



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

FACTORES POTENCIALMENTE ASOCIADOS A TUBERCULOSIS ZONÓTICA
EN LA REGIÓN ALTOS SUR DE JALISCO

QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN

SALUD Y PRODUCCIÓN ANIMAL SUSTENTABLE

PRESENTA

MVZ LUIS GONZALO HIGAREDA DE SALES

DIRIGIDA POR

DRA. GABRIELA AGUILAR TIPACAMÚ

DRA. SARA ELISA HERRERA RODRÍGUEZ

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

FACTORES POTENCIALMENTE ASOCIADOS A TUBERCULOSIS
ZONÓTICA EN LA REGIÓN ALTOS SUR DE JALISCO

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestro en Salud y Producción Animal Sustentable

Presenta:

MVZ Luis Gonzalo Higareda de Sales

Co-Dirigida por:

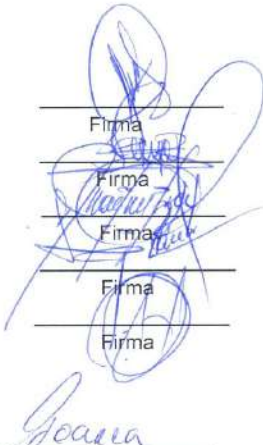
Dra. Gabriela Aguilar Tipacamú

Dra. Sara Elisa Herrera Rodríguez

SINODALES

Dra. Gabriela Aguilar Tipacamú
Presidente
Dra. Sara Elisa Herrera Rodríguez
Secretario
Dr. Feliciano Milián Suazo
Vocal
Dr. Germinal Jorge Cantó Alarcón
Suplente
M.C. Edgardo Patricio Ortiz Muñoz
Suplente


Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Directora Facultad de Ciencias Naturales


Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
Directora Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
SEPTIEMBRE 2015
México

ÍNDICE	Pág.
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Índice de cuadros	v
Índice de figuras	vi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	3
2.1 Generalidades de micobacterias y <i>Complejo Mycobacterium</i>	3
2.2 <i>Mycobacterium bovis</i> y tuberculosis bovina	9
2.3 <i>Mycobacterium bovis</i> en humanos y su transmisión	15
2.4 La tuberculosis en Jalisco	20
2.5 Diagnóstico de tuberculosis en humanos	23
III. OBJETIVOS	
3.1 Objetivo general	28
3.2 Objetivos particulares	28
IV. METODOLOGÍA	
4.1 Descripción del área geográfica de estudio	29
4.2 Población de estudio y cálculo de la muestra	30
4.3 Distribución del muestreo por conglomerados	31
4.4 Descripción de los análisis estadísticos	31

V.	RESULTADOS	34
VI.	DISCUSIÓN	45
VII.	LITERATURA CITADA	46
VIII.	APÉNDICES	56

Resumen

La tuberculosis (TB) se considera una enfermedad reemergente; los principales agentes infecciosos de la tuberculosis en humanos son *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*, las lesiones y los síntomas que provocan estas dos especies son indistinguibles, *M. bovis* es además causante de la Tuberculosis Bovina (TBb), afecta también a un amplio rango de hospederos dentro de la fauna silvestre. La principal fuente de contagio de *M. bovis* al humano es el contacto directo con animales infectados con TBb y el consumo de productos lácteos sin pasteurizar por lo cual es considerada una zoonosis, en la actualidad se desconoce la prevalencia de tuberculosis en humanos causada por *M. bovis* en zonas de riesgo. Estudios recientes demuestran que un alto porcentaje de tuberculosis extra pulmonar son causadas por *M. bovis* (45 al 80% aprox.). Se realizó un estudio retrospectivo de 120 casos reportados de tuberculosis en humanos en el periodo 2010-2013 en una zona de alto riesgo, la cual se determinó por tener una prevalencia <16% de TB bovina. La edad media observada fue 42.3 años, el rango de edad fue de 2 a 96 años; la frecuencia observada de Tuberculosis Extra pulmonar (TBEP) fue del 56.66% (68/120). La presentación de casos del género femenino fue muy similar al masculino (61/59). Se observaron algunas variables que tienen un riesgo relativo considerable, como ser menor de 18 que los mayores de 18 años, pacientes con diabetes o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. De total de casos reportados tan solo el 1.6% (2/120) se le realizó cultivo para el aislamiento de micobacterias y uno de ellos fue identificado como *M. bovis*. El número de casos de TBEP se presentó en una proporción mayor que la TBP, dado que en la región de estudio es parte de la principal cuenca lechera del país y la prevalencia TB bovina es alta, el consumo de productos lácteos sin pasteurizar y el contacto cercano con los hatos infectados podrían sugerir una relación entre la prevalencia de TB bovina y casos de tuberculosis en humanos, principalmente de casos TBEP, es necesario incluir diagnósticos diferenciales de todos los casos para determinar la tasa real de esta zoonosis en las zonas de alto riesgo.

Palabras clave: Tuberculosis zoonótica, tuberculosis extrapulmonar, *M. bovis*

Summary

Tuberculosis (TB) is considered a reemerging disease; the main infectious agents of tuberculosis in humans are *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*, lesions and symptoms caused by these two species are indistinguishable, *M. bovis* is also causing Bovine Tuberculosis (TBb), also affects a wide range of hosts within wildlife. The main source of transmission of *M. bovis* is the direct human contact with animals infected with TBb and consumption of unpasteurized dairy products so it is considered a zoonosis, currently the prevalence of tuberculosis is unknown in humans caused by *M. bovis* in risk areas. Recent studies show that a high percentage of extra pulmonary tuberculosis is caused by *M. bovis* (40 al 80% approx.). A retrospective study of all reported cases of tuberculosis in humans in a high risk area, which was determined to have a higher prevalence to 16% bovine TB was performed. 120 cases reported in the southern Jalisco Altos health region in 2010-2013 were analyzed. The mean age was 42.3 years observed, the age range was 2-96 years; the observed frequency of Extra Pulmonary Tuberculosis (TBEP) was 56.66% (68/12). The presentation of cases of female gender was very similar to the male (61/59). Some variables that have a significant relative risk as being under 18 were observed that over 18 years, patients with diabetes or chronic obstructive pulmonary disease. All reported cases; only 1.6% (2/120) was performed for the culture of mycobacteria and one was identified as *M. bovis*. The number of cases of TBEP was presented at a greater rate than the TBP, since in the study area is part of the main dairy region of the country and the prevalence bovine TB is high, consumption of unpasteurized dairy products and contact close with infected herds may suggest a relationship between the prevalence of bovine TB and TB cases in humans, primarily TBEP cases, it is necessary to include differential diagnosis of all cases to determine the actual rate of this zoonosis in high-risk areas.

Key words: Zoonotic tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, *M. bovis*

Dedicatorias

A mi madre, quien está en el cielo y siempre me inculco la educación
¡Le debo todo lo que soy!

A mi familia, por poder contar siempre con ellos cuando los necesite.

A mis hijas e hijo, quienes sufrieron ausencias y fueron tolerantes.

A mi esposa, por los mejores años de mi vida junto a ella.

Agradecimientos

A la Facultad de Ciencias Naturales, por abrirme sus puertas y brindarme su apoyo

Al Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología del Estado de Jalisco

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por su invaluable apoyo

A mis directores y asesores por ser críticos en la revisión de mi trabajo.

A todos mis profesores, quienes siempre estuvieron dispuestos.

A mis amigos y compañeros de la U.A.Q., Gracias por su amistad.

“A donde quiera que vayan, no sean uno más del montón:

¡Siempre dejen huella!”

Perla Liliana Castillo Mora

Índice de cuadros

Cuadro		Pág.
1	Algunas características de las micobacterias	9
2	Prevalencia de TB bovina en región altos sur	22
3	Origen de muestras para el diagnóstico de TB	25
4	Distribución de encuestas método estratificado	30
5	Variables de respuesta de casos de TB	31
6	Variables de respuesta de las encuestas aplicadas	32
7	Frecuencia de Tuberculosis por año	34
8	Comparación univariante de casos por género	35
9	Comparación univariante de casos por tipo de TB	37
10	Comparación univariante de casos por municipio	39
11	Tasa de prevalencia por municipio y tipo de TB	40
12	Frecuencia de órganos afectados en TB Extra Pulmonar	41
13	Comparación bivariada y posibles factores de riesgo	42
14	Regresión logística multivariada de factores de riesgo	43
15	Descripción edad y habitantes por casa de encuestados	44
16	Características del consumo de leche en la región	45
17	Frecuencia y cantidad de consumo de productos lácteos	46
18	Descripción del origen de productos lácteos	47
19	Antecedentes vacunación BCG y enfermedades encuesta	48

Índice de figuras

Figura		Pág.
1	Árbol filogénico de la familia Actinobacterias	4
2	Actualización del árbol filogénico del Complejo TB	5
3	Membrana celular del género <i>Mycobacterium</i>	8
4	Mapa actual situación Tuberculosis bovina en México	15
5	Mapa con avances de Tb bovina en Jalisco	23
6	Mapa de la Región Sanitaria III Altos Sur de Jalisco	28

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis humana es una enfermedad crónica e infecciosa que afecta a los pulmones y muchos otros órganos, es causada por *Mycobacterium tuberculosis* y se transmite principalmente por contacto directo con aerosoles. La infección puede permanecer en el organismo de una forma latente y asintomática durante un largo período, inclusive es posible que la enfermedad nunca se presente. Los principales síntomas de la tuberculosis pulmonar activa son: tos persistente, algunas veces con expectoraciones, dolor torácico, debilidad, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna (Abalos y Retamal, 2004; WHO, 2014).

La tuberculosis en humanos también puede ser causada por *M. bovis*, el cual es el agente infeccioso de la Tuberculosis Bovina (TBb), cuando esto sucede se denomina Tuberculosis Zoonótica (TBz). La incidencia de este patógeno en humanos en países desarrollados está es de 0.5 a 7% mientras que en los países en vías de desarrollo es del 12% al 26%, la infección por *M. bovis* en humanos se puede relacionar a la presencia de hatos lecheros con alta prevalencia de tuberculosis bovina, acompañado por bajo control de la enfermedad (Ashford *et al.*, 2001; Abalos y Retamal, 2004; Pérez *et al.*, 2008 ; Milián *et al.*, 2010 ; Portillo y Sosa, 2011 ; Majoor *et al.*, 2011; Stone *et al.*, 2011 ; Torres *et al.*, 2013; Kaneene *et al.*, 2014).

Algunos trabajos realizados en los Estados Unidos de Norteamérica reportan prevalencias de 22% al 65% en pacientes menores de 15 años y 4% al 6% en pacientes adultos, asociándolos al consumo de leche y subproductos sin pasteurizar provenientes de México (Harris *et al.*, 2007; Rodwell *et al.*, 2008; Gallivan *et al.*, 2015).

En México se ha estudiado la frecuencia de infección por *M. bovis* en pacientes humanos, donde se ha determinado la presencia de casos de tuberculosis extra pulmonar y pulmonar, existe además un sub diagnóstico de la tuberculosis extra

pulmonar (Pérez *et al.*, 2008; Portillo y Sosa., 2011; Torres *et al.*, 2013; Perea *et al.*, 2014; Laniado *et al.*, 2014; Kaneene *et al.*, 2014).

En las zonas donde la tuberculosis bovina está presente, se ha correlacionado la tuberculosis en humanos con la de los hatos lecheros y se han encontrado cepas de ganado en humanos, aún se desconoce la situación real de tuberculosis zoonótica causada por *M. bovis* (Milián *et al.*, 2010; Torres *et al.*, 2013).

La prevalencia de tuberculosis bovina en hatos lecheros en México se considera de mediana a alta, una gran proporción de producción de leche tiene como destino la industrialización sin embargo, aún persiste la comercialización de leche cruda para la producción de quesos frescos, por lo que este producto es considerado un factor de riesgo potencial de infección (SENASICA, 2014; NOM-031-ZOO-1996).

Por lo que el presente estudio buscará identificar factores potenciales de riesgo de infectarse por *M. bovis*, en una zona donde la tuberculosis bovina es endémica, para aportar mayor información sobre la epidemiología de la tuberculosis zoonótica.

I. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 Generalidades de Micobacterias y complejo *Mycobacterium*

Robert Koch en 1882 fue quien describió por primera vez a éste bacilo, lo denominó *Bacterium tuberculosis*, posteriormente fue sustituido el nombre a *Mycobacterium* en el año de 1898 por Lehmann y Neumann (Collins *et al.*, 1985), el término *Mycobacterium* significa hongo-bacteria, nombre que se le otorgó debido a la apariencia de sus cultivos con los hongos. El género *Mycobacterium* pertenece al Phylum Actinobacteria el cual representa una de las más grandes líneas taxonómicas, incluye 15 subclases y cuatro subórdenes, este Phylum se compone de bacterias Gram positivas con un alto contenido de Guanina-Citosina (G+C) en su ADN, en rangos de 51% en algunas Corynebacterias hasta más 71% en *Streptomyces*, las Actinobacterias se encuentran distribuidas ampliamente tanto en ecosistemas terrestres como acuáticos, el primer genoma de Actinobacteria secuenciado fue precisamente *M. tuberculosis* cepa H37Rv y desde entonces otras 20 especies más, han sido secuenciadas entre las que se encuentran *M. bovis* y *M. avium* (Ventura *et al.*, 2007).

El árbol filogénico de las micobacterias se compone de la siguiente manera, (Figura No. 1) phylum Acntinobacteria, clase Actinobacteria, orden de los Actinomycelates, suborden Corynebacterineae, la familia Mycobacteriaceae, del género *Mycobacterium*, se conocen actualmente más de 120 especies de las cuales son más importantes las del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), Complejo *Mycobacterium avium* que incluye a *M. avium* y *M. paratuberculosis* (MAC) y las micobacterias ambientales no patógenas (MOTT) (Dorronsoro y Torroba, 2007).

Generalmente las micobacterias son saprofitas y viven en el medio ambiente, tienen una buena adaptación al suelo y al ambiente acuático, algunas especies como *M. bovis* y *M. tuberculosis* no han sido aisladas en ambientes sin relación a infecciones

en animales y humanos, lo que sugiere que son parásitos obligados (Ventura *et al.*, 2007).

El Complejo *Mycobacterium Tuberculosis* MTC, se encuentra conformado por *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. BCG*, *M. caprae*, *M. africanum* (tipo I y II), *M. microti*, *M. canetti* y *M. pinnipedii* son consideradas como agentes etiológicos de la tuberculosis en humanos, además son micobacterias altamente relacionadas que tienen una gran homogeneidad en su secuencia de nucleótidos a pesar de sus variaciones en su poder patógeno, distribución geográfica, preferencia por hospedador y epidemiología (Prat *et al.*, 2003; LoBue *et al.*, 2010).

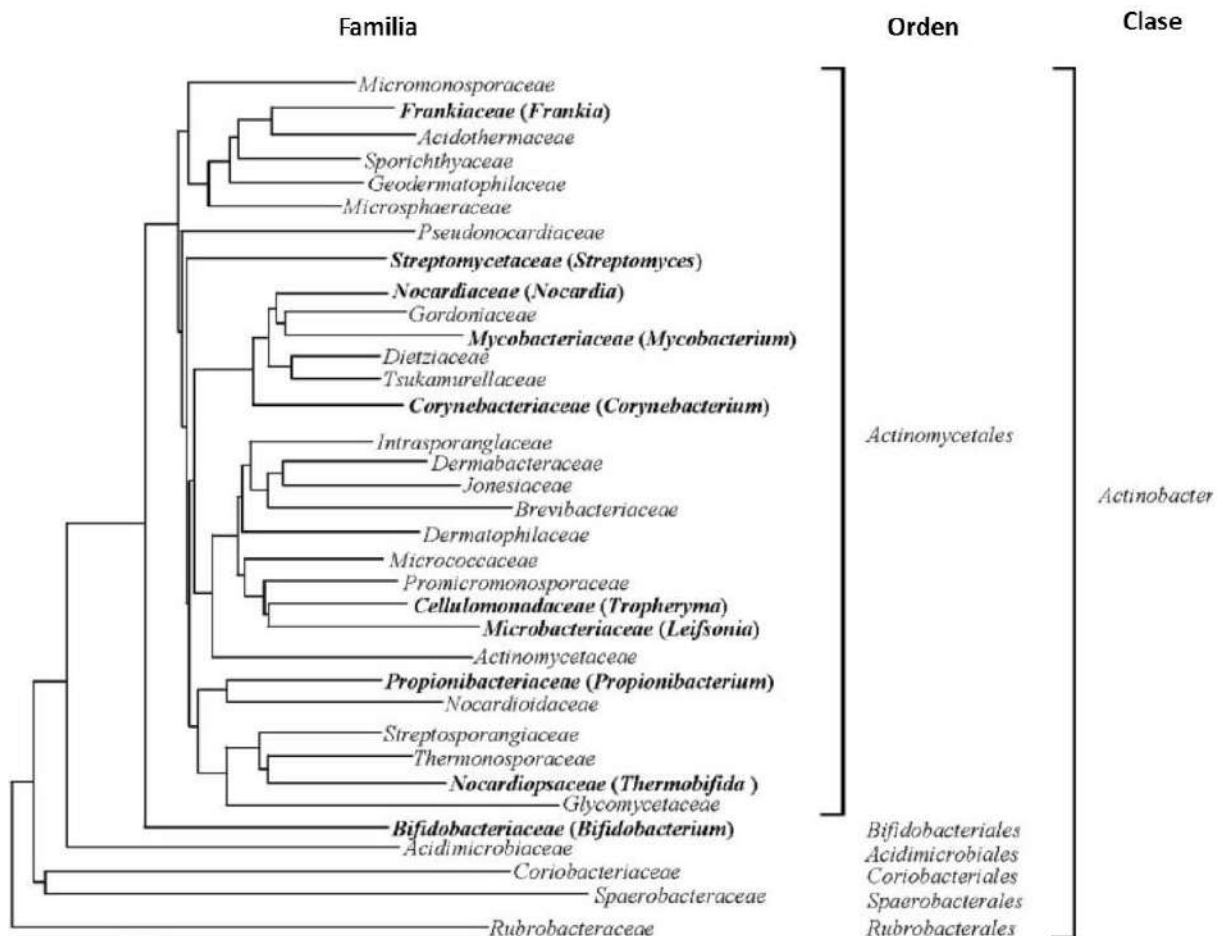


Figura 1 Árbol Filogénico de Actinobacterias (Adaptado de Ventura *et al.*, 2007)

Dentro del Complejo *Mycobacterium Tuberculosis* CMT se han descrito de manera reciente especies nuevas, una de ellas es *M. mungi* aislada de un pequeño mamífero carnívoro que habita en la regiones central y oriente de África, llamado mangosta rayada y *M. orygis* aislado de antílopes orix y otros animales, según se muestra en la actualización de la filogenia del complejo tuberculosis (Figura 2) estas nuevas especies se han propuesto con potencial zoonótico en las regiones donde son endémicas (Alexander *et al.*, 2010; Van Ingen *et al.*, 2012; Ghodbane & Drancourt, 2013).

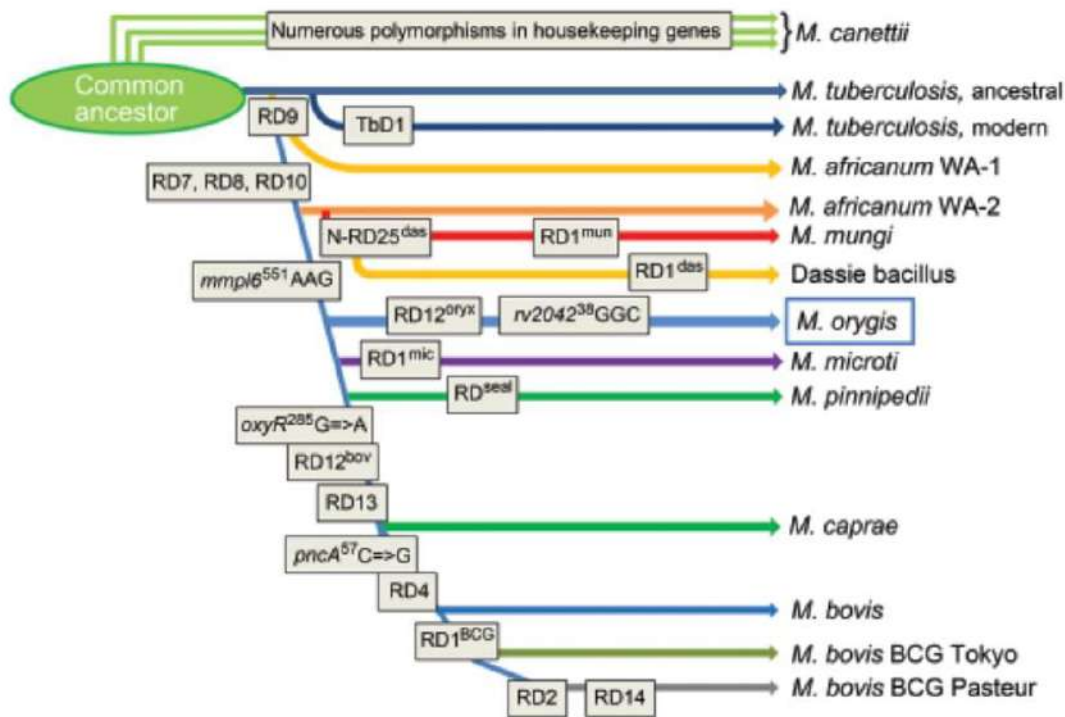


Figura 2 Actualización del árbol filogenético del Complejo *Mycobacterium tuberculosis*, basados en los hallazgos de Brosch *et al.* (adaptado de Van Ingel *et al.*, 2012)

El bacilo de la tuberculosis es ligeramente curvado e inmóvil, no produce esporas y es un bacilo aerobio obligado; con medidas que varían entre 0.2 a 6 µm X 1 a 10 µm., según su afinidad a las tinciones es bacilo ácido alcohol resistente BAAR, esto es debido a la complejidad de su pared celular principalmente por la presencia en

la superficie de lípidos denominados ácidos micólicos que confieren una consistencia hidrofóbica y cerosa, su crecimiento es lento, se lleva a cabo de 4 a 6 semanas, forma colonias no foto cromógenas (Hall & Eisenstadt, 1995; Ashford *et al.*, 2001; Madigan *et al.*, 2009).

Es un microorganismo intracelular obligado y se reproduce en el fagosoma de los macrófagos, el tiempo de duplicación es alrededor de 12 horas o más, debido a esto su crecimiento es muy lento (Ramírez *et al.*, 2002), estos bacilos sobreviven largo tiempo, sobre todo si se encuentran protegidos de la luz solar y son más resistentes a los álcalis, ácidos y desinfectantes que las demás bacterias no formadoras de esporas, son resistentes a la desecación y a las bajas temperaturas, siendo inactivadas a temperaturas mayores de 65° C por 30 minutos y a la luz ultravioleta (Pfyffer *et al.*, 2003; Dorronsoro y Torroba, 2007) además de ser resistente natural a varios antibióticos debido a la naturaleza de su membrana altamente hidrofóbica, la cual actúa como una barrera permeable lo que hace más difícil su tratamiento (Cole *et al.*, 1998).

Desde el punto de vista atmosférico son aerobios y/o micro aerófilos, su estructura tiene una gran riqueza en lípidos 20-60%, su crecimiento es favorecido por una atmosfera de 5 a 10 % de CO₂, la temperatura de crecimiento es variable, *M. tuberculosis* lo hace a 37° C, con un rango de 30° a 42° C (Rodríguez, 2006). Su envoltura es compleja y rica en uniones Guanina-Citosina 65.6%, constituida por cápsula, pared celular y membrana plasmática, compuesta de proteínas entremezcladas en una matriz de peptidoglicanos, ácidos micólicos, lípidos, y carbohidratos (Cole *et al.*, 1998; Wolfe *et al.*, 2010). Estos ácidos son de alto peso molecular y se encuentran ligados por enlaces covalentes a los arabinogalactanos que a su vez se encuentran unidos a los ácidos micólicos, siendo denominado complejo de pared celular micólico-arabinogalactano-peptidoglicano (mAGP) (Brennan, 2003).

Como todas las células procariotas, las micobacterias poseen un citoplasma, membrana celular y un espacio peri-plasmático que lo separa de una gruesa y

compleja pared celular, su envoltura le provee protección y soporte, también posee mecanismos que permiten un intercambio de sustancias entre la bacteria y el medio ambiente, las micobacterias son biológicamente similares a las bacterias Gram positivas (aunque frente a la tinción de Gram se tiñen débilmente o no se tiñen), ambas tienen peptidoglicanos, pero las moléculas asociadas o unidas a este polímero en las micobacterias son fundamentalmente de naturaleza lipídica en lugar de proteínas y lipopolisacáridos como en el resto de bacterias gram positivas (Rodríguez, 2006).

Su pared celular está constituida por tres capas, la interna compuesta principalmente por peptidoglicano, otra capa media mucho más ancha que la anterior y conformada por un polisacárido, el arabinogalactano, cuyos extremos distales se encuentran esterificados con ácidos grasos de alto peso molecular, los ácidos micólicos de tamaño y estructura única para las micobacterias (70-90 átomos de carbono), contiene además una capa externa de grosor variable y se le atribuye una composición estructural glucolipídica a la cual se le atribuye la cualidad hidrofóbica de su envoltura. Además de estas estructuras existen proteínas asociadas a la pared celular con funciones enzimáticas necesarias para la construcción y reconstrucción de los polímeros de la pared durante el proceso de división celular y crecimiento (Rodríguez, 2006; Gorocica *et al.*, 2005).

Los componentes glicosilados estructurales de la pared celular de las micobacterias tiene una gran importancia debido a que específicamente ciertas moléculas como lipoarabinomananos (LAM), lipomananos (LM) y fosfaditilinositol manósido (PIM), modulan la respuesta inmunológica ayudando a evadir la respuesta inmune del huésped, permitiendo la adhesión, penetración y persistencia de la micobacteria dentro del macrófago, a la vez que activan la producción de citocinas que participan en la respuesta inmunitaria (Figura 3) (Gorocica *et al.*, 2005; Szczepan *et al.*, 2008; Wolfe *et al.*, 2010).

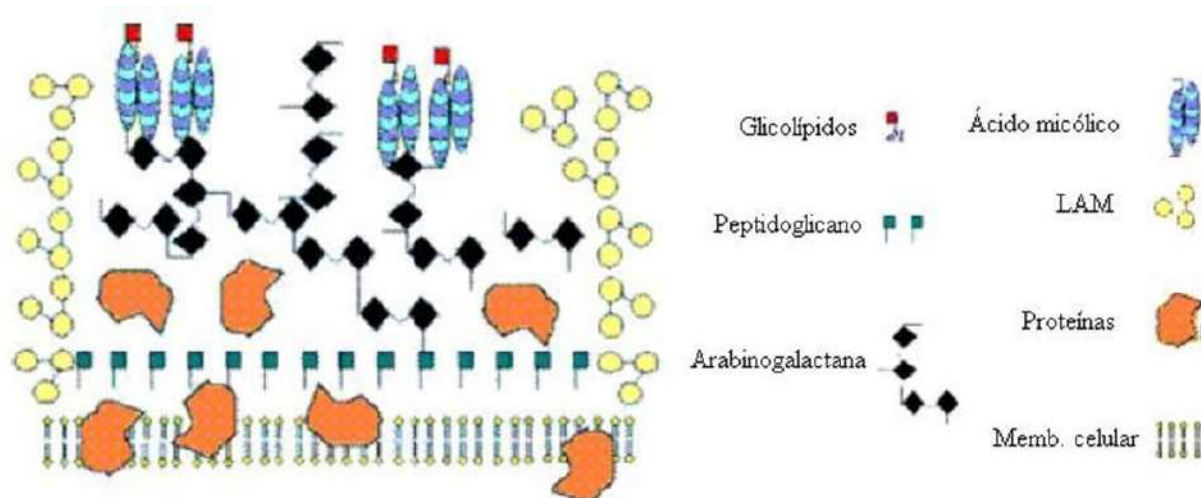


Figura 3 Representación esquemática de la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis*. La bacteria se encuentra envuelta dentro de una bicapa lipídica típica de membrana citoplasmática que permanece debajo del peptidoglicano rígido (PG). Cierta número de proteínas se encuentran en asociación con PG entre la membrana y algunas de ellas pueden ser inmunogénicas (Adaptado de Gorocica *et al.*, 2005)

Una de las formas de clasificación de micobacterias es por el tiempo de cultivo de sus cepas, estas pueden ser de crecimiento rápido y crecimiento lento, por lo general las de crecimiento lento son atribuibles al grupo de micobacterias patógenas y las de crecimiento rápido, conocidas también como no tuberculosas, sin embargo existe otro grupo de micobacterias que por lo regular no son patógenas pero son de crecimiento lento no cromógenas y en ocasiones pueden causar algún tipo de enfermedad, principalmente cuando existe inmunodepresión en los individuos afectados, se pueden apreciar diferencias en el tiempo de cultivo y sus características (Cuadro 1) (Dorronso y Torroba, 2007; Madigan *et al.* 2009).

Estas micobacterias no patógenas llamadas también No Tuberculosas (NTM) se encuentran clasificadas en cuatro grupos según la clasificación Runyon de acuerdo a su velocidad de crecimiento y producción de pigmento en la oscuridad o su exposición a la luz (Runyon, 1970; Bernardelli, 2007), los grupos se conforman de la siguiente forma:

Grupo I: Crecimiento Lento – Foto cromógenas, son de crecimientos abundantes y producen pigmentos (cristales amarillos de caroteno) por exposición a la luz, pero no lo generan en la oscuridad, el desarrollo de las colonias se produce de 2 a 6 semanas.

Grupo II: Crecimiento Lento – Escoto cromógenas, los cultivos desarrollan un pigmento amarillo brillante, tanto expuestas a la luz como en la oscuridad, el crecimiento de las colonias es de 2 a 6 semanas.

Grupo III: Crecimiento Lento – No Cromógenas, producen una pequeña cantidad de pigmento amarillo pálido, la exposición a la luz no incrementa su pigmentación, el crecimiento de las colonias es sumamente lento.

Grupo IV: Rápido crecimiento, un grupo de estas micobacterias producen pigmentos y otros no, el desarrollo de las colonias es entre 2 a 7 días.

Cuadro 1 Algunas características de micobacterias representativas

Especies	Crecimiento en 5% Na Cl	Reducción de nitrato	Crecimiento a 45° C	Patógeno humano	Pigmentación
Especies de crecimiento lento					
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-	+	-	+	Ninguno
<i>Mycobacterium bovis</i>	-	-	+	+	Ninguno
<i>Mycobacterium avium</i>	-	-	-	+	Colonias viejas pigmentadas
<i>Mycobacterium kansasii</i>	-	+	-	+	Fotocromogénicas
Especies de crecimiento rápido					
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	+	+	+	-	Ninguno
<i>Mycobacterium plhei</i>	+	+	+	-	Pigmentadas
<i>Mycobacterium chelonae</i>	+	-	-	+	Ninguno
<i>Mycobacterium parafortuitum</i>	+	+	-	-	Fotocromogénicas

Adaptado de Madigan et al., 2009 (Brock, Biología de los microorganismos).

2.2 *Mycobacterium bovis* y tuberculosis bovina

El ganado bovino es considerado el reservorio más importante de *M. bovis*, siendo este la principal fuente de contagio para la fauna silvestre y los humanos (De Lisle *et al.*, 2001; de la Rua, 2006; Biet *et al.*, 2005; Ameni *et al.*, 2007; LoBue *et al.*, 2010). Anteriormente se consideraban otras sub especies de *M. bovis* que contenían hasta 99.9% de similitud en sus secuencias genéticas, pero en la actualidad se han aceptado como nuevas especies, *M. caprae* que en algunos países es considerado fuente importante de tuberculosis en cabras (Aranaz *et al.*, 2003; Prodinger *et al.*, 2014) y *M. pinnipedii* (Cousins *et al.*, 2003) que afecta a osos marinos y leones marinos, reconociendo también el potencial zoonótico de estas especies, *M. caprae* está ampliamente identificado en Europa central como causante frecuente de tuberculosis bovina y no existen diferencia entre la patogenia ni en el diagnóstico con *M. bovis* (Prodinger *et al.*, 2005).

M. bovis es el agente etiológico de la tuberculosis bovina, causa una enfermedad crónica infecciosa, se caracteriza por la formación de tubérculos o granulomas, principalmente en nódulos linfáticos de cabeza, tórax, pulmones, pleura, intestino, hígado y peritoneo. Se define como una enfermedad crónico debilitante, en ocasiones puede presentar un curso más progresivo (OIE, 2012; Karshima, 2013; Orme & Basaraba, 2014; Domingo *et al.*, 2014).

En la mayoría de los casos de curso crónico no se observan signos clínicos aparentes, en ocasiones puede existir una disminución de la producción láctea, fiebre, disnea y ciertos signos de neumonía pueden estar presentes, siendo común en casos avanzados un crecimiento de los nódulos linfáticos de la cabeza y cuello pueden obstruir las vías respiratorias, producen emaciación extrema y dificultad respiratoria aguda, en ocasiones pueden verse afectado al aparato reproductor de las hembras (OIE, 2012; Karshima, 2013).

En examen post mortem, las lesiones se observan con mayor frecuencia en nódulos retro faríngeos, tanto mediales así como laterales, retro bronquiales, mediastínicos, hepáticos y retro mamario. Estas lesiones son típicos granulomas que se pueden observar de color amarillento de consistencia caseosa y/o calcificada, puede ser en ocasiones de aspecto purulento, algunos granulomas no tuberculosos podrían no ser diferenciables macroscópicamente de un granuloma tuberculoso (OIE, 2012; Domingo *et al.*, 2014).

El centro del granuloma suele ser seco y se encuentra rodeado de una capsula fibrosa de espesor variable, el tamaño de la lesión es muy variable y se encuentra entre el rango de apenas unos milímetros hasta medir 20 centímetros de diámetro, cuando son bastante pequeños es necesario realizar varios cortes o laminado del órgano para identificar el granuloma típico de la tuberculosis (OIE, 2012; Domingo *et al.*, 2014).

Aunque el ganado bovino es considerado el hospedador principal del *M. bovis*, también se ha diagnosticado y aislado cepas tanto de fauna silvestre como en animales de zoológico en especies tan variadas como lo son búfalos, bisontes, ovejas, cabras, equinos, camellos, cerdos, cerdos salvajes, ciervos, antílopes, perros, gatos, zorros, visones, tejones, hurones, ratas, primates, camélidos de Sudamérica, tapires, alces, elefantes, sitatungas, rinocerontes, ardillas de tierra, nutrias, focas, liebres, topos, mapaches y varios felinos depredadores como leones, tigres, leopardos y lince; motivo por el cual las campañas de erradicación de esta enfermedad deberían contemplar la búsqueda y contención en estos grupos de animales (O'reilly & Daborn, 1995; De Lisle *et al.*, 1989).

En el mundo entero y desde principios del siglo XX se implementaron estrategias para el control de la tuberculosis bovina TBb, utilizando como principal método diagnostico la prueba de tuberculina o PPD (Derivado Proteico Purificado, por sus siglas en inglés), prueba que se basa en el principio de la reacción de hipersensibilidad de tipo IV, se obtenía un antígeno del sobrenadante de una cepa de *M. bovis* que era

inactivada por calor, aplicando 0.10 ml de este antígeno en el pliegue caudal y a las 72 horas post inoculación se revisaba la presencia de alguna reacción o inflamación en el sitio de aplicación, si esta existía se considera como posible animal infectado o animal reactor. Existen diversos protocolos para la dictaminación de estos resultados, ya que en ocasiones pueden existir reacciones cruzadas con micobacterias ambientales (OIE, 2012; NOM-031-ZOO-1995).

La infección de la tuberculosis bovina se transmite de un animal a otro por medio de aerosoles, pequeñas gotas de saliva, exudados nasales y/o lesiones granulomatosas abiertas. Debido a que la transmisión por la vía aérea es muy rápida e intensa, las explotaciones intensivas tienen mayor probabilidad de contagio que las explotaciones extensivas, la transmisión por aerosoles es muy efectiva solo en pequeñas distancias (1 a 2 mts.), por lo cual también influye la densidad de población para que la infección suceda y es un factor significativo para la velocidad de transmisión, además esta condición no solo pone en riesgo a los animales de la explotación sino también a los trabajadores que tienen contacto cercano con los animales infectados (Cousins, 2001).

En años recientes y debido una especificidad mayor y a que son más fáciles de estandarizar, los productos derivados de proteína purificada (PPD) fueron sustituyendo las tuberculinas inactivadas y concentradas por calor. La dosis recomendada de PPD bovino en ganado bovino es *2,000 Unidades Internacionales* (UI) y en la prueba cervical comparativa de la tuberculina, las dosis no deben ser inferiores a las 2,000 UI, las reacciones se interpretan en base al método analítico utilizado y recomendado por la Organización Internacional de Epizootias (OIE, 2012).

La principal estrategia para la erradicación de la tuberculosis bovina es la de prueba y sacrificio, enviando al rastro a todos los animales que resulten reactores a la prueba de tuberculina, aunque esta estrategia ha servido para disminuir la prevalencia de la TBb en algunos países, no se ha podido erradicar la enfermedad. En países

desarrollados reportan prevalencias muy bajas y tienen el problema de reinfección de los hatos por la fauna silvestre (Wedlock *et al.*, 2002; de la Rúa, 2006).

Estudios exhaustivos sobre la reaparición esporádica de *M. bovis* han demostrado que existen reservorios salvajes en algunos países y actúan como fuente de infección para el ganado bovino, venados y otro tipo de animales. El riesgo que estos reservorios de infección constituyen para los animales domésticos y los humanos tiene muchos niveles, según la situación epidemiológica específica de cada especie y del medio ambiente (Morris *et al.*, 1994; Corner, 2006). La detección de la infección o exposición en una población de fauna salvaje requiere investigación bacteriológica y/o la utilización de métodos analíticos válidos para cada especie en investigación, debido a que la prueba de la tuberculina no es eficaz en todas las especies, en conjunto con análisis de la información epidemiológica espacial y molecular sí esta existiera (Corner, 2006; OIE, 2013).

Una de las razones principales para el control y la erradicación de la tuberculosis bovina es el riesgo de infección de la enfermedad a la población humana, perdidas en la productividad en animales infectados y el riesgo de transmitir la enfermedad de zonas con alta prevalencia a regiones o países con avances significativos contra esta enfermedad, lo que económicamente reflejan estos avances en conjunto con las acciones de salud pública debido a la infección de tuberculosis zoonótica se encuentra estimada entre 30 y 300 millones de dólares anuales solo en los Estados Unidos de Norteamérica (Cousins, 2001).

En México, desde el año 1996 se implementó la campaña para la erradicación de la Tuberculosis bovina, que se encuentra normada bajo la NOM-031-ZOO-1995, donde se indica el protocolo a seguir en relación a las acciones de detección y pruebas diagnósticas oficiales (NOM-031-ZOO-1995).

Las pruebas diagnósticas aprobadas por la NOM-031-ZOO-1995, están conformadas por pruebas de campo y pruebas confirmatorias, las pruebas de campo son pruebas que son realizadas por Médicos Veterinarios Aprobados por SENASICA o bien por Médicos Veterinarios Oficiales, consisten en la aplicación intradérmica de 0.10 ml. de PPD (Derivado Proteico Purificado) de la cepa AN5, en el pliegue ano caudal o en la región cervical del bovino. Existen tres pruebas autorizadas para ser aplicadas en campo están son: Prueba de Pliegue Caudal (PPC), Prueba Cervical Comparativa (PCC) donde se utiliza tanto PPD bovino y aviar; y Prueba cervical simple. El principal inconveniente de estas pruebas es que a pesar de ser relativamente económicas y eficientes para detectar la enfermedad en el hato, es que no son lo suficiente específicas para la detección de individuos enfermos y existen falsos negativos así como falsos positivos, inclusive puede detectarse animales que son positivos a estas pruebas y están infectados pero no se observan lesiones a simple vista lo que hace que los productores tengan desconfianza de estos protocolos de diagnóstico. Las pruebas diagnósticas confirmatorias son realizadas por laboratorios acreditados en el área de salud animal, llevadas a cabo en exámenes post mortem, mediante la toma de lesiones sugestivas a TBb o bien en nódulos linfáticos del sistema respiratorio sin lesiones visibles. Se fijan estos tejidos en formol para realizar histopatología y en borato de sodio para realizar cultivo del microorganismo, siendo estas pruebas necesarias para confirmar la presencia del agente patógeno en animales reaccionantes a las pruebas de tuberculina (NOM-031-ZOO-1995).

El aislamiento bacteriano proveniente de lesiones compatibles con TBb es considerado la prueba de oro para el diagnóstico definitivo de la enfermedad pero tiene el inconveniente que es necesario equipo, instalaciones y personal especializado, además de obtener resultados hasta después de 6 a 8 semanas (Casal, 1991).

Con base en los anterior, en México la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) establece en la NOM-031-ZOO-1995, los puntos para clasificar las regiones del país en tres zonas, dependiendo de los

avances que tienen en la campaña de erradicación de la tuberculosis bovina, estas zonas son: Control, erradicación y libre, donde consideran la totalidad de los hatos probados, la prevalencia de la enfermedad en los hatos, la calidad de inspección post mortem en establecimientos de sacrificio y sus controles de movilización sobre todo hacia zonas libres y en erradicación, mostrando un avance importante con un 85.55% de la superficie nacional en fase de erradicación con una prevalencia baja ($< 0.05\%$) en contraste con las regiones en fase de control que tienen en promedio una prevalencia igual mayor a 2.5%, considerando a las cuencas lecheras una prevalencia promedio del 16.5% (Figura 4) (SENASICA, 2014).



Figura 4 Clasificación que incluye 25 regiones con baja prevalencia de tuberculosis bovina o en fase de erradicación (prevalencia $< 0.50\%$) en color amarillo, las zonas en fase de control (prevalencia $> 2.50\%$) se observan en color rojo. SENASICA 11-Jul-2014

2.3 *Mycobacterium bovis* en humanos y su transmisión

La Organización Mundial de la salud estimó que para el año 2012 existían 8.1 millones de personas enfermas de tuberculosis y que en ese mismo año fallecieron 1.3 millones de personas. Siendo la segunda causa de muertes a nivel mundial debido a enfermedades infecciosas, la mayor presentación ocurre en países en vías de desarrollo y zonas marginadas (WHO, 2014).

La tuberculosis es la principal causa de muerte en personas infectadas de SIDA, y la población en mayor riesgo son adultos jóvenes, aunque el riesgo de infectarse es de todos los grupos. Las adicciones como el tabaco aumentan un 20% notablemente el riesgo de adquirir la tuberculosis (WHO, 2014).

Esta enfermedad tiene tratamiento si es detectado a tiempo, debido a esto, las acciones de las autoridades sanitarias, se esfuerzan en la vigilancia epidemiológica de cualquier sospecha de nuevos casos (NOM-006-SSA2-1993).

La tuberculosis pulmonar en la población humana es causada por *M. tuberculosis* se considera una enfermedad reemergente debido a la aparición de cepas multi resistentes a algunos antibióticos y al incremento de casos de SIDA, por otro lado la infección de *M. bovis* en humanos disminuyo notablemente desde la pasteurización de la leche y subproductos, desafortunadamente en regiones del mundo que tienen poco o nulo desarrollo económico y además existe sobrepoblación se han detonado problemas de salud pública, entre ellas un incremento en la prevalencia de la tuberculosis, la cual ha tenido de nuevo un aumento en su incidencia, incluyendo la reaparición de casos de tuberculosis debidos a *M. bovis* y *M. Caprae* (de la Rua, 2006; Bezos *et. al*, 2012; Müller *et al.*, 2013; WHO, 2014; Perea *et al.*, 2014, Prodinger *et al.*, 2014).

Estudios realizados entre los años 1994 al 2005, en la región fronteriza de San Diego, California en los Estados Unidos de América, demuestran que la presentación

de la tuberculosis zoonótica fue incidente en poblaciones binacionales y precisamente en población hispana, donde se pudo observar un riesgo de 2.55 ($p=0.01$) de morir durante el tratamiento de la tuberculosis zoonótica en relación a la infección por *M. tuberculosis*, estos hallazgos reflejan la mayor frecuencia de tuberculosis en poblaciones humanas debida a *M. bovis* en países industrializados (Cosivi *et al.*, 1998; Rodwell *et al.*, 2008).

La tuberculosis en humanos causada por *M. bovis* es llamada también Tuberculosis Zoonótica (TBz), puede ser una infección asintomática y cursar como tuberculosis latente TBL, pero también se puede presentar en su forma pulmonar o infección generalizada, los signos de la infección pulmonar incluyen fiebre, tos, dolor de pecho, cavitaciones, hemoptisis y fibrosis (Shitaye *et al.*, 2007), su presentación en países en vías de desarrollo probablemente es más alta debido a la falta de programas de saneamiento en los hatos ganaderos de tuberculosis bovina, además se desconoce la prevalencia precisa de TBz en estas regiones (Portillo y Sosa, 2011; Müller, 2013), la infección por *M. bovis* se asocia al consumo de leche no pasteurizada, alimentos cárnicos mal cocinados, aerosoles y heridas de animales infectados (Cousin, 2001; Karshima, 2007), otra causa es la baja utilización de tecnología para la pasteurización de la leche y la idiosincrasia de la población sobre el consumo de leche cruda, clínicamente es indistinguible de la tuberculosis causada por *M. tuberculosis* (Cosivi *et al.*, 1998; de la Rua, 2006; Rodwell *et al.*, 2008).

En las regiones donde la tuberculosis bovina no es controlada, el consumo de leche y subproductos sin pasteurizar son frecuentemente la causa de infecciones tuberculosas extra pulmonares, incluidas las adenopatías cervicales (Cosivi *et al.*, 1998; Moda *et al.*, 1996; Thoen *et al.*, 2006; Amanfu, 2006; Shitaye *et al.* 2007; Müller *et al.*, 2013), así como presentaciones atípicas de la enfermedad que podrían ser confusas en el diagnóstico (Stout *et al.*, 2001) otro indicio de la infección por *M. bovis* en la población en regiones con persistencia de tuberculosis bovina es el hallazgo de cepas identificadas en bovinos diagnosticados mediante cultivo bacteriano y el método

de spoligotyping son similares a los pacientes humanos con signos de la enfermedad y trabajadores de establos lecheros (Milián *et al.*, 2010, Torres *et al.*, 2013).

M. bovis se ha identificado en seres humanos en la mayoría de países donde se han caracterizado por completo cepas de micobacterias de pacientes humanos. La incidencia de tuberculosis pulmonar causada por *M. bovis* es mayor en trabajadores de explotaciones ganaderas y de rastros que en habitantes urbanos, sin embargo en países industrializados donde la pasteurización de la leche es alta, la prevalencia de tuberculosis zoonótica es relativamente baja (1%-7%), diferente a lo que sucede en países donde las campañas de erradicación en el ganado son insuficientes o bien no toda la producción lechera se somete a la pasteurización, la prevalencia puede llegar a ser hasta del 30% (de la Rúa, 2006; Shitaye *et al.*, 2007; Milián *et al.*, 2010; Lawn y Zumla, 2011; Portillo y Sosa, 2011; OIE, 2012).

En México la producción lechera se estima entre un rango de 7,000 a 10,000 millones de litros de leche y no es pasteurizada entre un 30% y 40%, situación que conlleva un alto riesgo en la salud pública (Pérez *et al.*, 2008; NOM-031-ZOO-1995).

La transmisión de *M. bovis* al ser humano por la leche y sus productos se elimina mediante la pasteurización de la leche o bien hirviendo la leche a 71° C, temperatura óptima para eliminar al bacilo. Uno de los resultados de los programas de erradicación de la tuberculosis bovina ha sido una reducción de la enfermedad y las muertes causadas por la tuberculosis bovina en la población humana (OIE, 2012; Roug *et al.*, 2014).

La tuberculosis extra pulmonar se puede presentar de manera común como adenopatías o linfadenitis, son más frecuentes en adolescentes y niños, infección causada predominantemente por micobacterias atípicas, entre las que no podemos descartar a *M. bovis* (Berbieran *et al.*, 2005).

Una de las implicaciones de la infección de la tuberculosis bovina en humanos es que *M. bovis* es resistente natural a la piraminizida (Stout *et al.*, 2001; de Jong *et al.*, 2005; Rivas *et al.*, 2012) y este compuesto forma parte del tratamiento primario contra la tuberculosis humana (NOM-006-SSA2-1993). La mono resistencia a la piraminizida es utilizada para diferenciar la infección por *M. bovis* en humanos, pero esta acción no es definitiva debido a que también existen cepas de *M. tuberculosis* resistentes a este fármaco. En México no se lleva a cabo el diagnóstico diferencial por lo que se desconoce la prevalencia real de la tuberculosis zoonótica (Portillo y Sosa, 2011; Laniado *et al.*, 2014).

Existen estudios donde identifican a *M. bovis* como causante de tuberculosis en humanos, presentándose hasta en un 75% del total de los casos como tuberculosis extra pulmonar (Portillo y Sosa, 2011), mediante técnicas de biología molecular y utilizando el polimorfismo del gen *OxyR*, el cual ha demostrado ser preciso en el diagnóstico de *M. bovis*, se realizó la diferenciación de cepas en casos reportados en el Centro Médico de Occidente de la ciudad de Guadalajara, entre los años 1995-2009, en 124 casos se identificó como agente causal a *M. bovis* a 35 casos (28%), y 26 de estos casos correspondieron a tuberculosis extra pulmonar. Sin embargo este estudio al igual que otros, no demuestran la prevalencia real de la tuberculosis zoonótica en el país. (Portillo y Sosa, 2011).

Investigaciones realizadas en México han reportado la presencia de *M. bovis* en pacientes humanos provenientes de zonas donde la tuberculosis bovina es endémica, incluyendo a trabajadores de hatos lecheros y establecimientos de sacrificio de ganado, identificando el 6% (34/562) infectados por *M. bovis* mediante el método de spoligotyping, además de encontrar patrones similares en pacientes humanos y casos provenientes de ganado (Milián *et al.*, 2010).

En otro estudio realizado en el Hospital Siglo XXI de la ciudad de México, muestra que entre los años 2000-2007, se observó que el 22.3% de casos de

tuberculosis correspondieron a *M. bovis*, diagnostico confirmado mediante aislamiento bacteriano y pruebas moleculares (Torres *et al.*, 2013)

La principal vía de transmisión de la tuberculosis es la aérea, la segunda en importancia es la oral (Wedlock *et al.*, 2002), en el caso de la transmisión de *M. bovis*, existe una fuerte evidencia que se relaciona tanto en pacientes con tuberculosis pulmonar como en tuberculosis extra pulmonar con el consumo de leche cruda y subproductos de leche sin pasteurizar (Portillo y Sosa, 2011).

Por otro lado, la infección humano-humano de *M. bovis* es considerada rara o poco común, aun en presencia de lesiones pulmonares (Une & Mori, 2007).

Las lesiones primarias de tuberculosis zoonótica a causa de *M. bovis*, se localizan principalmente en pulmones, nódulos linfáticos cervicales y mesentéricos, y de manera secundaria se presentan lesiones en aparato genito-urinario, sistema óseo, articulaciones y meninge; es por lo general una enfermedad de curso crónico y de difícil diagnóstico, su característica inmunopatológica es una ligera necrosis con infiltración neutrofílica, con moderada mineralización y encapsulación fibrosa con presencia frecuente de bacilos ácido alcohol resistente (Wodlock *et al.*, 2002).

La infección por micobacterias activa la inmunidad celular, una vez que los macrófagos son infectados estos son rodeados por linfocitos dando origen a un granuloma. Los antígenos de las micobacterias tienen gran afinidad por la activación del complejo mayor de histocompatibilidad de clase 2 (MHC II) (Wodlock *et al.*, 2002).

2.4 La tuberculosis en Jalisco

En el periodo de los años 2000 al 2010 se presentaron en México 197,211 nuevos casos de tuberculosis, de los cuales 85% fueron del tipo pulmonar y 15% extra pulmonar y se distribuyeron de la siguiente manera: 4.7% en linfonódulos, 1.9% tuberculosis miliar, 1.4% pleural, 1.5% renal, 1.2% meníngea, 1% intestinal, 0.9% ósea, 0.5% genitourinaria, 0.3 de otras formas (Secretaría de Salud, 2011).

La tasa de tuberculosis en humanos en México fue para el año de 2011 de 17.4 por cada 100,000 habitantes, para el estado de Jalisco en el mismo periodo la tasa fue 12.6 por cada 100,000 habitantes. En la Región Sanitaria No. III Altos Sur del Estado, no se tiene un dato oficial de la tasa de personas diagnosticadas con tuberculosis sin embargo si reportaron la cantidad de casos que existe en cada municipio, observando una tasa anual de 3.2 por cada 100,000 habitantes, dicha región incluye a 11 municipios de los altos de Jalisco (SINAVE, 2012).

Los casos reportados en la zona metropolitana de Guadalajara no reflejan el origen de los pacientes, debido a ser atendidos en centros especializados de salud (Portillo y Sosa, 2011).

La Secretaría de Salud del Estado de Jalisco invierte recursos económicos para el diagnóstico y tratamiento de personas infectadas con el bacilo de la tuberculosis, sin embargo, no realiza de manera rutinaria el diagnóstico diferencial de todos los casos, esto limita la estimación de la prevalencia de tuberculosis zoonótica debida a *M. bovis*.

Por otra lado, la delegación de SAGARPA y la COEETB (Comisión Estatal para la Erradicación de la Tuberculosis Bovina y Brucelosis del estado de Jalisco A.C.) aplican desde el año de 1996, la Campaña de Erradicación de la Tuberculosis Bovina bajo la NOM-031-Z00-1995, la principal objetivo de la campaña es realizar pruebas de tuberculina a todo el ganado bovino en el territorio nacional y sacrificando animales

reactores para después confirmar la infección mediante aislamiento de *M. bovis* en medios de cultivo específicos, a partir de órganos y lesiones de animales reactores sacrificados bajo inspección de personal capacitado.

Con estas acciones se ha logrado disminuir la prevalencia de tuberculosis bovina en regiones de producción de ganado de carne, sin embargo en las regiones de producción lechera, la prevalencia de TBb no ha logrado disminuir, debido a las condiciones propias de este tipo de producciones, en su mayoría tecnificados o semi tecnificados, según datos oficiales la prevalencia en cuencas lecheras se encuentra entre 5 y el 16%. La Región Sanitaria No. III Altos Sur del Estado de Jalisco, es parte de la cuenca lechera más importante de México, los 11 municipios que la comprende tienen reportados el número de hatos lecheros donde se ha identificado la presencia de *M. bovis* mediante aislamiento en cultivos bacterianos de muestras post mortem provenientes de animales positivos a las pruebas diagnósticas de campo. A estos casos los denominan cuarentenas definitivas y podemos observar en el cuadro 2 la prevalencia de TBb por municipio tomando en cuenta las cuarentenas definitivas y el total de hatos lecheros reportados por INEGI, en el censo agropecuario 2007.

CUADRO 2 Prevalencia de hato de Tuberculosis Bovina en la Región Sanitaria III Altos Sur, considerando el número total de cuarentenas establecidas tanto por Pruebas de campo y hallazgos en matanza regular						
MUNICIPIO	UPP	CUARENTENAS PRECAUTORIAS		CUARENTENAS DEFINITIVAS	TOTAL CUARENTENAS	PREVALENCIA
		PBAS	MR			
ACATIC	563	98	12	5	115	20,43
ARANDAS	1 080	180	33	4	217	20,09
JALOSTOTITLÁN	672	86	8	1	95	14,14
JESÚS MARÍA	578	13	2	0	15	2,60
SAN JULIÁN	300	32	82	1	115	38,33
SAN MIGUEL EL ALTO	787	102	11	1	114	14,49
TEPATITLÁN DE MORELOS	1 419	246	89	19	354	24,95
VALLE DE GUADALUPE	256	65	7	0	72	28,13
CAÑADAS DE OBREGÓN	324	9	3	0	12	3,70
YAHUALÍCA DE GONZÁLEZ GALLO	673	4	6	0	10	1,49
SAN IGNACIO CERRO GORDO	330	40	18	0	58	17,58
	6 982	875	271	31	1 177	16,86

COETB 2013**

Como se observa en el cuadro anterior en la zona de estudio existen un número considerable de cuarentenas o hatos infectados por lo tanto la prevalencia de la enfermedad es alta.

La campaña nacional contra la tuberculosis bovina no contempla algún fondo de contingencia para indemnizar a los propietarios de ganado reactor que es sacrificado, en especial en regiones donde el ganado es especializado en la producción lechera, donde las prevalencias de tuberculosis bovina son mayores al 16%, por lo cual, los ganaderos no envían de manera inmediata a sacrificio animales positivos cuando estos son diagnosticados, perpetuando por más tiempo la presencia de la enfermedad en los hatos. Por tal motivo, existen diversas investigaciones para mejorar el diagnóstico de la tuberculosis bovina probando nuevos antígenos con los ya existentes, así como también realizando pruebas masivas de vacunación con BCG, cepa Pasteur y filtrado de cultivo purificados, donde aún se esperan resultados positivos de estas investigaciones en curso (Vordermeier *et al.*, 2014).

En el Estado de Jalisco existen 3 zonas identificadas de acuerdo a los avances de la campaña contra la tuberculosis bovina, una acreditada por el USDA para la exportación de becerros, con menos de 0.01% prevalencia, otras áreas en etapas de erradicación con prevalencia menor a 0.05% y la región en etapa en control con prevalencia mayor a 2.5% en la cual se encuentra la cuenca lechera y marcada de color rojo en la Figura 5.



REGION	SAGARPA	USDA
A1	ERRADICACION	ACREDITADO MODIFICADO
A2/A3		ACREDITADO
A4		PREPARATORIO SUSPENDIDO
A5		SIN ACREDITACION
B	ZONA EN TRANSICION CONTROL	SIN ACREDITACION
	ZONA EN CONTROL (MAYOR PREVALENCIA)	SIN ACREDITACION

Figura 5 Mapa de avances de la campaña de tuberculosis bovina de Jalisco., COEETB, 2010

2.5 Diagnóstico de tuberculosis en humanos

En el año 1995 la organización mundial de la salud utilizó una estrategia para revertir el alza de la incidencia de la tuberculosis llamada DOTS/TAES, la cual consisten de 5 elementos: *i)* Compromiso político con el control de la tuberculosis, *ii)* diagnóstico bacteriológico y una red de laboratorios eficaz, *iii)* quimioterapia breve estandarizada y apoyo al paciente a lo largo de todo el tratamiento, *iv)* suministro ininterrumpido de fármacos de calidad asegurada y *v)* registro y notificación para medir los resultados a nivel de pacientes y programas, desde entonces han sido tratados más de 20 millones de personas en el mundo (WHO, 2005).

En México, en el año 1996 se inició la estrategia DOTS/TAES y alcanzó una cobertura del 100% de la población a partir del 2005, implantando en el año 2006 la estrategia “Alto a la TB”, con énfasis en manejo clínico-programático de la tuberculosis multi-resistente y el control de asociación Tuberculosis/Diabetes Mellitus y Tuberculosis/VIH, siendo el control de la tuberculosis un programa priorizado por la Secretaría de Salud (OPS, 2013).

La estrategia DOTS/TAES se encuentra enfocada en la detección de casos de tuberculosis pulmonar, la cual se puede diseminar por vía aérea de una persona a otra, sin embargo el diagnóstico de la tuberculosis extra pulmonar, incluyendo a la linfadenitis tuberculosa al ser considerada una enfermedad no infecciosa (tuberculosis latente) tiende a sub diagnosticarse, pero se debe considerar que una infección crónica en algún linfonodo u otro órgano, después del paso del tiempo ya sea semanas o inclusive décadas, podría desarrollar una infección secundaria y entonces la transmisión podría ocurrir. (Bher & Waters, 2014).

El diagnóstico en la población de la tuberculosis pulmonar se realiza de manera primaria en los consultorios clínicos del sector salud y consultorios privados. El

diagnóstico más sencillo y común se lleva a cabo con los datos clínicos del paciente, algunos de los síntomas para sospechar de infección por tuberculosis son: tos seca o productiva por más de 2 semanas, dolor de cabeza, pérdida de peso, entre otros (NOM-006A-SSA2-1993).

Estos pacientes son candidatos a realizar estudios para confirmar la presencia de bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) en muestras biológicas como el esputo mediante frotis teñidos con la técnica Ziehl Neelsen, la cual es una tinción diferencial que utiliza la capacidad de las micobacterias de incorporar colorantes y luego retenerlos después de una reacción de alcohol y ácido, de ahí su nombre. Las particularidades de las membranas de las micobacterias forman complejos ácidos estables y al exponerse a los colorantes aniónicos, los lípidos de la pared celular (ácido micólico), tiñéndose los bacilos de un tono rojizo (Rodríguez, 2007).

Si esta prueba es positiva, se instaura un tratamiento antifímico primario con los antibióticos: Pirazinamida 300 mg, Isoniazida 75 mg, Rimfapicina 150 mg, Clorhidrato de Etambutol 400 mg, en una sola tableta y con duración de 4 a 6 meses (NOM-006-SSA2-1993).

La segunda opción para el diagnóstico de la tuberculosis son las placas radiográficas en búsqueda de cavitaciones en pulmones o presencia de lesiones granulomatosas, otra opción para el diagnóstico es mediante el cultivo de micobacterias en muestras biológicas procedentes del paciente como lo son: esputo, orina, líquido peritoneal, líquido ceforraquídeo o nódulos linfáticos, este procedimiento se lleva a cabo en laboratorios especializados. El medio de cultivo de elección para el aislamiento de micobacterias es el Lowenstein-Jensen y el Stonebrink, son medios sólidos basados en huevo enriquecidos con piruvato para aislar *M. tuberculosis* y glicerol para aislar *M. bovis*, aunque ambos bacilos pueden crecer en los dos medios. También puede utilizarse un medio basado en agar como el de Middlebrook 7H10 o 7J11 o el medio de agar basado en sangre (Cousins *et al.*, 1989).

El origen de la muestra biológica para el cultivo puede provenir de zonas naturalmente estériles o naturalmente contaminadas o de zonas naturalmente estériles que pasan por zonas contaminadas (cuadro 3) (Rodríguez, 2007).

Cuadro 3 Origen de muestras para el diagnóstico de la tuberculosis	
Muestras contaminadas	Muestras no contaminadas
Expectoración	Líquido cefalorraquídeo
Orina	Líquido pleural
Jugo gástrico	Líquido articular
Exudados	Biopsias

(Rodríguez, 2007)

La muestra más común para confirmar el aislamiento de micobacterias en la tuberculosis pulmonar, son las secreciones del tracto respiratorio inferior mejor conocido como esputo, estas secreciones deben ser representativas, por lo se toman varias muestras en diferentes tiempos, se toma a primera hora de la mañana, previa higiene bucal en un frasco estéril y refrigerarla. La toma debe repetirse tres días ya que la eliminación de los bacilos no es constante, en casos excepcionales las muestras de esputo pueden llegarse a refrigerarse hasta por 7 días a 4° C para su posterior cultivo (Rodríguez, 2007; OPS, 2008).

El cultivo produce resultados tardíamente pero es más sensible que la baciloscopia, si es realizado de manera adecuada puede evidenciar un mínimo de 10 a 100 bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) presentes en una muestra, incrementa en un 20% al 30% la confirmación del diagnóstico de los casos de tuberculosis pulmonar, en los casos de tuberculosis extra pulmonar el aporte del cultivo al diagnóstico es muy variable, según la localización de la patología (OPS, 2008).

Los cultivos son incubados por un periodo de 3 a 5 semanas, en incubadoras con CO₂, a una temperatura de 37° C, los tubos deberán estar cerrados de forma correcta para evitar que estos se des sequen, el medio adecuado para *M. tuberculosis* es Lowenstein-Jensen, compuesto de hierro, aminoácidos, sales, glicerina, fécula de papa, huevo y verde malaquita, este último inhibe la flora asociada, para realizar el diagnóstico diferencial entre micobacterias se utilizan pruebas simples microscópicas y macroscópicas (Rodríguez, 2007).

Para la identificación de las cepas aisladas se realizan pruebas diferenciales como las bioquímicas, las cepas de *M. tuberculosis* son niacinas positivas, reducen nitratos a nitritos y poseen una catalasa termolábil. Sin embargo la lentitud de estas técnicas de identificación estándar ha estimulado el desarrollo de nuevas técnicas de identificación basadas en la biología molecular, que reducen el tiempo utilizado de 8 semanas a horas (Casal, 1991; OPS, 2008).

Como se ha mencionado con anterioridad en los países en vías de desarrollo la presencia de *M. bovis* en la población es una causa importante de zoonosis por lo cual es importante la diferenciación del agente causal en casos de tuberculosis, las técnicas moleculares utilizan marcadores genéticos para su identificación y diferenciación dentro de las especies del complejo tuberculoso (Liebana *et al.*, 1996).

En la actualidad existe un gran interés en la búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico, monitoreo, tratamiento y recaídas de la TB activa, los biomarcadores son definidos como una característica medible objetiva y evalúa el proceso biológico normal, proceso patológico o la respuesta farmacológica. El potencial uso de los biomarcadores es predecir riesgos de reactivación, erradicación de la tuberculosis latente y eficacia vacunal (Lawn & Zumla, 2011).

III OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Identificar los factores potenciales de riesgo que pudieran estar asociados a la transmisión de tuberculosis bovina al humano en una zona con alta prevalencia de tuberculosis en el ganado.

3.2 Objetivos específicos

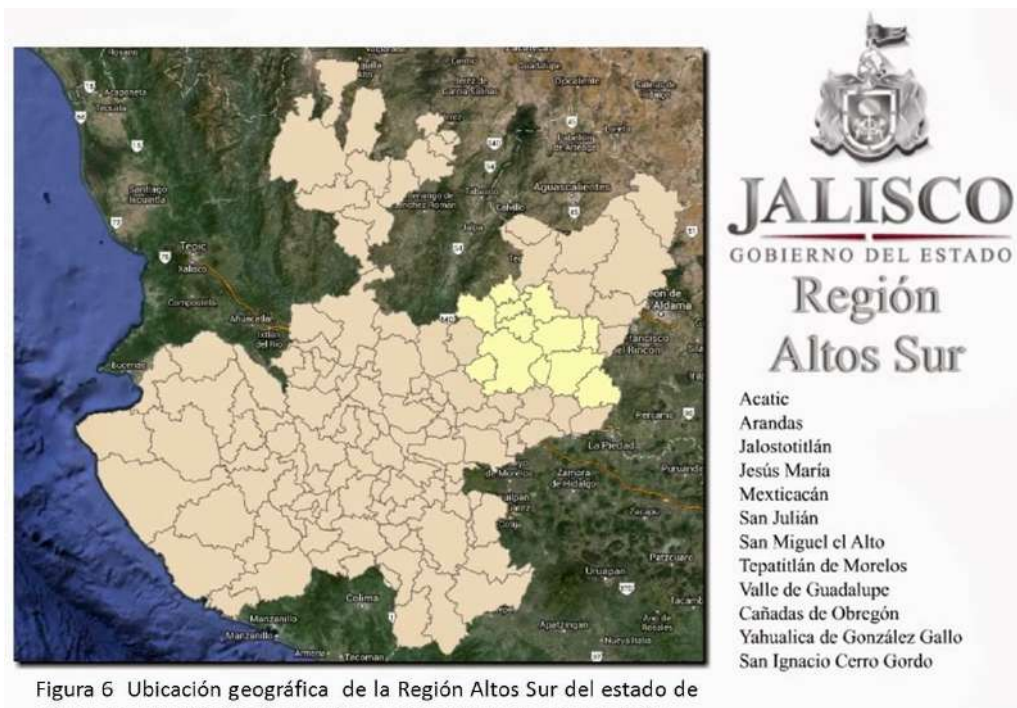
- 1) Conocer la incidencia de tuberculosis humana en una zona de alta prevalencia (>16%) de tuberculosis en el ganado.
- 2) Identificar posibles factores de riesgo asociados a TB extra pulmonar en registros de casos reportados en la zona entre 2010 y 2013.
- 3) Identificar los posibles factores de riesgo de TB zoonótica extra pulmonar a través de la aplicación de una encuesta sobre hábitos de alimentación con productos lácteos.
- 4) Determinar posibles factores de riesgo de TB zoonótica extra pulmonar a partir de la encuesta.

IV METODOLOGÍA

4.1 Descripción del área de estudio

El área geográfica para el estudio está compuesta por 12 municipios del estado de Jalisco (Figura 6) y se encuentra ubicada en una de las cuencas lecheras más importantes de México, sus principales actividades son la agricultura y la ganadería, aporta alrededor del 18% de la producción lechera nacional. La prevalencia estimada de tuberculosis bovina en la región es del 16%, con municipios con prevalencias bajas del 1.5% y municipios con prevalencias altas del 38%.

Estos municipios forman parte de la Región Sanitaria III Altos Sur, la ciudad de Tepatlán de Morelos es la sede, donde se concentran todos los expedientes epidemiológicos de los casos diagnosticados de tuberculosis en humanos en la coordinación de control de micobacteriosis. Para el año 2102 la tasa de tuberculosis del estado de Jalisco reportada fue de 12 casos por cada 100,000; ubicándose por debajo de la tasa nacional.



Consejo Estatal de Población Jalisco 2013

4.2 Población de estudio

Este estudio fue conformado en dos partes, la primera correspondió a un análisis retrospectivo de todos los expedientes físicos de los registros epidemiológicos de casos de tuberculosis reportados en humanos del período 2010-2013 generados de todas las unidades médicas de la región de estudio.

La segunda fase consistió en la aplicación de una encuesta con preguntas cerradas a una muestra representativa de la población de la región para conocer principalmente la exposición o consumo de productos lácteos sin pasteurizar.

4.3 Cálculo del tamaño de muestra

El tamaño de la muestra para la segunda parte del estudio se determinó al estimar una proporción de consumidores lácteos sin pasteurizar de 20%, un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%. El tamaño de la población se obtuvo del censo poblacional del INEGI 2007 (505,487 habitantes). El cálculo se realizó en el software epidemiológico EPIDAT ver 3.1.

El número de encuestas que resultó para aplicar fue de 246, el muestreo será multietápico, primero fueron seleccionados al azar 5 municipios a muestrear de manera aleatoria, luego el número total de encuestas fue distribuido de manera proporcional al tamaño de la población de las poblaciones de los municipios seleccionados y finalmente las localidades se dividieron en cuadrantes y las casa-habitación a muestrear serán seleccionadas aleatoriamente dentro de cada cuadrante, se aplicó la encuesta a un solo miembro de cada casa-habitación.

$$n = \frac{N * Z^2 p * q}{d^2 (N - 1) + Z^2 (p * q)}$$

Dónde: N = Total de la población de interés
n = Tamaño de muestra requerido
 Z^2 = Nivel de fiabilidad de 95%
p = Proporción esperada
q = 1-p
d = Precisión de la investigación

La distribución de la aplicación de las encuestas se muestra en el cuadro 4

Cuadro 4										DESCRIPCIÓN DEL MUESTREO MULTITÁPICO O ESTRATIFICADO Y SU DISTRIBUCION PROPORCIONAL PARA DETERMINAR EL CONSUMO DE PRODUCTOS LACTÉOS EN LA REGION DE LOS ALTOS SUR DE JALISCO									
Habitantes totales en la región																			
505,407																			
Número de encuestas representativas de la región																			
n=246																			
Municipios seleccionados de manera aleatoria																			
ARANDAS				SAN IGNACIO CERRO GORDO				TEPATITLÁN				YAHUALICA				SAN MIGUEL			
Habitantes por municipio																			
72,812				17,626				136,123				22,284				31,166			
Distribución proporcional de encuestas por tamaño de municipio y población																			
64				15				118				22				27			
Poblaciones del municipio																			
Arandas		32		San Ignacio		8		Tepatitlán		59		Yahualica		11		San Miguel		14	
Sta. Ma. Valle		10		Los Dolores		2		Capilla Gpe.		15		Manalisco		4		San José R.		4	
Santiaguito		10		La Trinidad		2		San José de G.		14		Huisquilco		3		Mirandillas		3	
Dolores		6		San Vicente		2		Pegueros		14		El Mirador		2		Belem		3	
El tule		6		Cerro Gordo		2		Capilla Milpillas		14		Tecoluta		2		El Bajío		3	

4. 3 Análisis estadísticos

Se realizó un análisis univariado de las variables de respuesta, de los registros de casos (Cuadro 5), considerando el género así como también el tipo de tuberculosis presentada, de la misma manera las encuestas fueron analizadas. Posteriormente las variables explicativas consideradas como posible factor de riesgo se evaluaron con la variable de respuesta a través de un análisis bivariado aplicando chi-cuadrada. Finalmente, aquellas variables que en el análisis bivariado obtuvieron un $p < 0.20$ fueron

Cuadro 5 Variables de respuesta de los casos confirmados de tuberculosis en la Región Altos Sur

Variables	Respuesta a la variable		
	< 18 AÑOS	> 18 AÑOS	> 50 AÑOS
1 Edad	< 18 AÑOS	> 18 AÑOS	> 50 AÑOS
2 Género	MASCULINO	FEMENINO	
3 Ocupación	GANADERÍA	EMPLEO DIVERSO	SIN OCUPACIÓN / AMA DE CASA
4 Escolaridad	PRIMARIA O MENOS	SECUNDARIA O BACHILLERATO	PROFESIONISTA O TÉCNICO
5 Lugar residencia	URBANO	RURAL	
6 Tiempo de residencia	< 1 AÑO	1 A 5 AÑOS	> 5 AÑOS
7 Síntomas	1 A 2 SÍNTOMAS	3 A 4 SÍNTOMAS	> 5 SÍNTOMAS
8 Metodo Diagnóstico	BAAR	IMAGENEOLÓGÍA	OTRO
9 Tipo de tuberculosis	PULMONAR	EXTRA PULMONAR	
10 Lugar de detección	CONSULTA	HOSPITALIZACIÓN	
11 Enfermedades asociadas	1 ENF. ASOC.	2 ENF. ASOC.	3 O MÁS ENF. ASOC.
12 Contacto con personas con tuberculosis	SI	NO	
13 Cicatriz de vacuna BCG	SI	NO	SE IGNORA
14 Vacunación con BCG	SI	NO	SE IGNORA

consideradas para un análisis multivariado de regresión logística, donde el efecto de cada factor se determinó controlando el efecto de todos los factores restantes.

Para identificar la presencia o ausencia de los factores de riesgo a los que pudieran estar expuestos la población de la región de estudio, se diseñó un cuestionario con preguntas cerradas y excluyentes una de otra, enfocadas a determinar factores de riesgo potenciales asociados a la infección; como son consumo de leche cruda y queso fresco, véase cuadro 6. Los datos se analizaron estadísticamente (Análisis univariado, Análisis bivariado y Análisis multivariado).

Todos los datos obtenidos de las variables de respuesta se analizaron en el programas IBM SPSS software ver. 21 (*Statistical Package for the Social Sciences*), y EPIDAT ver 3.1 (*Análisis Epidemiológico de Datos*) y las encuestas fueron capturadas

en la plataforma Epi Info 7.1.4 (*Centers for Disease Control and Prevention 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA*).

Cuadro 6 Variables de respuesta de la encuesta para determinar el consumo de productos lácteos sin pasteurizar en la zona Altos Sur de Jalisco

Variables	Respuesta a la variable		
1 Edad	< 18 AÑOS	> 18 AÑOS	> 50 AÑOS
2 Ubicación	URBANO	RURAL	
3 Escolaridad	< PRIMARIA	< SECUNDARIA	< PROFESIONISTA O TÉCNICO
4 Ocupación	GANADERÍA	EMPLEADOS	SIN OCUPACIÓN
5 Género	MASCULINO	FEMENINO	
6 Tiempo de residencia	< 1 AÑO	1 A 5 AÑOS	> 5 AÑOS
7 No. Recámaras en casa	2	3	>4
8 Pnas. Duermen por cuarto	<2	2 a 3	>4
9 Consumo de prod. Lácteos	SI	NO	
10 Frecuencia consumo leche	DIARIO	SEMANAL	NO APLICA
11 Frecuencia consumo queso	DIARIO	SEMANAL	NO APLICA
12 Método hervido de leche	FUEGO	FRÍO	NO HIERVE
13 Tiempo de hervido leche	5 MIN.	10 MIN.	15 MIN.
14 Consumo por día leche/persona	1 vaso	2 A 3 vasos	> 4 vasos
15 Consumo por día queso/persona	50 grs.	150 grs	> 150 grs
16 Origen de queso y leche	Misma región	Otra región	Desconoce
17 Realiza quesos	Si	No	
18 Familiar en establos	Si	No	
19 Establos cercanos a casa	Si	No	
20 Distancia establo-casa	< 50 mts.	> 50 mts	> 150 mts
21 Cicatriz de BCG	Si	No	Desconoce
22 Vacuna de BCG	Si	No	Desconoce
23 Problemas respiratorios persistentes conocido	Si	No	
24 Exposición a pnas. Con antecedentes TB	Si	No	
25 Inflamación nódulos	Si	No	
26 Enfermedades padecidas concomitantes	1	2 ó 3	> 4
27 Enfermedades padecidas vs diabetes	Diabetes	D + otra enf.	No enfermedad
28 Hábitos (toxicomanías)	1	2 o mas	Ninguno

V. RESULTADOS

En la primera fase de nuestro trabajo, se realizó un estudio retrospectivo de los todos los casos de tuberculosis provenientes de 14 municipios, reportados a la Región Sanitaria III Altos Sur del Estado de Jalisco en el periodo 2010-2013, fueron analizados 120 expedientes epidemiológicos, identificando como Tuberculosis Extra pulmonar (TBEP) al 56.66% (68/120) y como Tuberculosis Pulmonar (TBP) a 43.33% (52/120), sin embargo la frecuencia de TBEP el año 2010 (20/28), fue mayor mientras que el resto del periodo la frecuencia fue muy similar a la TBP (Cuadro 7).

Cuadro 7 Frecuencia de tipo de Tuberculosis por año en la región Altos Sur de Jalisco			
Año Diagnóstico	EXTRA PULMONAR	PULMONAR	Total/año
2010	20 ‡	8	28
2011	11	10	21
2012	18	16	34
2013	19	18	37
Total	68 (56.6%)	52 (43.3%)	120

‡ Se observan mas casos de TBEP en este año, aunque no existe diferencia estadísticamente significativa

Con respecto a las características demográficas se observó que el género femenino presento 51% (61/120) de los casos mientras que el género masculino se observaron el 49% (59/120). La edad media observada fue 42.3 años con una desviación estándar de 21.7, la moda se ubicó en 35 años. La edad mínima fue de 2 años y la máxima de 96 años (Cuadro 8).

La tasa de prevalencia acumulada en el periodo estudiado fue de 5.8 por cada 100,000 habitantes, se observa mediante el análisis univariado que 70.5% (43/61) casos del género femenino no tienen empleo formal o laboran en el hogar, existiendo

una diferencia significativa $p < 0.05$, observando en este grupo una moda en la edad mayor a la media (54 años) (Cuadro 8).

Cuadro 8 Comparación univariante entre géneros de los casos de TB en región Altos Sur 2010-2013				
	Masculino	Femenino	Total casos	Ánàlisis Univariante
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>p-value</i>
Edad media	42.14	42.59	42.37	0.909
Edad D.S.	21.25	22.29	21.69	
Moda	35 †	54 †	35	
Rango	79 (4-83)	94 (2-96)	94 (2-96)	
Frecuencia de casos	59 (49.2%)	61 (51.8)	120 (100%)	
Tasa / 100,000 hab.			5.8	
TB Pulmonar	29	23	52(43.3%)	0.209
TB Extra Pulmonar	30	38	68 (56.7%)	
OCUPACIÓN				
Estudiante	8 (13.6%)	7 (11.5%)	15 (12.5%)	< 0.000
Ganadería y agricultura	19 (32.2%)	1 (1.6%)	20 (16.7%)	
Empleos diversos	20 (33.9%)	10 (16.4%)	30 (25%)	
Sin empleo y ama de casa	12 (20.3%)	43 (70.5%)	55 (45.8%)	
Total	59 (100%)	61 (100%)		
ESCOLARIDAD				
Dato no proporcionado	6 (10.2%)	4 (6.6%)	10 (8.3%)	0.942
No aplica	8 (13.6%)	8 (13.1%)	16 (13.3%)	
Primaria	12 (20.3%)	12 (19.7%)	24 (20%)	
Primaria inconclusa	19 (32.2%)	18 (29.5%)	37 (30.8%)	
Secundaria	4 (6.8%)	5 (8.2%)	9 (7.5%)	
Secundaria inconclusa	2 (3.4%)	2 (3.3%)	4 (3.3%)	
Escuela especial	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)	
Bachillerato o Técnica	4 (6.8%)	8 (13.1)	12 (10%)	
Profesional	4 (6.8%)	3 (4.9%)	7 (5.8%)	
Total	59 (100%)	61 (100%)		

El nivel de escolaridad más frecuente fue el de primaria inconclusa con un 30.8%, lo que correspondió a 37 individuos, la frecuencia de casos en personas que reportaron tener más de 5 años viviendo en la región fue alta 79.2% (92 individuos), los que viven en una zona urbana son 63.3% (76 personas), pacientes que reportaron

haber nacido en la misma región fueron 77.5% (93 individuos), casos nuevos 95% (114 individuos), con antecedentes de enfermedades crónicas 43.3% (52 personas) y con antecedentes de vacunación de BCG 60.8% (73 personas), ninguna de estas variables resultó con diferencia significativa en un análisis univariado comparando el género de los pacientes (Continuación de cuadro 8).

Cuadro 8 Comparación univariante entre géneros de los casos de TB en región Altos Sur 2010-2013 (continuación)				
	Masculino	Femenino	Total casos	Ánàlisis Univariante
				p-value
TIEMPO DE RESIDENCIA				
Menos un año	1 (1.7%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	0.158
Entre 1 a 5 años	7 (11.9%)	15 (24.6%)	22 (18.3%)	
Mas de 5 años	51 (86.4%)	44 (72.1%)	95 (79.2%)	
Total	59 (100%)	61 (100%)		
LUGAR DE RESIDENCIA				
Urbano *	36 (61%)	40 (65.6%)	76 (63.3%)	0.608
Rural **	23 (39%)	21 (34.4%)	44 (36.7%)	
Total	59 (100%)	61 (100%)		
LUGAR NACIMIENTO PACIENTE				
Región producción leche	49 (83.1%)	44 (72.1%)	93 (77.5%)	0.155
No región productora de leche	10 (16.9%)	17 (27.9%)	27 (22.5%)	
Total	59 (100%)	61 (100%)		
TIPO DE PACIENTE				
Caso nuevo	57 (96.6%)	57 (93.4%)	114 (95%)	0.430
Recaída	2 (3.4%)	4 (6.6%)	6 (5%)	
Total	59 (100%)	61 (100%)		
Antecedentes de enfermedades crónicas				
Si	28 (47.5%)	24 (39.3)	52 (43.3%)	0.374
No	31 (52.5%)	37 (60.7%)	68 (56.7%)	
Total	59 (100%)	61 (100%)		
Cicatriz de BCG				
Si	38 (64.4%)	35 (57.4%)	73 (60.8%)	0.435
No	21 (35.6%)	26 (42.6%)	47 (39.2%)	
Total	59 (100%)	61 (100%)		

† Existen varias modas, se muestra la de menor valor

* Urbano cuando paciente tiene domicilio en cabecera municipal

** Rural cuando paciente tiene domicilio en una delegación municipal

Las variables de respuesta se analizaron también considerando el tipo de tuberculosis presentada, se observa que la edad media (34.6 años) en casos de TBEP es menor que la media de TBP (52.4 años), encontrando una diferencia significativa entre esta variable ($p=0.042$).

Con respecto a la variable ocupación, se observa una diferencia significativa ($p=0.014$), se presenta una mayor frecuencia tuberculosis extra pulmonar (14 casos) en estudiantes comparada con tuberculosis pulmonar (1 caso), la variable de antecedentes de enfermedades crónicas ($p=0.042$) y tener cicatriz de BCG ($p=0.012$), mostró una diferencia significativa (Cuadro 9).

Cuadro 9 Comparación univariante entre tipo de Tuberculosis en la región Altos Sur 2010-2013				
	Tb extrapulmonar	tb pulmonar	Total casos	Univariante p-value
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Edad media	34.63	52.48	42.37	<0.042
Edad D.S.	19.18	20.76	21.69	
Moda	35	36 +	35	
Rango	72 (2-74)	80 (16-96)	94 (2-96)	
Frecuencia de casos	68 (56.7%)	52(43.3%)	120 (100%)	
Tasa / 100,000 hab.	3.3	2.5	5.8	
OCUPACIÓN				
Estudiante	14 (20.6%)	1 (1.9%)	15 (12.5%)	<0.012
Ganadería y agricultura	8 (11.8%)	12 (23.1%)	20 (16.7%)	
Empleos diversos	17 (25%)	13 (25%)	30 (25%)	
Sin empleo y ama de casa	29 (42.6%)	26 (50%)	55 (45.8%)	
Total	68 (100%)	52 (100%)		
ESCOLARIDAD				
Dato no proporcionado	4 (5.9%)	6 (11.5%)	10 (8.3%)	0.449
No aplica	7 (10.3%)	9 (17.3%)	16 (13.3%)	
Primaria	17 (25%)	7 (13.5%)	24 (20%)	
Primaria inconclusa	21 (30.9%)	16 (30.8%)	37 (30.8%)	
Secundaria	6 (8.8%)	3 (5.8%)	9 (7.5%)	
Secundaria inconclusa	1 (1.5%)	3 (5.8%)	4 (3.3%)	
Escuela especial	0	1 (1.9%)	1 (0.8%)	
Bachillerato o Técnica	8 (11.8%)	4 (7.7%)	12 (10%)	
Profesional	0	3 (5.8%)	7 (5.8%)	
Total	68 (100%)	52 (100%)		
TIEMPO DE RESIDENCIA				
Menos un año	1 (1.5%)	2 (3.8%)	3 (2.5%)	0.704
Entre 1 a 5 años	13 (19.1%)	9 (17.3%)	22 (18.3%)	
Más de 5 años	54 (79.4%)	41 (78.8%)	95 (79.2%)	
Total	68 (100%)	52 (100%)		

Cuadro 9 Comparación univariante entre tipo de Tuberculosis en la región Altos Sur 2010-2013 (continuación)

	Tb extrapulmonar	tb pulmonar	Total casos	Ánàlisis Univariante
LUGAR DE RESIDENCIA				p-value
Urbano *	43 (63.2%)	33 (63.5%)	76 (63.3%)	0.980
Rural **	25 (36.8%)	19 (36.5%)	44 (36.7%)	
Total	68 (100%)	52 (100%)		
LUGAR NACIMIENTO PACIENTE				
Región producción leche	62 (91.2%)	2 (3.8%)	93 (77.5%)	0.368
No región productora de leche	6 (8.8%)	50 (96.2%)	27 (22.5%)	
Total	68 (100%)	52 (100%)		
MUNICIPIO DIAGNÓSTICO				
Baja o nula producción leche	12 (17.6%)	15 (28.8%)	27 (22.5%)	0.148
Alto productor de leche	56 (82.4%)	37 (71.2%)	93 (77.5%)	
Total	68 (100%)	52 (100%)		
TIPO DE PACIENTE				
Caso nuevo	66 (97.1%)	48 (93.3%)	114 (95%)	0.240
Recaída	2 (2.9%)	4 (7.7%)	6 (5%)	
Total	68 (100%)	52 (100%)		
Antecedentes de enfermedades crónicas				
Si	24 (53.3%)	28 (53.8%)	52 (43.3%)	<0.042
No	44 (64.7%)	24 (46.2%)	68 (56.7%)	
Total	68 (100%)	52 (100%)		
Cicatriz de BCG				
Si	48 (70.6%)	25 (48.1%)	73 (60.8%)	<0.012
No	20 (29.4%)	27 (51.9%)	47 (39.2%)	
Total	68 (100%)	52 (100%)		

† Existen varias modas, se muestra la de menor valor

* Urbano cuando paciente tiene domicilio en cabecera municipal

** Rural cuando paciente tiene domicilio en una delegación municipal

Se analizaron las frecuencias de los tipos de tuberculosis por municipio, observando una mayor frecuencia de tuberculosis en Tepatitlán 36.6% (47 casos), Arandas 14.16% (13 casos), Yahualica 13.33% (16 casos) y San Miguel el Alto 10.83% (11 casos). Se observa una diferencia significativa entre los municipios ($p=0.007$) (Cuadro 10).

Cuadro 10	Comparación univariante entre tipo de Tuberculosis según la frecuencia por municipio en la región Altos Sur 2010-2013			
	Tb extrapulmonar	tb pulmonar	Total casos	Univariante p-value
	n (%)	n (%)	n (%)	
SAN JULIÁN	0	3 (2.5)	3 (2.5)	0.007
JALOSTOTITLÁN	1 (0.83)	4 (3.33)	5 (4.16)	
MEXICACAN	1 (0.83)	2 (1.66)	3 (3.25)	
CAÑADAS DE OBREGON	2 (1.66)	0	2 (1.66)	
OTROS MUNICIPIOS †	2 (1.66)	2 (1.66)	4 (3.33)	
YAHUALÍCA	4 (3.33)	12 (10)	16 (13.33)	
JESÚS MARIA	5 (4.16)	0	5 (4.16)	
SAN IGNACIO CERRO GORDO	7 (5.83)	1 (0.83)	8 (6.66)	
SAN MIGUEL EL ALTO	8 (6.66)	5 (4.16)	13 (10.83)	
ARANDAS	11 (9.16)	6 (5)	17 (14.16)	
TEPATITLÁN	27 (22.5)	17 (14.16)	44 (36.66)	
Total	68 (56.7%)	52 (43.3%)	120	

† Se incluyen cuatro municipios (Zapotlanejo, Acatic, Valle de Guadalupe y Atotonilco) con una frecuencia de 1 caso por cada uno.

La mayor frecuencia de tuberculosis extra pulmonar se observó en el municipio de Tepatitlán 22.5% (27 casos), seguido por Arandas 9.16% (11 casos), San Miguel el Alto 6.66% (8 casos) y San Ignacio Cerro Gordo 5,83% (7 casos) (Cuadro 10).

Se analizó la tasa de infección por año de diagnóstico, municipio y por tipo de tuberculosis, observando que el año con mayor tasa de tuberculosis extra pulmonar fue 2010 con un tasa de 4/100,000; seguido por el año 2013 (tasa 3.8/100,000).

Con respecto a tuberculosis pulmonar, el año una tasa mayor fue 2013 (tasa 3.6/100,00) y a continuación 2012 (tasa 3.2/100,000) (Cuadro 11).

El municipio con mayor tasa de TBEP fue San Ignacio Cerro Gordo en el año 2013 con una tasa de 28.4/100,00; mientras que Cañadas de Obregón presentó una tasa de 24.2/100,00 en los años 2010 y 2013, aunque cabe señalar que la frecuencia de casos en estos municipios es relativamente baja (Cuadros 10 y 11).

Cuadro 11 Tasa de prevalencia por municipio y tipo de tuberculosis en la región Altos Sur 2010-2013								
Municipio	Tuberculosis Extra Pulmonar				Tuberculosis Pulmonar			
	Tasa por cada 100,000 hab.				Tasa por cada 100,000 hab.			
	2010	2011	2012	2013	2010	2011	2012	2013
ACATIC	0.0	0.0	4.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ARANDAS	5.5	1.4	6.9	1.4	1.4	2.7	4.1	0.0
CAÑADAS DE OBREGÓN	0.0	0.0	0.0	24.1	0.0	0.0	0.0	0.0
JALOSTOTITLÁN	3.1	0.0	0.0	0.0	3.1	3.1	3.1	3.1
JESÚS MARÍA	0.0	16.1	10.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
MEXTICACÁN	16.6	0.0	0.0	0.0	0.0	16.6	16.6	0.0
SAN IGNACIO CERRO GORDO	0.0	0.0	11.3	28.4	0.0	0.0	0.0	5.7
SAN MIGUEL EL ALTO	3.2	9.6	3.2	9.6	0.0	0.0	6.4	9.6
TEPATITLÁN	7.3	2.9	3.7	5.9	2.2	1.5	4.4	4.4
VALLE DE GUADALUPE	0.0	0.0	0.0	14.9	0.0	0.0	0.0	0.0
YAHUALICA	9.0	0.0	9.0	0.0	13.5	9.0	9.0	22.4
ATOTONILCO	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7
ZAPOTLANEJO	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.6	0.0	0.0
SAN JULIÁN	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	6.5	6.5	6.5
Total regional	4.0	2.2	3.6	3.8	1.6	2.0	3.2	3.6

Con respecto a las lesiones presentadas en tejidos u órganos en especial en la Tuberculosis Extra pulmonar, el órgano afectado con mayor frecuencia fue el nódulo cervical (27 casos), mientras que la lesión pulmonar fue el segundo órgano afectado (18 casos) seguido por lesiones mesentéricas o intestinales (7 casos), lesiones en el sistema urogenital y en ganglio sub mandibular presentaron 4 casos cada uno (Cuadro 12).

Se realizó una comparación por grupo de edad y órgano afectado, el grupo de edad menor de 18 años y entre 18 y 50 años, presentaron la misma cantidad de lesiones en nódulos cervical (12 casos), mientras que mayores de 51 años solo 3 casos, el grupo de edad que presento en total mayor frecuencia de lesiones fue el grupo de 18-50 años, con un total de 34 casos (Cuadro 12).

Cuadro 12 Frecuencia de órgano o tejido afectado en Tuberculosis Extra Pulmonar en casos en la región Altos Sur de Jalisco 2010-2013

Órgano o nódulo afectado	Edad del paciente			Total
	< 18 años	>18 < 50 años	>50 años	
CERVICAL	12	13	3	28
INTESTINAL	1	5	4	10
RENAL	0	5	2	7
MENÍNGEA	0	0	4	4
ÓSEA	0	1	2	3
MILIAR	1	0	2	3
GLÁNDULA MAMARIA	0	2	0	2
PIEL Y PALMAR	0	2	1	3
TESTÍCULO	0	2	0	2
SUBMANDIBULAR	3	0	1	4
SUPRACLAVICULAR	1	1	0	2
Total	18	34	16	68

Adicional a estos análisis se realizaron regresiones bivariadas entre el tipo de tuberculosis y las diferentes variables de respuesta de las hojas epidemiológicas de todos los casos, para encontrar posibles factores de riesgo, para lograr esto las variables se conjuntaron en grupos afines para lograr tablas de contingencia de 2x2, en estos análisis se calcularon la χ^2 , riesgo relativo e intervalos de confianza, además se determinaron aquellas variables que tuvieron una potencial fuente de riesgo para infectarse de cualquier tipo de tuberculosis, todas aquellas variables que resultaron con un valor de $p \leq 0.200$, fueron seleccionadas para realizar una análisis de regresión logística multivariada (Cuadro 13).

Una vez analizadas las variables mediante regresión bivariada, se observaron algunas variables relevantes, tal como rango de edad tiene (OR=9, $p=0.001$), que el paciente tuviera diabetes (OR=5.3, $p=0.003$), paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC (OR=8.7, $p=0.020$), paciente con más de una enfermedad concomitante (OR=5.1, $p=0.002$), paciente con contacto previo a casos de tuberculosis (OR=4.1, $p=0.194$), si el paciente es un caso nuevo de tuberculosis o bien una recaída

(OR=2.7, p=0.237), lugar de nacimiento del paciente (OR=2.4, p= 0.279), cabe señalar que como su nombre lo dice (análisis bivariado), estas son interacciones entre son únicamente entre dos variables (Tipo de tuberculosis vs posible factor de riesgo) y solo evalúa la interacción entre ambas, sin bloquear el efecto de las demás variables, razón por la cual se realizó un análisis de regresión logística multivariado.

Cuadro 13 Comparación bivariada entre posibles factores de riesgo y tipo de tuberculosis en la región de los Altos Sur del Estado de Jalisco 2010-2013

<i>Variables comparadas</i>	<i>n</i>	<i>Chi²</i>	<i>Sig.</i>	<i>O.R.</i>	<i>Intervalo de confianza al 95%</i>	
					<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
Género (Femenino vs Masculino)	120	1.601	0.206	1.60	0.772	3.304
Rango de edad <18años vs >19 años	120	10.86	0.001	9.00	1.983	40.845
Tiempo de residencia más de 5 años vs menos 5 años	120	0.006	0.940	1.04	0.426	2.515
Enfermedad sin tos vs enfermedad con tos	120	80.769	0.000	114.08	31.186	417.314
Origen de caso de lugar con baja ó alta producción lechera	120	2.119	0.145	0.53	0.223	1.256
No tener empleo formal vs cualquier tipo de empleo	120	1.993	0.158	1.70	0.812	3.548
Tener otro tipo de empleo vs trabajo relacionado Ganadería y Agr.	49	1.09	0.296	1.85	0.581	5.864
Sin empleo formal (ama de casa vs. cualquier empleo)	70	0.667	0.414	0.67	0.254	1.76
Lugar de nacimiento casos (fuera zona sanitaria vs zona sanitaria III)	120	1.173	0.279	2.42	0.468	12.511
Escolaridad (Educación Básica o menos vs. Educación Media Superior)	120	0.387	0.534	0.73	0.264	1.996
Escolaridad (Educación Primaria o menos vs Secundaria ó más	120	0.13	0.718	0.86	0.378	1.954
Paciente dx. Nuevo vs. paciente con recaída	120	1.4	0.237	2.75	0.484	15.63
Paciente diagnóstico en consulta externa vs hospitalización	120	1.577	0.209	1.63	0.76	3.48
Tener una enfermedad concomitante vs con tener dos o más enfermedades	120	9.801	0.002	5.11	1.717	15.2
Haber tenido contacto con personas con tb o no haber tenido contacto	120	1.69	0.194	4.10	0.414	40.628
Tener cicatriz de BCG vs NO tener cicatriz BCG	120	7.33	0.007	0.36	0.168	0.76
No tener enfermedad concomitante vs 1 o más enf. concomitantes	120	4.13	0.042	2.14	1.023	4.474
No tener diabetes vs tener diabetes	120	8.857	0.003	5.33	1.624	17.518
No tener desnutrición vs desnutrición	120	0.155	0.694	1.33	0.317	5.603
No enfermo SIDA vs Enfermo SIDA	120	0.114	0.735	1.33	0.257	6.857
No enfermo EPOC vs EPOC	120	5.437	0.02	8.74	1.018	75.025
No alcoholismo vs alcoholismo	120	5.411	0.02	0.41	0.333	0.514
No tabaquismo vs tabaquismo	120	0.577	0.447	1.81	0.386	8.445

Una vez seleccionadas las variables que cumplieran los requisitos que establecidos para determinar la posibilidad de que fueran factores de riesgo, se analizaron en una regresión logística multivariada paso a paso, la cual consiste en ir agregando variable por variable a la regresión logística, eliminando al final todas aquellas variables que no obtengan una significancia estadística con la finalidad de bloquear el efecto de las demás variables (p<0,050).

Una vez realizado la regresión logística multivariada, se observó que los menores de 18 años tiene la posibilidad de enfermar 5 veces más de tuberculosis extra pulmonar TBEP que de tuberculosis pulmonar ($OR= 4.92$, $IC\ 95\% 1.00-24.14$), padecer de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) tiene 4 veces más oportunidad de enfermar de TBEP ($OR=4.68$, $IC\ 95\% 0.48-45.21$), al igual que si el paciente estuviera enfermo de diabetes ($OR=4.42$, $IC\ 95\% 1.23-45,21$), haber tenido contacto con personas con tuberculosis ($OR=3.37$, $IC\ 95\% 0.30-37.46$) y el no tener empleo formal ($OR=1.57$, $IC\ 95\% 0.66-3.72$), por otro lado tener antecedentes de vacunación con BCG y haber nacido en un municipio de producción lechera baja muestran que tiene un efecto protector contra Tuberculosis Extra pulmonar (Cuadro 14).

Cuadro 14 Regresión logística multivariada para determinar riesgo relativo de enfermar de TBEP vs TBP en casos reportados en la región Altos Sur 2010-2013

Posibles factores de riesgo	Tb Extrapulmonar vs Tb Pulmonar n=68 vs n=52			
	n	O.R.	Intervalo de confianza al 95%	
			Inferior	Superior
Rango de edad <18años vs >19 años	120	4.92	1	24.146
Origen de caso de lugar con baja o alta producción lechera	120	0.63	0.232	1.703
No tener empleo formal vs cualquier tipo de empleo	120	1.57	0.662	3.726
Haber tenido contacto con personas con tb o no haber tenido contacto	120	3.37	0.303	37.469
Tener cicatriz de BCG vs NO tener cicatriz BCG	120	0.43	0.182	1.006
No tener diabetes vs tener diabetes	120	4.42	1.235	15.845
No padecer EPOC vs si padecer EPOC	120	4.69	0.486	45.215

Sin embargo no se pudo identificar como casos de tuberculosis zoonótica a todos los casos de TBEP ya que en solo 1.6% (2/120) de los casos fueron diagnosticados mediante cultivo, siendo uno de ellos *Mycobacterium bovis*.

Posterior a lo anterior y como parte de la segunda fase se aplicó una encuesta a una proporción representativa de la población en el área de estudio, para conocer el nivel de exposición a los hatos lecheros y el consumo de leche cruda así como de sub productos lácteos. La encuesta se conformó con preguntas dirigidas para tener certeza de que eran originarias del área de estudio, así como datos demográficos, hábitos y frecuencia de consumo de productos lácteos, contacto con personas con síntomas que

pudieran sugerir estar enfermos con tuberculosis, contacto directo o indirecto de personas diagnosticadas con tuberculosis, cercanía de sus hogares con establos lecheros y padecimiento de enfermedades crónicas de los entrevistados.

La encuesta fue aplicada conforme a la metodología descrita, en 25 poblaciones de la región de estudio, considerando cabeceras municipales y delegaciones dentro del municipio.

Los resultados de las encuestas nos permite observar que la edad promedio de los encuestados es 41.3 años. Cuadro 15

Cuadro 15		Descripción de número de habitantes y edad según la encuesta para conocer el consumo de leche y subproductos en la region de los Altos Sur del estado de Jalisco							
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Moda	Desv. Std	Varianza
Edad	245	75	15	90	41.35	39	36	15.91	253.15
Mayores de 18 años	234	9	0	9	2.75	2	2	1.39	1.93
Menores de 18 años	243	7	0	7	1.40	1	0	1.53	2.35
Número de habitaciones por casa	233	7	0	7	2.85	3	3	1.15	1.33
Número de personas que duermen por habitación	230	6	1	7	1.90	2	2	0.93	0.87

Las características demográficas muestran que el 38.4%(94/245) de las personas encuestadas han terminado la educación primaria o por lo menos cursaron un año de primaria, el 31.4%(77/245) cursaron por lo menos un año de la educación secundaria, 16.3% estudiaron el bachillerato, un 6.5% terminaron una carrera profesional universitaria y solo el 7.3% no reporto tener escolaridad alguna, con respecto a tipo de ocupación laboral, ser empleado tuvo la mayor frecuencia con un 47.3% (116/245) y ser ama de casa o desempleado un 42.4% (104/245) y tan solo el 3.7% (9/245) tiene labores relacionadas con la ganadería, por otro lado las personas encuestadas que tienen un tiempo de residencia en la región mayor de 5 años es del 88.2% (216/245) y tan solo el 3.3% (8/245) tienen menos de un año de residir en la región, en lo que respecta al consumo de productos lácteos el 97.6% (239/245) manifestó que si consume algún producto o subproducto derivado de la leche. Cuadro

16

Cuadro 16 Características demográficas de las personas encuestadas en la región Altos Sur para determinar el consumo de productos lácteos			
Variable		N	%
Género	Masculino	51	20.8
	Femenino	194	79.2
Escalaridad	Sin Escolaridad	18	7.3
	Primaria y Primaria inconclusa	94	38.4
	Secundaria y secundaria inconclusa	77	31.4
	Bachillerato	40	16.3
	Licenciatura	16	6.5
Ocupación	Empleos diversos	116	47.3
	Ama de casa y sin empleo	104	42.4
	Estudiante	11	4.5
	Ganadería	9	3.7
	Sin dato	5	2.0
Tiempo de residencia	Menos de 1 año	8	3.3
	Entre 1 y 5 años	21	8.6
	Mas de 5 años	216	88.22
Consumo de productos lácteos	No	6	2.4
	Si	239	97.6

La leche envasada es el producto que tiene una mayor preferencia en el consumo de los encuestados, representado el 48% (107/223), mientras el consumo de leche bronca es del 28.6% (70/245) y el consumo de queso fresco que reportaron es del 22% (54/245), solo el 4% (9/223) manifestó no consumir leche o alguno subproducto de la leche. Tan solo el 2.9% (7/245) manifiesta no hervir la leche, la proporción de encuestados que manifestaron hervir la leche es del 38% (93/245) con tratamientos térmicos desde 5 minutos hasta más de 40 minutos. Cuadro 17

Los encuestados que reportaron que consumen todos los días algún producto lácteo o sus derivados fue del 43.3% (106/245), solo el 9.3% (23/245) reportó no consumir leche bronca o queso fresco. La cantidad promedio consumido de queso por día/persona con una mayor frecuencia es de 100 grs. o menos por día con un 70%

(172/245), el consumo de un vaso de leche al día por persona es del 22.9% (56/245) de los encuestados. Cuadro 17

CUADRO 17 Consumo de productos lácteos según datos proporcionados en la encuesta representativa de la población realizada en 25 localidades de la región Altos Sur del Estado de Jalisco			
Descripción	Variable	N	%
Productos consumidos por la población	Queso	54	22.04
	Leche Bronca	70	28.6
	Leche envasada	111	45.3
Personas que hierven la leche para su consumo	Hierve la leche	93	38
	No hierve leche	7	2.9
	Sin dato	145	59.2
Frecuencia de consumo de los productos lácteos	Diario	106	43.3
	Cada tercer día	54	22
	Una vez por semana	52	21.2
	Cada quince días	9	3.7
	No consume leche ni queso	23	9.4
Cantidad promedio de queso consumido por día por persona	100 grs o menos	172	70.2
	200 grs	33	13.5
	300 grs	8	3.3
	No consume queso	30	12.2
Cantidad de leche consumida por día por persona promedio	Un vaso	56	22.9
	Dos vasos	30	12.2
	3 Vasos o mas	3	1.2
	No consume Leche	154	62.9

Nota: El total de encuestas realizadas fueron 245, algunas sumas de los porcentajes no resultan 100% debido a datos no proporcionados por el encuestado

El origen de compra de leche y subproductos más común fue la tienda con un 54.3% (133/245) mientras tanto quien compran directamente del rancho o establo es un 36.7% (90/245), el 78.2% (192/245) menciona que el queso es comprado en la misma localidad donde vive y el 33.5%(82/245) compra leche de la misma comunidad.

Reportan además que casi el 14% (34/245) trabajan o tienen un familiar que trabaja en un establo lechero, también mencionan que el 8.2% (20/245) tienen un establo de producción lechera muy cercano a su domicilio. Cuadro 18

CUADRO 18 Descripción del origen de la leche y sus productos, y de la cercanía de los hogares a los establos lecheros de la region Altos Sur de Jalisco.			
Descripción	Variable	N	%
Lugar de compra de la leche	Tienda	133	54.3
	Tianguis	3	1.2
	Rancho	90	36.7
	No sabe	12	4.9
El queso se compra es de la comunidad	No	53	21.6
	Si	192	78.4
La leche que compra es de la comunidad	No	163	66.5
	Si	82	33.5
Algun familiar trabajo en un establo	Ordeñador	32	13.1
	En corrales	2	0.8
	Nadie trabaja en establo	208	84.9
Distancia de algún establo a la casa habitación	Menos de 50 mts	7	2.9
	Entre 50 y 100 mts	4	1.6
	Mas de 100 mts	9	3.7
	No existen establo cerca a casa	225	91.8
Nota: El total de encuestas realizadas fueron 245, algunas sumas de los porcentajes no resultan 100% debido a datos no proporcionados por el encuestado			

Con respecto al antecedente de tener la vacuna BCG o tener la cicatriz indicativa de esta aplicación, el 83.3% (202/245) de las personas encuestadas manifestó tener la vacuna BCG o bien tener la cicatriz de la vacuna, el 4.9% (12/245) no recordaba si fuera vacunado con BCG o tenía la cicatriz.

Únicamente el 20% (51/245) ha tenido problemas respiratorios frecuentes, con lo que respecta al padecimiento de enfermedades la más frecuente fue la diabetes con 7.3% (18/245) seguida por obesidad 5.7% (14/245), la toxicomanía más frecuente fue el tabaquismo 14.7% (36/245), por otro lado los encuestados que informaron tener antecedentes de tuberculosis personales o familiares tan solo fue del 6.5% (16/245)

Cuadro 19.

CUADRO 19		Antecedentes de vacunación BCG y diferentes enfermedades de personas encuestadas en la región de los Altos Sur de Jalisco	
Descripción	Variable	N	%
Vacuna BCG	Si	204	83.3
	No	12	4.9
	Desconoce	29	11.8
Familiar con tos crónica	Si	61	24.9
	No	178	72.7
	Desconoce	2	0.8
familiar con linfadenitis	Si	32	13.1
	No	213	86.9
Problemas respiratorios frecuentes	No	194	79.2
	Si	51	20.8
Enfermedades concomitantes	Diabetes	18	7.3
	Obesidad	14	5.7
	EPOC	2	0.8
	Desnutrición	2	0.8
	Ninguna de las anteriores	207	84.5
Toxicomanías	Tabaquismo	36	14.7
	Alcoholismo	7	2.9
	Ninguna	202	82.4
Antecedentes de enfermedad de TB en algún familiar	No	201	82
	Si	16	6.5
	Desconoce	28	11.4

Nota: El total de encuestas realizadas fueron 245, algunas sumas de los porcentajes no resultan 100% debido a datos no proporcionados por el encuestado

V. DISCUSIÓN

En México no se realiza de manera rutinaria la diferenciación del agente causal de la tuberculosis en humanos y cuando esto sucede no se aplica ningún tratamiento específico para la tuberculosis zoonótica.

La prevalencia de tuberculosis en humanos en la Región Sanitaria III Altos Sur del estado de Jalisco (5.8/100,000 hab.), es menor que la media nacional (12/100,000 hab.), sin embargo la frecuencia de Tuberculosis Extra Pulmonar TBEP (56.7%) fue mayor que la reportada con anterioridad por diversos trabajos (35% en Jalisco y 14% en Querétaro) (Pérez *et al.*, 2009; Portillo y Sosa, 2011), inclusive mayor que la reportada por la propia Secretaría de Salud (5%) (SINAVE, 2013), debido a esto podemos pensar que la prevalencia de tuberculosis bovina en esta región tiene un impacto en el aumento de la Tuberculosis Extra pulmonar. La problemática continua al no tener certeza de la causa etiológica de este alto porcentaje en la TBEP, por lo cual se debe buscar los medios para realizar el diagnóstico diferencial en todo caso presentado en esta región y realizar el seguimiento epidemiológico para poder determinar con mayor exactitud las vías de contagio y tener la capacidad de prevenir esta zoonosis.

La Secretaría de Salud del Estado de Jalisco invierte recursos económicos para el diagnóstico y tratamiento de personas enfermas de tuberculosis, sin embargo, no destina recursos de manera rutinaria para el diagnóstico diferencial del agente etiológico, dejando una ventana de oportunidades para la disminución en los costos de tratamientos debidos a *M. bovis* y el diagnóstico de otras micobacterias incluyendo cepas multi resistentes.

Por otro lado, nuestra hipótesis que existen factores importantes de infección de la tuberculosis zoonótica por el posible estrecho contacto con ganado que pudiera estar infectado con tuberculosis bovina y con productos lácteos provenientes de estos establos no fue concluyente, es más aunque el porcentaje de consumo de leche en la región fue alto, la mayoría de las personas consumen leche pasteurizada, aun los que

consumen leche bronca una gran mayoría la pasteuriza, y aunque el consumo de quesos frescos es generalizado, no se observa alguna asociación entre los hábitos alimenticios y estar infectado con *M. bovis*, cabe también observar que esta infección puede encontrarse de forma latente y pasar desapercibida por la población infectada.

Hay que recordar que la infección de la tuberculosis vía oral es necesario dosis infectantes altas (1,000 bacilos) a diferencia que la dosis infectante por vía aérea (5-100 bacilos) (referencia), la diferencia puede estar en consumo periódico de productos lácteos provenientes de hatos infectados, sin embargo esto lo podemos comprobar, sería necesario realizar estudios más precisos, tales como buscar el aislamiento o identificación de *M. bovis* en queso o leche mediante diferentes tipos de pruebas diagnósticas para confirmar esta vía de infección.

La encuesta sobre el consumo de productos lácteos se realizó a una población representativa de la región, sin embargo, por cuestiones éticas no fue realizada a los individuos marcados como casos, creemos que sería importante conocer los hábitos de consumo de productos lácteos de estos pacientes y conocer con mayor exactitud los factores de riesgo a los que estuvieron expuestos, y que no necesariamente la mayoría de la población de la región pudieran tener el mismo nivel de exposición a los posibles factores de riesgo.

Además de lo anterior, es necesario realizar un estudio retrospectivo de casos de tuberculosis extra pulmonar en regiones donde la prevalencia de tuberculosis bovina es menor o no existe, para compararlos con nuestro estudio y tener mayores conclusiones.

Al final podemos observar que aunque no encontramos aparentemente factores de riesgo directos, la presencia de tuberculosis extra pulmonar mayor a la reportada puede ser indicativo de tuberculosis zoonótica, inclusive no deberíamos

descartar que algunos casos de tuberculosis pulmonar también puede deberse a *M. bovis*.

VII LITERATURA CITADA

1. Abalos, P., Retamal, P. (2004) Tuberculosis: ¿una zoonosis re emergente?, Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 23 (2), 583-594
2. Alexander, K.A., Laver, P.N., Michel, A.K., Williams, M., Van Helden, P.D., Warren, R.M. & Van Pittius, G. (2010) Novel *Mycobacterium tuberculosis* Complex Pathogen, *M. mungi*. Emerg Infect Dis., Vol. 16, No. 8, August 2010.
3. Amanfu, W., (2006) The situation of tuberculosis and tuberculosis control in animals of economic interest. Tuberculosis 86, 330–335.
4. Ameni, G., Aseffa, A., Engers, H., Young, D., Gordon S., Hewinson, G., Vordermeier, M. (2007) High Prevalence and Increased Severity of Pathology of Bovine Tuberculosis in Holsteins Compared to Zebu Breeds under Field Cattle Husbandry in Central Ethiopia, Clin. and Vacc Immunology, , p. 1356–1361 Vol. 14, No. 10.
5. Aranaz A., Cousins D., Mateos A. & Domínguez L. (2003) Elevation of *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* Aranaz et al. 1999 to species rank as *Mycobacterium caprae* comb. nov., sp. nov. Int. J. Syst. Evol. Microbiol., 53, 1785–1789.
6. Ashford, D.A., Whitney, E., Raghunathan, P., Cosivi, O., (2001) Epidemiology of selected mycobacteria that infect humans and other animals. Rev. Sci Tech; 20(1):327-37.
7. Ashford, D. A., Voelker. L., Steele, J.H., (2006) Bovine tuberculosis: environmental public health preparedness considerations for the future. In: Thoen

- C O, Steele J H, Gilsdorf M J, eds. *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans. 4th ed. Ames, IA, USA: Blackwell Publishing, 2006: pp 305–315 .
8. Bher, M.A., Waters, W.R., (2014) Is tuberculosis a lymphatic disease with a pulmonary portal? *Lancet Infect Dis*;14: 250–55.
 9. Berberian, G., Santillán A., Casimir, L., Rosanova, M.T., (2005) Linfadenitis por micobacterias en pediatría. *Arch.argent.pediatr*; 103(1).
 10. Bernardelli, A., (2007) Manual de procedimientos de clasificación fenotípica de las micobacterias. Servicio Nacional de Sanidad Animal y Calidad Agroalimentaria, Buenos Aires, Argentina.
 11. Bezos, J., de Juan L., Álvarez, J., Mínguez, O., Marqués, S., Martín, O., Vigo, V., Pieltain, C., Romero, C., Rodríguez, S., Casa, C., Mateos, A., Domínguez, L. (2012) Evaluation of specificity of tuberculosis diagnostic assays in caprine flocks under different epidemiological situations. *Research in Veterinary Science* 93 636–640.
 12. Biet, F., Boschioli. M. L., Thorel, M.F., Guilloteau, I.A., (2005) Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC), *Vet. Res.* 36 411–436.
 13. Brennan, P.J., (2003) Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*, 83, 91–97.
 14. Casal M., (1991) Microbiología clínica de las enfermedades por micobacterias. Universidad de Córdoba, Córdoba.
 15. COEETB (Comisión Estatal para la Erradicación de la Tuberculosis Bovina y Brucelosis del Estado de Jalisco A.C.) (2014) Situación de campaña de

Tuberculosis en Jalisco, en el año 2010, http://www.ugrij.org.mx/index.php?option=com_content&task=view&id=631&Itemid=368 , consultado en Mayo, 2014.

- 16.Cole, S.T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S.V., (1998) Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence Nature. 93: 538 544.
- 17.Collins, C.H., Grange, J.M., Yates, M.D., (1985) Identification of species and variants of Tubercle bacilli. Organization and practice in tuberculosis bacteriology. Londres, Boston: butterworths and co ltd, 59-66.
- 18.Corner, L.A.L., (2006) The role of wild animal populations in the epidemiology of tuberculosis in domestic animals: how to assess the risk. Vet. Microbiol 112, 303-312.
- 19.Cosivi, O., Grange JM, Daborn, C.J., Ravigliione, M.C., Fujikura T, Cousins D, Robinson RA, Huchzermeyer HFAK, de Kantor I, Meslin FX. (1998) Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. Emerg Infect Dis; 4(1):59–70.
- 20.Cousins D.V., Bastida R., Cataldi A., Quse V., Redrobe S., Dow S., Duignan P., Murray A., Dupont C., Ahmed A., Collins D.M., Butler W.R., Dawson D., Rodriguez D., Loureiro J., Romano M.I., Alito A., Zumarraga M. & Bernardelli A. (2003) Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 53, 1305–1314.
- 21.Cousins, D.V., Francis, B.R, Gow, .L. (1989) Advantages of a new agar medium in the primary isolation of *Mycobacterium bovis*. Vet. Microbiol, 20, 89–95.

- 22.Cousins, D.V., (2001) *Mycobacterium bovis* infection and control in domestic livestock. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 20, 71–85.
- 23.de la Rua, D.R., (2006) Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspect of bovine tuberculosis. Review, Tuberculosis, 86, 77-109.
- 24.De Lisle G.W., Mackintosh C.G. & Bengis R.G. (2001) *Mycobacterium bovis* in free-living and captive wildlife, including farmed deer. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 20 (1), 86-111
- 25.De Jong, B., Onipede, A., Pym, A., Gagneux, S., Aga, R., De Riemer, K., Small, P., (2005) Does Resistance to Pyrazinamide Accurately Indicate the Presence of *Mycobacterium bovis*?. J Clin Microbiol, 3530–3532, Vol. 43, No. 7.
- 26.Domingo, M., Vidal, E., Marco, A., (2014) Pathology of bovine tuberculosis. Research in Veterinary Science 97, S20–S29.
- 27.Dorransoro, I., Torroba, L., (2007) Microbiology of tuberculosis, An. Sist. Sanit. Navar. Vol. 30, Suplemento 2.
- 28.Ghodbane, R., Drancourt. M., (2013) Non-human sources of *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis 93, 589-595.
- 29.Gorocica, P., Jiménez, M.C., Garfias, Y., Sada, I., Lascurain, R., (2005) Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. Rev Inst Nal Enf Resp Mex, Volumen 18 - Número 2 Abril-Junio Páginas: 142-153.

30. Hall, S., Eisenstadt, J., (1995) J. Microbiology and Classification of Mycobacteria Clinics in Dermatology, 13:197-206.
31. Harris, N.B., Payeur, J., Bravo, D., Osorio, R., Stuber, T., Farrel, D., Paulson, D., Treviso, S., Mikolon, A., Rodriguez-Lainz, A., Cernek, H.S., Rast, R., Ginsberg, M., Kinde, H. (2007) Recovery of *Mycobacterium bovis* from soft fresh cheese originating in México. Applied and Environmental Microbiology, p. 1025–1028 Vol. 73 No. 3 Received 17 August 2006/Accepted 30 October 2006.
32. Karshima, N.S., (2013) The Roles of Veterinarians in the Safety of Foods of Animal Origin in Nigeria: a Review. J. Anim. Prod. Adv., 3(3):57-68
33. Laniado-Laborín R., Muñiz-Salazar, R., García-Ortiz, R., Vargas-Ojeda A., Villarosas, C., Oceguera-Palao, L.; (2014) Molecular characterization of *Mycobacterium bovis* isolates from patients with tuberculosis in Baja California, México. Infect, Gen and Evol 27, 1–5.
34. Lawn, S.D., Zumla, A.I., (2011) Tuberculosis, Lancet., 378: 57–72.
35. Liebana, E., Aranaz, A., Francis, B., Cousins, D., (1996) Assessment of Genetic Markers for Species Differentiation within the *Mycobacterium tuberculosis* Complex., J Clin Microb p. 933–938 Vol. 34, No. 4.
36. LoBue, P.A., Enarson, D.A., Thoen, C.O., (2010) Tuberculosis in humans and animals: an overview. Int J Tuberc Lung Dis 14(9):1075–1078.
37. Madigan, M.T., Martinko, J.M., Dunlap, P.V., Clark, D.P., (2009) Brock, Biología de los microorganismos. Editorial Pearson Education, S.A., Madrid, España.

38. Majoor, C.J., Magis-Escurra, C., Van Ingen, J., Boeree, M.J., Van Soolingen, D., (2011) Epidemiology of *Mycobacterium bovis* Disease in Human, the Netherlands, 1993-2007, Emerging Infectious Diseases, Vol.17, No. 13 March.
39. Milián, S.F., Pérez, G.L., Arriaga, D.C., Escartín Ch.M., (2010) Molecular epidemiology of human cases of tuberculosis by *Mycobacterium bovis* in México., Prev Vet Med., 97, 37–44, Received in revised form 23 June 2010 Accepted 25 June 2010.
40. Moda, G., Daborn, C.J., Grange, J.M., Cosivi, O. (1996) The zoonotic importance of *Mycobacterium bovis*. Tubercle Lung Dis, 77:103–8.
41. Morris, R.S., Pfeiffer, D.U., Jackson R. (1994) The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. Vet .Microbiol., 40, 153–157.
42. Müller, B., Dürr, S., Alonso, S., Hattendorf, J., Laisse, C.J.M., Parsons, S.D.C., et al. (2013) Zoonotic *Mycobacterium bovis*–induced tuberculosis in humans. Emerg Infect Dis [Internet]. 2013 Jun [date cited]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1906.120543>.
43. NOM-031-ZOO-1995 Modificación a la Norma Oficial Mexicana, campaña nacional contra la tuberculosis bovina (*Mycobacterium bovis*) Diario Oficial de la Federación. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural, Estados Unidos Mexicanos. 27 de Agosto de 1998. México D.F., 1998
44. NOM-006-SSA2-1993 Modificación a la Norma Oficial Mexicana, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. Diario Oficial de la Federación, Secretaría de Salud. Estados Unidos Mexicanos. 27 de Septiembre de 2005. México D.F., 2005.

45. O'Reilly, L.M., Daborn, C.J., (1995) The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tubercle Lung Dis. (Suppl. 1)*, 76, 1–46.
46. OIE, (2012) Manual de la Organización Internacional contra las Epizootias sobre animales terrestres, Capítulo 2.4.7; Tuberculosis bovina.
47. Orme, I.A., Basaraba, R.J., (2014) The formation of the granuloma in tuberculosis infection. *Semin Immunol* <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.009>.
48. OPS, (Organización Panamericana de la Salud) (2008) Normas y guía técnica. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.
49. OPS, (Organización Panamericana de la Salud) (2013) Misión de evaluación extranjera del programa de control de la tuberculosis. Secretaría de Salud de México. Reporte Final.
50. Perea R.C., Raya R.I., Milián, S.F., Robbe-Austerman, S., Cantó A.G., Diagnóstico molecular de aislados de *Mycobacterium spp.* provenientes de personas sospechosas a tuberculosis. (2014) 2º. Encuentro de jóvenes investigadores, U.A.Q., 5 y 6 de Noviembre 2014.
51. Pérez, G.L., Milián, S.F., Arriaga, D.C., Romero, T.C, Escartin, C.M., (2008) Epidemiología molecular de la tuberculosis bovina y humana en una zona endémica de Querétaro, México. *Salud pública de México*/vol. 50 no. 4, julio-agosto.
52. Pfyffer, G.E., Brown-Elliott, B.A., Wallace, R.J., (2003) *Mycobacterium*: General characteristics, isolation, and staining procedures. Murray P.R., editor. Manual of

Clinical Microbiology, 8th ed. American Society for Microbiology, Washington, DC:532-559.

53. Portillo, G.L., Sosa, I.E., (2011) Molecular identification of *Mycobacterium bovis* and the importance of zoonotic tuberculosis in Mexican patients. Int J Tuberc Lung Dis 15(10):1409–1414, Article submitted 20 September 2010. Final version accepted 20 April 2011.
54. Prat, A.C., Dominguez, B.J., Ausina, R.V., (2003) *Mycobacterium bovis*, Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.
55. Prodinger, W.M., Indra, A., Koksalan, O.K., Kilicaslan, Z., & Richter, E., (2014) Reviews: *Mycobacterium caprae* infection in humans. Exp Rev Anti-effective Therapy., December 2014, Vol. 12, No. 12 , Pages 1501-1513.
56. Prodinger W.M., Brandstatter A., Naumann L., Pacciarini M., Kubica T., Boschioli M.L., Aranaz A., Nagy, G., Cvetnic Z., Ocepek M., Skrypnyk A., Erler W., Niemann S., Pavlik I. & Moser I. (2005) Characterization of *Mycobacterium caprae* isolates from Europe by mycobacterial interspersed repetitive unit genotyping. J. Clin. Microbiol., 43, 4984–4992.
57. Runyon, E.H.; (1970) Identification of mycobacterial pathogens utilizing colony characteristics. Am J Clin Pathol. Oct; 54(4):578-86.
58. Ramírez, N.A, Cocotle B.E., Méndez P. A., Arenas B. J., (2002) *Mycobacterium tuberculosis*: Su pared celular y la utilidad diagnóstica de las proteínas 16 y 38 kDa. Rev. Med. Ver. Vol 2. Núm. 2 Julio - Diciembre

59. Rivas, C., Greif, G., Coitinho, C., Araújo, L., Laserra, P., Robello, C. (2012) Primeros casos de tuberculosis pulmonar por *Mycobacterium bovis*. Rev. Med. Urug. 28(3): 209-214.
60. Rodríguez G., (2006) Temas de bacteriología y virología médica, Sección III, p-381-395, Univ. de la República, Facultad de medicina, Depto. de bacteriología y virología. 2ª. Edición, ISBN 9974-31-194-2.
61. Rodwell, T.C., Moore, M., Moser, K.S., Brodline, S.K., Strathdee, S.A., (2008) Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in Binational Communities, United States., Emerg Infect Diseases. www.cdc.gov/eid, Vol. 14, No. 6 June.
62. Roug, A., Perez, A., Mazeta, J., Clifford, D.L., Van Wormera, E., Pauld, Rudovick, G., Kazwalad, R., Smitha, W.S. (2014) Comparison of intervention methods for reducing human exposure to *Mycobacterium bovis* through milk in pastoralist households of Tanzania. Prev. Vet. Med. 115 157–165.
63. Secretaria de Salud. (2011) Tuberculosis. Panorama Epidemiológico 2000–2010. Secretaria de Salud, Distrito Federal, México. http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/Epibr eve8_Tuberculosis.pdf . Consultado en 19-Nov-2014.
64. SENASICA (Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria) (2014) Tuberculosis bovina situación actual, consultado en Julio 2014, <http://www.senasica.gob.mx/?id=4369> .
65. SINAVE (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica) (2012) Boletín Epidemiológico No. 11, Vol. 29, semana 11.

- 66.Stone, M.J., Brown, T.J., Drobiewski, F.A., (2011) Human *Mycobacterium bovis* infections in London and Southeast England. J Clin Microb 0095-1137/12 p.164-165.
- 67.Stout, J., Woods, C., Alvarez, A., Berchuck, A., Dukes-Hamilton, C., (2001) *Mycobacterium bovis* Peritonitis Mimicking Ovarian Cancer in a Young Woman. Brief reports • Clin Infect Dis:33 (15 August) .
- 68.Shitaye, J.E., Tsegaye, W., Pavlik, I., (2007) Bovine tuberculosis infection in animal and human populations in Ethiopia: a review. Vet. Med., 52, (8): 317–332.
- 69.Szczepan, J.; Andrzej, S.; Katarzyna, K. (2008) How *Mycobacterium tuberculosis* subverts host immune responses. Bio Essays, 30 (10), 943–954.
- 70.Torres-González P, Soberanis-Ramos O, Martinez-Gamboa A, Chavez-Mazari B, Barrios-Herrera MT, *et al.* (2013) Prevalence of Latent and Active Tuberculosis among Dairy Farm Workers Exposed to Cattle Infected by *Mycobacterium bovis*. PLoS Negl Trop Dis 7(4): e2177. doi:10.1371/journal.pntd.0002177.
- 71.Thoen, C., LoBue, P., Kantor de I. (2006) The importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis., Vet Microbiol 112 , 339–345.
- 72.Une, Y., Mori, T., (2007) Tuberculosis as a zoonosis from a veterinary perspective. Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis. 30 , 415–425.
- 73.Van Ingen, J., Rahim, Z., Mulder, A., Boeree, M.J., Simeone, R., Brosch, R., van Soolingen, D., (2012) Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. Emerg Infect Dis 2012;18:653-5.
- 74.Ventura, M., Canchaya, C., Tauch, A., Chandra, G., Fitzgerald, G., Chater, K., Sinderen, D., (2007) Genomics of *Actinobacteria*: Tracing the Evolutionary

History of an Ancient Phylum. Microbiol. Mol. Biol. Rev., Vol. 71, No. 3 p. 495–548.

- 75.Vordermeier, H.M., Pérez de Val, B., Buddle, B.M., Villarreal-Ramos, B., Jones G.J., Hewinson, R.G., Domingo, M. (2014) Vaccination of domestic animals against tuberculosis: Review of progress and contributions to the field of the TBSTEP project. Research in Veterinary Science, doi: 10.1016/j.rvsc.2014.04.015.
- 76.Wedlock, D.N., Skinner, M.A., de Lisle, G.W., Buddle, B.M., (2002) Control of *Mycobacterium bovis* infections and the risk to human populations; Microbes and Infection 4 ,471–480.
- 77.WHO, (World Health Organization) (2014) Nota descriptiva No. 104 de fecha Marzo/2014, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/> consultado Abril-2014.
- 78.WHO, (World Health Organization) (2005) La carga mundial de la tuberculosis, 2005. Consultada en mayo de 2014 http://who.int/tb/publications/tb_global_facts_sep05_sp.pdf.
- 79.Wolfe, L.M., Mahaffey, S.B., Kruh, A.N., Dobos, M.K., (2010) Proteomic Definition of the Cell Wall of *Mycobacterium tuberculosis*, J Proteome Res, 9, 5816–5826.

APÉNDICES

ANEXO A

CUESTIONARIO PARA ESTIMAR EL CONSUMO DE LECHE CRUDA EN LA REGION ALTOS SUR DE JALISCO

FECHA			
NOMBRE		EDAD	
DOMICILIO			
TELEFONO		ESCOLARIDAD	
OCUPACION		GÉNERO FEMENINO ☐ MASCULINO ☐	
TIEMPO DE RESIDENCIA ☐ MENOS DE UN AÑO ☐ ENTRE 1 Y 5 AÑOS ☐ MAS DE 5 AÑOS		PERSONAS MAYORES DE 18 AÑOS QUE HABITAN EN LA CASA	
		PERSONAS MENORES DE 17 AÑOS QUE HABITAN EN LA CASA	
		CUANTAS RECAMARAS HAY EN LA CASA	
		CUANTAS PERSONAS DUERMEN POR HABITACION	
CONSUME PRODUCTOS LACTEOS		¿QUE PRODUCTO CONSUME MAS? ☐ QUESO ☐ LECHE BRONCA ☐ LECHE ENVASADA	
¿HIERVE LA LECHE BRONCA?			
¿POR CUANTOS MINUTOS?			
CON QUE FRECUENCIA CONSUME QUESO FRESCO O LECHE BRONCA ☐ DIARIO ☐ CADA TERCER DIA ☐ UNA VEZ POR SEMANA ☐ CADA QUINCE DIAS ☐ NO CONSUME LECHE NI QUESO		CANTIDAD DE QUESO CONSUMIDO POR PERSONA POR DIA ☐ 100 grs. ☐ 200 grs. ☐ 300 grs. ☐ NO CONSUME	
CANTIDAD DE LECHE CRUDA QUE CONSUME DIARIO POR PERSONA ☐ 1 VASO ☐ 2 VASOS ☐ 3 VASOS O MAS ☐ NO COSUMEN LECHE CRUDA		SABE DE QUE LUGAR PROVIENE EL QUESO Y LECHE QUE CONSUME ☐ TIENDA ☐ TIANQUIS ☐ RANCHO ☐ NO SABE	

Continuación anexo A

¿COMPRAS LECHE CRUDA DE LA COMUNIDAD?

¿COMPRAS QUESO FRESCO DE LA COMUNIDAD?

¿REALIZA QUESO FRESCO PARA VENTA O CONSUMO PROPIO?

QUE TRATAMIENTO LE DA A LA LECHE PARA REALIZAR EL QUESO

☐ HIERVE ☐ ENFRIA ☐ CONGELA ☐ PASTEURIZA ☐ NINGUNO

¿ALGUN MIEMBRO DE SU FAMILIA TRABAJA EN UN ESTABLO? ¿QUE FUNCION TIENE?

☐ ORDEÑADOR ☐ ALIMENTACION ☐ REPRODUCCION
☐ ARREADOR ☐ LIMPIEZA CORRALES ☐ NADIE TRABAJA EN ESTABLO

¿EXISTE ALGUN ESTABLO CERCA DE LA CASA?

EN CASO QUE SI EXISTA ALGUN ESTABLO, ¿A QUE DISTANCIA SE ENCUENTRA?

☐ MENOS DE 50 mts. ☐ MENOS DE 100 mts. ☐ MAS DE 100 mts

CONOCE USTED EL NOMBRE DEL PROPIETARIO DEL ESTABLO

CONOCE USTED SI EL PROPIETARIO DEL ESTABLO PARTICIPA EN LA CAMPAÑA DE ERRADICACION DE LA TUBERCULOSIS BOVINA

☐ SI ☐ NO ☐ DESCONOCE ☐ NO APLICA

¿SABE USTED SI FUE VACUNADO CONTRA LA TUBERCULOSIS CON LA VACUNA BCG?

☐ SI ☐ NO ☐ DESCONOCE

TIENE LA CICATRIZ DE LA VACUNA BCG

☐ SI ☐ NO ☐ DESCONOCE

¿USTED O ALGUN MIEMBRO DE SU FAMILIA TIENE O HA TENIDO TOS POR MAS DE DOS SEMANAS?

☐ SI ☐ NO ☐ DESCONOCE

¿USTED O ALGUN MIEMBRO DE SU FAMILIA TIENE O HA TENIDO ALGUNA INFLAMACION EN EL CUELLO?

☐ SI ☐ NO ☐ DESCONOCE

CONTINUACION ANEXO A

HA TENIDO PROBLEMAS RESPIRATORIOS MAS DE UNA VEZ AL AÑO

CONOCE ALGUIEN FUERA DE SU FAMILIA QUE HAYA TENIDO TOS POR MAS DE DOS SEMANAS

CONOCE ALGUIEN FUERA DE SU FAMILIA QUE HAYA TENIDO INFLAMACION, BULTO O BOLA EN EL CUELLO

ANTECEDENTES FAMILIARES O DE AMISTADES CON DIAGNOSTICO DE TB

SABE USTED SI PADECE ALGUNA DE ESTAS ENFERMEDADES

- ☐ VIH
☐ EPOC
☐ OBESIDAD

- ☐ DIABETES
☐ DESNUTRICION
☐ NINGUNA DE LAS ANTERIORES

TIENE USTED ALGUNO DE ESTOS HABITOS (TOXICOMANIAS)

- ☐ TABAQUISMO ☐ ALCOHOLISMO ☐ OTRAS ☐ NINGUNA

¿ESTARIA DISPUESTO USTED A REALIZARSE UNA PRUEBA DE DIAGNOSTICO PARA TUBERCULOSIS?

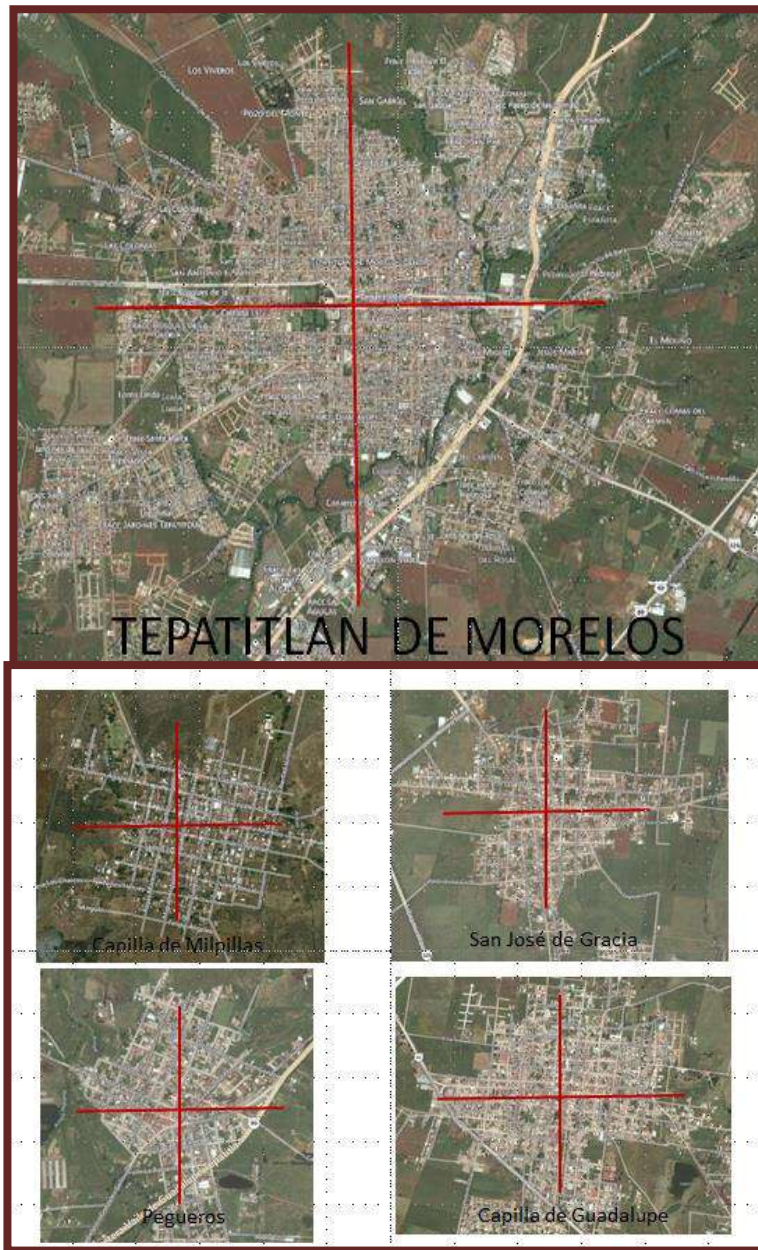
RESULTADO DE TUBERCULINA

mm

INTERPRETACION DE TUBERCULINA

- ☐ REACTOR/POSITIVO ☐ NEGATIVO ☐ SOSPECHOSO

ANEXO B



ANEXO C

VII Foro para el desarrollo de la investigación en la
Facultad de Ciencias Naturales UAQ 2014

Tipos de tuberculosis en una zona de alta prevalencia de la enfermedad en el ganado

**L.G. Higareda de Sales, F. Razo Ibarra, S.E. Herrera Rodríguez,
G. Aguilar Tipacamú, F. Milián Suazo**

Maestría en salud y producción animal sustentable,
luishigareda@prodigy.net.mx gabriela.aguilar@uaq.mx

La tuberculosis (TB) es la segunda causa de mortalidad en humanos a nivel mundial, su agente etiológico es *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo *Mycobacterium bovis*, se ha aislado en pacientes humanos y es relacionado con el consumo de productos lácteos sin pasteurizar; *M. bovis* provoca la tuberculosis bovina (TBb), afecta a un amplio rango de hospederos entre ellos el hombre, es denominada tuberculosis zoonótica (TBz) y se presenta la mayoría de la veces como TB extra pulmonar, generalmente como adenopatías aunque puede desarrollar patología en cualquier otro órgano, inclusive en pulmones. Debido a que el diagnóstico diferencial no se realiza rutinariamente no existen suficientes datos en México sobre la prevalencia de la TBz, por tanto, este trabajo muestra los resultados de un análisis de los casos de TB diagnosticados entre los años 2010-2013 en la región Altos Sur en el Estado de Jalisco, zona de alta prevalencia de TBb, para determinar los factores potenciales de riesgo de adquirir la enfermedad. Se analizaron 120 casos, de los cuales 44% fueron de tipo pulmonar y 56% extra pulmonar; el 49% fueron hombres y el 51% mujeres. La TB extra pulmonar fue más frecuente 67% en mayores de 20 años y se observa como único tipo en menores de 18 años. Sorprendentemente, la ocupación con mayor frecuencia de casos se dio en amas de casa. Es necesario realizar estudios específicos para determinar el papel real de la tuberculosis bovina en la epidemiología de la tuberculosis humana.

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

2º. Encuentro de Jóvenes Investigadores de Querétaro 2014

FACTORES POTENCIALES DE RIESGO DE TUBERCULOSIS ZOONÓTICA EN LA REGIÓN DE LOS ALTOS SUR DE JALISCO, MÉXICO

Luis Gonzalo Higareda de Sales¹ *, Gabriela Aguilar Tipacamú¹,

Sara Elisa Herrera Rodríguez², Feliciano Milián Suazo¹

luishigareda@hotmail.com

¹Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma Querétaro, Avenida de las Ciencias s/n, Juriquilla, Qro., ²Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C., Av. Normalistas No. 800 Colinas de la Normal, Guadalajara, Jal.

Estudiante de posgrado, Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable, UAQ.

Antecedentes

La tuberculosis humana es una enfermedad crónica e infecciosa, afecta generalmente los pulmones y puede afectar otros órganos, es causada por *Mycobacterium tuberculosis* y se transmite principalmente por contacto directo con aerosoles. La infección puede permanecer en el organismo de una forma latente y asintomática durante un largo período, es posible que la enfermedad nunca se presente. Los principales síntomas de la tuberculosis pulmonar activa son: tos persistente, algunas veces con expectoraciones, dolor torácico, debilidad, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna. (WHO, 2014).

La tuberculosis en humanos también puede ser causada por *Mycobacterium bovis*, mediante la infección con el agente infeccioso que causa la Tuberculosis Bovina (TBb), lo cual se denomina Tuberculosis Zoonótica (TBz). En países desarrollados la incidencia de esta enfermedad es de 0.5 a 7% mientras que en los países en vías de desarrollo es del 12% al 26%, la infección por *M. bovis* en humanos podría estar relacionada con los hatos lecheros con alta prevalencia de tuberculosis bovina, acompañado por bajo control de la enfermedad. (Ashford *et al.*, 2001, Pérez *et al.*, 2008, Milián *et al.*, 2010, Portillo y Sosa, 2011, Majoor *et al.*, 2011; Stone *et al.*, 2011, Torres *et al.*, 2013)

Artículo original

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

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

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

Resumen

Objetivo: Analizar el número de casos reportados de tuberculosis (TB) en el periodo 2010-2013 en la Región Sanitaria III, Altos Sur, del Estado de Jalisco para cuantificar la presencia de tuberculosis zoonótica (TBz). **Método:** Análisis retrospectivo de las variables de respuesta de los expedientes epidemiológicos de 120 casos reportados en la región. **Resultados:** La tasa de personas diagnosticadas con tuberculosis en la región fue de 5.9 casos por cada 100,000 habitantes, la proporción de tuberculosis extra pulmonar fue mayor que la pulmonar (68/52). Existe literatura que apoya que los hallazgos encontrados en este trabajo puede estar relacionado con la participación de *Mycobacterium bovis* que es el agente etiológico de la enfermedad en el ganado, asociado a la presentación extra pulmonar en humanos; sin embargo,

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

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

ANÁLISIS DE ESTUDIO RESTROSPECTIVO DE TUBERCULOSIS EN UNA REGIÓN CON ALTA PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS BOVINA

† Higareda de Sales, L.G.¹, Herrera Rodríguez, S.E.², Aguilar Tipacamú, G.¹, Millán Suazo, F.¹

¹ Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable, Facultad de Ciencias Naturales, UAQ.

² Área de Biotecnología Médica y Farmacéutica, CIATEJ.

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad reemergente; los principales agentes infecciosos de la tuberculosis en humanos son *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*; este último causante de la Tuberculosis Bovina (TBb) que también afecta a un amplio rango de hospederos. La principal fuente de contagio de *M. bovis* al humano es el contacto directo con animales infectados con TBb y el consumo de productos lácteos sin pasteurizar, que se relaciona con la presentación extra pulmonar de la enfermedad, en México se desconoce la prevalencia de tuberculosis en humanos causada por *M. bovis*. Considerando lo anterior se realizó un estudio retrospectivo de todos los casos reportados de tuberculosis en una zona de alto riesgo, con una prevalencia >16% de TB bovina. Se analizaron 120 casos reportados en la región sanitaria Altos Sur de Jalisco del periodo 2010-2013, la tasa de infección en la región fue 5.8 por cada 100,000 habitantes, la frecuencia observada de Tuberculosis Extra pulmonar (TBEP) fue del 56.66% (68/120). Algunas variables tienen un riesgo relativo, como ser menor de 18 años tiene la posibilidad de enfermar 5 veces más de TBEP, pacientes con diabetes o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tienen 4 veces más posibilidades de enfermar de TBEP. Del total de casos reportados tan solo el 1.6% (2/120) se le realizó cultivo para el aislamiento de micobacterias y en uno de ellos fue identificado *Mycobacterium bovis*. El número de casos de TBEP se presentó en una proporción mayor que la TBP y dado que la región de estudio la prevalencia TB bovina es alta, el consumo de productos lácteos sin pasteurizar y el contacto cercano con los hatos infectados podrían sugerir una relación entre la prevalencia de TB bovina y los casos de tuberculosis, principalmente de TBEP. Es necesario incluir diagnósticos diferenciales de todos los casos para determinar la tasa real de esta zoonosis en las zonas de alto riesgo.

PALABRAS CLAVE: *MYCOBACTERIUM BOVIS*, TUBERCULOSIS EXTRA PULMONAR, ZOONÓSIS.



TUBERCULOSIS HUMANA CAUSADA POR *M. bovis* EN MEXICO

Elba Rodríguez-Hernández^a, Susana Flores Villalva^a, Feliciano Milián Suazo^b, Germinal J. Cantó Alarcón^b, Luis Gonzalo Higareda de Sales^b.

^aCentro Nacional de Investigación Disciplinaria en Fisiología y Mejoramiento Animal CENIDF y MA-INIFAP, rohe577@hotmail.com, fv.susana@gmail.com. ^bUniversidad Autónoma de Querétaro, gcanto07@uaq.mx, miliansf@yahoo.com.mx, luishigareda@hotmail.com.

Resumen

Las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis* son causantes de enfermedad en humanos y animales. Dentro de este complejo, las especies de mayor importancia en la salud tanto humana como animal son *M. tuberculosis* y *M. bovis*; esta última causa la tuberculosis en el ganado bovino. La tuberculosis humana causada por *M. bovis* es una zoonosis que se ha documentado en diferentes países entre los que se encuentra México. Las rutas de transmisión de *M. bovis* al humano, son a través del consumo de productos no pasteurizados y contacto estrecho con animales infectados. En nuestro país, existen varios reportes de la identificación de *M. bovis* en pacientes enfermos con tuberculosis activa, tanto en trabajadores expuestos al patógeno mediante un contacto estrecho con bovinos, y pacientes que pudieron contraer el patógeno a través del consumo de productos lácteos no pasteurizados. La exposición ocupacional de los trabajadores de establos a *M. bovis* es indudable, y es un riesgo constante de infección que solo con prevención y medidas de control estrictas de la enfermedad podrá combatirse. En esta revisión, reunimos los reportes de investigación relacionados a la incidencia de tuberculosis humana causada por *M. bovis* en diversos países, lo que nos expondrá un panorama de la situación de esta zoonosis en México y el mundo.

14vo Simposio Internacional de Epidemiología Veterinaria y Economía

Bovine tuberculosis in dairy herd and real impact about zoonotic tuberculosis. L.G. Higareda¹, S.E. Herrera², G. Aguilar¹, F. Milián¹. ¹ Maestría en Salud y Producción Animal Sustentable, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro; ² Área de Biotecnología Médica y Farmacéutica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco.

Tuberculosis is re emergent illness; primary infectious agents in humans are *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*; *M. bovis* is causing bovine tuberculosis, which also affects a wide host range.

Main route of infection of *M. bovis* to humans are contact with cattle infected with bovine tuberculosis, consume raw milk and fresh cheese, is related with extra pulmonary tuberculosis, in México prevalence zoonotic tuberculosis caused by *M. bovis* in population is unknown.

Because of this, was performed a retrospective study of all tuberculosis cases reported on high risk area with <16% bovine tuberculosis. All 120 cases reported in period 2010-2013 at region health Altos Sur were analyzed, plus 5 samples urine from suspect patients tuberculosis for bacterial growth.

Data was analyzed with bivariate and logistic regression analysis, tuberculosis rate was 5.8/100,000, extra pulmonary tuberculosis frequency was 56.5% (68/120), some variables has relative risk as minor 18 year has the probability sick 5 more times, diabetes patients or chronic obstructive pulmonary disease has 4 times more likely to become sick with extra pulmonary tuberculosis

Only 1.6% (2/120) cases were confirmed with bacterial growth, one them was *M. bovis*. Extra pulmonary tuberculosis has a greater frequency than pulmonary tuberculosis, even greater than that reported in the literature, maybe there is correlation between high prevalence bovine tuberculosis regions and cases extra pulmonary tuberculosis.

In the five urine samples, growth one in stone brink medium, it is medium selective to *M. bovis* although only grew in a sample; it is manifest the presence of *M. bovis* in patients with extrapulmonary tuberculosis.

It is necessary to include differential diagnosis in all cases tuberculosis in population on risk areas, implementing molecular diagnosis to know real prevalence zoonotic tuberculosis,

Additionally strategies must increase in bovine tuberculosis eradication program, like vaccinated with BCG in herd with high prevalence and ensure that all milk production will be pasteurized to reduce risk of infection zoonotic tuberculosis.