TST es un fenómeno más estable debido a la gran cantidad de antígenos involucrados.⁷⁷

En el contexto de este estudio el empleo simultáneo de las pruebas TST e IGRA ofrece solo una ventaja marginal sobre la utilización de TST únicamente, ya que ambas herramientas identificaron a la población con mayor exposición pero la realización de los IGRA es más costosa.

Algunos otros factores que pudieron contribuir a la prevalencia elevada de TBL en esta población fueron: el consumo de lácteos no pasteurizados, el antecedente de contacto con pacientes enfermos de tuberculosis, el estado de origen (Veracruz, región de alta endemidad) y el antecedente de vacunación con BCG. Sin embargo, ninguno de estos antecedentes fueron significativos en el análisis bivariado y únicamente el consumo de lácteos sin pasteurizar fue significativo al considerar solo a los sujetos con las pruebas TST e IGRA concordantes, sin embargo mostraron una asociación negativa (Cuadro 11). Estos resultados contrastan con los hallazgos en otros estudios en donde se ha informado asociación entre la positividad a TST e IGRA y el consumo de dichos productos en los seis meses previos (OR 3.76).⁷⁸ Una posible explicación es que los trabajadores cuando fueron interrogados en este rubro, hayan negado intencionadamente el antecedente, ya que en varios establos no les está permitido consumir leche, así como a la pérdida de representación de la población en ese análisis en particular. Respecto a la vacunación con BCG el 86.4% de los sujetos estudiados fueron vacunados durante la infancia, sin embargo, esto no se asoció con positividad a TST en el análisis bivariado y tampoco fue significativo después de ajustar con otras variables. La vacunación con BCG puede resultar en falsos positivos de la prueba TST durante los primeros 10 años posteriores a su aplicación,^{79,80} de manera que en la población de este estudio no es posible atribuir a la vacuna BCG la alta prevalencia de la prueba TST positiva. Por otro lado, a la mayoría de los sujetos estudiados se les realizó IGRA, este ensayo no está afectado por el antecedente de vacunación con BCG⁵¹ y también mediante esta prueba se encontró una prevalencia elevada de TBL (58.4%).

Limitaciones del diseño del estudio

Se reconocen varias limitaciones en este estudio:

No fue posible estudiar la totalidad de la población dentro del CAIH, debido a la dificultad que representó convencer a algunos propietarios para permitir participar a sus empleados, así como por razones de presupuesto. Con respecto al objetivo principal del estudio así como, para la comparación entre grupos se cumplió con el tamaño de muestra calculado, sin embargo, el estudio no tiene el diseño ni el tamaño

de muestra suficiente para hacer comparación de la prevalencia de TBA con la población general.

Otra limitación del estudio fue la selección no sorteada de los individuos ni de los establos a evaluar ya que el reclutamiento de los individuos se realizó en los establos en los cuales nos fue permitido el acceso para la realización del estudio de manera consecutiva hasta completar el tamaño de muestra. Sin embargo, obtuvimos representación de 56 establos diferentes (46.6%) y conocemos que las características laborales así como las actividades de los trabajadores y la carga de enfermedad en el ganado en los establos no evaluados son similares a las de los establos incluidos. La principal razón que argumentaron los propietarios para no permitir el acceso a algunos establos fue la pérdida de tiempo de trabajo de los trabajadores, aunque no descartamos la posibilidad de que los establos con un control menos estricto de la enfermedad del ganado hayan sido aquellos que nos negaron el acceso. Sin embargo, debido a que la prevalencia elevada de la enfermedad en el ganado, es un problema generalizado en todo el CAIH consideramos que este sesgo potencial es de mínimo impacto en nuestros resultados y en la generalización de los mismos.

No fue posible realizar la historia clínica en la totalidad de los trabajadores incluidos en el estudio, debido a que las condiciones económicas del CAIH en el momento del estudio, ocasionaron el despido de trabajadores antes de completar todos los procedimientos de cada uno de ellos y en otros casos, los trabajadores no regresaron para la evaluación a pesar de que se realizó una búsqueda activa de los que no la completaron inicialmente. Sin embargo, el objetivo principal se cumplió, dado que el enfoque del estudio fue determinar la prevalencia de TBL definida como positividad a TST en ausencia de síntomas (los cuales fueron interrogados en el primer cuestionario).

Una limitación ajena al diseño del estudio es que la TST y los IGRA carecen de la capacidad de distinguir entre infección latente ocasionada por *M. bovis* y la ocasionada por otros microorganismos miembros del CMTB, esto se debe a que el PPD contiene una mezcla de cientos de antígenos, muchos de los cuales comparte este grupo de microorganismos. Los antígenos ESAT-6 y CFP-10 se utilizan para la realización de IGRA, los cuales están ausentes en la cepa vacunal BCG, pero se expresan en la mayoría de las cepas silvestres de *M. bovis*. Estas similitudes biológicas además de la evidencia de una tasa de prevalencia intermedia de TB en la población mexicana no son suficiente evidencia para asegurar que la totalidad de los casos de TBL diagnosticados en este estudio se deban únicamente a la exposición al ganado infectado.

Perspectivas

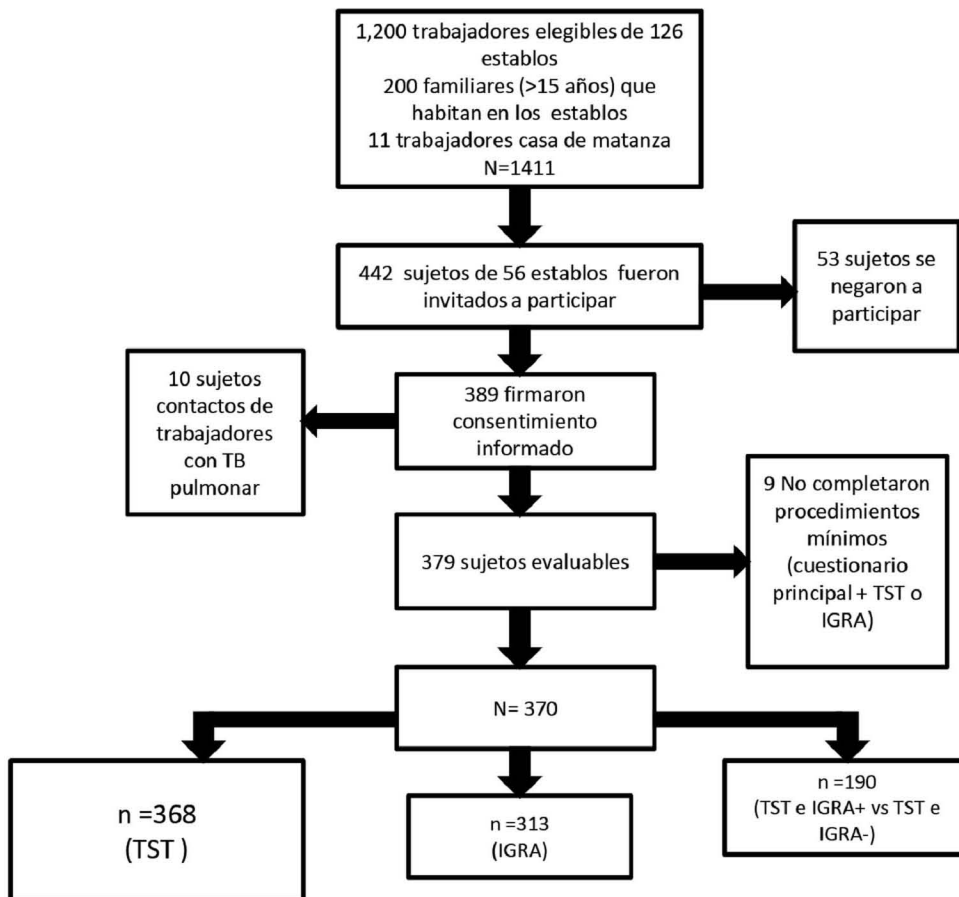
Las discrepancias encontradas entre TST e IGRA, específicamente la combinación TST+/IGRA-, nos hacen suponer que la respuesta inmunológica de la población estudiada difiere de los estudios tradicionales de contactos de TBP. Consideramos relevante estudiar con mayor profundidad esta población, para tratar de explicar estas discordancias, con un enfoque inmunológico. Podríamos anticipar que la exposición a *M. bovis* tiene un comportamiento inmunogénico diferente a la exposición a *M. tuberculosis*, y es muy probable que las combinaciones discordantes entre las pruebas obedezcan a una inmunidad protectora determinada por la positividad a TST, más que un defecto propio de los ensayos como ha sido previamente reportado.

XI.- CONCLUSIONES

1. Los trabajadores del CAIH tienen una prevalencia elevada de TBL (75%) y de TBA (154/100,000 personas) en comparación con la población general.
2. La prevalencia elevada de TBL en la población estudiada se puede explicar por la transmisión de bovino a humano durante las labores agropecuarias.
3. Existe transmisión de *M. bovis* de ganado a humano por vía respiratoria durante las labores agropecuarias.
4. La realización de IGRA ofrece ventaja marginal sobre la TST debido a la elevada prevalencia de TBL.
5. Es necesario fortalecer el programa de control de la TB bovina para disminuir el riesgo ocupacional de los trabajadores (ordeñadores).

XII.- CUADROS Y FIGURAS

Figura 1. Flujo de la inclusión de participantes



Cuadro 1. Características demográficas de la población (N=370)

	n/N (%) Mediana (RIC 25-75%)
Edad (años)	35 (27-44)
Genero: Masculino	295/370 (79.6)
Analfabetismo	328/365 (10.1)
Escolaridad	
Ninguna	29/369 (7.8)
Primaria	131/369 (35.5)
Secundaria	105/369 (28.4)
Preparatoria	41/369 (11.1)
Carrera técnica	14/369 (3.7)
Profesional	40/369 (10.8)
Maestría	9/369 (2.4)
Estado de origen	
Aguascalientes	4/369 (1.0)
Chiapas	1/369 (0.2)
Distrito Federal	48/369 (13.0)
Edo de México	51/369 (13.8)
Guanajuato	4/369 (1.0)
Guerrero	1/369 (0.2)
Hidalgo	66/369 (17.8)
Jalisco	4/369 (1.0)
Michoacán	2/369 (0.5)
Morelos	1/369 (0.2)
Oaxaca	5/369 (1.3)
Puebla	50/369 (13.5)
Querétaro	2/369 (0.5)
Tlaxcala	2/369 (0.5)
Veracruz	126/369 (34.1)
Zacatecas	2/369 (0.5)
Habitantes dentro de los establos	221/370 (59.7)
Ingreso familiar mensual	4,500 (4,000-6,400)
Personas que dependen del ingreso familiar	4 (3-5)
Servicio Médico	
Ninguno	93/368 (25.2)
IMSS	181/368 (49.1)
ISSEMYM	1/368 (0.2)
ISSSTE	10/368 (2.7)
Médico Particular	31/368 (8.4)
Oportunidades	3/368 (0.8)
SEDENA	1/369 (0.2)
Seguro Popular	42/369 (11.4)
SSA (centro de salud)	6/369 (1.6)
Migración a los Estados Unidos	16/365 (4.3)
Habitaciones en la vivienda	2 (1-3)
Habitantes por vivienda	4 (3-5)

Cuadro 2. Características laborales de la población estudiada

	n/N (%)
	Mediana (RIC 25-75%)
Antecedentes laborales agropecuarios fuera del CAIH	76/351 (21.1)
Actividades agropecuarias fuera del CAIH	
Capataz	7/76 (9.2)
Familiar de trabajador	1/76 (1.3)
Necropsia/matancero	1/76 (1.3)
Ordeñador	25/76 (32.8)
Alimentación del ganado	6/76 (7.8)
Secretaria/Propietario	1/76 (1.3)
Servicios médicos veterinarios	14/76 (18.4)
Operador de tractores	2/76 (2.6)
Varias actividades	19/76 (25.0)
Meses trabajando en actividades agropecuarias fuera del CAIH	30 (12-75)
Meses trabajando o habitando en el CAIH	132 (61.5-228)
Trabajo en más de un establo	235/369 (63.6)
Actividad que realizan	
Cuidado de crías	13/368 (3.5)
Capataz	31/368 (8.4)
Familiar	39/368 (10.6)
Mantenimiento	20/368 (5.4)
Necropsia/matancero	11/368 (2.9)
Ordeñador	86/368 (23.3)
Alimentación	43/368 (11.6)
Secretaria/Propietario	19/368 (5.1)
Servicios veterinarios	48/368 (13.0)
Operador de tractores	13/368 (3.5)
Administración	5/368 (1.3)
Varias actividades	40/368 (10.8)
Grupo de exposición	
Alta	128/368 (34.7)
Media	176/368 (47.8)
Baja	64/368 (17.3)
Historia de alta exposición	
Actual	128/368 (34.7)
Previa	27/368 (7.3)
Nunca	213/368 (57.8)
Horas diarias de contacto con el ganado	6 (2-8)

Cuadro 3. Antecedentes generales

	n/N (%)
	Mediana (RIC 25-75%)
Exposición a humo vegetal	136/359 (37.8)
Meses de exposición a humos vegetales	10 (5-20)
Exposición a humo de carbón	29/336 (8.6)
Meses de exposición a humo de carbón	15 (2-20)
Consumo de bebidas alcohólicas	214/318 (67.3)
Antecedente de tabaquismo	228/370 (61.6)
Fumadores activos	133/370 (35.9)
Índice tabáquico	0.92 (0.35-3.4)
<0.5	51/201 (25.3)
0.5-20	142/201 (70.6)
21-40	4/201 (1.9)
41->100	4/201 (1.9)
Tabaquismo pasivo durante la jornada laboral	136/358 (37.9)
Consumo de drogas	20/370 (5.4)
Marihuana	9/20 (45.0)
Cocaína	4/20 (20.0)
Solventes	1/20 (5.0)
No especificado	5/20 (25.0)
DM 2	29/370 (7.8)
Edad: media:DS	45.36 (12.6)
Hombres	24/29 (82.4)
Dx durante el estudio	7/29 (24.1)
Meses de evolución	19.5 (10-66)
Sobrepeso y obesidad	
Peso bajo (IMC < 18)	3/263 (1.1)
Peso normal (IMC 18-25)	108/263 (41.0)
Sobrepeso (IMC 26-30)	104/263 (39.5)
Obesidad (IMC >30)	48/263 (18.2)

Cuadro 4. Antecedentes y factores de riesgo relacionados con tuberculosis

	n/N(%)
Antecedente de vacunación con BCG	
Si	135/364 (37.0)
No	33/364 (9.0)
No sabe	196/364 (53.8)
Visualización de cicatriz por BCG	
Si	315/365 (86.3)
No	43/369 (11.7)
No permitió	7/369 (1.9)
Contacto con enfermos de TB	35/367 (9.5)
Consumo de lácteos sin pasteurizar	106/369 (28.7)
Cantidad de lácteos sin pasteurizar	
1000 mL	35/101 (34.6)
250mL	29/101 (28.7)
100 mL	15/101 (14.8)
50 mL	22/101 (21.7)
Frecuencia de consumo lácteos sin pasteurizar	
Esporádico	35/99 (35.3)
Mensual	5/99 (5.0)
Semanal	23/99 (23.2)
Diario	36/99 (36.3)
Antecedente de tuberculosis	4/370 (1.0)

Cuadro 5. Sintomatología de la población

	n/N (%)
	Mediana (RIC 25-75%)
Síntomas generales	
Pérdida de peso > 10%	16/291(5.4)
Pérdida estimada (kg)	4 (3-7)
Diaforesis nocturna	8/291 (2.7)
Fiebre	9/370 (2.4)
Síntomas respiratorios	
Tos > 2 semanas duración	35/370 (9.4)
Días duración tos	14.5 (14-24.5)
Síntomas urinarios	
Algún síntoma urinario	43/283 (15.2)
Disuria	27/43 (62.7)
Poliaquiuria	11/43 (25.5)
Hematuria	4/43 (9.3)
Infección de vías urinarias de repetición	1/43 (2.3)

Cuadro 6. Resultados de laboratorio y gabinete

	n/N (%)
	Mediana (RIC 25-75%)
	(IC 95%)
Induración TST (mm)	14 (10-19)
TST positivo (>10mm)	279/369 (75.6) (IC 95% 70.8-79.7)
IGRA (ESAT-6/CFP-10) positivo	183/313 (58.4) (IC 95% 52.9-63.9)
Biometría hemática*	320/370 (86.4)
Hemoglobina (g/dL): media (DS)	15.7 (1.59)
Leucocitos (cel/ mm ³):media (DS)	6674.6 (1695.6)
Monocitos (cel/mm ³)	143 (50.5-332)
Plaquetas (cel/mm ³)	278434.4 (1695.69)
Glucemia de ayuno*	361/370 (97.5)
Glucosa (mg/dL): media (DS)	82.6 (31.2)
Baciloscopia y cultivo en expectoración realizadas*	47/370 (12.7)
Síntomas respiratorios > 2 semanas	31/47 (65.9)
Baciloscopias positivas en expectoración*	2/47 (4.2)
Cultivos positivos en expectoración*	2/47 (4.2)
Especie identificada: <i>M. bovis</i>	2/2 (100)
Exámenes generales de orina realizados*	307/370 (82.9)
Anormal	32/307 (10.4)
Anormal c/síntomas urinarios	11/43 (25.5)
Cultivos de micobacterias en orina*	3/370 (0.8)
Rx tórax realizadas	266/370 (71.8)
Hallazgos relacionados a TB	40/266 (15.0)
Tipo de lesión Rx tórax	
Datos TB activa	2/40 (5.0)
Calcificaciones o adenopatías hilares	12/40 (30.0)
Granuloma	11/40 (27.5)
Nódulo pulmonar	6/40 (15.0)
Otro	9/40 (22.5)

*Las cifras denotan los sujetos a los que se les realizó el estudio

Cuadro 7 Análisis desenlace 1 (N=368)

	TST+ n/N(%) Mediana (RIC)	TST- n/N(%) Mediana (RIC)	RM (IC 95%)	p*
n	277	91		
Edad (años)	36 (27-44)	34 (26-45)		0.46
Genero: Masculino	224/294 (76.1)	70/294 (23.8)	1.26 (0.67-2.31)	0.41
Analfabetismo	27/36 (75.0)	9/36 (25.0)	1.00 (0.43-2.52)	0.99
Escolaridad < 6 años	125/159 (78.6)	34/159 (21.3)	1.38 (0.83-2.33)	0.18
Estado Veracruz	99/126 (78.5)	27/126 (24.5)	1.29 (0.75-2.26)	0.31
Ingreso familiar mensual :pesos	4700 (4000-6000)	4500 (4000-8000)		0.37
Meses trabajando en el CAIH	132 (67.5-232)	126 (60-216)		0.52
> 1 año trabajando en el CAIH	250/331 (75.5)	81/331 (24.4)	1.06 (0.42-2.47)	0.87
Horas diarias de contacto con ganado	6 (2-8)	5 (1-8)		0.11
> 4 hrs de contacto diario con ganado	175/224 (78.1)	49/224 (21.8)	1.48 (0.89-2.46)	0.10
Grupo de exposición				
Alta	109/128 (85.1)	19/128 (14.8)		
Media	121/175 (69.1)	54/175 (30.8)		
Baja	45/63(71.4)	18/63 (28.5)		0.005
Grupo exposición alta actual**	109/128 (85.1)	19/128 (14.8)	2.48 (1.38-4.61)	0.001
Historia de actividad alta exposición				
Actual	109/128 (85.1)	19/128 (14.8)		
Previa	19/27 (70.3)	8/27 (29.6)		
Nunca	147/211 (69.6)	64/211 (30.3)		0.005
Actividad				
Ordeñador	72/86 (83.7)	14/86 (16.2)	1.95 (1.01-3.96)	0.03
Cuidado de crías	9/13 (69.3)	4/13 (30.7)	0.73 (0.19-3.35)	0.61
Capataz	26/31 (83.8)	5/31 (16.1)	1.79 (0.64-6.16)	0.23
Familiar	29/38 (76.3)	9/38 (23.6)	1.07 (0.47-2.68)	0.85
Mantenimiento	12/20 (60.0)	8/20 (40.0)	0.47 (0.17-1.38)	0.10
Necropsias/matancero	11/11 (100)	0/11 (0)	-	0.05
Servicios veterinarios	34/48 (70.8)	14/48 (29.1)	0.77 (0.38-1.65)	0.45
Operador de tractores	8/13 (61.5)	5/13 (38.4)	0.51 (0.14-2.06)	0.24
Alimentación	29/43 (67.4)	14/43 (32.5)	0.64 (0.31-1.40)	0.21
Administradores	4/5 (80.0)	1/5 (20.0)	1.32 (0.12-66.1)	0.80
Secretarias/propietarios	13/18 (72.2)	5/18 (27.7)	0.85 (0.27-3.14)	0.76
Actividades varias	28/40 (70.0)	12/40 (30.0)	0.74 (0.34-1.69)	0.42
Habita dentro del establo	169/221 (76.4)	52/221 (23.7)	1.17 (0.70-1.94)	0.51
Consumo de lácteos sin pasteurizar	76/106 (71.1)	30/106 (24.8)	0.77 (0.45-1.33)	0.32
Cicatriz por BCG	238/314 (75.8)	76/314 (24.7)	1.25 (0.55-2.66)	0.53
Contacto con enfermos de TB	23/35 (65.7)	12/35 (24.9)	0.60 (0.27-1.39)	0.17

*Chi cuadrada de Pearson en variables categóricas y U-Mann Whitney para variables continuas

** Grupo de exposición alta vs. media y baja

Cuadro 8. Análisis multivariado: desenlace 1

	<u>Univariado</u>		<u>Multivariado</u>	
	RM (IC 95%)	p	RM (IC 95%)	P
Edad	1.00 (0.98-1.02)	0.57	1.00 (0.98-1.02)	0.60
Genero	1.26 (0.67-2.31)	0.41	0.89 (0.44-1.78)	0.74
Escolaridad < 6 años	1.38 (0.83-2.33)	0.18	1.32 (0.75-2.32)	0.32
> 4 hrs de contacto diario con ganado	1.48 (0.89-2.46)	0.10	0.96 (0.52-1.78)	0.91
Actividad alta exposición	2.48 (1.38-4.61)	0.001	2.51 (1.32-4.78)	0.005
Consumo de lácteos sin pasteurizar	0.77 (0.45-1.33)	0.32	0.66 (0.30-1.47)	0.31
Cicatriz por BCG	1.25 (0.55-2.66)	0.53	1.52 (0.70-3.29)	0.27
Contacto con enfermos de TB	0.60 (0.27-1.39)	0.17	0.31 (0.38-1.16)	0.15

Log likelihood -189.12, Chi Wald 15.89; p=0.04, Pseudo R² 0.04

Cuadro 9 Análisis desenlace 2 (N=313)

	IGRA+ n/N(%) Mediana (RIC)	IGRA- n/N(%) Mediana (RIC)	RM (IC 95%)	p*
n	183	130		
Edad (años)	35 (27-45)	37.5 (28-45)		0.64
Género: Masculino	147/244 (60.2)	97/244 (39.7)	1.38 (0.78-2.46)	0.22
Analfabetismo	147/244 (60.2)	97/244 (39.7)	1.38 (0.78-2.46)	0.23
Escolaridad < 6 años	81/138 (58.7)	57/138 (41.3)	1.00 (0.62-1.62)	0.98
Estado Veracruz	67/104 (64.4)	37/104 (35.5)	1.45 (0.87-2.43)	0.13
Ingreso familiar mensual: pesos	4400 (3800-6400)	4500 (3700-6500)		0.51
Meses trabajando en el CAIH	144 (84-240)	132 (60-240)		0.28
> 1 año trabajando en el CAIH	172/285 (60.3)	113/285 (39.6)	2.43 (0.99-6.21)	0.03
Horas diarias de contacto con ganado	6 (0-8)	5 (0-8)		0.74
> 4 hrs. de contacto diario con ganado	107/181 (59.1)	74/181 (40.8)	1.04 (0.64-1.69)	0.84
Grupo de exposición				
Alta	74/105 (70.4)	31/105 (29.5)		
Media	72/146 (49.3)	74/146 (50.6)		
Baja	36/60 (60.0)	24/60 (40.0)		0.003
Grupo exposición alta actual**	74/105 (70.4)	31/105 (29.5)	2.16 (1.27-3.70)	0.002
Historia de actividad alta exposición				
Actual	74/105 (70.4)	31/105 (29.5)		
Previa	15/25 (60.0)	10/25 (40.0)		
Nunca	93/181 (51.3)	88/181 (48.6)		0.007
Actividad				
Ordeñador	48/69 (69.5)	21/69 (30.4)	1.84 (1.00-3.44)	0.03
Cuidado de crías	7/11 (63.6)	4/11 (36.6)	1.25 (0.30-5.94)	0.72
Capataz	20/28 (71.4)	8/28 (28.5)	1.86 (0.75-5.06)	0.14
Familiar	19/35 (54.2)	16/35 (45.7)	0.82 (0.38-1.79)	0.58
Mantenimiento	8/15 (53.3)	7/15 (46.6)	0.80 (0.24-2.67)	0.67
Necropsias/matancero	6/8 (75.0)	2/8 (24.0)	2.16 (0.37-22.21)	0.33
Servicios veterinarios	19/39 (48.7)	20/39 (51.2)	0.63 (0.30-1.32)	0.18
Operador de tractores	7/12 (58.3)	5/12 (41.6)	0.99 (0.26-4.05)	0.98
Alimentación	12/34 (35.2)	22/34 (64.7)	0.34 (0.14-0.76)	0.003
Administradores	2/5 (40.0)	3/5 (60.0)	0.46 (0.38-4.14)	0.65
Secretarías/propietarios	10/17 (58.8)	7/17 (41.1)	1.01 (0.33-3.22)	0.97
Actividades varias	24/38 (63.1)	14/38 (36.8)	1.24 (0.58-2.72)	0.53
Habita dentro del establo	110/188 (58.5)	78/188 (41.4)	1.00 (0.61-1.63)	0.98
Consumo de lácteos sin pasteurizar	56/93 (60.2)	37/93 (39.7)	1.11 (0.66-1.89)	0.66
Cicatriz por BCG	154/266 (57.8)	112/266 (42.1)	0.93 (0.43-19.8)	0.85
Contacto con enfermos de TB	18/31 (58.3)	13/31 (41.6)	0.98 (0.43-2.28)	0.96

*Chi cuadrada de Pearson en variables categóricas y U-Mann Whitney para variables continuas

** Grupo de exposición alta vs. media y baja

Cuadro 10. Análisis multivariado: desenlace 2

	<u>Univariado</u>		<u>Multivariado</u>	
	RM (IC 95%)	p	RM (IC 95%)	P
Edad	0.99 (0.97-1.01)	0.70	0.99 (0.97-1.01)	0.39
Género	1.38 (0.78-2.46)	0.22	1.15 (0.63-2.09)	0.63
Estado Veracruz	1.45 (0.87-2.43)	0.14	1.00 (0.57-1.76)	0.98
> 1 año trabajando en el CAIH	2.43 (0.99-6.21)	0.03	2.57 (1.06-6.23)	0.03
Actividad alta exposición	2.16 (1.27-3.70)	0.002	2.00 (1.13-3.55)	0.01
Consumo de lácteos sin pasteurizar	1.11 (0.66-1.89)	0.66	0.94 (0.55-1.61)	0.83
Contacto con enfermos de TB	0.98 (0.43-2.28)	0.96	1.23 (0.55-2.73)	0.83

Log likelihood -200.01, Chi Wald 14.23; p=0.04, Pseudo R² 0.03

Cuadro 11. Análisis desenlace 3 (N=190)

	TST+ e IGRA+ n/N(%) Mediana (RIC)	TST- e IGRA- n/N(%) Mediana (RIC)	RM (IC 95%)	p*
N	149	41		
Edad	35 (28-44)	37 (30-45)		0.43
Genero: Masculino	123/153 (80.3)	30/153 (19.6)	1.73 (0.69-4.12)	0.17
Analfabetismo	10/16 (62.5)	6/16 (37.5)	0.42 (0.13-1.54)	0.11
Escolaridad < 6 años	67/85 (78.8)	18/85 (21.1)	1.04 (0.49-2.23)	0.90
Estado Veracruz	67/85 (78.8)	18/85 (21.1)	2.14 (0.91-5.48)	0.06
Ingreso familiar mensual: pesos	4400 (3200-6000)	4300 (3500-6600)		0.79
Meses trabajando en el CAIH	144 (84-240)	132 (60-240)		0.28
> 1 año trabajando en el CAIH	140/178 (78.6)	38/178 (21.3)	1.22 (0.20-5.23)	0.76
Horas diarias de contacto con ganado	6(1-8)	4 (0-7)		0.10
> 4 hrs. de contacto diario con ganado	91/111 (81.9)	20/111 (18.0)	1.64 (0.77-3.50)	0.15
Grupo de exposición				
Alta	65/70 (92.8)	5/70 (7.1)		
Media	56/84 (66.6)	28/84 (33.3)		
Baja	27/35 (77.1)	8/35 (22.8)		<0.001
Grupo exposición alta actual	65/70 (92.8)	5/70 (7.14)	5.63 (2.02-19.29)	<0.001
Historia de actividad alta exposición				
Actual	65/70 (92.8)	5/65 (7.14)		
Previa	12/17 (70.5)	5/17 (29.4)		
Nunca	71/102 (69.6)	31/102 (30.3)		0.001
Actividad				
Ordeñador	42/45 (93.3)	3/45 (6.67)	5.01 (1.45-26.6)	0.004
Cuidado de crías	6/8 (75.0)	2/8 (25.0)	0.82 (0.14-8.66)	0.81
Capataz	17/19 (89.4)	2/19 (10.5)	2.53 (0.55-23.44)	0.37
Familiar	15/21 (71.4)	6/21 (28.5)	0.65 (0.22-2.22)	0.41
Mantenimiento	6/9 (78.3)	3/9 (21.6)	0.53 (0.10-3.41)	0.41
Necropsias/matancero	6/6 (100)	0/6 (0)	-	0.19
Servicios veterinarios	13/19 (68.4)	6/19 (31.5)	0.56 (0.18-1.94)	0.27
Operador de tractores	6/9 (66.6)	3/9 (33.3)	0.53 (0.10-3.47)	0.38
Alimentación	6/8 (75.0)	2/8 (25.0)	0.82 (0.14-8.66)	0.68
Administradores	2/3 (66.6)	1/3 (33.3)	0.54 (0.02-33.12)	0.52
Secretarías/propietarios	7/9 (77.7)	2/9 (22.2)	0.96 (0.17-9.91)	1.00
Actividades varias	18/23 (78.3)	5/23 (21.6)	0.99 (0.32-3.67)	0.99
Habita dentro del establo	92/116 (72.3)	24/116 (20.6)	1.14 (0.52-2.43)	0.70
Consumo de lácteos sin pasteurizar	45/63 (71.4)	18/63 (28.5)	0.55 (0.25-1.21)	0.10
Cicatriz por BCG	126/160 (78.7)	34/160 (21.2)	1.30 (0.39-3.81)	0.60
Contacto con enfermos de TB	15/22 (68.1)	7/22 (31.8%)	0.55 (0.19-1.73)	0.22

*Chi cuadrada de Pearson en variables categóricas y U-Mann Whitney para variables continuas

Cuadro 12. Análisis multivariado: desenlace 3

	<u>Univariado</u>		<u>Multivariado</u>	
	RM (IC 95%)	p	RM (IC 95%)	p
Edad	0.99 (0.96-1.02)	0.57	0.99 (0.96-1.03)	0.99
Genero	1.73 (0.69-4.12)	0.17	1.34 (0.49-3.64)	0.55
Estado Veracruz	2.14 (0.91-5.48)	0.06	0.83 (0.34-2.05)	0.70
> 4 horas de contacto diario con ganado	1.64 (0.77-3.50)	0.15	2.57 (1.06-6.23)	0.69
Actividad alta exposición	5.63 (2.02-19.29)	<0.001	5.79 (1.86-17.96)	0.002
Cicatriz por BCG	1.30 (0.39-3.81)	0.60	1.33 (0.45-3.96)	0.60
Consumo de lacteos sin pasteurizar	0.55 (0.25-1.21)	0.10	0.42 (0.18-0.93)	0.03
Contacto con enfermos de TB	0.55 (0.19-1.73)	0.22	0.66 (0.22-1.93)	0.45

Log likelihood -84.53, Chi Wald 21.13; p=0.006, Pseudo R² 0.11

Cuadro 13. Análisis por grupos discordantes entre TST e IGRA (N=311)

	TST- & IGRA- n/N (%) Md (RIC)	TST- & IGRA+ n/N (%) Md (RIC)	TST+ & IGRA- n/N (%) Md (RIC)	TST+ & IGRA+ n/N (%) Md (RIC)	p*
N	41/311 (13.1)	33/311 (10.6)	88/311 (28.2)	149/311 (47.9)	-
Edad	37 (30-45)	32 (23-48)	37.5 (27-45)	35 (28-44)	0.85
Género: Masculino	30/41 (73.1)	24/33 (72.3)	67/88 (76.1)	123/149 (82.5)	0.38
Analfabetismo	6/41 (14.6)	3/33 (9.0)	14/88 (15.9)	10/146 (6.8)	0.12
Escolaridad <6 años	18/41 (43.9)	13/33 (39.3)	39/87 (44.8)	67/149 (44.9)	0.94
Estado Veracruz	9/41 (21.9)	11/33 (33.3)	28/88 (31.8)	56/149 (37.5)	0.30
Ingreso familiar mensual: pesos	4300 (3500-6700)	4700 (4000-8750)	4800 (4000-6000)	4400 (3200-6000)	0.23
Meses trabajando en la cuenca	156 (66-228)	108 (72-237)	120 (54-240)	144(84-240)	0.57
> 1 año trabajando en el CAIH	38/41 (92.6)	31/32 (96.8)	74/87 (85.0)	140/149 (93.9)	0.06
Habita dentro del establo	24/41 (58.5)	18/33 (54.5)	54/88 (61.3)	92/149 (61.7)	0.87
Consumo lácteos sin pasteurizar	18/41 (43.9)	11/33 (33.3)	19/88 (21.5)	45/148 (30.4)	0.07
Horas diarias de contacto con ganado	4 (0-7)	4 (1-8)	6 (0-8)	6 (0.5-8)	0.32
> 4 hrs. de contacto diario con ganado	20/41 (48.7)	16/33 (48.4)	54/87 (62.0)	91/149 (61.0)	0.28
Grupo de exposición					
Alta	5/41 (12.2)	9/33 (27.2)	26/87 (29.8)	65/148 (43.9)	
Media	28/41 (68.2)	15/33 (45.4)	46/87 (52.8)	56/148 (37.8)	
Baja	8/41 (19.5)	9/33 (27.2)	15/87 (17.2)	27/148 (18.2)	0.003
Historia actividad alta exposición					
Actual	5/41 (4.7)	9/33 (27.2)	26/87 (29.8)	65/148 (43.9)	
Previo	5/41 (4.7)	3/33 (9.0)	5/87 (5.7)	12/148 (8.11)	
Nunca	31/41 (75.6)	21/33 (63.6)	56/87 (64.3)	71/148 (47.9)	0.006
Cicatriz por BCG	34/40 (85.0)	28/32 (87.5)	77/86 (89.5)	126/143 (88.1)	0.90
Contacto con enfermos de TB	7/41 (17.0)	3/33 (9.0)	6/87 (6.8)	15/147 (10.2)	0.35

*Chi cuadrada de Pearson en variables categóricas y Kruskal-Wallis para variables continuas

Cuadro 14. Análisis de la concordancia entre TST e IGRA

TST (mm)	Concordancia observada	Concordancia esperada por azar	Kappa
>5 mm	63.3%	55.7%	0.1721
>10 mm	61.0%	54.4%	0.1455
>15 mm	59.1%	49.8%	0.1855
>18 mm	57.5%	47.0%	0.1981
<3mm o > 15mm	68.1%	55.1%	0.2905

Cuadro 15 Análisis anomalías radiológicas

	Rx anormal n/N(%) Mediana (RIC)	Rx normal n/N(%) Mediana (RIC)	RM (IC 95%)	p*
n	40	226		
Edad (años)	40 (30.5-48)	35.5 (27-44)		0.43
Género: Masculino	28/40 (70.0)	175/226 (77.4)	0.68 (0.30-1.57)	0.30
Analfabetismo	8/40 (20.0)	19/226 (8.5)	2.67 (0.92-7.03)	0.02
Escolaridad < 6 años	23/40 (57.5)	102/226 (45.1)	1.64 (0.79-3.46)	0.14
Estado Veracruz	17/40(42.5)	73/226 (32.3)	1.54 (0.72-3.23)	0.20
Ingreso familiar mensual: pesos	4000 (3000-5300)	4500 (4000-6000)		0.04
Meses trabajando en el CAIH	132 (90-240)	156 (75.5-240)		0.93
> 1 año trabajando en el CAIH	36/40 (90.0)	209/224 (93.0)	0.64 (0.19-2.83)	0.45
Horas diarias de contacto con ganado	5 (0-8)	6 (0-8)		0.93
> 4 hrs. de contacto diario con ganado	22/40 (55.0)	131/225 (58.0)	0.87 (0.42-1.84)	0.70
Grupo de exposición				
Alta	14/40 (35.0)	75/224 (33.4)		
Media	19/40 (47.5)	107/224 (47.7)		
Baja	7/40 (17.52)	42/224 (18.7)		0.97
Grupo exposición alta actual	14/40 (35.0)	75/264 (33.4)	1.06 (0.48-2.27)	0.85
Historia de actividad alta exposición				
Actual	14/40(35.0)	75/224 (33.4)		
Previa	3/40 (7.5)	17/224 (7.9)		
Nunca	23/40(57.5)	132/224 (58.9)		0.98
Habita dentro del establo	30/40 (75.0)	130/224 (57.2)	2.21 (0.99-5.31)	0.03
Consumo de lácteos sin pasteurizar	11/40 (27.5)	70/224 (31.1)	0.83 (0.35-1.85)	0.64
Cicatriz por BCG	36/38 (94.7)	190/220 (85.2)	2.84 (0.66-25.5)	0.14
Contacto con enfermos de TB	5/40 (12.5)	25/223 (11.2)	1.13 (0.31-3.29)	0.81
Desenlace				
Desenlace 1: TST+	33/40 (82.5)	171/225 (76.0)	1.48 (0.60-4.21)	0.36
Desenlace 2: IGRA +	23/40 (62.1)	129/152 (60.0)	1.09 (0.50-2.43)	0.80
Desenlace 3: TST+/IGRA+	19/21 (90.4)	106/137 (77.3)	2.77 (0.61-25.7)	0.16

*Chi cuadrada de Pearson en variables categóricas y U-Mann Whitney para variables continuas

Figura 3. Distribución de casos de TBL y TBA en humanos y ganado en los establos

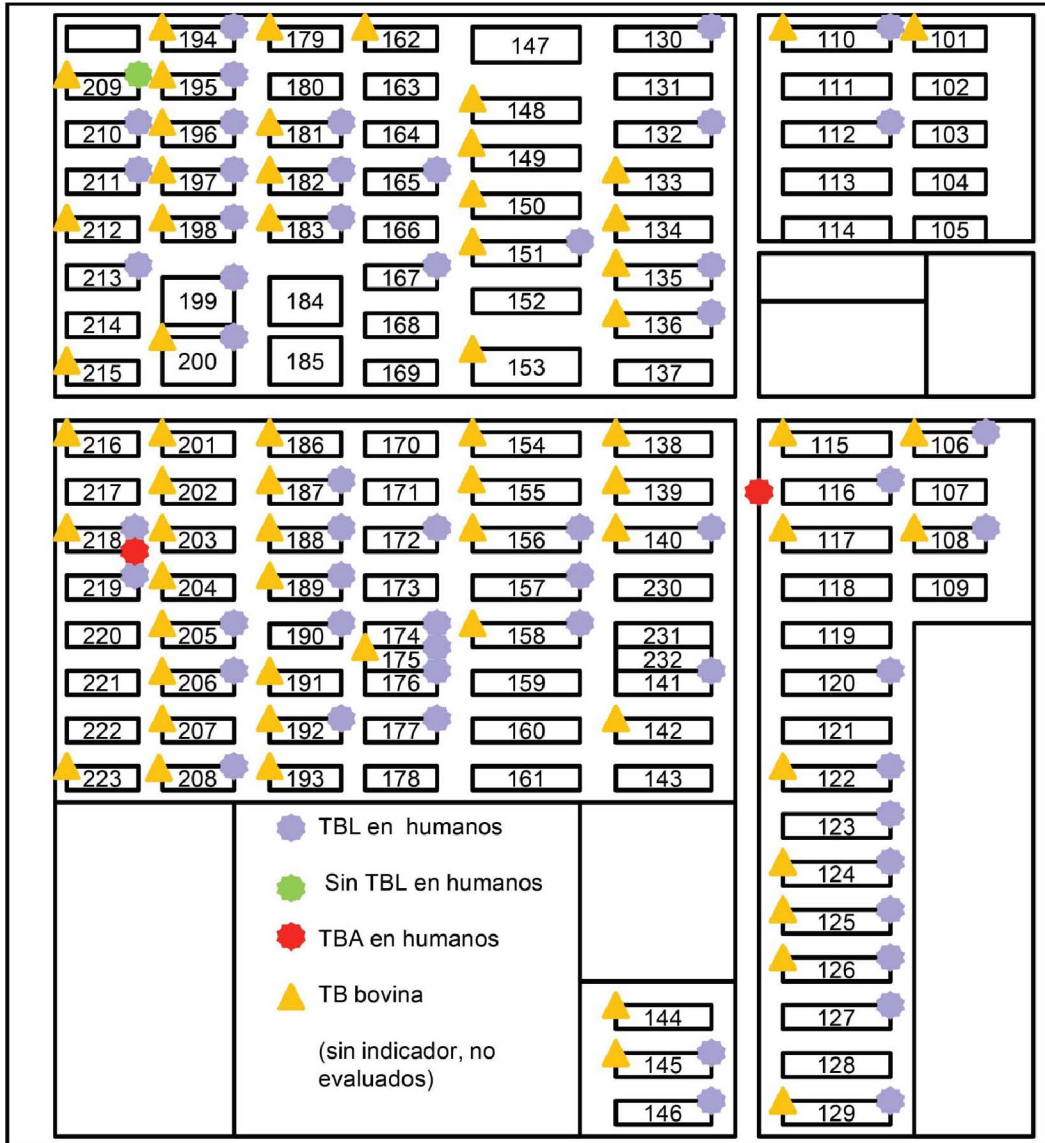
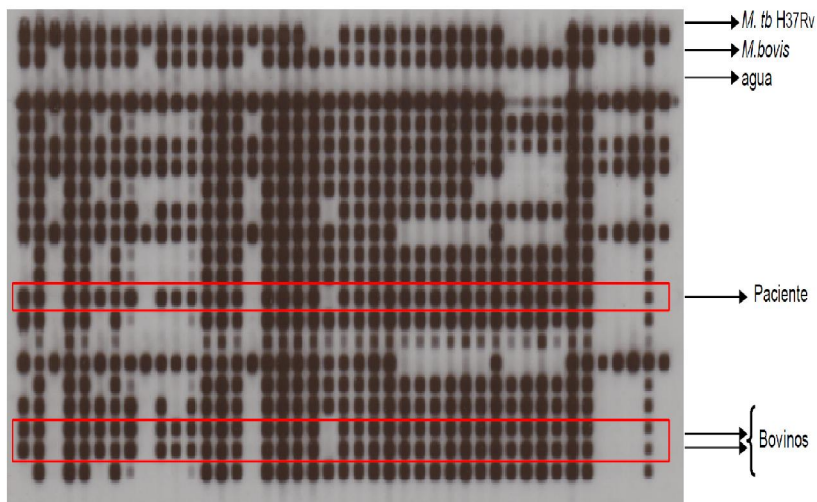
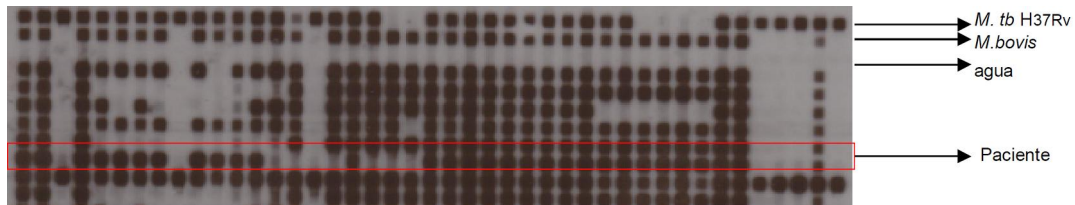


Figura 4. Espoligotipo del aislado del paciente 2 con TBA y su relación con los encontrados en el ganado



Espoligotipo 676 773 677 777 600 Linaje BOVIS 1

Figura 5. Espoligotipo del aislado del paciente 1 con TBA



Espoligotipo 676 741 077 777 600 Linaje Nuevo

Figura 6. Distribución de la induración de la TST en la población estudiada

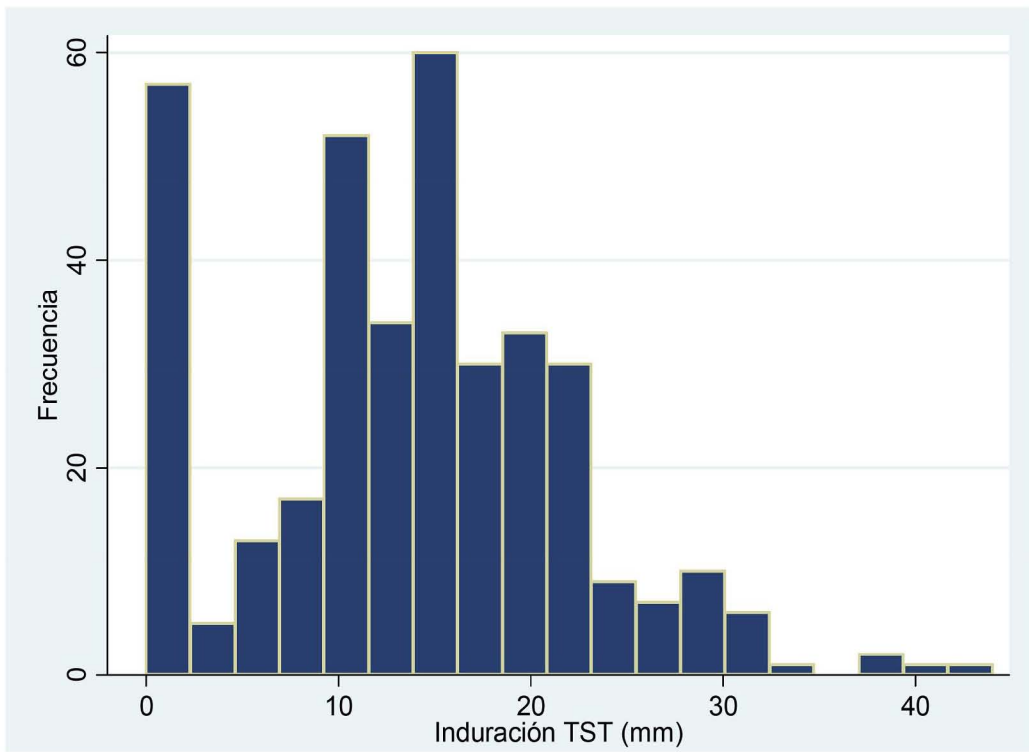
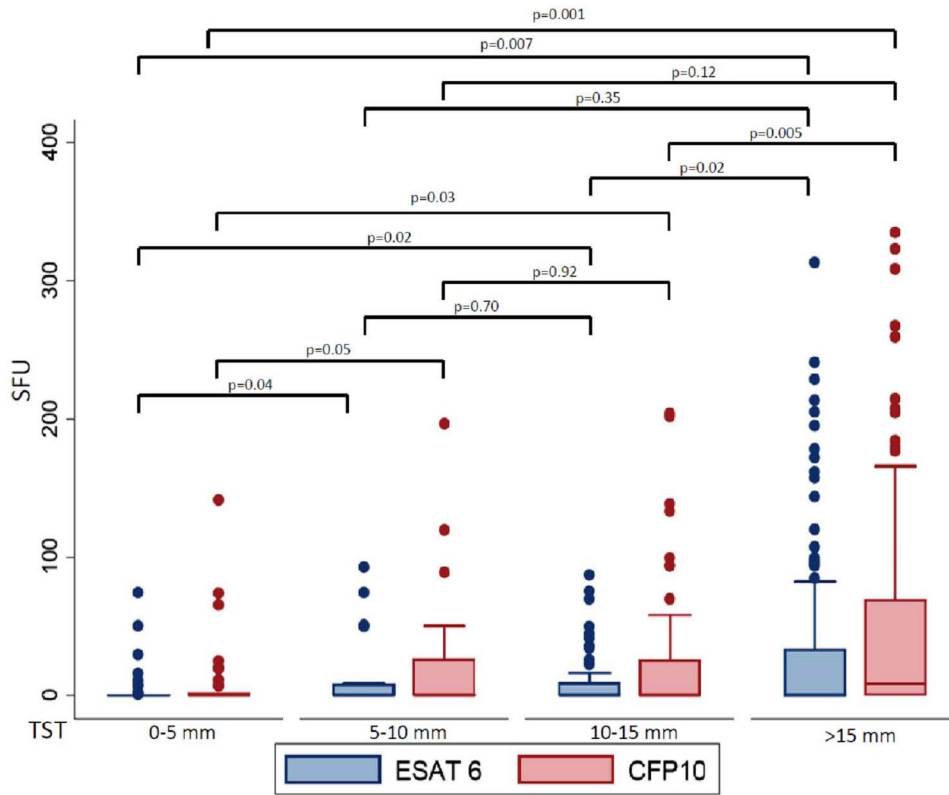


Figura 7. Distribución ESAT-6/CFP-10 (IGRA) en relación a la induración de TST



XIII.- BIBLIOGRAFIA

1. Global tuberculosis control: key findings from the December 2009 WHO report. *Wkly Epidemiol Rec*;85:69-80.
2. Cosivi O, Grange JM, Daborn CJ, et al. Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis* 1998;4:59-70.
3. Rodwell TC, Moore M, Moser KS, Brodine SK, Strathdee SA. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. *Emerg Infect Dis* 2008;14:909-16.
4. Zoonotic tuberculosis (*Mycobacterium bovis*): memorandum from a WHO meeting (with the participation of FAO). *Bull World Health Organ* 1994;72:851-7.
5. Collins CH, Yates MD, Grange JM. Subdivision of *Mycobacterium tuberculosis* into five variants for epidemiological purposes: methods and nomenclature. *J Hyg (Lond)* 1982;89:235-42.
6. Ayele WY, Neill SD, Zinsstag J, Weiss MG, Pavlik I. Bovine tuberculosis: an old disease but a new threat to Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:924-37.
7. de Kantor IN, Ambroggi M, Poggi S, et al. Human *Mycobacterium bovis* infection in ten Latin American countries. *Tuberculosis (Edinb)* 2008;88:358-65.
8. Kaneene JB, Miller R, de Kantor IN, Thoen CO. Tuberculosis in wild animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1508-12.
9. Sobrino R, Martin-Hernando MP, Vicente J, Aurtenetxe O, Garrido JM, Gortazar C. Bovine tuberculosis in a badger (*Meles meles*) in Spain. *Vet Rec* 2008;163:159-60.
10. Michel AL, Muller B, van Helden PD. *Mycobacterium bovis* at the animal-human interface: a problem, or not? *Vet Microbiol*;140:371-81.
11. Amanfu W. The situation of tuberculosis and tuberculosis control in animals of economic interest. *Tuberculosis (Edinb)* 2006;86:330-5.
12. Soberanis-Ramos Orbelin B-dVM, Ramirez-Perez Lizbeth, Santacruz-Aguilar Mario, Ordaz-Vázquez Anabel, Chávez-Mazari Barbara, Arellano-Balderrama Zuraya, García-Reyna Patricia, Acosta-Salinas Rosalinda, Martínez-Juárez Víctor, Sanchez-Zamorano Luisa, Gutiérrez-Pabello José Angel, Ponce de Leon Alfredo, Sifuentes-Osornio José. Determinación de la frecuencia de infección por *Mycobacterium bovis* en ganado bovino en un complejo agropecuario: Estudio Piloto. In: XXXV Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC. Boca del Rio, Veracruz, México; 2010.
13. Goodchild AV, Clifton-Hadley RS. Cattle-to-cattle transmission of *Mycobacterium bovis*. *Tuberculosis (Edinb)* 2001;81:23-41.
14. Neill SD, Bryson DG, Pollock JM. Pathogenesis of tuberculosis in cattle. *Tuberculosis (Edinb)* 2001;81:79-86.
15. Moda G, Daborn CJ, Grange JM, Cosivi O. The zoonotic importance of *Mycobacterium bovis*. *Tuberc Lung Dis* 1996;77:103-8.
16. Gormley E, Doyle MB, Fitzsimons T, McGill K, Collins JD. Diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle by use of the gamma-interferon (Bovigam) assay. *Vet Microbiol* 2006;112:171-9.
17. Cosivi O, Meslin FX, Daborn CJ, Grange JM. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans, with particular reference to Africa. *Rev Sci Tech* 1995;14:733-46.
18. 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* 2010;14:1369-73.
19. LoBue PA, Betacourt W, Peter C, Moser KS. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* disease in San Diego County, 1994-2000. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:180-5.
20. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*--New York City, 2001-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:605-8.

21. Rodwell TC, Kapasi AJ, Moore M, et al. Tracing the origins of *Mycobacterium bovis* tuberculosis in humans in the USA to cattle in Mexico using spoligotyping. *Int J Infect Dis*.
22. WHO Tb country profile: Mexico 2010. (Accessed at
23. Vazquez-Marrufo G, Marin-Hernandez D, Zavala-Paramo MG, Vazquez-Narvaez G, Alvarez-Aguilar C, Vazquez-Garciduenas MS. Genetic diversity among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Mexican patients. *Can J Microbiol* 2008;54:610-8.
24. Cicero R, Olivera H, Hernandez-Solis A, Ramirez-Casanova E, Escobar-Gutierrez A. 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;28:455-60.
25. Lopez-Alvarez R, Badillo-Lopez C, Cerna-Cortes JF, et al. First insights into the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from HIV-infected Mexican patients and mutations causing multidrug resistance. *BMC Microbiol* 2010;10:82.
26. Martinez-Gamboa A, Ponce-de-Leon A, Galindo-Fraga A, et al. Molecular analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains with an intact *pks15/1* gene in a rural community of Mexico. *Arch Med Res* 2008;39:809-14.
27. Marquina-Castillo B, Garcia-Garcia L, Ponce-de-Leon A, et al. Virulence, immunopathology and transmissibility of selected strains of *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Immunology* 2009;128:123-33.
28. Franco-Cendejas R, Bobadilla-del V M P-d-LA, Galindo-Fraga A, Martinez-Gamboa A, Martinez-Gamboa A, Rodriguez-Cruz L, Hernandez-Cruz A, Sifuentes-Osornio J. . . *Mycobacterium bovis* infections in a tertiary-care centre in Mexico: a case-control study. In: 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, Austria; 2010.
29. Robinson P, Morris D, Antic R. *Mycobacterium bovis* as an occupational hazard in abattoir workers. *Aust N Z J Med* 1988;18:701-3.
30. Cousins DV, Williams SN, Dawson DJ. Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the Australian population: DNA typing of isolates, 1970-1994. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:722-31.
31. Winthrop KL, Scott J, Brown D, et al. Investigation of human contacts: a *Mycobacterium bovis* outbreak among cattle at a California dairy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:809-13.
32. Fetene T, Kebede N, Alem G. Tuberculosis infection in animal and human populations in three districts of Western Gojam, Ethiopia. *Zoonoses Public Health* 2011;58:47-53.
33. Wilkins MJ, Meyerson J, Bartlett PC, et al. Human *Mycobacterium bovis* infection and bovine tuberculosis outbreak, Michigan, 1994-2007. *Emerg Infect Dis* 2008;14:657-60.
34. Evans JT, Smith EG, Banerjee A, et al. Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-person transmission in the UK. *Lancet* 2007;369:1270-6.
35. Perez-Guerrero L, Milian-Suazo F, Arriaga-Diaz C, Romero-Torres C, Escartin-Chavez M. [Molecular epidemiology of cattle and human tuberculosis in Mexico]. *Salud Publica Mex* 2008;50:286-91.
36. Milian-Suazo F, Perez-Guerrero L, Arriaga-Diaz C, Escartin-Chavez M. Molecular epidemiology of human cases of tuberculosis by *Mycobacterium bovis* in Mexico. *Prev Vet Med* 2010;97:37-44.
37. Grange JM. *Mycobacterium bovis* infection in human beings. *Tuberculosis (Edinb)* 2001;81:71-7.
38. Collins DM. Virulence factors of *Mycobacterium bovis*. *Tuberculosis (Edinb)* 2001;81:97-102.
39. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:1320-30.
40. Hlavsa MC, Moonan PK, Cowan LS, et al. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995-2005. *Clin Infect Dis* 2008;47:168-75.

41. O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of Mycobacterium bovis infections in animals and man: a review. *Tuber Lung Dis* 1995;76 Suppl 1:1-46.
42. Norma Oficial Mexicana NOM-031-ZOO, Campaña Nacional Contra la Tuberculosis Bovina (*Mycobacterium bovis*). In: Secretaria de agricultura g, desarrollo rural, pesca y alimentación., ed.; 1995.
43. Ojo O, Sheehan S, Corcoran GD, et al. Mycobacterium bovis strains causing smear-positive human tuberculosis, Southwest Ireland. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1931-4.
44. Polesky A, Grove W, Bhatia G. Peripheral tuberculous lymphadenitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:350-62.
45. Demir K, Okten A, Kaymakoglu S, et al. Tuberculous peritonitis--reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:581-5.
46. Uygur-Bayramicli O, Dabak G, Dabak R. A clinical dilemma: abdominal tuberculosis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1098-101.
47. Dankner WM, Waecker NJ, Essey MA, Moser K, Thompson M, Davis CE. Mycobacterium bovis infections in San Diego: a clinicoepidemiologic study of 73 patients and a historical review of a forgotten pathogen. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:11-37.
48. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Dev Immunol*;2011:814943.
49. Miranda C, Tomford JW, Gordon SM. Interferon-gamma-release assays: Better than tuberculin skin testing? *Cleve Clin J Med*;77:606-11.
50. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-6.
51. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.
52. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
53. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-25.
54. Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon-gamma release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clin Microbiol Infect* 2011;17:806-14.
55. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011.
56. Services USDoHaH, ed. Isolation and identification of Mycobacterium tuberculosis A Guide for the level II Laboratory. 1era ed. Atlanta Georgia; 1985.
57. Cobos-Marin L, Montes-Vargas J, Rivera-Gutierrez S, Licea-Navarro A, Gonzalez-y-Merchand JA, Estrada-Garcia I. A novel multiplex-PCR for the rapid identification of Mycobacterium bovis in clinical isolates of both veterinary and human origin. *Epidemiol Infect* 2003;130:485-90.
58. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, et al. Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 1997;35:907-14.
59. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
60. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas N, Lopez-Espinoza G, Lepe-Zuniga JL, Quinonez-Moreno S, Rico-Vargas CE. [Prevalence of tuberculosis infection in students in the city of Tijuana, Mexico]. *Salud Publica Mex* 1998;40:47-52.
61. Trape-Cardoso M, Subaran S, Bracker A, Sapiain E, Gould B. Latent tuberculosis among Latino migrant farmworkers in Connecticut. *Conn Med* 2008;72:405-9.

62. Ostrosky-Zeichner L, Rangel-Frausto MS, Garcia-Romero E, Vazquez A, Ibarra MJ, Ponce de Leon-Rosales S. [Tuberculosis in health personnel: importance of surveillance and control programs]. *Salud Publica Mex* 2000;42:48-52.
63. Molina-Gamboa JD, Ponce-de-Leon-Rosales S, Rivera-Morales I, et al. Evaluation of the sensitivity of RT-23 purified protein derivative for determining tuberculin reactivity in a group of health care workers. *Clin Infect Dis* 1994;19:784-6.
64. Garcia-Garcia ML, Jimenez-Corona A, Jimenez-Corona ME, et al. Factors associated with tuberculin reactivity in two general hospitals in Mexico. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:88-93.
65. Cardenas-Ayala VM, Bernal-Perez J, Cabrera-Coello L, Stetler HC, Pineda-Salgado J, Guerrero-Reyes P. [Tuberculosis surveys in Guerrero and new estimates of the magnitude of tuberculosis infection in Mexico]. *Salud Publica Mex* 1989;31:73-81.
66. Izaguirre Mercado A, Ramon Blancarte J, Santos Gonzalez C. [Epidemiologic panorama of pulmonary tuberculosis in Mexico]. *Salud Publica Mex* 1964;6:787-801.
67. Mercado-Martinez FJ, Gloyd S, Durning J, Lopez-Lopez JL, Barrera-Sanchez FJ. [Risk of tuberculosis infection in the health jurisdictions of Jalisco, Mexico]. *Salud Publica Mex* 1992;34:499-505.
68. 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;86:77-109.
69. Fritsche A, Engel R, Buhl D, Zellweger JP. *Mycobacterium bovis* tuberculosis: from animal to man and back. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:903-4.
70. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* 2009;135:1010-8.
71. Hill PC, Brookes RH, Fox A, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Med* 2007;4:e192.
72. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence., 2005. (Accessed at <http://guidance.nice.org.uk/CG33>.)
73. Nienhaus A, Schablon A, Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection--analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS One* 2008;3:e2665.
74. Dheda K, van Zyl Smit R, Badri M, Pai M. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:188-200.
75. Kang JS, Cherian A, Gan SH, et al. Strong purified protein derivative responses are associated with poor mycobacterium inhibition in latent TB. *Eur Respir J*;36:348-54.
76. Machado A, Jr., Emodi K, Takenami I, et al. Analysis of discordance between the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:446-53.
77. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956-73.
78. Besser RE, Pakiz B, Schulte JM, et al. Risk factors for positive mantoux tuberculin skin tests in children in San Diego, California: evidence for boosting and possible foodborne transmission. *Pediatrics* 2001;108:305-10.
79. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1192-204.

80. Garcia-Sancho FM, Garcia-Garcia L, Jimenez-Corona ME, et al. Is tuberculin skin testing useful to diagnose latent tuberculosis in BCG-vaccinated children? *Int J Epidemiol* 2006;35:1447-54.

XIV. ANEXOS

Anexo 1 Definiciones operacionales

1.-*Baciloscopia*: a la técnica de laboratorio que mediante la tinción de Ziehl-Nielsen, preferentemente, observar en un frotis bacilos ácido alcohol Resistentes (BAAR).

2.-*Baciloscopia negativa*: a la demostración de ausencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración, o cualquier otro espécimen.

3.-*Baciloscopia positiva*: a la demostración de uno o más bacilos ácido-alcohol resistentes, en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración o de cualquier otro espécimen.

4.-*Reactor a la prueba cutánea de tuberculina (TST)* 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-RT23.

5.-*Cultivo*: a la técnica de laboratorio que permite el aislamiento de colonias de *M. tuberculosis* en medio sólido o líquido.

6.-*Cultivo negativo*: a la ausencia de desarrollo de colonias de bacilos ácido-alcohol resistentes, después de nueve semanas de observación, en medio líquido y en medio sólido.

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

8.-*Tuberculosis latente*: a la persona que presenta TST positivo, sin manifestaciones clínicas de enfermedad.

9.-*Tuberculosis pulmonar*: se define como la presencia de los siguientes signos radiográficos en la telerradiografía de tórax: cavitación en lóbulo superiores, infiltrados en lóbulos superiores, infiltrados alveolares asimétricos en lóbulo medio o inferior mas la presencia de una o mas baciloscopias positivas a la tinción ZN y/o crecimiento de algún miembro del complejo MTB en los medios para micobacterias.

10.- *Caso de tuberculosis ganglionar periférica*: se define como la presencia de una o varias adenomegalias en cualquier cadena cervical de al menos un cm de longitud

mas al menos una de las siguientes condiciones: visualización de BAAR en la tinción ZN de la muestra directa obtenida por biopsia o por BAAF y/o crecimiento en medio de cultivo de micobacterias de algún microorganismo perteneciente al complejo MTB y/o visualización de granulomas en el estudio histopatológico.

11.- *Caso de Tuberculosis osteoarticular:*

a) *Tuberculosis extraxial:* se define como la presencia de artritis monoarticular en cualquiera de las articulaciones, cuyo cultivo haya sido negativo para los patógenos habituales (*Streptococcus sp.*, *Neisseria sp.*, *Staphylococcus sp.*) y que desarrollen crecimiento de cualquier bacteria miembro del CMTB en los medios especializados o bien presenten granulomas, tinción de ZN positiva o crecimiento de miembros del CMTB en biopsia de tejido óseo o articular.

b) *Tuberculosis vertebral:* se define como la presencia de signos radiológicos en TAC o Resonancia magnética, como son abscesos vertebrales anteriores afectando uno o mas cuerpos vertebrales, datos radiológicos de destrucción de hueso, mas la presencia en biopsia de dichas lesiones de granulomas, tinción de ZN positiva en biopsia y/o el crecimiento de cualquier miembro del CMTB en cultivos para micobacterias.

12.- *Caso de tuberculosis abdominal:* se define como el aislamiento de cualquier bacteria del CMTB en las siguientes muestras clínicas: liquido de ascitis, biopsia de peritoneo, biopsia de íleon o colon, biopsia de ganglios mesentéricos y/o la positividad del PCR en biopsia de peritoneo, íleon , colon o ganglios mesentéricos.

13.- *Caso de tuberculosis meníngea:* es toda persona que presente cefalea persistente y/o vómito y/o afeción de pares craneales y/o alteración del estado de alerta con una evolución subaguda (> ó =) a 7 días con o sin antecedentes de contacto con caso de tuberculosis pulmonar que cuenta con confirmación por laboratorio (BAAR, cultivo o PCR en LCR) o histopatología de la presencia de *M. tuberculosis*.

14.- *Caso de tuberculosis genitourinaria:* se define como la presencia de alguna alteración en el examen general de orina (leucocituria >5 /c, eritrocituria >5/c, pH <6 o proteinuria > 500mg/dL) mas el crecimiento de alguna especie del complejo MTB en al menos una muestra de orina cultivada en un medio específico para micobacterias.

Anexo 2. Cuestionario principal



iniap



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES FORESTALES, AGRICOLAS Y PECUARIAS

INSTITUTO DE CIENCIAS AGROPECUARIAS (UAEH)

Nota: En los espacios sombreados y en letras cursivas se señalan las instrucciones para el entrevistador.

Presentación: Me llamo (nombre del entrevistador) y estamos trabajando en un proyecto de Investigación para varios Institutos y Universidades del país. Actualmente estamos realizando un estudio sobre la tuberculosis en el CAIT y solicitamos su colaboración para contestar un cuestionario. Toda la información que nos proporcione será de carácter confidencial y será usada para fines de investigación con el fin de lograr el control de la enfermedad. A continuación solicitamos sus datos personales.

CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO

O. IDENTIFICACION DEL CUESTIONARIO

0.1 Folio del cuestionario	Número de folio: _____	/ / / / / /
		/ / / / / /

0.2 Fecha de entrevista	Fecha: _____ / _____ / _____ Día Mes Año	/ _ / _ / _
-------------------------	---	-------------

1. DATOS GENERALES DEL ENTREVISTADO

1.1 ¿Cómo se llama?	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="444 569 1339 632"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="444 632 773 680">Apellido paterno</td> <td data-bbox="773 632 963 680">Apellido Materno</td> <td data-bbox="963 632 1339 680">Nombre (s)</td> </tr> </table>						Apellido paterno	Apellido Materno	Nombre (s)															
Apellido paterno	Apellido Materno	Nombre (s)																						
1.2 ¿Cuál es su fecha de nacimiento?	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="435 737 760 772">/ _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _</td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 793 760 829">Año Mes Día</td> </tr> </table>	/ _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _	Año Mes Día	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="1089 737 1312 772">/ _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _</td> </tr> </table>	/ _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _																			
/ _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _																								
Año Mes Día																								
/ _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _																								
<p>Entrevistador: genera una identificación para el entrevistado con el RFC (leer como se obtiene).</p> <p>1.3 Identificación (ID) para el entrevistado</p>	<p>RFC (primeras dos letras del apellido paterno, primera letra del apellido materno y primera letra del nombre, fecha de nacimiento empezando por dos dígitos para el año, dos dígitos para el mes y dos dígitos para el día)</p>	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="1157 982 1312 1018">/ _ / _ / _ / _ / _</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1157 1094 1312 1129">/ _ / _ / _ / _ / _</td> </tr> </table>	/ _ / _ / _ / _ / _	/ _ / _ / _ / _ / _																				
/ _ / _ / _ / _ / _																								
/ _ / _ / _ / _ / _																								
1.4 ¿Podría decirnos cuál es su domicilio?	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="444 1331 1339 1394"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="444 1394 773 1444">Calle</td> <td data-bbox="773 1394 963 1444">No. Exterior</td> <td data-bbox="963 1394 1339 1444">No. Interior</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="444 1444 1339 1507"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="444 1507 773 1558">Colonia</td> <td data-bbox="773 1507 963 1558">Municipio o Localidad</td> <td data-bbox="963 1507 1339 1558">Estado</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="444 1558 1339 1621"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="444 1621 773 1671">Apellido paterno</td> <td data-bbox="773 1621 963 1671">Apellido Materno</td> <td data-bbox="963 1621 1339 1671">Nombre (s)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="444 1671 1339 1734"></td> </tr> </table>						Calle	No. Exterior	No. Interior				Colonia	Municipio o Localidad	Estado				Apellido paterno	Apellido Materno	Nombre (s)			
Calle	No. Exterior	No. Interior																						
Colonia	Municipio o Localidad	Estado																						
Apellido paterno	Apellido Materno	Nombre (s)																						

--	--

En caso de que la localidad no cuente con calles ni números es necesario ubicar el domicilio del entrevistado por medio de una referencia geográfica. Por ejemplo: frente al centro de salud, junto a la iglesia, etc.

1.5 Para localizar su casa más fácilmente nos podría dar alguna referencia geográfica		
1.6 ¿Tiene algún número telefónico donde podamos localizarlo?	1. Sí 2. No (pase a la pregunta 1.10)	Favor de no llenar / _ /
1.7 Número celular	1.7.0 / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / 1.7.1 ¿En que horario podemos llamarle? De las _____ a las _____	
1.8 Número de casa	1.8.0 / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / 1.8.1 ¿En que horario podemos llamarle? De las _____ a las _____ 1.8.2 ¿En caso de no encontrarlo con quién podemos dejarle recado? _____	
1.9 Número del trabajo	1.9.0 / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / 1.9.1 ¿En que horario podemos llamarle? De las _____ a las _____ 1.9.2 ¿En caso de no encontrarlo con quién podemos dejarle recado? _____	
1.10 ¿Cuál es el número del estable donde trabaja actualmente?	Número de estable: / _ / _ / _ / _ /	/ _ / _ / _ /
1.11 ¿Vive o ha vivido en este estable?	1. Sí 2. No	/ _ /

2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

		Favor de no llenar
2.1 Anotar el sexo del entrevistado	1. Hombre 2. Mujer	/ _ /
2.2 ¿Cuántos años cumplidos tiene usted?	/ _ / _ / años	/ _ / _ /
2.3 ¿Dónde nació?	2.9.1 Estado _____ 2.9.2 País _____	/ _____ / / _____ /
2.4 ¿Cuál es su estado civil?	1. Soltero(a) 4. Divorciado(a) 2. Casado(a) 5. Viudo(a) 3. Unión libre 6. Separado(a) 99. No contestó	/ _ / _ /
2.5 ¿Usted sabe leer y escribir un recado?	1. Sí 2. No (pase a la pregunta 2.7)	/ _ /
2.6 ¿Hasta qué año o grado estuvo en la escuela? Entrevistador: circule el código de nivel y anote con número el último grado aprobado	Nivel _____ Grado 1. Preescolar o kínder 2. _____ 3. Primaria 4. Secundaria 5. Preparatoria o bachillerato 6. Normal 7. Carrera técnica o comercial 8. Profesional 9. Maestría o doctorado 9. Otro _____ Especifique 99. No sabe	/ _ / _ / Nivel / _ / _ / Grado
2.7 ¿Tiene derecho a servicio médico en...?	1. Secretaría de Salud 2. IMSS 3. ISSSTE 4. Médico particular 5. DIF	Favor de no llenar / _ / _ /

	6. PEMEX 7. SEDENA 8. MARINA 9. Seguro popular 10. Oportunidades 11. Otra _____ Especificar 12. Ninguno 99. No Sabe	
2.8 ¿Su lengua materna es un dialecto indígena?	1. Sí 2. No (pase a la pregunta 2.10)	/ __ /
2.9 ¿Qué dialecto indígena es su lengua materna?	1. Náhuatl 2. Totonaca 3. Otro _____ Especificar	/ __ /
2.10 Considerando a todos los miembros de su familia que trabajan ¿De cuánto es el ingreso total aproximado mensual?	\$/ __ / __ / __ / , __ / __ / __ / . __ / __ /	/ / / / / / / /
2.11 En total ¿Cuántas personas dependen económicamente (viven) del ingreso familiar?	Número de personas: / __ / __ /	/ __ / __ /

3. CARACTERÍSTICAS LABORALES Y ANTECEDENTES MIGRATORIOS

Ahora le voy hacer algunas preguntas relacionadas con sus actividades en el trabajo				
3.1 Antes de trabajar en algún establo de Tizayuca, trabajo en alguna Industria no relacionada con actividades agropecuarias?	1. Sí 2. No (pase a la pregunta 3.3)			/ __ /
3.2 A continuación le preguntaré si ha laborado en alguno de estos sectores de la	si	no	años	Actividad

industria (mencione las industrias), el tiempo y actividad				
3.2.1 Conductor de Camiones				
3.2.2 Fabricación de Baterías y Electroplateado				
3.2.3 Fabricación de Pastillas para Frenos				
3.2.4 Fundición (cobre, ferro-cromo, oro, plomo, etc)				
3.2.5 Industria Electrónica				
3.2.6 Industria de la Construcción				
3.2.7 Industria de Pinturas				
3.2.8 Industria del Acero y Aluminio				
3.2.9 Industria del Vidrio				
3.2.10 Industria Farmacéutica				
3.2.11 Industria Llantera				
3.2.12 Industria Petrolera y del Asbesto				
3.2.13 Industria Química (insecticidas, herbicidas, cromatos, cloro-metil éter, resinas, plástico, pesticidas, etc)				Actividad
3.2.14 Industria Textil y Alfombras				
3.2.15 Minería (asbesto, carbón, cobre, níquel, oro, plata, uranio)				
3.2.16 Planta de Asfalto				
3.2.17 Fabricación de Tabiques o Ladrillos				
3.3 ¿Cuánto tiempo tiene trabajando en el CAIT?	Número de años: /__/_/			/__/_/
3.4 ¿Antes de trabajar en este estable, en que otros estable ha	Número de estable: /__/_/ años /__/_/			3.4.1/__/_/
	Número de estable: /__/_/ años /__/_/			3.4.2/__/_/

trabajado, dentro del CAIT?	Número de estable: /__ / __ / __ / años / __ / __ / Número de estable: /__ / __ / __ / años / __ / __ /	3.4.3/ __ / __ / __ / 3.4.4/ __ / __ / __ /
3.5 ¿Qué actividades ha realizado en los otros establos del CAIT?	1. Administrador NE/ __ / __ / __ / 2. Chofer NE/ __ / __ / __ / 3. Encargado NE/ __ / __ / __ / 4. Jornalero NE/ __ / __ / __ / 5. Mantenimiento de eq/maq NE/ __ / __ / __ / 6. Médico Veterinario NE/ __ / __ / __ / 7. Ordeñador NE/ __ / __ / __ / 8. Pasturero NE/ __ / __ / __ / 9. Técnico en salud animal NE/ __ / __ / __ / 10. Tractorista NE / __ / __ / __ / 11. Otro _____ NE/ __ / __ / __ / (especifique)	3.5.1/ __ / __ / __ / 3.5.2/ __ / __ / __ / 3.5.3/ __ / __ / __ / 3.5.4/ __ / __ / __ / 3.5.5/ __ / __ / __ / 3.5.6/ __ / __ / __ / 3.5.7/ __ / __ / __ / 3.5.8/ __ / __ / __ / 3.5.9/ __ / __ / __ / 3.5.10/ __ / __ / __ / 3.5.11/ __ / __ / __ /
3.6 ¿Cuánto tiempo tiene trabajando en este estable?	Número de años: / __ / __ /	/ __ / __ /
3.7 ¿Antes de trabajar en el CAIT, ha trabajado en otros establos o ranchos fuera de la Cuenca?	1. Sí 2. No(pase a la pregunta 3.10)	/ __ / __ /
3.8 ¿Cuántos años trabajó en otros establos o ranchos fuera del CAIT?	Número de años: / __ / __ /	/ __ / __ /
3.9 ¿Qué actividad realizó en esos establos fuera del CAIT?	_____ Especificar	
3.10 Dentro de su jornada laboral actual ¿Cuantas horas aproximadamente está en contacto con los animales del estable?	Número de horas: / __ / __ /	/ __ / __ /
3.11 ¿Qué actividades realiza principalmente en el estable donde	1. Administrador 2. Chofer 3. Encargado 4. Jornalero 5. Mantenimiento de equipo/maquinaria	

labora actualmente?	6. Médico Veterinario 7. Ordeñador 8. Pasturero 9. Propietario 10. Técnico en salud animal 11. Tractorista 12. Otro _____ (especifique) 99. No contestó	/__/_/
3.12 Durante su estancia en el establo ha llegado a consumir leche bronca (sin hervir)	1. Sí 2. No (pase a la pregunta 3.14)	/__/_/
3.13 Podría estimar el consumo de leche bronca (sin hervir) por día (semana o mes) durante el tiempo que la ha tomado?	Cantidad de leche consumida:	Frecuencia*
Entrevistador: considera para consumo: vaso pequeño (50 mL), mediano (100 mL), grande (250 mL) o litros		
		*(D)=Diario (S)=Semanal (M)=Mensual
3.14 ¿Alguna vez ha vivido en Estados Unidos por más de tres meses?	1. Sí 2. No (pase a la pregunta 4.1)	/__/_/
3.15 Me pude decir, ¿en qué lugares (estados) vivió usted?	_____ Especificar	
3.16 ¿Cuál fue la actividad principal a la que se dedicó mientras vivió en Estados Unidos?	_____ Especificar	

4. CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA

Ahora le voy hacer algunas preguntas relacionadas con su vivienda		Favor de no llenar
4.1 ¿Cuántas personas viven normalmente en su casa, contando a los niños pequeños y a los	Número de personas: /__/_/	/__/_/

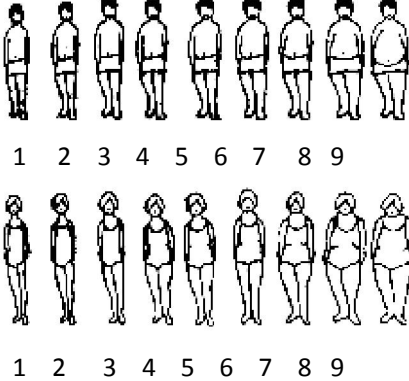
ancianos?		
4.2 ¿Cuántos cuartos se usan para dormir sin contar pasillos?	Número de cuartos: / __ / __ /	/ __ / __ /
4.3 ¿De qué material son la mayor parte (>50%) de las pisos de su casa?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cemento firme 2. Madera, mosaico u otros recubrimientos 3. Tierra 4. Otro _____ Especificar <p>99. No sabe</p>	/ __ / __ /
4.4 ¿De qué material están hechas las paredes o muros de su casa?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adobe 2. Carrizo, bambú o palma 3. Embarro o bajareque 4. Lámina de cartón 5. Lámina de asbesto o metálica 6. Madera 	/ __ / __ /
4.5 ¿De qué material están hechos los techos de su casa?	<ol style="list-style-type: none"> 7. Material de desecho 8. Tabique, ladrillo, block, piedra, cantera, cemento o concreto 9. Otro _____ (especifique) <p>99. No sabe</p>	/ __ / __ /
4.6 ¿Su casa dispone de agua entubada?	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. Sí, dentro de la vivienda 3. Sí, pero fuera de la vivienda pero dentro del edificio, vecindad o terreno 4. Sí, pero de la llave pública en la calle <p>99. No sabe</p>	/ __ / __ /
4.7 ¿Su casa tiene drenaje?	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. Si, conectado al drenaje de la calle 3. Si, conectado a una fosa séptica 4. Sí, pero desagua al suelo, río o lago <p>99. No sabe</p>	/ __ / __ /
4.8 La casa donde usted vive es:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Propia 2. Rentada 3. Prestada 4. Vive con familiares 	/ __ / __ /

	99. No sabe				
4.9 ¿En su casa tienen? Entrevistador: encerrar con un círculo la opción 1 o 2, según corresponda.	1. Televisión	1. Si	2. No	4.9.1	
	2. Video casetera	1. Si	2. No	4.9.2	
	3. Refrigerador	1. Si	2. No	4.9.3	
	4. Estufa de gas	1. Si	2. No	4.9.4	
	5. Calentador de agua	1. Si	2. No	4.9.5	
	6. Moto	1. Si	2. No	4.9.6	
	7. Automóvil o camioneta	1. Si	2. No	4.9.7	
	8. Teléfono	1. Si	2. No	4.9.8	
4.10 Alguna vez utilizó o actualmente utiliza en su casa para cocinar o calentar:		1. Si	2. No	Tiempo (años)	
	4.10.1 Leña				
	4.10.2 carbón				

5. ESTILOS DE VIDA

Ahora le voy hacer algunas preguntas relacionadas con su forma de vivir					
Consumo de bebidas alcohólicas				Favor de no llenar	
5.1 ¿A que edad comenzó a tomar bebidas que contienen alcohol? Entrevistador mencione: cerveza, mezcál, aguardiente, tequila, pulque, vino, brandy, ron, vodka	00. Nunca ha tomado (Pase a la pregunta 5.4) Edad en años _____			_ _ / _ /	
5.2 ¿Actualmente toma bebidas alcohólicas?	1. Sí Mencione los ejemplos del 5.1 2. No			_ _ /	
5.3 Por favor, podríamos intentar estimar el consumo de alcohol durante los periodos que usted ha tomado?	Regularmente usted tomaba:		Frecuencia*	U	F
	5.2.1 un vaso pequeño (50 mL)				
	5.2.2 un vaso mediano (100 mL)				
	5.2.3 un vaso grande (250 mL)				
	5.2.4 ½ botella o una pequeña (330 mL)				
	5.2.3 una botella (700-750 mL)				

*(D)=Diario (S)=Semanal (M)=Mensual		
Hábito tabáquico		Favor de no llenar
5.4 ¿Fuma o ha fumado alguna vez en su vida?	1. Sí 2. No (pase a la pregunta 5.7)	/___/
5.5 ¿Cuántos cigarros fuma o fumaba usted al día?	1. menos de 10 cigarros 2. de 11 a 20 cigarros 3. de 21 a 30 cigarros 4. más de 30 cigarros	/___/
5.6 ¿Hace cuantos años dejó usted de fumar definitivamente?	/___/___/ años 99 No recuerda	/___/___/
5.7 ¿Cuántas personas que viven en su casa, fuman? Contando a usted si fuma actualmente	/___/___/ personas	/___/___/
5.8 En su trabajo ¿Alguna persona fumaba o fuma?	1. Sí 2. No (pase a la pregunta 5.9)	/___/
Consumo de drogas		
5.9 ¿Alguna vez en su vida ha usado o probado algún tipo de droga como: solventes, marihuana, cocaína, heroína, etc....?	1. Sí 2. No 2 (Pase a la pregunta 5.12)	/___/
5.10 ¿Me podría decir durante cuántos años usó algún tipo de droga?	/___/___/ años 99. No recuerda	/___/
5.11 ¿Hace cuantos años dejo de utilizar algún tipo de droga?	/___/___/ años 99. No recuerda	/___/
Medidas antropométricas		Favor de no llenar

5.12 Peso	/ ___/___//___/. /___/___/ Kg	/ ___/___//___/. /___/___/
5.13 Estatura	/ ___/___//___/. /___/___/ Kg	/ ___/___//___/. /___/___/
5.14 Circunferencia de la cintura	/ ___/___//___/ cm	/ ___/___//___/
<p>5.15 De acuerdo a las figuras, por favor señale cual representa mejor su figura en cada edad</p> <p>Entrevistador: escriba en el espacio el número que corresponde a la figura que mejor represente al entrevistado(a) en la edad que se pregunta</p>	 <p>1 2 3 4 5 6 7 8 9</p> <p>1 2 3 4 5 6 7 8 9</p>	<p>5.15.1 A los 10 años / ___/</p> <p>5.15.2 A los 20 años / ___/</p> <p>5.15.3 A los 30 años / ___/</p> <p>5.15.4 A los 40 años / ___/</p> <p>5.15.5 A los 50 años / ___/</p> <p>5.15.6 A los 60 años / ___/</p> <p>5.15.7 Actualmente / ___/</p>

6. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS –REFERIDOS POR EL ENTREVISTADO-

Entrevistador: Mediante interrogatorio directo debe obtener información del estado actual y de padecimientos pulmonares anteriores del paciente, buscando intencionadamente historia de tuberculosis pulmonar y su tratamiento.

Ahora le voy a hacer unas preguntas sobre su estado actual de salud, de las medicinas que ha

tomado y de los estudios de laboratorio que le han hecho.

6.1 ¿Hace cuánto tiempo el médico le dijo por primera vez que tenía ...?	Menos de un mes = 00	Meses	Años	No Sabe = 99	Favor de no llenar
6.1.1 Azúcar en la sangre (Diabetes)?	/_/_/	/_/_/	/_/_/	/_/_/	/_/_/
6.1.2 Cáncer en la sangre (Leucemia, linfoma o mieloma)?	/_/_/	/_/_/	/_/_/	/_/_/	/_/_/
6.1.3 No le funcionan los riñones (Insuficiencia renal)?	/_/_/	/_/_/	/_/_/	/_/_/	/_/_/
6.1.4 Daño en los pulmones (enfisema o bronquitis crónica)?	/_/_/	/_/_/	/_/_/	/_/_/	/_/_/
6.1.5 Daño en el hígado (cirrosis hepática)?	/_/_/	/_/_/	/_/_/	/_/_/	/_/_/
6.2 ¿Usted ha tenido tuberculosis (enfermedad en los pulmones)?	1. Sí 2. No			/_/_/	
6.3 ¿Anteriormente ha tomado o le han inyectado algún medicamento contra la tuberculosis?	1. Sí 2. No (Pase a la pregunta 6.5)			/_/_/	
6.4 ¿Qué medicamento le suministraron? ¿Por cuánto tiempo?	1. Isoniacida 2. Rifampicina 3. Pirazinamida 4. Estreptomina 5. Etambutol 99. No sabe		Meses _____	6.5.1 /_/_/ 6.5.2 /_/_/_/	
6.5 El médico o la enfermera que lo atendieron le dijeron que se había curado?	1. Si 2. No 99. No sabe			/_/_/_/	
6.6 Hace cuanto tiempo se curó o dejó de tomar la medicina contra la tuberculosis	Meses _____ Años _____			6.7.1 /_/_/_/ 6.7.2 /_/_/_/	
6.7 Hace cuanto tiempo que tiene: Entrevistador: encierra en con un círculo la opción	1 semana	2 semanas	>2 semanas	No sabe	Favor de no llenar
6.7.1 Sólo tos?	1	2	3	99	6.7.1 /_/_/_/

6.7.2 Tos con flema?	1	2	3	99	6.7.2 / / /
6.7.3 Flema c/sangre (hemoptisis)?	1	2	3	99	6.7.3 / / /
6.7.4 Tos con dolor de pecho?	1	2	3	99	6.7.4 / / /
6.7.5 Sólo dolor de pecho?	1	2	3	99	6.7.5 / / /
6.7.6 Fiebre?	1	2	3	99	6.7.6 / / /
6.7.7 Otro síntoma (especificar): <hr/>	1	2	3	99	6.7.7 / / /

6.8 Alguna vez en su vida, ¿Le han tomado radiografías por enfermedad de los pulmones?	1. Sí 2. No 99. No sabe	/ / /
6.9 Alguna vez ¿le han hecho el examen de la flema (gargajo)?	1. Sí 2. No 99. No sabe	/ / /
6.10 ¿Me puede mostrar la cicatriz en forma de anillo que tiene en el hombro?	1. Si, la tenia 2. Si, no la tenia 3. No permitió	/ / /
6.11 ¿Sabe si fue vacunado contra la tuberculosis de niño o BCG?	1. Sí 2. No 99. No sabe	/ / /
6.12 ¿Le han realizado la prueba de PPD o de Mantoux?	1. Sí 2. No 99. No sabe	/ / /
6.13 ¿Recuerda hace cuantos años y el resultado?	/ / / años 1. Positivo	Años / / /

	2. Negativo 99. No sabe	Resultado /___/___/
6.14 ¿Ha convivido con alguien que tenga tuberculosis?	1. Sí 2. No 99. No sabe	/___/___/
6.15 ¿Ha convivido con alguien que tenga tos por más de dos meses?	1. Sí 2. No 99. No sabe	/___/___/
6.16 ¿Ha vivido en albergues de Alcohólicos Anónimos?	1. Sí 2. No 99. No sabe	/___/___/
6.17 ¿Ha vivido en albergues para Drogadictos Anónimos?	1. Sí 2. No 99. No sabe	/___/___/
6.18 ¿Dónde asiste regularmente cuando se siente enfermo o a consulta médica?	6.18.1 Nombre _____	
	6.18.2 _____	Localidad:
	6.18.3 _____	Municipio:
	6.18.4 Estado: _____	

7. Observaciones del entrevistador:

Nombre del entrevistador:

Firma: _____

Teléfono: _____

Correo electrónico:

Anexo 3 Cuestionario extrapulmonar y exploración física



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIONES FORESTALES, AGRICOLAS Y PECUARIAS

INSTITUTO DE CIENCIAS AGROPECUARIAS (UAEH)

**CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO
TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR
(COMPLEMENTO Grupo 1)**

O. IDENTIFICACION DEL CUESTIONARIO

0.1 Fecha de entrevista	Fecha: _____ / _____ / _____ Día Mes Año	/_/_/_/_/_/ /_/_/
-------------------------	---	--------------------------

3. Uso de Equipo de Protección

3.1 Utiliza algún equipo de protección mientras realiza sus	1. Si Pasar a pregunta 3.18 2. No	
---	--------------------------------------	--

actividades en el CAIT		/ _ /
3.2 De los siguientes cuales objetos para su protección utiliza mientras realiza sus actividades en el CAIT (Marque mas de una si asi corresponde)	1. Botas 2. Guantes 3. Gafas 4. Respiradores 5. Cubrebocas 6. Mandil	/ _ / _ / _ /

7 Cuestionario dirigido a formas extrapulmonares de tuberculosis:

7.1 ¿ Ha notado Usted la aparición de ganglios, masas o bolitas (nodulaciones) en cuello, axilas u otra parte de su cuerpo?	1. Si 2. No / _ /	/ _ / _ /
7.2 .- ¿En que parte del cuerpo?	1.Cuello 2. Axilas 3. Ingles 4.Otro 5. Cual?: _____ -	/ _ / _ /
7.3 ¿Desde hace cuanto tiempo?	1. Mas de un mes 2. Menos de un mes 3. No lo recuerda 4. Durante la infancia	/ _ / _ /
7.4 ¿ Esas masas o nodulaciones son dolorosas?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
7.5 ¿ Presentan alguna coloración en piel?	1. Si 2. No	/ _ / _ /

7.6.- ¿Presentan alguna secreción?	1. Si 2.No	/__/_/
------------------------------------	-------------------	--------

8 Interrogatorio dirigido a tuberculosis genitourinaria

8.1 ¿ Tiene que acudir en muchas ocasiones al día a orinar?	1. Si 2. No ¿Cuántas? /__/_/	/__/_/
8.2 ¿ Tiene que llegar apresuradamente a orinar?	1.Si 2. No 3. Ocasionalmente	/__/_/
8.3 ¿ Ha tenido dolor en la parte baja de la espalda recientemente? (Dolor lumbar)	1. Si 2. No /__/_/	/__/_/
8.4 ¿Desde hace cuanto presenta ese dolor?	/__/_/_/ días	/__/_/
8.5 ¿Ha notado sangre en la orina o que esta sea de coloración rojiza?(Hematuria)	1. Si 2. No 3. Alguna vez 4. Ocasionalmente	/__/_/
8.6 ¿Desde hace cuanto ha notado esa coloración?	/__/_/_/ días	/__/_/
8.7 ¿Ha notado alguna masa o ha tenido dolor en sus	1. Si	

genitales? (Hombres)	2. No	/ _ / _ /
8.8 ¿Le han diagnosticado infecciones de vías urinarias frecuentemente (más de 2 en 6 meses) y con poca respuesta a los antibiótico?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
8.9 ¿Por la noche lo despierta la necesidad de ir a orinar?	1. Si 2. No	/ _ / _ /

9. Interrogatorio Dirigido a Tuberculosis gastrointestinal/abdominal

9.1 ¿Ha presentado diarrea por un periodo de mas de 6 semanas?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
9.2 ¿Ha presentado constipación por un periodo mayor de 6 semanas?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
9.3 ¿ Ha notado sangre en las heces?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
9.4 ¿Se sacia rápidamente al alimentarse?	1. Si 2. No 3. Ocasionalmente	/ _ / _ /
9.5 ¿Ha presentado dolor abdominal en las últimas 6 semanas?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
9.6 ¿Ha notado la presencia de alimentos sin digerir en las	1. Si	/ _ / _ /

heces?	2. No	
9.7 ¿Ha notado aumento del volumen abdominal sin causa aparente? (Ascitis)	1. Si 2. No	/ _ / _ /
9.8 ¿ Se ha palpado masas dentro del abdomen?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
9.9 ¿Ha notado algún cambio en sus hábitos al evacuar?	1. Si 2. No	/ _ / _ /

10. Cuestionario dirigido a Tuberculosis Meningea

11.1 ¿Ha presentado dolor de cabeza en las últimas 6 semanas?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
11.2 ¿Presenta dolor de cabeza al despertar?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
11.3 En una escala del 1 al 10. ¿Cómo calificaría a su dolor?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
11.4 ¿ Ha notado dificultad para mover algún musculo de la cara?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
11.5 ¿Ha presentado alteraciones en la marcha?	1. Si 2. No	/ _ / _ /
11.6 ¿Ha presentado debilidad o imposibilidad para movilizar alguna de sus extremidades?	1. Si 2. No	/ _ / _ /

--	--	--

11.7 ¿Ha presentado aumento de tamaño de alguna de sus articulaciones?	1. Si 2. No	/ / /
11.8 ¿Ha presentado dolor en su espalda?	1. Si 2. No	/ / /
11.9 ¿Ha presentado calambres en las piernas o en los brazos?	1. Si 2. No	/ / /
11.10 ¿Ha notado deformidades en brazos piernas o cualquier otra parte del cuerpo?	1. Si 2. No	/ / /

12. Exploración Física

Exploración física:

TA: / / / / / / / / / /

FC: / / / /

FR: / / / /

Peso: / / / / / / / /

Talla: / / / /

Temperatura: / / / /

Pares

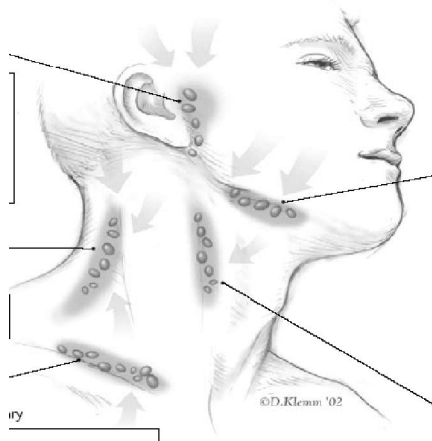
craneales: _____

—

Adenomegalias cervicales: Si: _____ No: _____

Tamaño de las adenomegalias cervicales: _____ cm

Señale en el esquema la localización:



Adenomegalias Axilares: Si: _____ No: _____

Tamaño de las adenomegalias axilares: _____ cm

Auscultación de tórax:

Normal: _____ Anormal: _____

Masas palpables en abdomen:

Si: _____ No: _____

Localización (Cuadrantes) _____

Dolor a la palpación en abdomen: Si _____ No: _____

Giordano: Positivo: _____ - Negativo: _____

Fuerza en miembros inferiores: _____

Marcha: _____

Articulaciones: Normal: _____ Anormal: _____ Cual: _____

Observaciones: _____

Nombre del entrevistador:

Firma: _____

Teléfono: _____

Correo electrónico:

Anexo 4 Aprobación comité de ética y hoja de consentimiento informado



"2010, Año de la Patria, Bicentenario del Inicio de la Independencia y Centenario del Inicio de la Revolución"

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

MÉXICO, D.F., A 26 DE JULIO DE 2010

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNO
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA
P R E S E N T E

Por este medio, me permito informarle que el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, **ha revisado y aprobado** el Protocolo de Investigación clínica, titulado:

"Dinámica De La Transmisión De Tuberculosis De Bovino A Humano En Una Población De Alto Riesgo: Búsqueda De Enfermedad Pulmonar y Extrapulmonar Ocasionada Por Mycobacterium Bovis"

Su proyecto queda registrado en esta Institución con la **REF. 234**. Este número es necesario para los servicios de apoyo a la investigación.

Sin más por el momento quedo de usted.

ATENTAMENTE,


DR. PATRICIO SANTILLÁN DOHERTY
COORDINADOR
COMITÉ INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN HUMANOS



c.c.p. Dr. Rubén Lisker Y. Dirección de Investigación.
C.P. Martha Arredondo Urzúa. Jefe del Depto. C.F.E.I.

PSD/mg Investigación

Tradición Servicio
Asistencia Docencia

- Vasco de Quiroga 15,
- Delegación Tlalpan
- C. P. 14000 México, D. F.
- Tel. 54-87-09-00

20007700



HOJA DE INFORME PARA PARTICIPAR EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROYECTO: DINÁMICA DE LA TRANSMISIÓN DE TUBERCULOSIS DE BOVINO A HUMANO EN UNA POBLACIÓN DE ALTO RIESGO EN EL ESTADO DE HIDALGO.
BUSQUEDA DE FORMAS EXTRAPULMONARES DE INFECCIÓN POR *Mycobacterium bovis*.

Usted ha sido invitado a participar en un estudio que busca conocer como se contagia la tuberculosis en los establos del Complejo Agropecuario e Industrial de Tizayuca Hidalgo, por su labor en contacto estrecho con vacas lecheras con manifestaciones clínicas de enfermedad. Los responsables del estudio son doctores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, el Instituto Nacional de Salud Pública, el Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias, la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM y el Instituto de Ciencias Agropecuarias de la UAEH; quienes esperan aprender más acerca de las situaciones y lugares donde se contagia esta enfermedad, para posteriormente poder evitar que se extienda a otros. La meta es estudiar aproximadamente 200 trabajadores y 800 vacas lecheras, así como a los trabajadores de rastros, familiares de los trabajadores y personas dedicadas a la manufactura de quesos artesanales en la región, durante los dos años del estudio.

Su participación en este estudio, es totalmente voluntaria. Su decisión de participar o no participar no perjudicará su atención ni cuidado médico. Si usted desea participar, será necesario firmar esta forma. Si usted decide no participar, puede retirar su consentimiento, incluyendo su autorización respecto al uso de la información sobre su salud, usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento sin que esto perjudique o afecte su atención o cuidado médico. Si usted decidiera terminar su participación en este estudio, le pedimos que lo informe a la Dra. Judith Miriam Bobadilla del Valle, o al Dr. José Sifuentes Osornio, en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán al Tel (0155) 54870900 ext. 2179, o al MVZ. MCV. Orbelin Soberanis Ramos en la Facultad de Medicina Veterinaria Zootecnia de la UNAM al tel (0155) 5622 5858 y 5622 5931 ext. 110

Si Usted acepta participar, para realizar esta investigación le solicitamos su autorización para aplicar la prueba de PPD en el antebrazo y la lectura se realizará a las 48 a 72 horas. En caso de resultar positivo a la prueba se le hará una evaluación rutinaria que incluye una historia clínica, radiografía de tórax y toma de tres muestras de expectoración (femas), en las que se realizará en el laboratorio un estudio llamado baciloscopia que consiste en buscar el microbio que provoca la enfermedad de la tuberculosis y cultivo que es un estudio específico para identificar estas bacterias llamadas *Mycobacterium bovis*; además se le realizará examen de glucosa en sangre, examen general de orina y una biometría hemática. Para ello, será necesario nos permita se le tome una muestra de 16 ml de sangre (aproximadamente dos cucharadas). El personal entrenado le explicará los resultados y le proporcionarán una copia del mismo, cuando estos estén disponibles.

Se realizará la revisión por médicos entrenados buscando específicamente datos de enfermedad fuera de los pulmones, para tal efecto, además de realizar las preguntas del cuestionario, si durante la revisión se encontraran: ganglios en el cuello (bolitas o masas) se propondrá la realización de una biopsia de ganglios en cuyo caso se explicara a Usted detalladamente el procedimiento, los riesgos y beneficios de someterse al mismo y se le pedirá firme una carta especial de autorización.

Si mediante el cuestionario que se le aplique a Usted, y si además en la exploración física y el análisis de sus exámenes de laboratorio sugieren que Usted pudiera presentar datos de enfermedad por tuberculosis en los siguientes órganos: columna vertebral, articulaciones o huesos, abdomen (intestino o cualquier otro órganos dentro del abdomen), meninges (formas cerebrales de tuberculosis) Usted será referido para su evaluación al



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

Hospital General de Pachuca, Hgo, en donde se le realizarán los estudios correspondientes, y si fuera necesario realizar biopsias o cultivos estas serán procesados en los laboratorios de Microbiología Clínica y Patología experimental, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán específicamente para la búsqueda del microbio de la tuberculosis. El manejo y abordaje diagnóstico y el tratamiento a partir del momento de que se le refiera al Hospital General de Pachuca estará a cargo de los médicos de dicha institución y únicamente el procesamiento de las muestras quedarán a cargo del presente estudio y se informará a los médicos responsable de su manejo en ese momento los resultados. Si de las muestras procesadas en el INCMNSZ de encontrara un diagnóstico diferente a tuberculosis, también serán informados los médicos responsables de su caso, para su manejo de acuerdo a las normas de dicha institución.

Si sus resultados de fema son positivos quiere decir que usted tiene la enfermedad de la tuberculosis, entonces usted será referido a su centro de salud correspondiente para que se le dé el tratamiento adecuado. La muestra de sangre se le tomará con aguja y jeringa estériles en la vena del antebrazo y podría presentarse un pequeño moretón, el cual desaparecerá en dos o tres días.

Además de estos estudios, una vez que ha ingresado al estudio se le hará una entrevista que dura 45 minutos para conocer con más detalle su enfermedad y también se le harán algunas visitas posteriores, para conocer su estado de salud. Ninguno de los estudios que se le realicen afectarán su estado de salud.

También le solicitaremos información acerca de las personas con las que mantiene contacto a nivel familiar, social o laboral. Se realizará al menos una visita a sus contactos para entrevistarlos para saber si padecen o han padecido esta enfermedad, sin mencionarle en ningún momento y bajo ninguna circunstancia su nombre u otros datos que permitan relacionarlos con usted. En los meses siguientes se le harán dos visitas a su domicilio por personal del estudio, en la primera se investigará si algún miembro de la familia, vecinos o la gente con la que usted tiene contacto, ha desarrollado tuberculosis y pudiera ser beneficiado del tratamiento para esta enfermedad recomendado por la Secretaría de Salud. En la segunda se le hará una entrevista detallada para determinar si existen conexiones entre usted y otros casos de la misma enfermedad.

Como parte de este estudio, el microbio que ocasiona su tuberculosis será estudiado para conocer cuales son los antibióticos efectivos. En caso que se encuentre algún antibiótico más útil, se le informará a usted y a su médico tratante quien analizará la conveniencia de darle un tratamiento modificado.

También se le proporcionará información reciente de que se disponga acerca de la enfermedad que tiene y su tratamiento, aunque esto pueda influir en su deseo de continuar participando en este estudio.

Mientras participe en este estudio, es necesario que no participe en otro proyecto de investigación, sin la aprobación de los investigadores de este proyecto. Esto es con la finalidad de protegerlo de alguna complicación que pudieran suceder por interacción con algún medicamento y/o extracción de sangre en forma repetida.

A reserva del investigador principal, los participantes pueden ser retirados de este estudio bajo circunstancias inesperadas.

ALGUNAS POSIBLES RAZONES PARA RETIRAR UN PARTICIPANTE DE ESTE ESTUDIO SON:

1. Que el estudio sea cancelado
2. Por otra razón administrativa como por ejemplo cambio del lugar de residencia, disminución del presupuesto para poder continuar el seguimiento, o que se certifique que su enfermedad es un diagnóstico distinto al de motivo de ingreso a este estudio.
3. A discreción del director del proyecto, los participantes pueden ser retirados del estudio por circunstancias no anticipadas.

Vasco de Quiroga No. 16
Tlalpan 14000, D.F. México



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

Toda la información que usted proporcione, así como, los resultados de sus estudios se manejarán con absoluta confidencialidad. Cualquier información publicada en revistas científicas no revelará su identidad. La información de los pacientes puede ser proporcionada a las Agencias Regulatorias pertinentes cuando sean requeridas.

Usted recibirá el mismo trato y el tratamiento para su tuberculosis si acepta participar o prefiere no hacerlo. Su participación es voluntaria y puede retirarse en cualquier momento sin que afecte la calidad de la atención médica que se le brinda. A pesar de las precauciones que se tomen, pueden llegar a presentarse algunas complicaciones médicas. Si esto ocurriera, los investigadores le asistirán para obtener el tratamiento apropiado; sin embargo, este estudio no pagará atención médica adicional o cualquier otro costo. Su participación en el estudio no representará ningún costo para usted. El proyecto pagará los estudios de diagnóstico y el Programa de Control de Tuberculosis pagará su tratamiento. Usted no recibirá ningún pago por su participación en el proyecto.

NOSOTROS NO PODEMOS GARANTIZAR Y NO PROMETEMOS QUE USTED RECIBIRÁ ALGÚN BENEFICIO ADICIONAL ESPECÍFICAMENTE DE ESTE ESTUDIO. NO SE LE PAGARÁ POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

EXPIRACIÓN

Su autorización para el uso o revelación de la información que se obtenga al realizar el estudio relacionada a su salud, terminará cuando el estudio haya concluido y se haya publicado el resultado de la investigación en forma de artículos cuya publicación será en revistas científicas y donde se guarda totalmente la confidencialidad, es decir solo aparecen resultados totales y en ningún momento se mencionan nombres o direcciones.

SU FIRMA INDICA QUE HA LEÍDO Y ENTENDIDO LA INFORMACIÓN QUE SE LE HA SEÑALADO MAS ARRIBA. ASIMISMO, QUE HA DISCUTIDO EL PROYECTO CON LA PERSONA ENCARGADA DE OBTENER EL CONSENTIMIENTO, QUE HA DECIDIDO PARTICIPAR CON BASE EN LA INFORMACIÓN PROVISTA, Y QUE SE LE HA PROPORCIONADO A USTED UNA COPIA DE ESTA FORMA.

Nombre del participante

Firma o huella digital

Fecha

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México