

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, Y PARACLÍNICAS DE
SUJETOS PEDIÁTRICOS CON TUBERCULOSIS POR *MYCOBACTERIUM
BOVIS* EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2010 AL 2019**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. OSCAR TAMEZ RIVERA

TUTOR:

DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

Ciudad de México, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE
SUJETOS PEDIÁTRICOS CON TUBERCULOSIS POR *MYCOBACTERIUM BOVIS*
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2010-2019**



DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESORA METODOLÓGICA

ÍNDICE GENERAL

1. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1 Situación mundial de tuberculosis.....	1
1.2 El Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1
1.3 Epidemiología de <i>Mycobacterium bovis</i>	4
1.3 <i>Mycobacterium bovis</i> en México.....	4
1.4 Características clínicas de la infección por <i>Mycobacterium bovis</i>	4
1.5 Infección por <i>Mycobacterium bovis</i> en pediatría.....	5
1.6 Infección por la cepa vacunal de <i>Mycobacterium bovis</i>	6
1.7 Consideraciones especiales en el tratamiento de <i>Mycobacterium bovis</i>	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	8
5. OBJETIVOS.....	8
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
7. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.....	10
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
9. RESULTADOS.....	18
10. DISCUSIÓN.....	36
11. CONCLUSIÓN.....	43
12. BIBLIOGRAFÍA.....	45

MARCO TEÓRICO

Situación mundial de tuberculosis

La tuberculosis (Tb) es una de las diez principales causas de muerte en el mundo. Se estima que, en el año 2017, 10 millones de personas contrajeron la enfermedad, y 1.6 millones fallecieron a causa de ésta.¹ Este problema de salud pública afecta a todos los grupos etarios, incluyendo a la población pediátrica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que en el año 2017 ocurrieron cerca de 1 millón de nuevos casos de Tb en pacientes pediátricos. De no ser detectada y tratada de manera oportuna, la Tb confiere una alta mortalidad. Tan solo en el año 2017, la OMS reportó un estimado de 230,000 muertes pediátricas por Tb.¹

Aunque se trata de una infección cosmopolita, la carga de Tb se concentra principalmente en países en vías de desarrollo. De acuerdo con la OMS, el 60% de los nuevos casos de Tb a nivel mundial se concentran en seis países: China, India, Indonesia, Nigeria, Paquistán, y Sudáfrica. A pesar de no figurar en la lista, México se considera un país endémico de Tb. La tasa estimada de incidencia de Tb en México en el 2018 fue de 17.3 casos por cada 100,000 habitantes por año, y a pesar de los esfuerzos en materia de prevención, la tasa de incidencia de Tb en México se ha mantenido constante desde la última década. Del total de casos de Tb reportados en México en el 2017, el 3.8% correspondieron a sujetos menores de 15 años, siendo la afección pulmonar la más frecuente, seguida de la ganglionar.²

Complejo *Mycobacterium tuberculosis*

El microorganismo causal más frecuente de tuberculosis es *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), un bacilo intracelular, aerobio obligado que pertenece a la familia

Mycobacteriaceae, y que a su vez forma parte del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC). El MTBC agrupa especies de micobacterias altamente relacionadas filogenéticamente entre sí, y está conformado por *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microtti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinipedii*, *M. orygis*, *M. mungi*, y *M. suricattae*. Seguido de *M. tuberculosis*, la micobacteria que mayormente se asocia a infección en humanos es *M. bovis*.⁴ La Tb por *M. bovis* se considera una zoonosis ya que la ingesta de productos animales contaminados, principalmente lácteos no pasteurizados, puede generar la infección en humanos. De igual manera, la transmisión por inhalación de partículas infectadas ha sido documentada como mecanismo de contagio.⁵ Aunque en mucha menor frecuencia, la transmisión humano-humano también ha sido descrita.⁶⁻⁸ La supervivencia de *M. bovis* en el suelo puede extenderse desde dos a cinco meses, dependiendo de la humedad, temperatura y exposición a la luz.⁹ Antiguamente se consideraba a la Tb por *M. bovis* como una infección menos riesgosa que aquella ocasionada por *M. tuberculosis*, sin embargo, estudios recientes han concluido que la virulencia del bacilo *M. bovis* es la misma que la de *M. tuberculosis*.³

Epidemiología global de *Mycobacterium bovis*

Históricamente, la Tb por *M. bovis* ha sido un problema de salud pública a nivel mundial, incluyendo países desarrollados como Estados Unidos, y regiones de Europa como el Reino Unido. Previo a la introducción de la pasteurización de productos lácteos en la década de 1960, la Tb por *M. bovis* era altamente prevalente en el Reino Unido. En 1930, cerca del 40% del ganado bovino del Reino Unido estaba infectado por *M. bovis*, y se registraban aproximadamente 2,500 muertes atribuibles a Tb por *M. bovis*. Posterior a la implementación de medidas preventivas, como la pasteurización y el estudio de tamizaje al ganado, la Tb por *M. bovis* disminuyó de manera importante en dicha región, registrándose solamente 315 casos de infección por *M. bovis* en humanos entre 1993 y el 2003.¹⁰ A pesar

de estos logros, los brotes en la fauna silvestre continúan siendo un riesgo para los humanos. En el 2017, en Inglaterra se documentó un brote de infección por *M. bovis* en perros sabuesos dedicados a actividades de cacería.¹¹ Así mismo, brotes recientes de *M. bovis* en tejones han ocasionado alertas sanitarias en la región.¹² La identificación y control de estos reservorios se consideran pieza clave en la erradicación de la transmisión de *M. bovis* a humanos.

Tras el inicio del programa nacional de erradicación de *M. bovis* en animales de ganado, Estados Unidos logró una reducción en la prevalencia de infección animal de 5% a < 0.005% entre 1917 y 2011.^{13, 14} Las técnicas de genotipificación y secuenciación de genoma completo, implementadas por el programa desde los años 2000 y 2013 respectivamente, han contribuido a la erradicación de infección por *M. bovis* en Estados Unidos.¹⁵ La raza se ha descrito como un factor de riesgo para infección por *M. bovis* en Estados Unidos. Un estudio realizado en 41 estados de Estados Unidos concluyó que cerca del 90% de los casos de Tb por *M. bovis* ocurrieron en hispanos.¹⁶

***Mycobacterium bovis* en México**

En México, el Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA) reportó que, hasta enero del 2019, se ha reconocido el 85.7% del territorio nacional en fase de erradicación, con una prevalencia nacional estimada de infección por *M. bovis* en animales de ganado menor al 0.5%.¹⁷ A pesar de esto, la situación zoonositaria de Tb bovina varía según la región del país. Un estudio reciente realizado en el estado de Hidalgo concluyó que el 9.8% del ganado bovino de la región está infectado por *M. bovis*.¹⁸ Estas cifras son más altas comparadas con lo reportado en Estado Unidos, y suponen un mayor riesgo de transmisión a humanos. Estudios realizados en poblaciones adultas han estimado que, del total de casos de Tb, la media de infecciones por *M. bovis* es de 7.6%

(con límite superior de hasta 31.6%).¹⁹⁻²¹ A esta cifra debe sumarse la posibilidad de un subregistro en el número de casos reportados. Un estudio reciente realizado por Bobadilla y colaboradores buscó describir la prevalencia de infección por *M. bovis* en adultos de un hospital de tercer nivel en México. En el periodo del 2000 al 2014 se reportaron 1,165 resultados positivos para MTBC, de los cuales el 73.7% correspondió a *M. tuberculosis* y el 26.2% a *M. bovis*. Así mismo, los autores describieron un incremento en la prevalencia de infección por *M. bovis* a través de los años, reportando una prevalencia de 7.8% en el año 2000, y 28.4% en el año 2014.

La información con respecto a infección por *M. bovis* en pacientes pediátricos en México es escasa. En un estudio realizado en sujetos menores de 18 años que residen en zonas fronterizas de Estados Unidos y México, Davis y colaboradores reportaron a *M. bovis* como agente causal del 33.9% de los casos de Tb diagnosticados a lo largo de 18 años.²²

Características clínicas de la infección por *Mycobacterium bovis*

Las manifestaciones clínicas de Tb por *M. bovis* pueden variar según la manera en la que se adquirió la infección, sin embargo, en la mayoría de los casos la infección por *M. bovis* es clínica y radiológicamente indistinguible de la infección por *M. tuberculosis*. Como ocurre en la Tb por *M. tuberculosis*, la infección por *M. bovis* puede presentarse con afección pulmonar, extrapulmonar, o diseminada. De manera general se ha descrito un predominio de manifestaciones extrapulmonares en casos de infección por *M. bovis*.²³

De igual manera, los factores de riesgo para contraer infección por *M. bovis* son similares a aquellos descritos para infección por *M. tuberculosis*, e incluyen infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), diabetes mellitus tipo 2, y uso de esteroides sistémicos.²⁴ Además de estos, estudios recientes han concluido que la exposición ocupacional, ser

hispano, y tener menos de 15 años de edad, son factores de riesgo para infección por *M. bovis*.²³

Infección por *Mycobacterium bovis* en pediatría

La información disponible con respecto a las características clínicas de infección por *M. bovis* en sujetos de edad pediátrica es escasa. El estudio por Scott y colaboradores previamente descrito incluyó en su análisis a pacientes menores de 14 años, los cuales correspondieron al 9% de la muestra total.²³ A pesar de ser una muestra pequeña, los autores encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la edad de los sujetos (0 a 4 años) y el riesgo de padecer infección por *M. bovis*.

La mayoría de los niños con Tb por *M. bovis* presentan manifestaciones que se correlacionan con la ruta de transmisión, siendo la más frecuente la ingesta de productos lácteos infectados.²⁵ Un estudio reciente realizado en California a lo largo de ocho años reportó que el 87% de los casos confirmados de Tb por *M. bovis* en niños se presentaron con manifestaciones extrapulmonares exclusivamente, siendo la forma más frecuente la Tb ganglionar.²⁶ Esta entidad se caracteriza por la aparición insidiosa de linfadenomegalias dolorosas, localizadas frecuentemente en la región cervical (70 – 90%) y pudiendo presentarse de manera bilateral.²⁷

La segunda manifestación extrapulmonar más frecuente de Tb por *M. bovis* es la Tb abdominal, y al igual que la Tb ganglionar, el principal medio de transmisión es la ingesta de lácteos no pasteurizados.²⁸ La Tb abdominal puede afectar cualquier órgano del tracto gastrointestinal, siendo los sitios más habituales los ganglios intraabdominales, el peritoneo, el intestino, y el hígado. Se estima que del 15 al 25% de los casos de Tb abdominal cursan de manera concomitante con Tb pulmonar.²⁹ Es frecuente que la Tb abdominal sea el foco

inicial previo a la diseminación de la infección a otros aparatos y sistemas. La Tb abdominal por *M. bovis* puede manifestarse de diversas maneras. En una serie de casos de Tb abdominal en niños se observó que el 69% de los pacientes presentó ascitis, 60% dolor y distensión abdominal, y 30% fiebre.³⁰

Infección por la cepa vacunal de *Mycobacterium bovis*

La vacuna derivada del bacilo de Calmette y Guérin (BCG) es la vacuna más antigua usada actualmente alrededor del mundo. Se estima que ha sido aplicada a más de 4 mil millones de personas desde su introducción primera aplicación en 1921. Se trata de una vacuna viva atenuada derivada de *M. bovis*.³¹ Múltiples cepas han sido utilizadas a través de los años, incluyendo la cepa Moscú 368, Sofía SL222, Danesa 1331 y Tokio 172-1, siendo esta última la cepa utilizada actualmente en México. Cada cepa contiene una cantidad diferente de unidades formadoras de colonias (UFC), así como diferente tasa de complicaciones asociadas a su aplicación. La tasa estimada de infección diseminada por *M. bovis* secundaria a vacunación es de 0.001 casos por cada 100,000 vacunados sanos, sin embargo, la información disponible en la población mexicana es escasa.³² La aplicación de vacuna BCG está contraindicada en casos de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas debido al alto riesgo de presentar infección diseminada. Previo al advenimiento de las técnicas de diagnóstico molecular, la diferenciación entre infección por *M. bovis* salvaje o por cepa vacunal recaía solamente en el antecedente de vacunación, implicando un amplio margen de error. A finales de la década de 1990 comenzaron e implementarse técnicas de diferenciación genética en búsqueda de mutaciones puntuales que pudieran ayudar a diferenciar al *M. bovis* vacunal del salvaje.³³ Actualmente, las técnicas de secuenciación de metagenoma completo y de tipificación de oligonucleótidos espaciadores (*spoligo*typing) permiten una identificación rápida y específica de las diferentes cepas de *M. bovis*.³⁴

Consideraciones especiales en el tratamiento de *Mycobacterium bovis*

La principal característica que distingue a *M. bovis* del resto del MTBC es su resistencia intrínseca a pirazinamida (PZA), un fármaco antituberculoso que forma parte del esquema básico en el tratamiento de la Tb. Para lograr su efecto bactericida, la forma activa de la PZA (ácido pirazinoico) debe ser captado por las micobacterias mediante un sistema de transporte dependiente de trifosfato de adenosina (ATP). En el año 1999, Raynaud y colaboradores describieron la ausencia de este sistema de transporte en la estructura de *M. bovis*, explicando así la resistencia intrínseca a PZA.³⁵ La resistencia a otros fármacos antituberculosos, principalmente izonizada (INH), oscila entre 1 a 7%.³⁵ Estas características propias de *M. bovis* deben ser consideradas al momento de iniciar el manejo antituberculoso.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, los retos asociados a la infección por *M. bovis* continúan vigentes a pesar de los avances en su prevención e identificación temprana.³⁶ La falta de una vigilancia sistematizada del ganado, y la poca disponibilidad de estudios de laboratorio para identificar a *M. bovis* del resto de MTBC, representan las principales limitantes en la erradicación mundial de Tb por *M. bovis*. La información disponible con respecto a la infección por *M. bovis* en México es escasa, y la mayoría de los estudios realizados se limitan a poblaciones adultas. Existe un vacío en el conocimiento de la Tb por *M. bovis* en niños mexicanos, lo cual representa un área de oportunidad para el estudio de esta infección que supone un problema de salud pública global. El desconocimiento de la epidemiología local y la falta de identificación correcta de *M. bovis* pueden ocasionar una mayor tasa de fallas terapéuticas,

mayor morbilidad, y gastos asociados a la atención de la salud, así como un retraso en la meta de su erradicación global.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas, y paraclínicas de los sujetos menores de 18 años de edad con Tb por *M. bovis* en el Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019?

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El conocimiento de la epidemiología local de infección por *M. bovis* es crucial para su prevención, detección temprana, y tratamiento adecuado. La información con respecto a la Tb por *M. bovis* en niños mexicanos es escasa, por lo que los resultados del presente estudio ampliarán el conocimiento de esta infección en el país. Al momento no existen estudios en niños mexicanos que comparen las manifestaciones clínicas y paraclínicas de Tb por *M. bovis* según su forma de presentación, ya sea pulmonar, extrapulmonar o diseminada.

OBJETIVOS

General

- Describir las manifestaciones clínicas y paraclínicas de infección por *M. bovis* en pacientes menores de 18 años del Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.
-

Específicos

- Describir la frecuencia de las diferentes formas clínicas de Tb por *M. bovis* (Tb pulmonar, extrapulmonar, y diseminada) en pacientes menores de 18 años del Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.
- Describir las manifestaciones clínicas y paraclínicas de Tb pulmonar por *M. bovis* en pacientes menores de 18 años del Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.
- Describir las manifestaciones clínicas y paraclínicas de Tb extrapulmonar por *M. bovis* en pacientes menores de 18 años del Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.
- Describir las manifestaciones clínicas y paraclínicas de Tb diseminada por *M. bovis* en pacientes menores de 18 años del Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.
- Describir la frecuencia de casos de Tb por cepa vacunal de *M. bovis* en pacientes menores de 18 años del Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.
- Describir los datos epidemiológicos relevantes de los pacientes menores de 18 años con Tb por *M. bovis* del Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.
- Describir las posibles vías de transmisión de infección por *M. bovis* en pacientes menores de 18 años con Tb por *M. bovis* del Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.
- Describir los patrones de resistencia de *M. bovis* en pacientes menores de 18 años con Tb por *M. bovis* del Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, descriptivo y retrospectivo.

Universo del estudio: Expedientes de sujetos de entre 0 y 18 años de edad con diagnóstico de Tb por *M. bovis* que hayan sido tratados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo del 1 de enero del 2010 al 1 de Abril del 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes de sujetos de 0 a 18 años de edad con diagnóstico confirmado de Tb por *M. bovis* del Instituto Nacional de Pediatría.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Expedientes de sujetos mayores de 18 años de edad.
- Expedientes de sujetos con diagnóstico de Tb por otras micobacterias distintas a *M. bovis*.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Expedientes con información incompleta.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Se solicitaron por medio del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría, en base al CIE-10, todos los expedientes de sujetos con diagnóstico de tuberculosis. Posteriormente, se identificaron los expedientes de los sujetos con infección por *M. bovis* comprobada mediante cultivo Löwenstein-Jensen/Middlebrook. Una vez

identificados los casos de Tb por *M. bovis*, se creó una base de datos con las variables de interés de los expedientes que cumplieron los criterios de inclusión y no cumplieron los criterios de exclusión ni eliminación.

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	SEXO	Asignado al paciente de acuerdo a fenotipo y otorgado por los padres en la apertura de expediente.	Dicotómica Cualitativa nominal	0 = Mujer 1 = Hombre
Edad	EDAD	Edad del sujeto en años	Cuantitativa continua	Años
Fecha de diagnóstico	FECHA_DX	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa continua	Día/mes/año
Tiempo de evolución	EVOLUCION	Tiempo transcurrido en meses desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de Tb por <i>M. bovis</i> .	Cuantitativa continua	Meses
Ingesta de lácteos no pasteurizados	LACTEOS	Ingesta de productos lácteos que no pasteurizados expresada por el familiar/cuidador o documentada en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Contacto con animales de granja	ANIMALES	Ingesta de productos lácteos que no pasteurizados		

COMBE	COMBE	expresada por el familiar/cuidador o documentada en el expediente, en relación al padecimiento de atención. Convivencia con personas con diagnóstico de Tb activa expresada por el familiar/cuidador o documentada en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Aplicación de vacuna BCG	BCG	Antecedente de aplicación de vacuna BCG expresado por el familiar/cuidador o documentado en el expediente.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Inmunosupresión	INMUNOSUP	Antecedente personal patológico de inmunosupresión expresado por el familiar/cuidador o documentado en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Tipo de inmunosupresión	TIPO_INMUNO	Tipo de inmunosupresión expresada por el familiar/cuidador o documentado en el expediente, en relación al padecimiento de atención	Cualitativa ordinal	1 = Enfermedad granulomatosa crónica 2 = Infección por VIH 3 = Enfermedad hemato-oncológica 4 = Diabetes mellitus 5 = Uso de esteroides
Tb pulmonar por <i>M. bovis</i>	PULMONAR	Infección por <i>M. bovis</i> con manifestación	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí

Tb extrapulmonar por <i>M. bovis</i>	EXTRAPULM	exclusivamente pulmonar Infección por <i>M. bovis</i> con manifestación exclusivamente extrapulmonar	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Tb diseminada por <i>M. bovis</i>	DISEMIN	Infección por <i>M. bovis</i> diseminada a dos o más órganos	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Fiebre	FIEBRE	Temperatura corporal > 38°C expresada por el familiar/cuidador o documentada en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Pérdida de peso	PERDIDA_PESO	Pérdida de peso en Kg expresada por el familiar/cuidador o documentada en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Diaforesis	DIAFORESIS	Manifestación clínica expresada por el familiar/cuidador o documentada en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Tos	TOS	Manifestación clínica expresada por el familiar/cuidador o documentada en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Adenopatías	ADENOP	Manifestación clínica expresada por el	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí

Localización de adenopatías	LOC_ADENOP	familiar/cuidador o documenta en el expediente, en relación al padecimiento de atención. Manifestación clínica expresada por el familiar/cuidador o documenta en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa ordinal	1 = Cervical unilateral 2 = Cervical bilateral 3 = Axilar 4. = Inguinal
Hepatomegalia	HEPATO	Manifestación clínica documenta en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Esplenomegalia	ESPLENO	Manifestación clínica documenta en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Dolor abdominal	DOLOR_ABD	Manifestación clínica expresada por el familiar/cuidador o documenta en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Ascitis	ASCITIS	Manifestación clínica expresada por el familiar/cuidador o documenta en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Dolor óseo	DOLOR_OSEO	Manifestación clínica expresada por el familiar/cuidador	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí

Crisis convulsivas	CRISIS_CONV	o documenta en el expediente, en relación al padecimiento de atención. Manifestación clínica expresada por el familiar/cuidador o documenta en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Cultivo positivo	CULTIVO	Crecimiento de <i>M. bovis</i> en medio de cultivo sólido (Löwenstein-Jensen) o líquido (Middlebrook)	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Muestra de cultivo	MTRA_CULT	Tipo de muestra biológica enviada a cultivo para identificación de <i>M. bovis</i> .	Cualitativa ordinal	1 = Aspirado traqueal 2 = Jugo gástrico 3 = Biopsia de ganglio 4 = Biopsia de hueso 5 = Líquido cefalorraquídeo 6 = Absceso
GeneXpert® positivo	XPERT	Resultado positivo de GeneXpert® MTB/RIF.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Muestra de GeneXpert®	MTRA_XPERT	Tipo de muestra biológica enviada a GeneXpert® MTB/RIF.	Cualitativa ordinal	1 = Aspirado traqueal 2 = Jugo gástrico 3 = Biopsia de ganglio 4 = Biopsia de hueso 5 = Líquido cefalorraquídeo 6 = Absceso

Infección por cepa vacunal de <i>M. bovis</i>	BOVIS_BCG	Infección por cepa vacunal de <i>M. bovis</i> comprobada por genotipificación, documentada en el expediente.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Resistencia a Pirazinamida	RESIST_PZA	Resistencia de <i>M. bovis</i> a la Pirazinamida, documentada en el expediente.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Resistencia a Isoniazida	RESIST_INH	Resistencia de <i>M. bovis</i> a la Isoniazida, documentada en el expediente.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Resistencia a Rifampicina	RESIST_RIF	Resistencia de <i>M. bovis</i> a la Rifampicina, documentada en el expediente.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Resistencia a Etambutol	RESIST_EMB	Resistencia de <i>M. bovis</i> al Etambutol, documentada en el expediente.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Resistencia a Estreptomicina	RESIST_STR	Resistencia de <i>M. bovis</i> a la Estreptomicina documentada en el expediente.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
<i>M. bovis</i> multidrogo resistente	BOVIS_MDR	Resistencia de <i>M. bovis</i> a Isoniazida y Rifampicina.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
<i>M. bovis</i> poliresistente	BOVIS_POLI	Resistencia de <i>M. bovis</i> a dos o más fármacos, exceptuando Isoniazida y Rifampicina.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Leucocitosis	LEUC	Elevación de la cifra normal esperada para la edad del sujeto, documentada en el expediente.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Cambios en radiografía de tórax	RX_TORAX	Alteraciones en radiografía de tórax	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí

Cambios óseos en tomografía	TAC	documentas en el expediente, en relación al padecimiento de atención. Alteraciones óseas observadas por TAC, documentas en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Cambios en ultrasonido abdominal	US	Alteraciones abdominales observadas por ultrasonido, documentadas en el expediente, en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
DESENLACE	DESENLACE	Desenlace clínico del paciente, documentado en el expediente.	Cualitativa ordinal	1 = Curación 2 = En tratamiento 3 = Muerte

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo con pruebas de estadística descriptiva básica, expresando los resultados en absolutos, frecuencias simples, y proporciones. Las características epidemiológicas, clínicas, y paraclínicas de las diferentes formas de presentación de Tb por *M. bovis* (pulmonar, extrapulmonar, diseminada) se compararon mediante análisis univariados, utilizando las pruebas de Chi cuadrada, t de Student y U de Mann-Whitney según la distribución de las variables. El

procesamiento de los datos y análisis estadísticos se realizó con el software SPSS Statistics® para Mac®, versión 24.0.

RESULTADOS

En total se encontraron 22 casos de tuberculosis por *Mycobacterium bovis* durante el periodo del 2010 al 2019. Del total de casos, 14 (63.6%) fueron hombres (Tabla 1). La mediana de edad fue de 45.5 meses (3.8 años), con un rango intercuartil (RIQ) de 102 meses. La tabla 1 describe las características demográficas de la muestra.

Tabla 1. Características demográficas de sujetos con diagnóstico de tuberculosis por *Mycobacterium bovis*, en el Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.

Variable	n = 22 n (%)
Sexo	
Mujer	8 (36.4)
Hombre	14 (63.6)
Edad (años)	
< 1	5 (22.7)
1 - 2	3 (13.6)
3 - 5	6 (27.3)
6 - 9	3 (13.6)
10 - 14	1 (4.5)
15 - 18	4 (18.2)

Ingesta de lácteos no pasteurizados	8 (36.3)
COMBE positivo	3 (13.6)
Vacuna BCG	22 (100)
Inmunosupresión	12 (54.5)
Enfermedad granulomatosa crónica	1 (4.5)
Defecto del eje IL-12/IFN- γ	8 (36.3)
Inmunodeficiencia combinada severa	2 (9)
Lupus eritematoso sistémico	1 (4.5)

COMBE = *Community bacillus exposure*; BCG = bacilo Calmette-

Guérin

El intervalo de edad más frecuente para infección por *M. bovis* fue de 3 a 5 años (27.3%), seguido de menores de un año (22.7%), y adolescentes de 15 a 18 años (18.2%).

La tabla 2 muestra la distribución de sujetos con infección por *M. bovis* de acuerdo al sitio de afección. Todos los pacientes presentaron alguna forma de tuberculosis extrapulmonar (100%), de ellos 6 (27.3%) tuvieron además una forma de localización pulmonar. La localización extrapulmonar más frecuente fue la ganglionar aislada (40.9%) seguida en frecuencia por la abdominal (18.2%), y la ósea (13.6%). En los pacientes con tuberculosis diseminada con afección pulmonar, la forma más frecuente de afección extrapulmonar también fue la ganglionar aislada (33.3%) seguida en frecuencia por la abdominal (16.7%), y la combinación

ganglionar + abdominal (16.7%). Sumando los porcentajes de afección extrapulmonar, encontramos que la forma ganglionar representó el 54.5% de las formas. No existe asociación estadística entre la afección pulmonar y las distintas localizaciones extrapulmonares ($p = 0.346$).

Tabla 2. Distribución de sujetos con infección por *M. bovis* según el sitio de afección, en el Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.

Tuberculosis extra pulmonar	Tuberculosis pulmonar		Total
	Sí	No	
	n (%)	n (%)	n (%)
Ganglionar	2 (33.3)	7 (43.8)	9 (40.9)
Menígea	0	1 (6.3)	1 (4.5)
Abdominal	1 (16.7)	3 (18.8)	4 (18.2)
Ósea	0	3 (18.8)	3 (13.6)
Ganglionar + Abdominal	1 (16.7)	1 (6.3)	2 (9.1)
Ganglionar + Menígea + Abdominal + Cutánea	0	1 (6.3)	1 (4.5)
Cutánea	1 (16.7)	0	1 (4.5)
Abdominal + ósea	1 (16.7)	0	1 (4.5)

Total	6 (100)	16 (100)	22 (100)
--------------	----------------	-----------------	---------------------

La Tabla 3 muestra las características clínicas del total de los pacientes.

Tabla 3. Características clínicas de sujetos con infección por *M. bovis*, en el Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.

Variable	n	(%)
Tiempo de evolución en meses		
1 a 3	10	(45.5)
4 a 6	8	(36.4)
7 a 9	2	(9.1)
> 9	2	(9.1)
Total	22	100
Signos y síntomas		
Adenomegalias	18	(24)
Fiebre	16	(21.3)
Pérdida de peso	9	(12)
Diaforesis	7	(9.3)
Dolor abdominal	7	(9.3)
Hepatomegalia	6	(8)
Tos	4	(5.3)
Dolor óseo	4	(5.3)

Crisis convulsivas	2	(2.7)
Dermatosis	2	(2.7)
Total	75	100

Como se observa en la tabla 3, la mayoría de los pacientes tuvieron un tiempo de evolución de 1 a 3 meses (45.5%), seguido en frecuencia por un tiempo de 4 a 6 meses (36.4%). La mediana del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 4 meses (RIQ 4). Respecto a los signos y síntomas clínicos, todos los pacientes tuvieron más de una manifestación. El signo más común fue la presencia de adenomegalias, con 18 casos (24%), seguido de fiebre en 16 casos (21%), pérdida de peso (12%), diaforesis (9.3%) y dolor abdominal (9.3%).

La tabla 4 muestra las características clínicas de los casos de Tb pulmonar por *M. bovis*.

Tabla 4. Características clínicas de sujetos con tuberculosis pulmonar por *M. bovis*, en el Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.

Signos y síntomas	Tuberculosis pulmonar				Total		<i>p</i> ¹
	Sí		No		Total		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Fiebre	6	(37.5)	10	(62.5)	16	(100)	0.133
Pérdida de peso	4	(44.4)	5	(55.6)	9	(100)	0.178

Diaforesis	3	(42.9)	4	(57.1)	7	(100)	0.334
Tos	3	(75)	1	(25)	4	(100)	0.046*
Adenomegalias	6	(33.3)	12	(66.7)	18	(100)	0.541
Hepatomegalia	3	(50)	3	(50)	6	(100)	0.283
Dolor abdominal	3	(42.9)	4	(57.1)	7	(100)	0.334
Dolor óseo	1	(25)	3	(75)	4	(100)	0.708
Convulsión	0	(0)	2	(100)	2	(100)	0.519
Dermatosis	1	(50)	1	(50)	2	(100)	0.481

! Chi al cuadrado; * Significancia estadística.

Se puede apreciar en la Tabla 4 que los síntomas como: fiebre, pérdida de peso, diaforesis, adenomegalia, dolor abdominal y dolor óseo, se presentaron en mayor frecuencia en pacientes sin tuberculosis pulmonar, aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La hepatomegalia y la presencia de dermatosis se presentaron en igual porcentaje en pacientes con y sin afección pulmonar (50%). El único síntoma predominante en la forma de afección pulmonar fue la tos, la cual se presentó en el 75% de pacientes con afección pulmonar comparado con un 25% en pacientes sin afección pulmonar, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.046$).

Tabla 5. Características clínicas de sujetos con tuberculosis extrapulmonar por *M. bovis*, en el Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.

Signos y síntomas	Tuberculosis extrapulmonar					<i>p</i> ¹
	Abdominal	Ganglionar	Ósea	Menígea	Cutánea	
	n = 8	n = 11	n = 4	n = 2	n = 2	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Diaforesis, n=7	7 (100)					0.000*
Adenomegalias cualquier sitio, n=18		11 (61)				0.09
Adenomegalia abdominal, n=10	8 (80)		1 (0.05)			0.01*
Hepatomegalia, n=6	5 (83)					0.011*
Dolor abdominal, n=7	7 (100)					0.000*
Dolor óseo, n=7			4 (57)			0.000*
Convulsiones, n=2				2 (100)		0.004*
Dermatosis, n=2					2 (100)	0.004*

¹Chi al cuadrado; * Significancia estadística

De los pacientes que presentaron diaforesis nocturna, el 100% tuvo Tb con afección abdominal ($p = 0.000$). En los que presentaron adenomegalias, el 61% tuvo Tb ganglionar, sin ser estadísticamente significativa esta asociación ($p = 0.09$), sin

embargo, se encontró asociación negativa entre adenomegalias y Tb de localización ósea ($p = 0.01$). Así mismo, de los pacientes con adenomegalias abdominales, el 80% tuvieron Tb abdominal ($p = 0.001$). Con respecto a la hepatomegalia, el 83% de pacientes que la presentaron, tuvieron Tb abdominal ($p = 0.011$). Como era de esperarse, el 100% de pacientes con dolor abdominal tuvieron Tb abdominal ($p = 0.000$). En cuanto a los pacientes con dolor óseo, el 57% tuvo Tb ósea ($p = 0.000$). Los pacientes con crisis convulsivas presentaron Tb meníngea en el 100% de casos ($p = 0.004$). Finalmente el 100% de pacientes con dermatosis tuvo tuberculosis cutánea ($p = 0.004$). No existió asociación estadísticamente significativa entre la fiebre o pérdida de peso con ninguna de las localizaciones extrapulmonares.

Del total de pacientes con Tb por *M. bovis*, ocho (36.4%) presentaron Tb diseminada. No existió diferencia significativa respecto al tiempo de evolución de la enfermedad entre el grupo de pacientes con una forma localizada y diseminada. Tampoco se encontraron diferencias en el tiempo de evolución entre las formas pulmonar, ganglionar, meníngea, abdominal ósea y cutánea (Tabla 6).

Tabla 6. Tiempo de evolución del padecimiento según la forma de presentación de Tb por *M. bovis*, en el Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019

Tiempo de evolución	n	Meses	p^1
Tuberculosis diseminada			
Sí	8	3.5	0.9185
No	14	4	

Tuberculosis pulmonar			
Sí	6	3.5	0.7089
No	16	4	
Tuberculosis ganglionar			
Sí	11	3	0.4502
No	11	4	
Tuberculosis menígea			
Sí	2	1	0.052
No	20	4	
Tuberculosis abdominal			
Sí	8	5	0.2748
No	14	2.5	
Tuberculosis ósea			
Sí	4	4	0.9322
No	18	3.5	
Tuberculosis cutánea			
Sí	2	1.5	0,1705
No	20	4	

¹U de Mann Whitney

La Tabla 7 muestra las posibles vías de transmisión y factores de riesgo conocidos para infección por *M. bovis*.

Tabla 7. Posibles vías de transmisión y factores de riesgo conocidos para infección por *M. bovis* detectadas en sujetos del Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.

Factores de riesgo previamente descritos para Tb por <i>M. bovis</i>	Tuberculosis diseminada		Total	<i>p</i>
	Sí n = 8 n (%)	No n = 14 n (%)	n = 22 n (%)	
Ingesta de lácteos no pasteurizados	4 (50)	4(50)	8 (100)	0.29 1
Contacto con animales de granja	0 (0)	0 (0)	0 (100)	NC
COMBE positivo	2 (66.6)	1 (33.3)	3 (100)	0.52 7
Inmunosupresión	6 (50)	6 (50)	12 (100)	0.20 4
EGC	0	1 (1)	1 (100)	0.63 6
Defecto del eje IL1-INF γ	4 (50)	4 (50)	8 (100)	0.38 6
SCID	1(50)	1 (50)	2 (100)	0.60 6
Lupus eritematoso sistémico	1(100)	0	1 (100)	0.36 4

NC = no calculable; EGC = Enfermedad granulomatosa crónica; SCID =

Inmunodeficiencia combinada severa

Del total de casos de Tb por *M. bovis*, 8 (36.3%) tuvieron antecedente ingesta de lácteos no pasteurizados. Así mismo, el 50% de los casos de Tb diseminada tuvieron este antecedente. Dos casos (66.6%) de Tb diseminada por *M. bovis* tuvieron COMBE positivo. No se documentaron casos de sujetos con contacto con animales de granja. El 50% de los sujetos con Tb diseminada por *M. bovis* tuvo algún tipo de inmunosupresión. De las alteraciones inmunes identificadas en sujetos con Tb diseminada, la más frecuente fue el defecto del eje IL1-INF γ con 4 casos. No se detectó ningún caso de infección por virus de inmunodeficiencia humana. Ninguno de estos factores mostraron asociación estadísticamente significativa con la presentación diseminada de Tb por *M. bovis*.

A continuación se presentan los hallazgos más relevantes encontrados en exámenes complementarios:

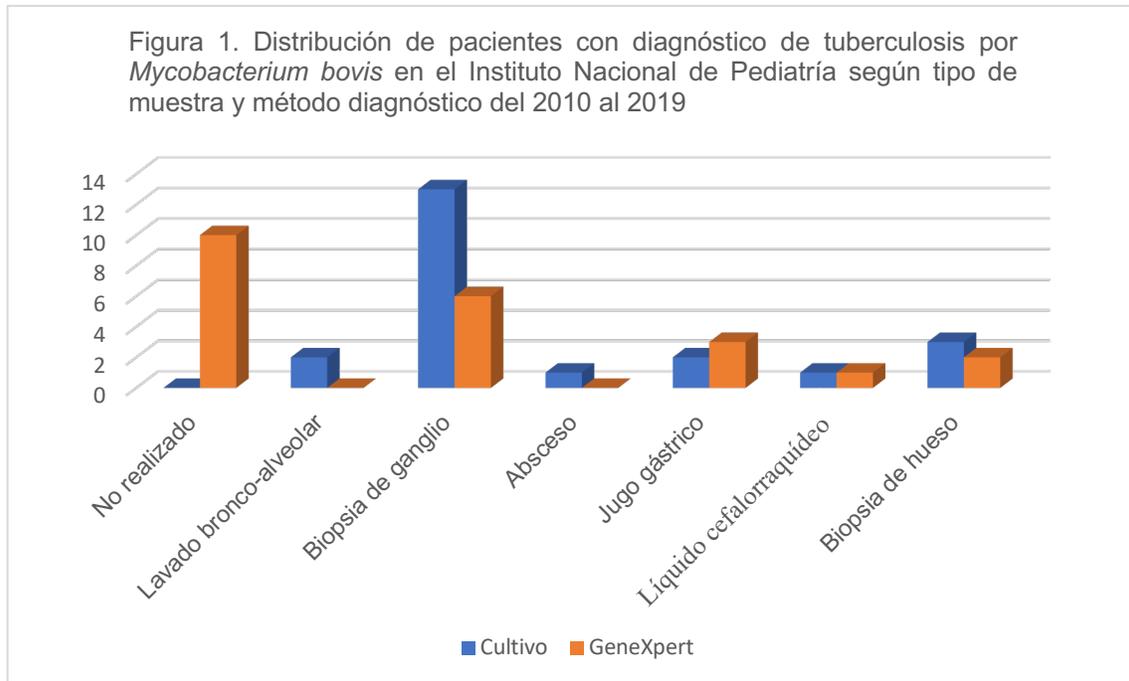
Tabla 8. Características paraclínicas de sujetos con infección por *M. bovis* del Instituto Nacional de Pediatría del 2010 al 2019.

Variable	n	(%)
Leucocitos (cel/mm³)		
< 5,000	1	(4.5)
5,000 – 10,000	7	(31.8)

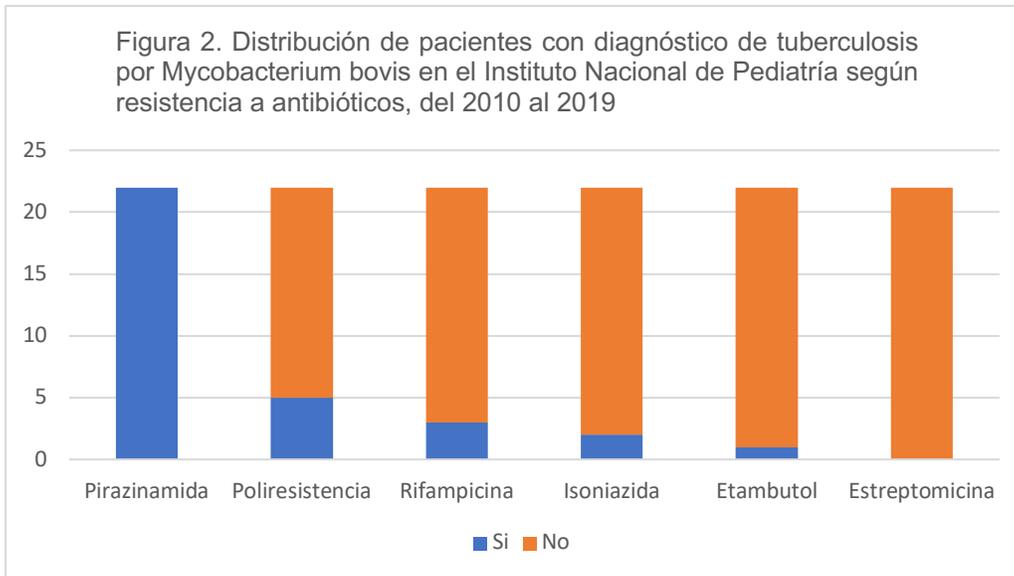
10,001 – 15,000	4	(18.2)
15,001 – 20,000	6	(27.3)
> 20,000	4	(18.2)
Cultivo		
Positivo	22	(100)
GeneXpert® MTB/RIF		
Positivo	12	(54.5)
No realizado	10	(45.5)
Cepa vacunal de <i>M. bovis</i>		
Sí	5	(22.7)
No	17	(77.3)
Radiografía de tórax		
Sin cambios	16	(72.7)
Intersticial	4	(18.2)
Adenopatías parahiliares	2	(9.1)
TAC de tórax		
Infiltrado intersticial	3	(13.6)
Adenopatías parahiliares	2	(9.1)
Sin cambios	4	(18.2)
No realizada	13	(59.1)
Ultrasonido abdominal		
Adenomegalias	5	(22.7)
Adenomegalias + perforación intestinal	3	(13.6)

No realizado	14	(63.6)
Total	22	100

La media y desviación estándar de leucocitos al diagnóstico fue de $13,645 \pm 5,941$ cel/mm³. Al estratificar la cuenta leucocitaria de acuerdo a valores normales por edad, encontramos que 15 sujetos (68.2%) presentaron leucocitosis al momento del diagnóstico. En todos los casos se confirmó el diagnóstico de Tb por *M. bovis* mediante cultivo. La prueba de GeneXpert® MTB/RIF fue realizada en 12 pacientes, con resultado positivo en el total de ellos. Cinco casos (22.7%) de infección por *M. bovis* fueron causados por cepa vacunal de la micobacteria. La radiografía de tórax se realizó en todos los casos de los cuales 16 (72.7%) no mostraron cambios radiológicos, en 4 (18.2%) se evidenció un patrón intersticial y en el resto (9.1%) un patrón compatible con adenopatías para-hiliares. La tomografía de tórax se realizó en el 40.9% de los pacientes, de ellos la mayoría no mostró hallazgos patológicos (18.2%), en el 13.6% se evidenció un patrón intersticial y en el 9,1% adenopatías para-hiliares. Finalmente respecto al ultrasonido abdominal, este se realizó en el 36,4% de los cuales todos mostraron adenomegalias y 13.6% mostraron además datos de perforación de víscera hueca.



Como se aprecia en la figura 1, en todos los casos se realizó cultivo mientras que la prueba diagnóstica GeneXpert® MTB/RIF fue realizada en 12 pacientes (54.5%). El tipo de muestra para cultivo más frecuente fueron biopsias de ganglio en 13 casos (59.1%) seguido en frecuencia por biopsia de hueso en 3 pacientes (13.6%), lavado bronquio-alveolar y aspirado de jugo gástrico con 2 pacientes cada uno (13.6%). De los casos donde se realizó GeneXpert® MTB/RIF, la muestra más frecuentemente analizada fue biopsia de ganglio en 6 casos (27.3%), seguido en frecuencia por jugo gástrico en 3 casos (13.6%).



Como era esperado debido a su resistencia intrínseca, los 22 aislamientos de *M. bovis* se reportaron resistentes a pirazinamida. Cinco aislamientos de *M. bovis* (22.7%) tuvieron poliresistencia, 3 (13.7%) fueron resistentes a la rifampicina, 2 (9.1%) resistentes a la isoniazida y 1 (4.5%) a etambutol. En ningún caso se identificó resistencia a la estreptomina.



Como se aprecia en la figura 3, se alcanzó la curación del 86.4% de los pacientes con tuberculosis por *M. bovis*. Al momento del análisis, dos pacientes (9.1%) se mantienen en tratamiento y un paciente falleció a causa de la infección (4.5%).

Tabla 9. Distribución de pacientes con diagnóstico de tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a poliresistencia y variables asociadas, del 2010 al 2019.

Variable	Poliresistencia		Total	Chi2	p
	Sí n = 5 n (%)	No n = 17 n (%)	n = 22 n (%)		
Cepa vacunal	1 (20)	4 (80)	5 (100)	0.02 7	0.687
Consumo de lácteos no pasteurizados	3 (37.5)	5 (62)	8 (100)	1.56	0.309
COMBE positivo	1 (33.3)	2 (66.6)	3 (100)	0.22	0.558
Inmunosupresión	2 (16.6)	10 (83.3)	12 (100)	0.55	0.624
Localización ganglionar	1 (9.1)	10 (90.9)	11 (100)	2.32	0.311
Localización meníngea	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0.64 7	0.589
Localización abdominal	4 (50)	4 (50)	8 (100)	5.32	0.039*

Localización ósea	1 (25)	3 (75)	4 (100)	0.01	0.675
Localización cutánea	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0.64	0.589
Tuberculosis diseminada	3 (37.5)	5 (62)	8 (100)	1.56	0.309
Desenlace: muerte	0 (0)	1 (100)	1 (100)	1.17	0.557

*Diferencia estadísticamente significativa

Como se observa en la tabla 9, el 50% de los pacientes con infección abdominal por *M. bovis* fue por cepas poliresistentes, alcanzando significancia estadística ($p = 0.039$). No existió asociación entre poliresistencia y variables como infección por cepa vacunal, antecedente de consumo de lácteos no pasteurizados, COMBE positivo, inmunosupresión, otras localizaciones extrapulmonares y muerte.

Tabla 10. Distribución de pacientes con diagnóstico de tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en el Instituto Nacional de Pediatría según cuenta leucocitaria y variables asociadas, del 2010 al 2019

Variable	Leucocitosis		Total	Chi2	p
	Sí n = 15 n (%)	No n = 7 n (%)	n = 22 n (%)		
Localización pulmonar	6 (100)	0 (0)	6 (100)	3.83	0.121
Localización ganglionar	6 (54.5)	5 (45.4)	11 (100)	1.88	0.361
Localización meníngea	2 (100)	0 (0)	2 (100)	1.03	0.455
Localización abdominal	6 (75)	2 (25)	8 (100)	0.27	0.498

Localización ósea	4 (100)	0 (0)	4 (100)	2.28	0.263
Localización cutánea	2 (100)	0 (0)	2 (100)	1.03	0.455
Tuberculosis diseminada	8 (100)	0 (100)	8 (100)	5.86	0.022*
Inmunosupresión	9 (75)	3 (25)	12 (100)	0.566	0.652

*Diferencia estadísticamente significativa

Se evidencia en la tabla 10 que el total de los pacientes con tuberculosis diseminada por *M. bovis* presentaron leucocitosis, existiendo asociación significativa entre estas variables ($p = 0.022$). El resto de las variables no mostraron asociación estadísticamente significativa con presencia de leucocitosis.

Tabla 11. Distribución de pacientes con diagnóstico de tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en el Instituto Nacional de Pediatría según el periodo de diagnóstico y patrón de resistencia, del 2010 al 2019

Resistencia	2010 -	2013 -	2016 -	2019	Total	Chi2	p
	2012	2015	2018				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Cualquier resistencia							
Cualquier resistencia (excepto pirazinamida)	1 (20)	3 (30)	0 (0)	1 (100)	5 (22.7)	5.48	0.139
Monoresistencia							
Monoresistencia a Isoniazida	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0	1 (4.5)	3.56	0.313

Monoresistencia a Rifampicina	0 (0)	3 (30)	0 (0)	0	3 (13.6)	4.16	0.244
Poliresistencia							
Poliresistencia	1 (20)	3 (30)	0 (0)	1 (100)	5 (22.7)	5.48	0.139
Total de casos	5 (22.7)	10 (45.5)	6 (27.3)	1 (4.5)	22 (100)		

Se aprecia en la tabla 11 que el periodo en el que ocurrieron más casos de tuberculosis por *M. bovis* fue del 2013 al 2015 con 10 casos (45.5%), seguido en frecuencia por el de 2016 a 2018 con 6 casos (27.3%). Del 2010 al 2012 se registraron 5 casos (22.7%) y hasta mayo del 2019 un caso (4.5%). Del total de casos identificados del 2010 al 2019, 5 pacientes (22.7%) mostraron resistencia a al menos un fármaco antituberculoso (excepto pirazinamida). Un aislamiento tuvo monoresistencia a isoniazida (4.5%), 3 tuvieron monoresistencia a rifampicina (13.6%) y 5 tuvieron poliresistencia (22.7%). De acuerdo al periodo del diagnóstico, las tasas de resistencia mostraron un aumento de 20% a 30% entre los periodos 2010-2012 y 2013-2015. Del 2016 al 2018 no se registraron casos de resistencia. La monoresistencia a isoniazida disminuyó del primer periodo hasta el 2019, de 20 a 0%. La monoresistencia a rifampicina mostró un patrón oscilante, con un aumento del 0 al 30% en el segundo periodo para luego disminuir a 0% en los últimos periodos. No se encontraron diferencias significativas entre las distintas tasas de resistencia en los cuatro periodos estudiados.

Tabla 12. Distribución de pacientes con diagnóstico de tuberculosis por *Mycobacterium bovis* cepa vacunal en el Instituto Nacional de Pediatría, del 2010 al 2019

Variable	<i>M. bovis</i> cepa vacunal		Total	Chi 2	<i>p</i>
	Sí n = 5 n (%)	No n = 17 n (%)	n = 22 n (%)		
Inmunosupresión	4 (33.3)	8 (66.7)	12 (100)	1.69	0.323
Localización pulmonar	2 (33.3)	4 (66.6)	6 (100)	0.52	0.585
Localización ganglionar	3 (27.3)	8 (72.7)	11 (100)	0.26	0.500
Localización meníngea	1 (50)	1 (50)	2 (100)	0.93	0.411
Localización abdominal	1 (12.5)	7 (87.5)	8 (100)	0.75	0.613
Localización ósea	1 (25)	3 (75)	4 (100)	0.14	0.675
Localización cutánea	2 (100)	0 (0)	2 (100)	7.48	0.043*
Tuberculosis diseminada	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (100)	1.56	0.309
Tiempo de evolución < 4 meses	5 (50)	5 (50)	10 (100)	7.76	0.005*

*Diferencia estadísticamente significativa

En la tabla 12 se observa que el 100% de los casos identificados de Tb cutánea por *M. bovis* fueron causados por la cepa vacunal ($p = 0.043$). Así mismo, existe una asociación positiva entre infección por cepa vacunal de *M. bovis* y un tiempo de evolución de la enfermedad menor a 4 meses ($p = 0.005$).

DISCUSIÓN

La tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial que afecta a la población pediátrica. Además de *M. tuberculosis*, otras micobacterias pueden causar infección en humanos, incluyendo *M. bovis*. La falta de una vigilancia epidemiológica sistematizada ocasiona una subestimación de la carga de enfermedad por *M. bovis* en humanos. Aunado a esto, la mayoría de los estudios que analizan las características clínicas y epidemiológicas de tuberculosis por *M. bovis* se han realizado en poblaciones adultas, por lo que la información disponible de sujetos en edades pediátricas es escasa.

Los resultados del presente estudio son los primeros en documentar las características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de sujetos pediátricos con tuberculosis por *M. bovis* en el Instituto Nacional de Pediatría en México. Así mismo, al ser un estudio con una muestra exclusivamente pediátrica, nuestros resultados contribuyen a la escasa información disponible con respecto a este padecimiento en niños mexicanos. Debido a esto, resulta interesante comparar nuestros hallazgos con aquellos descritos previamente en estudios nacionales e internacionales.

La mediana de edad de pacientes con tuberculosis por *M. bovis* en el presente estudio fue de 3.8 años. Estos resultados son consistentes con los datos reportados en estudios previos. En un estudio realizado en niños con diagnóstico de Tb por *M. bovis* que residen en la región fronteriza entre Estados Unidos y México, la mediana de edad reportada en su muestra fue de 4.1 años.²² Otro estudio binacional realizado entre Estados Unidos y México de 3,291 casos de Tb comprobados por cultivo entre 1994 y 2005 reportó 132 casos de Tb por *M. bovis*, de los cuales el 22% ocurrió en pacientes menores de 14 años. Estos hallazgos denotan la

relevancia de la infección por este microorganismo en pacientes de edad pediátrica, principalmente preescolares.³⁷

El principal modo de transmisión de *M. bovis* es mediante la ingesta de productos lácteos no pasteurizados provenientes de ganado bovino infectado. En nuestro estudio, el antecedente de ingesta de lácteos no pasteurizados, principalmente leche y queso, estuvo presente en el 36.3% de los pacientes. Este porcentaje es similar a lo reportado en otras series de pacientes con diagnóstico de Tb por *M. bovis*. Un estudio realizado en 311 adultos mexicanos con infección por *M. bovis* y exposición a ganado reportó el antecedente de ingesta de lácteos no pasteurizados en el 30% de los pacientes, siendo éste el principal modo de transmisión del estudio.¹⁸ En nuestro estudio, el 50% de los pacientes con presentación diseminada de Tb por *M. bovis* refirieron ingesta de lácteos no pasteurizados, sin embargo, no se observó una asociación estadísticamente significativa. De igual manera, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la ingesta de lácteos no pasteurizados e infección por *M. bovis* poliresistente. Al ser el principal método de transmisión, los pacientes con sospecha o confirmación de Tb por *M. bovis* deben ser interrogados con respecto a la ingesta de productos lácteos no pasteurizados. Se estima que en México, a pesar de los esfuerzos en salud pública y políticas agropecuarias, la comercialización de productos lácteos no pasteurizados continua siendo elevada.³⁸ Esto supone un riesgo latente de infección por *M. bovis* para la población mexicana.

Las características del hospedero también juegan un rol importante en la fisiopatología de la Tb por *M. bovis*. Estudios previos han concluido que existe una asociación independiente entre la infección por *M. bovis* y un estado de

inmunosupresión.²⁶ Los principales tipos de inmunosupresión identificados en adultos con infección por *M. bovis* son diabetes mellitus, insuficiencia renal terminal, y uso de terapia inmunosupresora. El 54.5% de los pacientes en nuestro estudio presentaron algún tipo de inmunosupresión, siendo el padecimiento más frecuente el defecto del eje IL-12/IFN- γ , presente en el 36.4% del total de la muestra. La IL-12 y el IFN- γ son citocinas vitales para el control de infecciones por micobacterias, por lo que una alteración en este eje pone al individuo en riesgo de Tb. Otro padecimiento inmunológico asociado a infección por micobacterias es la EGC. Se sabe que la función fagocitaria de individuos con EGC se encuentra alterada, afectándose así su capacidad para fagocitar los bacilos y controlar la infección. Así mismo, el riesgo de infección por cepa vacunal de *M. bovis* en pacientes con EGC se ha descrito previamente.³⁹ En nuestro estudio se reportó solo un paciente con EGC e infección por *M. bovis*, sin ser ésta ocasionada por cepa vacunal. De manera interesante, el 80% de los pacientes que presentaron infección por cepa vacunal de *M. bovis* tenían defecto del eje IL-12/IFN- γ en el 80%.

Los casos de Tb por *M. bovis* son clínica y radiológicamente indistinguibles de aquellos causados por *M. tuberculosis*, sin embargo, se ha descrito un predominio de presentación extrapulmonar en los casos de infección por *M. bovis*. Un estudio reciente por Scott y colaboradores reportó las características clínicas y radiológicas de pacientes con diagnóstico de Tb por *M. bovis* en Estados Unidos a lo largo de siete años.²³ De un total de 59,273 casos de Tb, solamente el 1.5% (n = 862) fue ocasionado por *M. bovis*. De los casos de Tb por *M. bovis*, el 43.6% se presentó con manifestaciones extrapulmonares ($p < 0.0001$), 35.4% con afección pulmonar exclusiva, y el 21% como Tb diseminada. Estas cifras concuerdan con los hallazgos

de nuestro estudio. La totalidad de nuestra muestra estudiada presentó alguna forma de Tb extrapulmonar por *M. bovis*, y el 27.3% tuvieron afección pulmonar. Este marcado predominio de afección extrapulmonar podría orientar a la etiología en casos de sospecha de Tb por *M. bovis* en niños.

Las características fisiopatogénicas y de transmisión de *M. bovis* favorecen a que las manifestaciones extrapulmonares más frecuentemente reportadas sean la Tb ganglionar y Tb abdominal.⁴⁰ Esto es consistente con los hallazgos de nuestro estudio, en el cual documentamos un 40.9% de presentación ganglionar exclusiva, y 54.5% si se considera también la afección ganglionar en casos de Tb diseminada. El segundo lugar en frecuencia fue la presentación abdominal en 18.2%, y 36.3% si se consideran los casos de Tb diseminada con afección abdominal. Así mismo, en nuestro estudio observamos que la afección meníngea por *M. bovis* fue poco frecuente (4.5%). Esto contrasta con lo observado en estudios realizados en poblaciones adultas, en los cuales la frecuencia de afección a sistema nervioso central por *M. bovis* se documentó del 20 al 27%.⁴⁰ Se requieren de más estudios en poblaciones pediátricas con un mayor número de muestra para analizar a detalle esta diferencia en frecuencia.

El periodo de incubación de *M. bovis* oscila entre 4 a 12 semanas, y según lo descrito por Torres-González y colaboradores, el tiempo de inicio de síntomas previo al diagnóstico en adultos es de una mediana de 62 días (RIQ 35-131). Estos datos coinciden con nuestros resultados, en los cuales reportamos que el tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico de infección por *M. bovis* fue de uno a tres meses en el 45.5% de los pacientes, seguido de cuatro a seis meses en el 36.4%. No se encontró una diferencia significativa con respecto al tiempo de

evolución de la enfermedad y las formas localizada y diseminada diseminada de Tb por *M. bovis*. Tampoco se encontraron diferencias en el tiempo de evolución entre las formas pulmonar, ganglionar, meníngea, abdominal ósea y cutánea. En nuestro estudio, el 50% de los pacientes con infección por cepa vacunal de *M. bovis* tuvieron una evolución menor a cuatro meses, siendo ésta una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.005$). Este hallazgo interesante podría servir como guía en pacientes con infección por *M. bovis* en los que se sospeche de una cepa vacunal. En la actualidad se vive una crisis de resistencias antimicrobianas que afecta también al tratamiento de la Tb. Un estudio mexicano reciente de vigilancia de susceptibilidad de aislamientos de *M. bovis* al tratamiento antituberculoso concluyó que durante los últimos 15 años han incrementado las resistencias de *M. bovis*.⁴¹ En su estudio, Bobadilla-del Valle y colaboradores reportan un total de 20.4% de monoresistencia de *M. bovis* a antifímicos de primera línea. Esto coincide con nuestros resultados, en los cuales reportamos un total de 18.1% de monoresistencia. Una diferencia interesante entre nuestros resultados y aquellos obtenidos por Bobadilla-del Valle y colaboradores radica en la frecuencia de cepas de *M. bovis* poliresistentes y MDR. El porcentaje de poliresistencia encontrado en nuestro estudio fue de 22.1% mientras que el estudio de Bobadilla-del Valle y colaboradores reporta 1% de poliresistencia. Así mismo, ninguno de nuestros aislamientos de *M. bovis* fue MDR, mientras que en adultos se reporta un 7.6% de MDR. Esta ligera diferencia entre frecuencias de *M. bovis* MDR aisladas en niños y adultos podría deberse a un mayor uso de antibióticos y antifímicos en estos últimos, sin embargo se requieren más estudios para poder esclarecer las diferencias encontradas.

Un hallazgo interesante en nuestro estudio fue que el 50% de las cepas de *M. bovis* causantes de Tb abdominal fueron poliresistentes ($p = 0.039$). A nuestro conocimiento, esta asociación no ha sido descrita en estudios previos. Nuestros resultados no arrojan diferencias significativas con respecto al número de aislamientos de *M. bovis* resistentes a través de los años, sin embargo se requiere incrementar el tiempo de vigilancia para lograr una identificación más concreta de tendencias de resistencias a fármacos antituberculosos.

CONCLUSIONES

El presente estudio describió las características epidemiológicas, clínicas, y paraclínicas de sujetos pediátricos con Tb por *M. bovis* en el Instituto Nacional de Pediatría, en México, del 2010 al 2019. Este es el primer estudio en el Instituto y de los pocos en el país en estudiar las características de las infecciones por *M. bovis* en una población exclusivamente pediátrica.

Además de describir las características de los niños con Tb por *M. bovis*, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre padecer Tb por cepa vacunal de *M. bovis* y presentar una evolución clínica menor a cuatro meses. Así mismo, se analizaron los patrones de resistencia de las cepas de *M. bovis*, encontrando cifras de monoresistencia similares a estudios previos en poblaciones adultas. Se encontró una asociación entre la presentación abdominal de Tb y un patrón de poliresistencia de *M. bovis*. No se reportan cepas MDR de *M. bovis*, contrastando con lo descrito en estudios en adultos. Así mismo, reportamos una mortalidad del 5% en pacientes pediátricos con infección por *M. bovis*.

Estos resultados sientan las bases del estudio de Tb por *M. bovis* en el Instituto Nacional de Pediatría, y aportan información valiosa al escaso número de estudios de infección por *M. bovis* en poblaciones exclusivamente pediátricas en el mundo. Mediante una continua vigilancia epidemiológica y microbiológica de casos de Tb por *M. bovis*, futuros análisis estarán orientados a analizar las tendencias de resistencia a fármacos antituberculosos y posibles factores asociados a las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. (2018). *Global tuberculosis report 2018*. [online] Disponible en: www.who.int/iris/handle/10665/274453. [Acceso: 9 de Febrero 2019].
2. CENAPRECE. (2017). *Cifras oficiales de Tuberculosis en México*. [online] Disponible en: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/tuberculosis/cifras_oficiales.html [Acceso: 9 de Febrero 2019].
3. Orgeur M, Brosch R. Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Current Opinion in Microbiology*. 2018;41:68-75.
4. Cosivi O, Meslin FX, Daborn CJ, Grange JM. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection in animals and humans, with particular reference to Africa. *Rev Sci Tech*. 1995;14:733-746.
5. Rodgers J, Connery N, McNair J, Welsh M, Skuce R, Bryson D et al. Experimental exposure of cattle to a precise aerosolised challenge of *Mycobacterium bovis*: A novel model to study bovine tuberculosis. *Tuberculosis*. 2007;87(5):405-414.
6. LoBue PA, Betancourt W, Cowan L, Seli L, Peter C, Moser KS. Identification of a familial cluster of pulmonary *Mycobacterium bovis* disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(9):1142-1146.
7. Velayati A, Farnia P, Boloorsaze M, Sheikholslami M, Khalilzadeh S, Hakeeme S et al. *Mycobacterium bovis* infection in children in the same family: transmission through inhalation. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2016;67(3):169-172.
8. Evans J, Smith E, Banerjee A, Smith R, Dale J, Innes J et al. Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-person transmission in the UK. *The Lancet*. 2007;369(9569):1270-1276.

9. Morris RS, Pfeiffer DU, Jackson R. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. *Vet Microbiol.* 1994;40(1-2):153-177.
10. Jalava K, Jones J, Goodchild T, Clifton-Hadley R, Mitchell A, Story A et al. No increase in human cases of *Mycobacterium bovis* disease despite resurgence of infections in cattle in the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2007;135(1):40-45.
11. O'Halloran C, Hope J, Dobromylskyj M, Burr P, McDonald K, Rhodes S et al. An outbreak of tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* infection in a pack of English Foxhounds (2016-2017). *Transboundary and Emerging Diseases.* 2018;65(6):1872-1884.
12. Department for Environmental, Food and Rural Affairs. (2017). Animal Health and Welfare Board for England 2017. [online] Disponible en: www.gov.uk/government/publications. [Acceso: 9 de Febrero 2019].
13. Palmer MV, Waters WR. Bovine tuberculosis and the establishment of an eradication program in the United States: role of veterinarians. *Vet Med Internat.* (2011) 2011:816345.
14. Portacci K, Lombard J, Schoenbaum M, Orloski K, Camacho M. The occurrence of *M. bovis* cases in U.S. cattle, 2001–2011. En: Thoen CO, Steele JH. *Zoonotic tuberculosis: Mycobacterium bovis and Other Pathogenic Mycobacteria*. Ames, IA; West Sussex, UK; Oxford, UK: John Wiley and Sons; 2014:253–261.
15. United States Department of Agriculture. (2006). *Veterinary Services Progressive Bovine Tuberculosis Eradication Strategic Plan*. Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services. [online] Disponible en: www.aphis.usda.gov/aphis/resources/manualsandguidelines [Acceso: 13 de Febrero 2019].

16. Hlavsa MC, Moonan PK, Cowan LS, Navin TR, Kammerer JS, Morlock GP, et al. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995–2005. Clin Infect Dis. 2008;47:168–175.
17. Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad, y Calidad Agroalimentaria. (2018). Situación actual de Tuberculosis bovina. [online] Disponible en: <https://www.gob.mx/senasica/documentos/situacion-actual-de-tuberculosis-bovina?state=published> [Acceso: 7 de Abril 2019].
18. Torres-Gonzalez P, Soberanis-Ramos O, Martinez-Gamboa A, Chavez-Mazari B, Barrios-Herrera M, Torres-Rojas M et al. Prevalence of Latent and Active Tuberculosis among Dairy Farm Workers Exposed to Cattle Infected by *Mycobacterium bovis*. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(4):e2177.
19. Cicero R, Olivera H, Hernandez-Solis A, Ramirez-Casanova E, Escobar-Gutierrez A. Frequency of *Mycobacterium bovis* as an etiologic agent in extrapulmonary tuberculosis in HIV-positive and -negative Mexican patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28:455–460.
20. Ordóñez PT, Milian SF, Santillán FMA, Ramírez CIC. Aislamiento e identificación de *Mycobacterium bovis* a partir de muestras de expectoración de pacientes humanos con problemas respiratorios crónicos. Vet Mex. 1999;30:227–229.
21. Pérez-Guerrero L, Milian-Suazo F, Arriga-Díaz C, Romero-Torres C, Escartin-Chávez M. Epidemiología molecular de las tuberculosis bovina y humana en una zona endémica de Querétaro, México. Salud Publica Mex. 2008;50:286–291.
22. Dankner W, Davis CE. *Mycobacterium bovis* as a significant cause of tuberculosis in children residing along the United States – Mexico border in the Baja California region. Pediatrics. 2000;105(6):E79

23. Scott C, Cavanaugh J, Pratt R, Silk B, LoBue P, Moonan P. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in the United States, 2006–2013. *Clin Infect Dis* 2016;63(5):594-601.
24. Hlavsa M, Moonan P, Cowan L, Navin T, Kammerer J, Morlock G et al. Human Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995–2005. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):168-175.
25. Starke J, Donald P. Handbook of Child and Adolescent tuberculosis. [S.l.]: OXFORD UNIVERSITY PRESS; 2017.
26. Gallivan M, Shah N, Flood J. Epidemiology of Human *Mycobacterium bovis* disease, California, USA, 2003–2011. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):435-443.
27. Arstenstein AW, Kim JH, Williams WJ, Chung CY. Isolated peripheral tuberculous lymphadenitis in adults: current clinical and diagnosis issues. *Clin Infect Dis*. 1995;20(4):876–882.
28. Evans RP, Mourad MM, Dvorkin L, Bramhall SR. Hepatic and Intra-abdominal Tuberculosis: 2016 Update. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(12):45.
29. Debi U. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: Revisited. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14831-14840.
30. Tinsa F, Essaddam L, Fitouri Z, Brini I, Douira W, Becher S et al. Abdominal tuberculosis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(6):634-638.
31. BCG vaccines: WHO position paper. Ginebra: World Health Organization; 2018.
32. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated Bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: Case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1139-1146.
33. Yan J, Chen F, Jin Y, Chang K, Wu J, Wang Y et al. Differentiation of BCG-induced lymphadenitis from tuberculosis in lymph node biopsy specimens by molecular analyses of *pncA* and *oxyR*. *J Pathol*. 1998;184(1):96-102.

34. Portillo-Gómez L, Sosa-Iglesias EG. Molecular identification of *Mycobacterium bovis* and the importance of zoonotic tuberculosis in Mexican patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(10):1409-1414.
35. Raynaud C, Lanéelle MA, Senartne RH, Draper P, Lanéelle G, Daffé M. Mechanisms of pyrazinamide resistance in mycobacteria: importance of lack of uptake in addition to lack of pyrazinamidase activity. *Microbiology.* 1999;145:1359-1367.
36. Müller B, Dürr S, Alonso S, Hattendorf J, Cláudio JM, Sven DC et al. Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19: 899–908.
37. Rodwell TC, Moore M, Moser KS, Brodine SK, Strathdee SA. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(6):909-16.
38. Espinosa VE, Rivera G, García LA. Los canales y márgenes de comercialización de la leche cruda producida en sistema familiar. *Vet Mex.* 2008;39:1-16
39. Afshar Paiman S, Siadati A, Mamishi S, Tabatabaie P, Khotae G. Disseminated *Mycobacterium bovis* infection after BCG vaccination. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2006;5(3):133-7.
40. Torres-González P, Cervera-Hernández ME, Martínez Gamboa A, García-García L, Cruz-Hervert LP, et al. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: a retrospective comparison with *Mycobacterium tuberculosis* in a Mexican tertiary care centre, 2000–2015. *BMC Infectious Diseases.* 2016;16:657
41. Bobadilla-del Valle M, Torres-González P, Cervera-Hernández ME, Martínez-Gamboa A, Crabtree-Ramírez B, et al. Trends of *Mycobacterium bovis* Isolation and First-Line Anti-tuberculosis Drug Susceptibility Profile: A Fifteen-Year Laboratory-Based Surveillance. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015 30;9(9):e0004124.