



EN LA CUENCA LECHERA
DE JALISCO

PRESENCIA DE TUBERCULOSIS ZONÓTICA

Higareda-de Sales L.G.^{1,3}, Ramírez-Cervantes F.², Razo-Ibarra F.², Milián-Suazo F.¹, Aguilar-Tipacamú G.¹, Herrera-Rodríguez S.E.³

(1) Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable. Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro. Av. de las Ciencias S/no. Juriquilla, Querétaro. luishigareda@hotmail.com

(2) Región Sanitaria III Altos Sur, Secretaría de Salud Jalisco; Av. Jacarandas No. 1568, Tepatitlán de Morelos, Jalisco.

(3) Área de Biotecnología Médica y Farmacéutica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C. Av. Normalistas No. 800 Col. Colinas de la Normal, Guadalajara, Jalisco México. Tel. (33) 33-45-52-00 ext. 1431

E-mail: sherrera@ciatej.mx

Resumen

La prevalencia de Tuberculosis Zoonótica (TBz) por *Mycobacterium bovis* en regiones endémicas de Tuberculosis Bovina (TBb) es desconocida. Existen estudios que relacionan a la TBz con presentación extra pulmonar (TBEP), sin embargo, existen reportes de que *M. bovis* es capaz de causar también la TB pulmonar. En este trabajo se realizó un estudio retrospectivo de los casos de tuberculosis humana en la Región Sanitaria III, Altos Sur de Jalisco, considerada zona endémica de TB en el ganado, con la finalidad de evaluar la posible participación de *M. bovis*. Se analizaron 120 casos reportados en el periodo 2010-2013. La tasa de casos fue de 5.9 por cada 100,000 habitantes, la frecuencia de TBEP fue del 56.6%. La proporción de casos de TBEP fue mayor en personas de 19 a 60 años. Y fue el único tipo de presentación en personas de 0 a 18 años. Aunque no se pudo confirmar la presencia de *M. bovis* dado que no se tuvo acceso a las muestras biológicas, se sospecha la participación de *M. bovis* en los casos de TB humana en esta zona endémica de TB en el ganado.

Palabras clave: Tuberculosis Zoonótica, *Mycobacterium bovis*, tuberculosis extra pulmonar

Abstracts

The Prevalence of zoonotic tuberculosis (TBz) caused by *Mycobacterium bovis* is still unknown in regions where the bovine tuberculosis (TBb) is endemic. Some studies have related clinical presentation of extra pulmonary tuberculosis (TBEP) with TBz. In the present study, the aim was to quantify the possible participation of *M. bovis* in cases of human tuberculosis in a set of cases of tuberculosis reported in humans in the Southern Health Region III of Los Altos of Jalisco. This region was selected due to the prevalence of bovine tuberculosis (>16%). From the total of cases reported between 2010 to 2013 (n=120), the rate of tuberculosis was 5.9 cases per 100,000 inhabitants. The rate of TBEP (56.6%), was higher than pulmonary tuberculosis (43.4%), suggesting the participation of *Mycobacterium bovis*. According to age, the highest proportion of TBEP was in ages between 19 and 60 years old. TBEP was the only type of tuberculosis in ages between 0 to 18 years. It was not possible to confirm the participation of *M. bovis* in the TB cases because the biological samples were not available.

however, the high number of cases of TBEP suggest that this pathogen may be involved.

Keywords: Zoonotic tuberculosis, *Mycobacterium bovis*, extra pulmonary tuberculosis

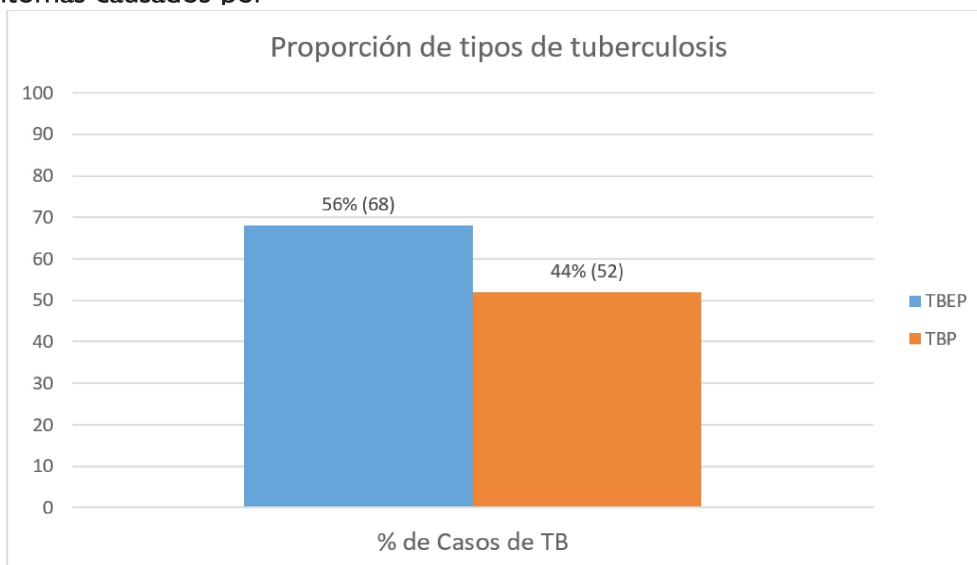
Introducción

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas que aquejan a la humanidad, y es probable que también a los animales domésticos. Los síntomas causados por la TB en ambas especies son similares, por lo que originalmente se creía eran causadas por el mismo agente etiológico, con el paso del tiempo se comprobó que eran dos agentes diferentes; *Mycobacterium tuberculosis* (humanos) y *Mycobacterium bovis* (bovinos). Se ha demostrado que las lesiones recuperadas de bovinos son capaces de causar enfermedad en los humanos. [1,2,3] Se estima que la tuberculosis es la tercera causa de muertes en el mundo debido a una enfermedad infecciosa de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la combinación Tuberculosis-Sida es la primera causa de muerte [4,5].

Este conocimiento llevó a los países industrializados a implantar medidas para evitar la transmisión de la tuberculosis bovina al humano e implementaron medidas para el control de la infección en el ganado [5,8]. *Mycobacterium bovis*, el causante de la tuberculosis bovina: y el segundo agente causal de la tuberculosis en humanos[3,4]. Existen estudios que reportan el aislamiento de *Mycobacterium bovis* en pacientes humanos, donde causan la enfermedad conocida como “tuberculosis zoonótica” (TBz), asociada con una presentación extrapulmonar, aunque las lesiones se puede desarrollar en cualquier otro órgano, incluidos los pulmones [3,4,7]. La prevalencia de la TBz en países en vías de desarrollo no se conoce con precisión, algunos reportes en México mencionan del 61% hasta un 75 % de los casos de tuberculosis extra pulmonar es causada por *M. bovis* [4, 6].

M. bovis y *M. tuberculosis* presentan una homología del 99.95 % en su genoma, tienen una proporción

elevada de G+C (aproximadamente 65 %), y poseen una secuencia idéntica de la subunidad 16S del ARNr [9, 10,11]. La diferenciación de estas especies se realiza mediante características fenotípicas, pruebas bioquímicas y propiedades de sus cultivos [12]; sin embargo, estas características fenotípicas no permiten la diferenciación de especies de manera rápida y precisa, por lo que actualmente se utilizan técnicas de biología molecular [9, 13, 14, 15 y 16]. *Mycobacterium*



Porcentaje de casos de tipo tuberculosis en la región de los Altos Jalisco 2010-2013, se observa una proporción de tuberculosis extra pulmonar mayor a la reportada por la Secretaría de Salud a nivel nacional, se sospecha de la asociación de este tipo de tuberculosis con altas prevalencias de tuberculosis bovina de la región de estudio.

bovis es resistente natural a la pirazinamida, fármaco presente en el tratamiento primario de la tuberculosis [7, 8, 17 y 18]. Rodwell y colaboradores, en California EE. UU., encontraron a *Mycobacterium bovis* asociado a casos de TB en menores de edad de origen hispano y asociado al consumo de productos lácteos [17]

En México tampoco se conoce con precisión los casos de TB humana causada por *M. bovis*, en especial porque no se realiza diagnóstico diferencial [4,18]. Algunos estudios han identificado cepas de *M. bovis* en muestras biológicas de pacientes humanos con tuberculosis con la técnica de spoligotyping [4, 6].

Se estima que el 45 % de la leche que se produce en México no va directamente a plantas de pasteurización [6, 20], lo que representa un riesgo constante de infección, la cual es mayor en regiones donde la prevalencia de la tuberculosis en el ganado es alta [1, 3, 6, 19, 20]. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la posible participación de *M. bovis* en infecciones de TB en humanos en una región donde la tuberculosis bovina es endémica.

Material y Métodos

Se realizó un estudio transversal para conocer la frecuencia de tuberculosis pulmonar y extra pulmonar a partir de los expedientes epidemiológicos de todos los casos reportados en la Región Altos Sur del estado de Jalisco para el periodo 2010-2013.

Esta es una región que se caracteriza por unidades de producción de tipo familiar, donde el contacto entre las personas y el ganado es muy estrecha, además, la prevalencia de la TBb es alta (>16%) (21). Las variables que se analizaron fueron: género, edad, ocupación, órgano afectado y técnica de diagnóstico, con la finalidad de determinar su asociación con los casos de tuberculosis.

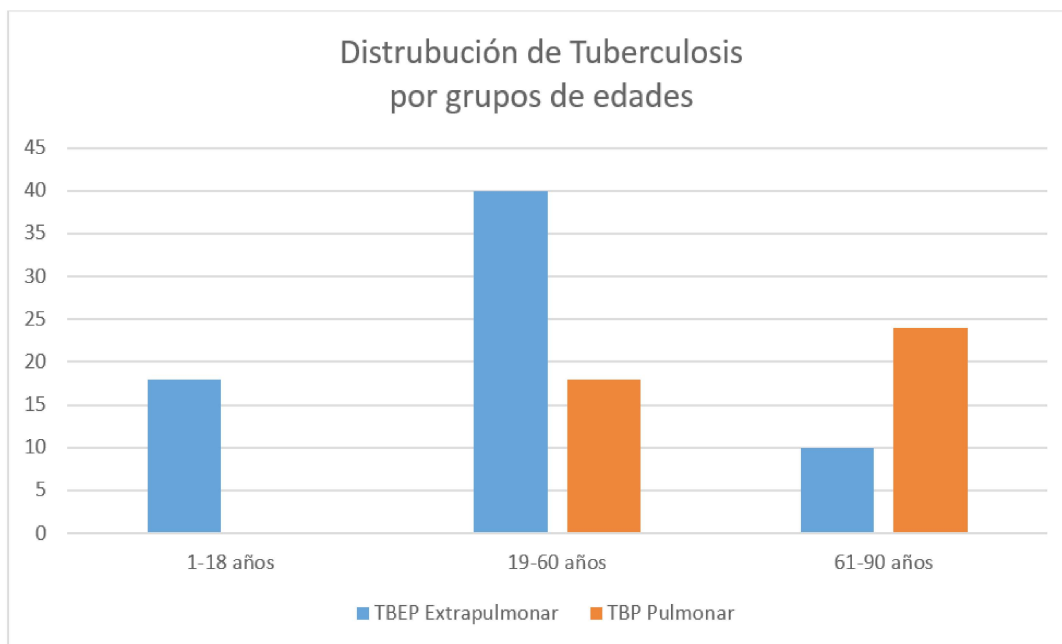
Resultados

La tasa de incidencia fue de 5.9 por cada 100,000 habitantes. La frecuencia de tuberculosis extra pulmonar fue del 56% (68/120) (Figura 1), la frecuencia de linfadenopatías fue del 39% (25/68), comúnmente conocidas como escrófula [3]. La TBEP en personas mayores de 20 años presentó una frecuencia del 74% (50/68), en menores de 18 años la frecuencia fue 26% (18/68), donde no se presentaron casos de TBP.

Al analizar ambos tipos de tuberculosis, pulmonar y extra pulmonar, se observa que el grupo de edad con mayor frecuencia representa al grupo de personas con edad económicamente activa (19 a 60 años), con un 48% (58/120), seguido por adultos mayores con un 28% (34/120) y por último de los menores de 18 años con 15% (18/120) (Figura 2). Solo 1.6% (2/120) de los casos de tuberculosis fue diagnosticado mediante cultivo bacteriano, considerado la prueba de oro para confirmar que los bacilos pertenecen al Complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

Discusión

La prevalencia de tuberculosis extra pulmonar en la región sanitaria III Altos Sur de Jalisco (56%), es superior a la reportada en otras regiones del país, 31% y 25% en Querétaro y Jalisco respectivamente [4,6], lo que pudiera indicar una asociación mayor con *Mycobacterium bovis*,



Casos de Tuberculosis por grupo de edad del paciente en un estudio retrospectivo en la región de los Altos de Jalisco entre 2010 y 2013. Se observa la mayor proporción de casos en el grupo de edad de 19 a 69 años, la cual es considerada como población económicamente activa.

debido a la presencia de tuberculosis bovina en hatos ganaderos manejados por los miembros de la familia. Por lo tanto, las probabilidades del consumo de leche bronca y quesos frescos elaborados con leche sin pasteurizar, son mayores [3,4, 7].

Sin embargo, al no tener certeza del agente etiológico en los casos de tuberculosis extra pulmonar, es necesario implementar el diagnóstico diferencial de todos los casos de tuberculosis en la región para comprobar la participación de *M. bovis*, donde se debe considerar tanto los casos de tuberculosis pulmonar como extrapulmonar, la cual tiende a ser más difícil de diagnosticar por el médico clínico, debido a su presentación atípica y compatible con síntomas de otras enfermedades [4,7].

Por esta razón es pertinente establecer de manera rutinaria mediante la técnica PCR el diagnóstico diferencial de pacientes que provengan de regiones con exposición al *Mycobacterium bovis*, para identificar el agente etiológico y poder realizar el diagnóstico preciso en los estratos poblacionales afectados, cuantificar los beneficios económicos y determinar las acciones correspondientes a mejorar la salud pública a partir de los hallazgos para disminuir el riesgo de enfermar y morir.

Referencias

- 1.- J.M. Grange, M.D. Yates; Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* infection. 40:13-51, *Vet Microbiol* (1994).
- 2.- W.M. Danker, N.J. Waecker, M.E. Essey, K. Moser, M. Thompson, C.E. Davis, *Mycobacterium bovis* infection in San Diego: a clinic epidemiologic study of 73 patients and a historical review of a forgotten pathogen. 72:11-37. *Medicine Baltimore* (1993).
- 3.- D.R. de la Rua, Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspect of bovine tuberculosis. Review, 86, 77-109; *Tuberculosis* (2006).
- 4.- G.L. Portillo, I.E. Sosa; Molecular identification of *Mycobacterium bovis* and the importance of zoonotic tuberculosis in Mexican patients. 15(10):1409-1414, *Int. J Tuberc Lung Dis* (2011).
- 5.- World Health Organization, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>, Note descriptive No. 104 (2014)
- 6.- S.F. Milián, G.P. Pérez, D.C. Arriaga, T.C. Romero, C.M. Escartín; Epidemiología molecular de la tuberculosis bovina y humana en una zona endémica de Querétaro, México, Vol. 50. No. 4, *Salud Pub Mex* (2010).
- 7.- J. Stout, C. Woods, A. Alvarez, A. Berchuck, C. Dukes-Hamilton; *Mycobacterium bovis* Peritonitis Mimicking Ovarian Cancer in a Young Woman. 2001:33 Brief reports • *Clin Infect Dis* (2001)
- 8.- L.M. O'Reilly, C.J. Daborn; The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. 76(Suppl1):1-46; *Tuber Lung Dis* (1995)
- 9.- Romero, M.B., (2012) *Tuberculosis bovina: epidemiología molecular y su implantación en sanidad animal y salud pública*. Tesis doctoral, Depto. Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, España.
- 10.- Böddinghaus, B., Rogall, T., Flohr, T., Blöcker, H., Böttger, E.C. (1990). Detection and identification of mycobacteria by amplification of rRNA. *J. Clin. Microbiol.* 28: 1751-1759.
- 11.- Sreevatsan, S., Pan, X., Stockbauer, K.E., Connell, N.D., Kreiswirth, B.N., Whittam, T.S., Musser, J.M. (1997) Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global dissemination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 94: 9869-9874.
- 12.- Rastogi, N., Legrand, E., Sola, C. (2001). The mycobacteria: an introduction to nomenclature and pathogenesis. *Rev. Sci. Tech.* 20: 21-54.
- 13.- Gordon, S.V., Brosch, R., Billault, A., Garnier, T., Eiglmeier, K., Cole, S.T. (1999). Identification of variable regions in the genomes of tubercle bacilli using bacterial artificial chromosome arrays. *Mol. Microbiol.* 32: 643-655.
- 14.- Brosch, R., Gordon, S.V., Marmiesse, M., Brodin, P., Buchrieser, C., Eiglmeier, K., Garnier, T., Gutiérrez, C., Hewinson, G., Kremer, K., Parsons, L.M., Pym, A.S., Samper, S., van Soolingen, D., Cole, S.T. (2002). A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 99: 3684-3689.
- 15.- Mostowy, S., Inwald, J., Gordon, S., Martin, C., Warren, R., Kremer, K., Cousins, D., Behr, M.A. (2005). Revisiting the evolution of *Mycobacterium bovis*. *J. Bacteriol.* 187: 6386-6395.
- 16.- Behr, M.A., Mostowy, S. (2007). Molecular tools for typing and branding the tubercle bacillus. *Curr. Mol. Med.* 7: 309-317
- 17.- T.C. Rodwell, M. Moore, K.S. Moser, S.K. Brodline, S.A. Strathdee; Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in Binational Communities, United States; *Emerg Infect Diseases*, www.cdc.gov/eid, Vol. 14, No. 6 June (2008)
- 18.- Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993 para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud, Secretaría de Salud, México (1993)
- 19.- C.J. Majoor, C. Magis-Escurra, J. Van Ingen, M.J. Boeree, D. Van Soolingen; Epidemiology of *Mycobacterium bovis* Disease in Human, the Netherlands, 1993-2007, Vol. 17, No. 13 *Emerg Infect Diseases* (2011).
- 20.- Norma Oficial Mexicana NOM-031-ZOO-1995, Campaña Nacional Contra la Tuberculosis Bovina (*Mycobacterium bovis*) SAGARPA (1996).