



## TUBERCULOSIS HUMANA CAUSADA POR *M. bovis* EN MEXICO

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

<sup>a</sup>Centro Nacional de Investigación Disciplinaria en Fisiología y Mejoramiento Animal CENIDF y MA-INIFAP, rohe577@hotmail.com, fv.susana@gmail.com. <sup>b</sup>Universidad 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.

### 1. Introducción

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas que afecta a los humanos y animales. La antigüedad de esta enfermedad se estima hasta de 20,000 años; *Mycobacterium bovis* es la especie más antigua de las micobacterias que integran el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*) (Bates et al., 1993; Kapur et al., 1994; Brosch et al., 2002). La tuberculosis es una enfermedad altamente contagiosa y crónica, que afecta principalmente los pulmones y puede afectar diversos órganos; es causada por la especie *Mycobacterium tuberculosis* la cual es la micobacteria en primer grado de importancia en la salud, y se transmite principalmente por contacto directo con aerosoles (Garfein et al., 2011; Dabernat et al., 2014). La infección puede permanecer en el organismo de una forma latente durante largos períodos de tiempo; 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. (Mack et al., 2009; de Kantor et al., 2012; WHO, 2014). El segundo agente de importancia en salud pública causante de tuberculosis es *Mycobacterium bovis*; micobacteria infecciosa que causa la Tuberculosis Bovina (TBb) (Bates et al., 1993; Brosch et al., 2002). En países industrializados la incidencia de la tuberculosis atribuida a *M. bovis* no se considera un



problema de salud pública, debido a la pasteurización de la leche y a las estrategias para el control de la enfermedad en el ganado (Laniado et al., 2014).

En la actualidad, la búsqueda de *M. bovis* en pacientes enfermos o sospechosos a tuberculosis, no se encuentra entre las estrategias de los sectores de salud de los países latinoamericanos (Pérez-Lago et al., 2014). Actualmente se tienen documentados muchos casos de tuberculosis causada por la especie *M. bovis* en humanos; los primeros reportes de tuberculosis ocasionada por *M. bovis* coinciden con la domesticación de los animales por el hombre, lo que sugiere que a partir de esta cercanía pudo surgir como patógeno para el humano (Bates et al., 1993; Grange., 2001; LoBue et al., 2010; Gagneux., 2012). En esta revisión conoceremos los casos de tuberculosis causada por *M. bovis* en humanos, reportados principalmente en México.

## **2. Características generales de la tuberculosis causada por *M. bovis***

La tuberculosis causada por *M. bovis* se encuentra altamente correlacionada con la presentación extra pulmonar de la enfermedad, pero puede presentarse en su forma pulmonar así como extra pulmonar, siendo más común las adenopatías cervicales o “scrofulas” y otras formas no pulmonares; diferentes autores se refieren a esta enfermedad como Tuberculosis Zoonótica (Tbz). (Portillo and Sosa, 2011, Majoor et al., 2011). En países desarrollados la incidencia de tuberculosis zoonótica se encuentra en el rango de 0.5% a 2.5% confirmados por cultivo, y son considerados como casos raros de este tipo de infecciones, la población más propensa como los adultos mayores que pudieran haberse infectado en su juventud o bien inmigrantes que provienen de países con poco control de la tuberculosis bovina; tienden a una reactivación (Majoor et al., 2011). Las micobacterias *M. tuberculosis* y *M. bovis* forman parte del complejo *M. tuberculosis*; los signos clínicos y patología que provocan son indistinguibles entre ambas especies (Michel et al., 2010, Majoor et al., 2011). Los países en vías de desarrollo reportan que la frecuencia de la Tbz está entre el 12% y el 26%; se considera que la Tbz podría estar relacionada con hatos lecheros con alta prevalencia de tuberculosis bovina, el bajo control de la enfermedad y deficiencias en la industrialización de la leche (Milián et al., 2010, Torres et al., 2013).

## **3. Epidemiología de la tuberculosis causada por *M. bovis***

La prevalencia real de la tuberculosis zoonótica es incierta en la mayoría de los países de América, debido a que el diagnóstico en humanos no se encuentra enfocado a la identificación y diferenciación de *M. bovis*. Los métodos utilizados de diagnóstico de la tuberculosis en humanos se basan principalmente en la observación de la bacteria al microscopio a través de una tinción Ziehl-Neelsen, y la obtención de la bacteria por cultivo, lo que complica la identificación de *M. bovis* ya que esta crece en medios que contienen piruvato (debido a que tiene una mutación en el gen glicerol kinasa) mientras que *M. tuberculosis* no (Majoor et al., 2011; Michel et al., 2010). Los casos de *M. bovis* zoonótica también se han relacionado con el consumo de productos sin pasteurizar, por infecciones debido al contacto con aerosoles en granjeros y trabajadores de zoológicos así como de la industria cárnica. (Michel et al., 2010, Rivas et al., 2012). En una revisión bibliográfica realizada en diez países de Latinoamérica, donde la frecuencia de los casos fue de 0% al 2.5% se ha identificado *M. bovis* en humanos en Argentina, Brasil y Venezuela, en los otros países no existen reportes del aislamiento de esta micobacteria, este dato puede subestimar la prevalencia real de la enfermedad (de Kantor et al., 2008). Otro estudio más extenso refleja una frecuencia media en África de 2.8% con un rango del 0% al 37%, en Europa el análisis refleja una media del 0.4% con un rango del 0% al 21.1% e incluye infecciones por *M. bovis* y *M. caprae*; en la región del



mediterráneo se identificó una frecuencia media del 2.2% con un rango del 0.1% al 11.1% donde fueron diagnosticados casos de tuberculosis extra pulmonar, en la región de las Américas, la frecuencia media fue de 0.3% con un rango de 0% al 33.9%, destacando que en los Estados Unidos de América el mayor número de casos se observó en personas de origen hispano preferentemente nacidos en México (Müller et al., 2013)

#### 4. Frecuencia de tuberculosis humana causada por *M. bovis* en México

En México no existe un dato oficial de la frecuencia de *M. bovis* en pacientes enfermos de tuberculosis. Sin embargo; existen estudios donde se le ha identificado como agente etiológico de la enfermedad, en el año 2008 en el estado de Querétaro, México, se realizó el diagnóstico a 255 pacientes asintomáticos a partir de muestras de esputo, orina, jugo gástrico y otros tejidos, mediante cultivo bacteriano y PCR. Los resultados revelaron que 94 muestras fueron positivas a aislamiento o PCR, y solo 13 (13.8%) de esas muestra positivas correspondieron a *M. bovis*. Adicionalmente, se realizó la genotipificación de las bacterias mediante espigotipificación, y los perfiles obtenidos fueron comparados con aislados proveniente de ganado infectado con *M. bovis*; dando como resultado 4 perfiles idénticos, lo que indica una posible relación entre los aislados causantes de la enfermedad en humanos y bovinos (Milián et al, 2010). En el estado de Jalisco fueron analizadas 124 muestras de pacientes diagnosticados con tuberculosis, mediante la técnica de PCR utilizando el gen *oxyR*, resultando 35(28.2%) muestras positivas a *M. bovis* y de estas 26(74%) con presentación de tuberculosis extra pulmonar (Portillo y Sosa., 2010). Recientemente, en un estudio realizado entre 2009-2011 en el estado de Hidalgo se logró diagnosticar a dos trabajadores de establos lecheros con tuberculosis pulmonar activa causada por *M. bovis*, presumiblemente contagiados debido a la cercanía con bovinos infectados, en este reporte se clasificaron por categorías de la exposición al ganado a la que se enfrentan diferentes trabajadores relacionados a la actividad ganadera (Cuadro 1).

Cuadro 1. Categorías de la exposición al ganado entre trabajadores con actividad ganadera de acuerdo con la duración y las condiciones de exposición.

| Categoría de exposición | Duración y condiciones de exposición al ganado   | Tipo de actividad/grupo expuesto   |
|-------------------------|--|--|
| Alta                    | Contacto directo con ganado en espacios cerrados | Trabajadores de rastro<br>Veterinarios<br>Capataces<br>Ordeñadores   |
| Media                   | Contacto directo con ganado en espacios abiertos | Tractoristas<br>Criadores<br>Comederos<br>Asistentes de veterinario<br>Técnicos de mantenimiento<br>Familiares que viven en el establo |

Adaptado de Torres et al., 2013



Cuadro 2. Ganado infectado con *M. bovis* en producciones lecheras y establos en México

|   | Porcentaje |
|---|------------|
| Animales muertos durante el estudio               | 5.3        |
| Necropsias de rutina                              | 45.9       |
| Lesiones sugestivas de TB en necropsias de rutina | 4.4        |
| Cultivos de micobacterias                         | 65.9       |
| Aislamiento de <i>M. bovis</i> por cultivo        | 94.4       |

Adaptado de torres et al., 2013

Los animales utilizados en el estudio fueron analizados para verificar la infección con *M. bovis*, en el cuadro 2 se muestra el porcentaje de animales encontrados infectados bajo diferentes condiciones en producciones lecheras y establos. Estos resultados demuestran el riesgo de infección ocupacional mediante el contacto directo de animales con tuberculosis bovina (Torres et al., 2013). En Baja California, se realizó un análisis molecular de 600 aislados de *Mycobacterium spp.*, en pacientes sospechosos a Tuberculosis pulmonar, de los cuales 27 aislados fueron identificados como *M. bovis* por la técnica de PCR multiplex (Laniado et al., 2014, Córdoba et al., 2012). En otro estudio, en el estado de Querétaro realizado en pacientes del IMSS sospechosos a tuberculosis pulmonar; se identificaron dos positivos a la infección por *M. bovis* (Perea et al., 2014).

## 5. Conclusión

En las zonas donde la tuberculosis bovina está presente, se ha correlacionado la presencia de tuberculosis humana con la de hatos lecheros, debido a que se ha encontrado *M. bovis* en humanos. A pesar de estos reportes; aún se requieren más estudios para conocer la situación real de tuberculosis zoonótica causada por *M. bovis*. (Milián et al., 2010, Torres et al., 2013). La prevalencia de la tuberculosis bovina en hatos lecheros en México es considera mediana-alta, según datos oficiales del Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria, una gran proporción (60%) de producción de leche tiene como destino la industrialización, sin embargo, aún persiste la comercialización de leche cruda para la realización de quesos frescos, por lo que este producto también puede considerarse un factor potencial de riesgo para la infección (Rivas et al., 2012).

Este trabajo fue apoyado parcialmente con recursos del CONACyT con el acuerdo FORCECYT/5SEXT/2012/11/06-03 (clave 193512).

## Bibliografía

1. Bates Joseph H., Stead William W. (1993). "The history of Tuberculosis as a global epidemic", Medical Clinics of North America 77(6):1206-1212.
2. Brosch R., Gordon S.V., Marmiesse M., Brodin P., Buchrieser C., Eiglmeier K., et al. (2002). A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex Proc Natl Acad Sci 99:3684–3689.
3. Dabernat H, Theves C, Bouakaze C, Nikolaeva D, Keyser C, et al. (2014). Tuberculosis Epidemiology and Selection in an Autochthonous Siberian Population from the 16th-19th Century. PLoS ONE 9(2):e89877. doi:10.1371/journal.pone.0089877.



4. de Kantor, I.N., Ambroggi, M., Poggi, S., Morcillo, N., Da Silva M., Osório R.M., Garzón T.M., Llerena P.C., Ribón, W., García, V., Kuffo, D., Asencios, L., Vásquez C.L., Rivas, C., de Waardk, J. (2008). Human *Mycobacterium bovis* infection in ten Latin American countries. *Tuberculosis* 88:358–365.
5. Gagneux S. (2012). Host-pathogen coevolution in human tuberculosis. *Phil Trans R Soc B* 367:850–859.
6. Grange, J. M. (2001). *Mycobacterium bovis* infection in human beings. *Tuberculosis*. *Edinb* 81:71–77.
7. Kapur V., Whittam T.S., Musser J.M. (1994). Is *Mycobacterium tuberculosis* 15,000 years old? *J Infect Dis* 170:1348–1349.
8. Laniado-Laborín R., Muñoz-Salazar, R., García-Ortiz, R., Vargas-Ojeda A., Villa-Rosas, C., Ocegüera-Palao, L. (2014). Molecular characterization of *Mycobacterium bovis* isolates from patients with tuberculosis in Baja California, México. *Infect, Gen and Evol* 27:1–5.
9. LoBue PA, Enarson DA, Thoen TC. (2010). Tuberculosis in humans and its epidemiology, diagnosis and treatment in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis* 14:1226–32.
10. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. (2009). LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 33:956-73.
11. 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, *Emerg Inf Diseases* 17:13.
12. Michel, A.L., Muller, B., van Helden, P. (2010). *Mycobacterium bovis* at the animal–human interface: A problem, or not?. *Veterinary Microbiology* 140:371–381.
13. 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.
14. Müller, B., Dürr, S., Alonso, S., Hattendorf, J., Laisse, C.J.M., Parsons, S.D.C. (2013). Zoonotic *Mycobacterium bovis*–induced tuberculosis in humans. *Emerg Infect Dis* [Internet]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1906.120543>.
15. Perea R.C., Raya R.I., Milián, S.F., Robbe-Austerman, S., Cantó A.G. (2014). Diagnóstico molecular de aislados de *Mycobacterium spp.* provenientes de personas sospechosas a tuberculosis. 2º. Encuentro de jóvenes investigadores, U.A.Q., 5 y 6 de Noviembre.
16. Pérez-Lago, L., Navarro, Y., García, V.D. (2014). Current knowledge and pending challenges in zoonosis caused by *Mycobacterium bovis*: A review. *Research in Veterinary Science* 97:S94–S100.
17. Portillo, G.L., Sosa, I.E. (2010). Molecular identification of *Mycobacterium bovis* and the importance of zoonotic tuberculosis in Mexican patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(10):1409–1414.
18. Rivas, C., Greif, G., Coitinho, C., Araújo, L., Laserra, L., Robello, C. (2012). Primeros casos de tuberculosis pulmonar por *Mycobacterium bovis*. Una zoonosis reemergente en Uruguay- *Rev Méd Urug* 28(3):209-214.
19. Torres-González P, Soberanis-Ramos O, Martínez-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.
20. WHO, (World Health Organization), Nota descriptiva No. 104, [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/consultado\\_enero-2015](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/consultado_enero-2015).