



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN: 0443-5117

revista.medica@imss.gob.mx

Instituto Mexicano del Seguro Social

México

Tuberculosis por *Mycobacterium bovis*: ¿una infección reemergente?

Pérez-Barragán, Edgar; Manjarrez-Tellez, Bulmaro

Tuberculosis por *Mycobacterium bovis*: ¿una infección reemergente?

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 55, núm. 5, 2017

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457754996019>

Tuberculosis por *Mycobacterium bovis*: ¿una infección reemergente?Tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*, a re-emerging infection?

Edgar Pérez-Barragán

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

edgar.pbarragan@gmail.com

Redalyc: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?>

id=457754996019

Bulmaro Manjarrez-Tellez

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Recepción: 21 Diciembre 2015

Aprobación: 17 Marzo 2017

RESUMEN:

Actualmente, la tuberculosis (TB) es un problema de salud pública que está presente en todas las regiones del mundo y sigue siendo una de las enfermedades transmisibles más mortales, sobre todo asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los casos de TB por *Mycobacterium bovis* cada vez son más frecuentes, principalmente en poblaciones vulnerables. La TB causada por *M. bovis* es clínica, radiológica e histológicamente indistinguible de la tuberculosis causada por *M. tuberculosis*; sin embargo, existen algunas diferencias respecto a *M. tuberculosis* que la hacen particular. La correlación directa entre la infección por *M. bovis* en el ganado vacuno y la enfermedad en humanos ha sido bien documentada, aunque la prevalencia real es subestimada. En general, la proporción de casos de TB humana a causa de *M. bovis* es baja en comparación con *M. tuberculosis*, pero su impacto potencial en los grupos de mayor riesgo no debería subestimarse por la repercusión en la morbilidad y mortalidad.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis, *Mycobacterium bovis*, Infección.

ABSTRACT:

Currently, tuberculosis (TB) is a public health problem, is present in all regions of the world and remains one of the most deadly communicable diseases, particularly associated with infection by the human immunodeficiency virus (HIV). Cases of TB *Mycobacterium bovis* more and more frequent, especially in vulnerable populations. TB caused by *M. bovis* clinical, radiological and histologically indistinguishable from tuberculosis caused by *M. tuberculosis*; however, there are some differences that make *M. tuberculosis* particular. The direct correlation between infection with *M. bovis* in cattle and human disease has been well documented, but the true prevalence is underestimated. Overall, the proportion of cases of human TB caused by *M. bovis* is low compared with *M. tuberculosis*, but its potential in the groups most at risk impact should not be underestimated by the impact on morbidity and mortality.

KEYWORDS: Tuberculosis, *Mycobacterium bovis*, Infection.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por micobacterias se remiten a miles de años, tal como se demuestra en descubrimientos arqueológicos con hallazgos característicos de la enfermedad en restos humanos.^{1,2} La tuberculosis (TB) es actualmente un problema de salud pública, sobre todo asociada a la pandemia por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), principalmente en países en desarrollo. De manera global, la mayoría de los casos de tuberculosis se deben a *Mycobacterium tuberculosis* y un número mucho menor, pero cada vez más creciente, son causados por *Mycobacterium bovis*, principalmente en ciertas poblaciones. La tuberculosis causada por *M. bovis* es clínica, radiológica e histológicamente indistinguible de la tuberculosis causada por *M. tuberculosis*; sin embargo, existen diferencias en los mecanismos de transmisión, sitios predominantemente afectados, bases del tratamiento y pronóstico, lo que reviste gran importancia para la salud pública, sobre todo en nuestro país.³

Aspectos microbiológicos

Mycobacterium bovis forma parte del complejo *Mycobacterium tuberculosis* junto con *M. tuberculosis*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. pinnipedii*, *M. caprae* y *M. africanum*. Los miembros de este grupo son micobacterias altamente relacionadas, que exhiben gran homogeneidad en la secuencia de nucleótidos, a pesar de sus variaciones en cuanto a poder patógeno, distribución geográfica, epidemiología, hospedador preferente y algunas características fisiológicas, tales como la morfología colonial, los patrones de resistencia y la susceptibilidad a inhibidores. La secuencia genómica de *M. bovis* tiene cerca del 99 % de coincidencia con la de *M. tuberculosis*, por lo que son necesarias pruebas específicas para lograr su tipificación.⁴

Mycobacterium bovis causa tuberculosis en el ganado, los humanos y otros primates, así como en otros animales como perros, gatos, cerdos, papagayos, entre otros. En humanos, la infección primaria puede producirse por inhalación o ingesta de productos contaminados, con mayor frecuencia a través del consumo de productos lácteos sin pasteurizar, pero la transmisión de persona a persona también ha sido documentada. Cuando la transmisión es por inhalación, se produce la infección primaria en el pulmón, dando lugar a un cuadro pseudogripal al igual que en los producidos por *M. tuberculosis*, con mayor posibilidad de reactivación en el tracto respiratorio y, eventualmente, diseminación a órganos distantes. A diferencia de la transmisión por ingestión, en la que se produce diseminación hematógena y posteriormente linfadenopatía predominantemente cervical, lesiones intestinales o cutáneas en la infección primaria.

Entre cinco y ocho semanas después de la ingesta de *M. bovis*, se presenta fiebre, odinofagia y linfadenopatía cervical. La reactivación tendrá lugar predominantemente extrapulmonar, regularmente en órganos abdominales, siendo la forma clásica la ileítis terminal, o bien, en cualquier órgano distante por diseminación hematógena, siendo más frecuente a nivel ganglionar, genitourinario y osteoarticular. Sin embargo, la enfermedad producida por *M. bovis* en humanos es virtualmente indistinguible de la causada por *M. tuberculosis*, tanto clínica como histológicamente.^{4,5}

Se utilizan diversas pruebas de biología molecular y reacciones bioquímicas para distinguir *M. bovis* de *M. tuberculosis*, a diferencia de este último, las pruebas de producción de niacina y de reducción de nitratos son negativas en *M. bovis*, pero el resto de características bioquímicas son indistinguibles: produce catalasa termosensible (positiva a temperatura ambiente e inactivada a 68 °C) y la tolerancia a la sal es negativa. *M. bovis* es incapaz de metabolizar el glicerol debido a una alteración natural en genes implicados en el metabolismo del piruvato, por esta razón, necesita piruvato como fuente de carbono para su crecimiento. El crecimiento en medio Löwenstein-Jensen y Ogawa es pobre ya que contienen glicerol. Cabe mencionar que estos son los medios más utilizados en América Latina, incluyendo México. El medio líquido automatizado BACTEC (Becton Dickinson) no contiene glicerol, por lo que favorece el crecimiento de *M. bovis*. A diferencia de *M. tuberculosis*, el crecimiento de *M. bovis* es inhibido por la TCH (hidracida del ácido tiofeno-2-carboxílico) a una concentración de 5 µg/mL. *Mycobacterium bovis* presenta resistencia natural a la pirazinamida y una actividad pirazinamidásica defectiva. Actualmente, se utiliza la genotipificación utilizando técnicas comercializadas que se basan en la amplificación de genes, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con lo que se tienen diagnósticos más precisos.^{6,7}

Epidemiología: Reemergencia de la tuberculosis por *M. bovis*

Actualmente, la tuberculosis está presente en todas las regiones del mundo y sigue siendo una de las enfermedades transmisibles más mortales. Reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) calculan que en 2014 contrajeron la enfermedad 9.6 millones de personas, de los cuales casi el 60% eran hombres y 12% tenían la infección por el VIH. Se reportaron 1.5 millones defunciones por esta causa, de las cuales 4 millones se encontraban asociadas al VIH. La proporción de nuevos casos de TB multirresistente (TB-MR)

fue del 3.5% en 2013, y solo un 58% de los 4.9 millones de casos de TB pulmonar notificados en el mundo se confirmaron bacteriológicamente mediante pruebas recomendadas por la OMS. Dado que la mayoría de las muertes por TB son evitables, la mortalidad de esta enfermedad sigue siendo inaceptablemente alta.^{8,9}

De acuerdo al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), en nuestro país se registran cada año cerca de 15 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar, aproximadamente dos mil defunciones por esta causa y el promedio de edad de muerte por este padecimiento es de 54 años. En 2009 se registraron 18 011 casos de tuberculosis, de los cuales 14 856 eran TB pulmonar, y dentro de las patologías más frecuentemente asociadas se identificó a la diabetes mellitus (21%) con 4048 casos, desnutrición con 2716 casos representando el 14% y la coinfección VIH-SIDA (síndrome de inmunodeficiencia humana) en el 6% de los casos con 1189 reportes. Sin embargo, los registros oficiales generalmente no reportan cifras de la infección debida a *Mycobacterium bovis*.^{10,11}

La correlación directa entre la infección por *M. bovis* en el ganado vacuno y la enfermedad en humanos ha sido bien documentada en los países desarrollados, mientras que en los países en desarrollo existe menor información al respecto. Durante la primera mitad del siglo XX la tuberculosis bovina fue considerada un problema de salud pública veterinaria en muchas partes del mundo, situación que mejoró gracias a programas de erradicación. De acuerdo con información de la base de datos sobre la salud animal de la Organización Mundial de la Salud Animal, 128 de 155 países informaron la presencia de la infección por *M. bovis* y/o la enfermedad clínica en su población bovina durante el período entre 2005 y 2008.¹² En 1998 la OMS informó que el 3.1% de los casos de tuberculosis en humanos a nivel mundial, eran atribuibles a *M. bovis* y que del 0.4 al 10% de las muestras de esputo positivas en pacientes de países africanos podrían ser debidas a *M. bovis*.⁵

Una revisión sistemática reciente estimó la incidencia global de tuberculosis zoonótica con reportes de las últimas dos décadas, incluyendo 61 países, estimando una proporción media de 1.4% en relación a todos los casos de tuberculosis, y cuando solo se tomaron en cuenta países de África el valor ascendió a 2.8 %. Las cifras reportadas en América Latina son similares a las encontradas en esta revisión, ya que los casos reportados apenas alcanzan el 1%. Sin embargo, la baja prevalencia encontrada solo refleja que no existen datos disponibles al respecto y que se tiene un subregistro de la infección, sobre todo en los países en vías de desarrollo.^{13,14}

En Estados Unidos, se estima que el 1-2% de todos los de TB en humanos son ocasionados por *M. bovis*, pero en ciertas regiones la prevalencia es más alta, tal es el caso de California.¹⁵ Un estudio retrospectivo realizado en esta región, del 2003 al 2011, mostró un incremento de los casos de *M. bovis* del 3.4 % de todos los casos de TB en 2003 a 5.4 % en 2011. El origen hispano, la afección extrapulmonar, la diabetes y las condiciones de inmunosupresión, excluyendo el VIH, fueron factores independientes asociados a la infección y hacen énfasis en el incremento de la enfermedad. Es importante hacer notar la relación que tienen con México por las personas que han emigrado a esa región y el consumo de productos lácteos provenientes de nuestro país.¹⁶

Se ha calculado que hasta 7000 nuevos casos de tuberculosis bovina se presentan en América Latina cada año; sin embargo, la mayoría de los países de esta región solo reportan casos esporádicos o baja ocurrencia y muchos no reportan ningún caso.¹⁷ En lo que respecta a México, la prevalencia reportada en la literatura es variada, pero se coincide que los casos debidos a *M. bovis* en humanos son mucho mayores a lo reportado por organismos oficiales. Recientemente se reportaron por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” los resultados obtenidos a través de muestras recopiladas en el periodo del año 2000 al 2014 y la susceptibilidad a fármacos de primera línea. De los 1625 casos de TB reportados, en el 26.2 % se aisló *M. bovis* y la prevalencia de este se incrementó de 7.8% en el año 2000 a 28.4% en el 2014, el principal sitio de afección fue a nivel pulmonar, seguido de ganglios linfáticos y a nivel abdominal. La resistencia primaria a estreptomycin fue mayor en el grupo de *M. bovis* respecto al de *M. tuberculosis* (10.9 % frente a 3.4 %).¹⁸ Un estudio realizado en Querétaro, en muestras de pacientes sintomáticos a través de PCR y cultivo, reportó que

el 13.8% de los casos de TB eran debidos a *M. bovis*.¹⁹ En Hidalgo se realizó un estudio enfocado a granjeros, a los que se les realizó la prueba de la tuberculina (tuberculin skin test, TST) y ensayo de liberación de interferón gamma (Interferon-gamma release assay, IGRA) mostrando una prevalencia global de tuberculosis latente del 76.2% por TST y el 58.5% por IGRA. En este mismo estudio se realizaron necropsias al ganado que murió en el periodo de estudio encontrándose lesiones sugestivas de TB en el 34.4 % de las necropsias y se confirmó la presencia de *M. bovis* por cultivo en 9.8 % de todo el ganado muerto en este periodo.²⁰ En otro estudio, también realizado en Hidalgo, Pereira Suárez reportó que en 6.3% de muestras de queso fresco se detectó *M. bovis* a través de PCR.²¹ Estas cifras reportadas, sin duda, son más acordes a lo que sucede en nuestro país y demuestran que la infección en el ganado es un problema vigente y, en consecuencia, los productos derivados de este son una fuente de infección latente para el hombre.

La inmunodepresión asociada a VIH se ha identificado como un factor de riesgo para la infección por *M. bovis* y se ha asociado como un factor agravante y una mayor mortalidad. Park et al. Encontraron una prevalencia del 34.9% de infección por *M. bovis* en 86 pacientes coinfectados con VIH-TB en San Diego, California. Dentro del análisis multivariado se encontró que los pacientes coinfectados con *M. bovis* tenían inmunosupresión avanzada (menos de 200 CD4/mL), origen hispano (sobre todo mexicanos), sexo masculino y afección abdominal como asociación significativa para la infección.²¹ Respecto a la coinfección con VIH, en nuestro país se ha reportado una prevalencia que oscila en 13%, siendo la afección extrapulmonar la más frecuente.²²

Implicaciones en el diagnóstico y tratamiento

La prevalencia real de *M. bovis* en humanos es sub-estimada o ignorada en la mayoría de los países en desarrollo, como es el caso de México y América Latina, como ya se ha comentado. De manera puntual, el diagnóstico de certeza de TB se logra mediante el aislamiento del bacilo y la identificación de especies mediante pruebas fenotípicas y moleculares. Uno de los factores que impiden estimar la prevalencia de *M. bovis* es debido que estos países, incluyendo México, no cuentan con redes de laboratorios de salud pública con instalaciones apropiadas para la realización de diagnósticos con precisión, incluyendo cultivos, tipificación de micobacterias y pruebas de sensibilidad a los medicamentos. Cabe mencionar que, en México y en la mayoría de países de América Latina, el tratamiento para la tuberculosis muchas veces se inicia con base en un resultado positivo para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) por microscopía, realizadas a muestras sospechosas o métodos diagnósticos, incluyendo imágenes radiológicas, que no están aprobados por la OMS. Aunque el diagnóstico demostrando bacilos ácido alcohol resistentes a partir de muestras de expectoración es un método rápido y barato, y permite la identificación de casos pulmonares altamente infecciosos, es sustancial mencionar que este estudio tiene una sensibilidad y especificidad bajos (alrededor del 50-70%) para ser la prueba de diagnóstico más utilizada y que obviamente no puede diferenciar las diferentes especies de micobacterias. El aislamiento de las micobacterias a través de cultivo sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de TB; sin embargo, no se realiza de manera rutinaria y la diferenciación de las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis* no es una prioridad para los programas de salud. Generalmente, el cultivo se realiza cuando hay sospecha de TB-MR, coinfección con VIH, TB en edad pediátrica, dudas diagnósticas o casos extrapulmonares y este se lleva a cabo sobre todo en centros especializados. Lo anterior deja fuera un gran sector de pacientes infectados y con ello la posibilidad de identificar casos por *M. bovis*.¹³ La aplicación de técnicas de biología molecular en la identificación de micobacterias aisladas a partir de medio líquido o sólido permite establecer diagnósticos más rápidos y fiables. Las técnicas basadas en PCR son indispensables para la diferenciación exacta de especies de micobacterias, aunque estas técnicas requieren personal bien entrenado, laboratorios sofisticados y actualmente en nuestro país no se encuentran al alcance de todos los pacientes. Recientemente se han realizado ensayos para la detección de *M. bovis* a través de PCR,

tanto en humanos como en el ganado, a partir de muestras pulmonares y extrapulmonares, demostrando una sensibilidad y especificidad de hasta 100%.²³ Esta puede ser una opción para investigaciones epidemiológicas, para así tener mayor conocimiento sobre la prevalencia, patogenicidad y transmisión de *M. bovis*.

Respecto al tratamiento, idealmente, este debe estar dirigido de acuerdo a un estudio de sensibilidad; sin embargo, estas pruebas no siempre están al alcance y el tiempo de los resultados hacen poco factible realizar un tratamiento guiado en la susceptibilidad. Habitualmente el tratamiento para la TB se basa en un régimen de 4 fármacos antituberculosos en una fase intensiva durante 2 meses, siendo la base del tratamiento la Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida y Etambutol; seguida por 4 meses únicamente con Rifampicina e Isoniazida. Se debe hacer hincapié en la resistencia natural de *M. bovis* a la pirazinamida, por lo que este fármaco no debiera usarse dentro de la primera línea de tratamiento. Sin embargo, ante la sospecha de TB generalmente se inicia un esquema de 4 fármacos antituberculosos antes de tener resultados de cultivos o tipificación y en ausencia de resistencia, este esquema de tratamiento suele ser útil contra *M. bovis* y se puede continuar una fase intensiva con Rifampicina e Isoniazida como generalmente se indica en los casos de TB. Alternativamente, la adición de otro antibiótico como ofloxacino, moxifloxacino, estreptomycin o etionamida, podría recomendarse, sobre todo en caso de fracaso, respuesta inadecuada o contraindicación de alguno de los antituberculosos convencionales.^{24,25} Se ha documentado resistencia a fármacos de primera línea en infecciones por *M. bovis*, por lo que se deberían realizar cultivo, tipificación y estudio de susceptibilidad a fármacos, sobre todo en poblaciones especiales como en pacientes con VIH, otros estados de inmunodepresión, niños y migrantes, en los que se han detectado mayormente resistencias, con lo que se podría evitar falla en el tratamiento y selección de cepas multidrogoresistentes.^{26,27}

CONCLUSIONES

Actualmente, la tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial, incluso en los países desarrollados, sobre todo en poblaciones específicas como es el caso de los pacientes con VIH y otras comorbilidades que causan inmunodepresión. Desde el punto de vista epidemiológico, existen regiones y grupos de riesgo en los que la prevalencia de TB por *M. bovis* ha presentado un ascenso teniendo como sustrato programas deficientes para la erradicación de *M. bovis* en el ganado, lo que da lugar a pensar que la infección se debe a la ingestión de leche y derivados contaminados, así como a un creciente número de pacientes con inmunodepresión, como lo hemos demostrado en esta revisión.

Aunque se ha demostrado que *M. bovis* es una causa vigente de TB, no se le ha otorgado la importancia en la mayoría de los países desarrollados ya que se considera que su papel no es relevante como causante de TB en humanos. En los países en desarrollo, con un control sanitario inadecuado en el ganado, la prevalencia estimada es alta y la mayoría de las veces existe un subregistro por los sistemas de vigilancia y diagnósticos inconclusos por las instituciones de salud.

Aunque, en general, la proporción de casos de TB humana a causa de *M. bovis* es baja en comparación con *M. tuberculosis*, su impacto potencial en los grupos en mayor riesgo no debería subestimarse, motivando investigaciones para determinar adecuadamente los casos de TB por *M. bovis*, determinar los mecanismos de transmisión, factores de riesgo y desarrollar medidas de control adecuadas, sobre todo en países en desarrollo, como es el caso de México.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

REFERENCIAS

1. Ospina S. La tuberculosis, una perspectiva histórico-epidemiológica. *Infectio*. 2001;5:241-250.
2. Holloway KL, Henneberg RJ, de Barros Lopes M, Henneberg M. Evolution of human tuberculosis: A systematic review and meta-analysis of paleopathological evidence. *Homo*. 2011;62(6):402-58.
3. Grange JM. *Mycobacterium bovis* infection in human beings. *Tuberculosis*. 2001;81:71-7.
4. LoBue PA, Enarson DA, Thoen CO. Tuberculosis in humans and animals: An overview. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:1075-8.
5. Cosivi O, Grange JM, Daborn CJ, Raviglione MC, Fujikura T, Cousins D et al. Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis*. 1998;4(1):59-70.
6. Keating LA, Wheeler PR, Mansoor H, Inwald JK, Dale J, Hewinson RG et al. The pyruvate requirement of some members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex is due to an inactive pyruvate kinase: implications for in vivo growth. *Mol Microbiol*. 2005;56:163-174.
7. Pan-American Health Organization/World Health Organization. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía Técnica. Parte II: Cultivo, 2008. Washington DC, USA: PAHO; 2008.
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneve, Switzerland: WHO; 2014.
9. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneve, Switzerland: WHO; 2015.
10. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico (PAE) 2007-2012, Tuberculosis. Primera ed. México: Secretaría de Salud; 2008.
11. Secretaría de Salud. Perfil epidemiológico de la Tuberculosis en México. México: Secretaria de Salud; 2012.
12. Michel AL, Müller B, van Helden PD. *Mycobacterium bovis* at the animal-human interface: a problem, or not? *Vet Microbiol*. 2010;140(3-4):371-81.
13. de Kantor IN, LoBue PA, Thoen CO. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in the United States, Latin America and the Caribbean. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(11):1369-1373.
14. Müller B, Dürr S, Alonso S, Hattendorf J, Laise CJ, Parsons SD. Zoonotic *Mycobacterium bovis*- induced tuberculosis in humans. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(6):899-908.
15. 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(2):168-75.
16. Gallivan M, Shah N, Flood E. Epidemiology of human *Mycobacterium bovis* disease, California, USA, 2003-2011. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):435-43.
17. de Kantor IN, Ambroggi M, Poggi S, Morcillo N, Da Silva-Telles MA, Osorio-Ribeiro M et al. Human *Mycobacterium bovis* infection in ten Latin American countries. *Tuberculosis*. 2008;88(4):358-365.
18. Bobadilla-del Valle M, Torres-González P, Cervera- Hernández ME, Martínez-Gamboa A, Crabtree-Ramirez B, Chávez-Mazari 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;9(9):e0004124.
19. Torres-Gonzalez P, Soberanis-Ramos O, Martinez- Gamboa A, Chavez-Mazari B, Barrios-Herrera MT, Torres-Rojas M. et al. Prevalence of latent and active tuberculosis among dairy farm workers exposed to cattleinfected by *Mycobacterium bovis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(4):e2177.
20. Cicero R, Olivera H, Hernandez-Solis A, Ramírez- 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(5):455-60.
21. Park D, Qin H, Jain S, Preziosi M, Minuto JJ, Mathews WC et al. Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in patients coinfectd with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1343-6.
22. Cicero R, Olivera H, Hernández-Solís A, Ramírez- Casanova E, Escobar-Gutiérrez 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(5):455-60.

23. 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):1409-14.
24. Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, Davies G.R, Levin J, Mthiyane T, et al. Gatifloxacin for TB (OFLOTUB), Study Team. A phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:128-138.
25. Parreiras PM, Lobato FC, Alencar AP, Figueiredo Td, Gomes HM, Boéchat N, et al. Drug susceptibility of Brazilian strains of *Mycobacterium bovis* using traditional and molecular techniques. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(7):749-52.
26. Vazquez-Chacón CA, Martínez-Guarneros A, Couvin D, González-Y-Merchand JA, Rivera- Gutierrez S, Escobar-Gutierrez A et al. Human multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* infection in Mexico. *Tuberculosis*. 2015;95(6):802-9.
27. LoBue PA, Moser KS. Treatment of *Mycobacterium bovis* infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994-2003. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(3):333-8.