

## Epidemiología y tratamiento de la tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en niños

Abiel Homero Mascareñas-de los Santos,\* Napoleón González-Saldaña,\*\* José Iván Castillo-Bejarano,\*\*

\* Infectología Pediátrica del Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González» de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

\*\* Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

### RESUMEN

La tuberculosis (TB) zoonótica es un problema de salud pública mundial con escasos reportes. Durante 2016 se presentaron 147,000 casos nuevos de TB por *M. bovis*. A nivel mundial la prevalencia promedio es de 1%, superior al 0.3% descrito en la región de las Américas. La resistencia intrínseca a pirazinamida y la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados son factores para los cuales no se ha determinado el tratamiento más adecuado.

### *Epidemiology and treatment of tuberculosis by Mycobacterium bovis in children*

### ABSTRACT

Zoonotic tuberculosis (TB) is a global public health problem with few reports. During 2016, 147,000 new cases of zoonotic TB were estimated. Worldwide, an average prevalence of 1% is reported, higher than the 0.3% described for the Americas. Intrinsic resistance to pyrazinamide and the absence of randomized clinical trials are the factors by which the most appropriate treatment has not been determined.

**Key words:** Tuberculosis, zoonotic tuberculosis, *Mycobacterium bovis*.

### INTRODUCCIÓN

*Mycobacterium bovis* es un miembro del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>1</sup> Históricamente las infecciones en humanos se han asociado al consumo de leche y productos no pasteurizados; sin embargo, se han documentado otras rutas de transmisión.<sup>1,2</sup>

La tuberculosis (TB) secundaria a *M. bovis* tiene un cuadro clínico indistinguible de la infección por *M. tuberculosis* en la mayoría de los casos, aunque en el tratamiento tienen diferencias importantes debido a la resistencia intrínseca a pirazinamida, por lo que obtener el aislamiento de la micobacteria es determinante.<sup>3</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

El ganado vacuno es considerado reservorio de *M. bovis*, por lo que el mecanismo principal de transmi-

sión es el consumo de leche o productos lácteos no pasteurizados, aunque la exposición a aerosoles y el contacto con otras especies salvajes o de granja (primates, venados, cerdos, cabras) se han asociado a la transmisión.<sup>1</sup> La transmisión en el ganado bovino mediante aerosol corresponde a 60% de los casos en esta especie y la dosis infectiva es de seis a 10 bacilos.<sup>4</sup> Existen algunos reportes de transmisión humano-animal y humano-humano, aunque estos eventos son de poca relevancia epidemiológica.<sup>5,6</sup>

La incidencia y prevalencia reales de la TB secundaria a *M. bovis* se encuentran subestimadas por diversos factores: 1) no es una enfermedad de notificación obligatoria, 2) la falla en la discriminación por algunos métodos moleculares, ya que tiene una similitud genética de 99.5% con *M. tuberculosis*, 3) medios de cultivo con glicerol, el cual puede inhibir la micobacteria.<sup>7</sup> Una revisión sistemática realizada por Müller y cols.,<sup>8</sup> revela una media de 2% (rango de 0 a 37.7%) en África, con el mayor número de casos descritos en Etiopía, Nigeria y Tanzania. En la región de las Américas se reportó una prevalencia de 0.3% (rango de 0 a 33.9%), con el mayor porcentaje

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rlip>

de casos descritos en México y Estados Unidos. En Europa se encontró una media de 0.4% (rango de 0 a 21.1%), mientras que en las regiones del Mediterráneo Oriental y Pacífico Occidental se registró un promedio de 2.2% (rango de 0.1 a 11.8%) y 0.2% (rango de 0 a 0.5%) respectivamente.<sup>8</sup> Durante 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó un total de 147,000 casos nuevos y 12,500 muertes secundarias a *M. bovis* (*Cuadro I*).<sup>9</sup>

En un estudio realizado en 10 países de América Latina durante el periodo de 1970 a 2006, Argentina reportó el mayor número de casos con un rango de prevalencia de 0.95 a 1.75%, aunque en un estudio más reciente efectuado en Buenos Aires en el año 2012 representó 0.4%.<sup>10,11</sup> En Brasil, Venezuela y Ecuador tuvo una prevalencia de 0.34 a 1.0%, mientras que en el resto de los países que participaron no se encontraron casos descritos en humanos (Chile, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Perú y Uruguay).<sup>10</sup>

En México los datos acerca de la prevalencia de *M. bovis* son escasos. En un estudio realizado durante 2008, de un total de 74 casos de TB 13.8% de los aislamientos mostraron espoligotipo de *M. bovis*.<sup>12</sup> Un estudio efectuado durante el periodo de 1999 a 2005 reveló una prevalencia de 28% (35/124) con una edad media de presentación de 24 años.<sup>13</sup> Cicero et al. identificaron 17 casos mediante métodos moleculares que correspondieron a 10% del total de casos de TB de la serie.<sup>14</sup> En otro estudio llevado a cabo durante el periodo de 2011 a 2013, *M. bovis* representó 4.3% de los aislamientos clínicos.<sup>15</sup> En un reporte reciente realizado por Torres-González P et al., durante el periodo de 2000 a 2015 se recabaron 533 casos de TB, de los cuales *M. bovis* representó 30.2%.<sup>16</sup> En esta serie la edad al diagnóstico en

los casos de TB por *M. bovis* fue menor, además se asoció al uso de glucocorticoides y enfermedad extrapulmonar.<sup>17</sup> En general el promedio de casos de TB por *M. bovis* en México es de 7.6% (rango de 0-31.6%), aunque la prevalencia podría ser más alta, ya que sólo 30% de los siete millones de litros de leche que se produjeron en ese tiempo fueron pasteurizados.<sup>18</sup>

En Estados Unidos, la prevalencia en estados como California es de 8%, aunque datos recabados mediante la red nacional durante el periodo de 1995 a 2003 describen una prevalencia de 1.4%, además se reportó un riesgo mayor de infección por *M. bovis* en los casos con una edad ≤ 15 años, VIH positivo, enfermedad extrapulmonar y población hispana (90% de los casos).<sup>17,18</sup> Durante el periodo de 2006 a 2013 la prevalencia fue de 1.3 a 1.6%.<sup>19</sup> Datos recientes del último reporte de la división de tuberculosis de la CDC describen una prevalencia de 1.5 y 1.7% en los años 2014 y 2015 respectivamente, además al realizar el análisis de estos casos se encontró una prevalencia más alta en pacientes extranjeros (22.4-24.4% versus 77.6-75.6%).<sup>20</sup>

Los reportes epidemiológicos de prevalencia de TB por *M. bovis* en niños son escasos. En Estados Unidos durante el periodo de 1994 a 2005 se analizaron 138 casos de TB con cultivo positivo en ≤ 15 años, de los cuales *M. bovis* representó 45% de los casos.<sup>18</sup> Un estudio realizado en la frontera de México-Estados Unidos reveló una edad media al diagnóstico de 3.7 años, con una prevalencia más alta en población hispana (90.2%).<sup>21</sup> En otro estudio con un total de 165 casos de TB por *M. bovis*, 7.3 y 11.5% de los casos ocurrieron en los rangos de edad de 0 a cuatro años y de cinco a 14 años respectivamente.<sup>19</sup>

**Cuadro I.** Incidencia y mortalidad estimada por tuberculosis secundaria a *M. bovis* de acuerdo con datos de la OMS.

Región	Incidencia		Muertes	
	Estimación	Intervalo	Estimación	Intervalo
África	72,700	19,500-160,000	9,300	2,460-20,600
Las Américas	822	223-1,180	41	11-90
Mediterráneo Oriental	7,660	1,930-17,300	654	173-1,450
Europa	1,160	309-2,570	84	23-83
Asia Sudoriental	46,700	11,100-107,000	2,080	548-4,620
Pacífico Occidental	18,000	4,740-40,000	350	92-777
Global	147,000	71,800-249,000	12,500	4,870-23,700

Tomado de: Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

## TRATAMIENTO

La identificación de *Mycobacterium bovis* es importante para aplicar un tratamiento apropiado. La micobacteria tiene resistencia intrínseca a pirazinamida debido a una mutación en el gen pncA que disminuye la acción de la enzima pirazinamidasa. La pirazinamida forma parte del esquema de primera línea en el tratamiento anti-TB y reduce el tiempo de tratamiento por su efecto sinérgico con rifampicina, por lo que la ausencia de pirazinamida en las infecciones por *M. bovis* es un factor importante a considerar.<sup>22-24</sup> Las pruebas bioquímicas que evalúan la producción de niacida, la reducción de nitratos y la tolerancia a la sal son negativas. *M. bovis* no tiene la capacidad de metabolizar el glicerol debido a mutaciones genéticas involucradas en el metabolismo del piruvato, esta característica dificulta su crecimiento en los medios de cultivo tradicionales como Löwenstein-Jensen y Ogawa, los cuales son utilizados en América Latina.<sup>25</sup>

Actualmente el tratamiento adecuado en TB por *Mycobacterium bovis* se basa en estudios retrospectivos y series de casos. En un estudio realizado en California el tratamiento en TB por *M. bovis* fue tres meses más prolongado y se utilizó con menor frecuencia etambutol (EMB) y pirazinamida (PZA) en comparación con los casos de TB por *M. tuberculosis*. Además fueron tratados con más frecuencia en el medio privado. La mortalidad fue mayor en los casos de *M. bovis* inmunocompetentes (15 versus 7%,  $p = 0.01$ ) y con infección por VIH (28 versus 8%,  $p = 0.006$ ).<sup>26</sup>

La Academia Americana de Pediatría recomienda un tratamiento inicial con tres o cuatro fármacos efectivos (isoniacida [INH], rifampicina [RIF], etambutol y una fluoroquinolona) con una duración de nueve meses debido a la ausencia de pirazinamida en el esquema.<sup>27</sup> La última guía de la OMS recomienda el uso de una dosis diaria de INH (20 mg/kg, 300 mg dosis máxima) y RIF (20 mg/kg, 600 mg dosis máxima) durante nueve meses.<sup>28</sup>

Una revisión sistemática en la que se incluyeron 156 casos de TB por *M. bovis* describió dos esquemas de tratamiento, el primero con INH-RIF de seis a nueve meses y el segundo con INH-RIF-EMB de seis a 12 meses. La efectividad de los esquemas fue de 99 y 93% para el primer y segundo esquema respectivamente. La diferencia entre ambos es secundaria a una mayor mortalidad y pérdida del seguimiento en el segundo grupo. Dentro de la revisión no se comparó la efectividad del esquema de seis meses contra nueve meses y sólo se analizó el uso de fluoroquinolonas en

un estudio. Además no fue posible analizar el impacto del uso de etambutol, el cual se asocia a efectos adversos como neuritis óptica.<sup>29,30</sup>

Los reportes de cepas multidrogorresistentes (MDR) son escasos. La monoresistencia a isoniacida es de 5 a 7% y a rifampicina es de 1 a 3% de acuerdo con algunas series.<sup>26,29</sup> Estudios realizados en México y Escocia describen casos de infección por *M. bovis* MDR con mutaciones en el gen katG y rpoB; sin embargo, no mencionan el esquema empleado y la evolución clínica.<sup>31,32</sup> En los Países Bajos la frecuencia de *M. bovis* MDR es de 1%.<sup>29</sup> El desarrollo de cepas MDR se atribuye a mutaciones durante el tratamiento, ya que RIF e INH no se utilizan en la práctica veterinaria.

## CONCLUSIONES

Actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar esquemas de tratamiento menores de nueve meses, por lo que el uso de tres o cuatro fármacos efectivos durante ese tiempo se mantiene como el tratamiento más apropiado en estos casos. Se necesitan estudios clínicos aleatorizados para emitir recomendaciones con mayor grado de evidencia.

## REFERENCIAS

- de la Rua-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2006; 86 (2): 77-109.
- Wigle WD, Ashley MJ, Killough EM, Cosenz M. Bovine tuberculosis in humans in Ontario. The epidemiologic features of 31 active cases occurring between 1964 and 1970. *Am Rev Respir Dis*. 1972; 106 (4): 528-534.
- LoBue PA, Moser KS. Treatment of *Mycobacterium bovis* infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994-2003. *Int J Tuber Lung Dis*. 2004; 9 (3): 333-338.
- Dean GS, Rhodes SG, Coad M, Whelan AO, Cockle PJ, Clifford DJ et al. Minimum infective dose of *Mycobacterium bovis* in cattle. *Infect Immun*. 2005; 73 (10): 6467-6471.
- O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tubercle Lung Dis*. 1995; 76 (Suppl 1): 1-46.
- Grange JM, Yates MD. Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* infection. *Vet Microbiol*. 1994; 40 (1-2): 137-151.
- Starke JR, Donald PR. Handbook of child & adolescent tuberculosis. Oxford University Press, New York, NY, 2016, p. 448.
- Müller B, Dürr S, Alonso S, Hattendorf J, Laisse CJ, Parsons SD et al. Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19 (6): 899-908.
- Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
- de Kantor IN, Ambroggi M, Poggi S, Morcillo N, Da Silva Telles MA, Osório Ribeiro M et al. Human *Mycobacterium*

- bovis* infection in ten Latin American countries. *Tuberculosis* (Edinb). 2008; 88 (4): 358-365.
11. Cordova E, Gonzalo X, Boschi A, Lossa M, Robles M, Poggi S, Ambroggi M. Human *Mycobacterium bovis* infection in Buenos Aires: epidemiology, microbiology and clinical presentation. *Int J Tuber Lung Dis.* 2012; 16 (3): 415-417.
  12. Pérez-Guerrero L, Milián-Suazo F, Arriaga-Díaz C, Romero-Torres C, Escartín-Chávez M. Epidemiología molecular de la tuberculosis bovina y humana en una zona endémica de Querétaro, México. *Salud Pública de México.* 2008; 50 (4): 286-291.
  13. 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.
  14. Cicero R, Olivera H, Hernández-Solis 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: 455-460.
  15. Laniado-Laborín R, Muñiz-Salazar R, García-Ortiz RA, Vargas-Ojeda AC, Villa-Rosas C, Oceguera-Palao L. Molecular characterization of *Mycobacterium bovis* isolates from patients with tuberculosis in Baja California, Mexico. *Infect Genet Evol.* 2014; 27: 1-5.
  16. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez M, Martinez-Gamboa A, Garcia-Garcia L, Cruz-Hervert LP, Bobadilla-del Valle M et al. Human tuberculosis. Caused by *Mycobacterium bovis*: a retrospective comparision with *Mycobacterium tuberculosis* in a Mexican tertiary care centre, 2000-2015. *BMC Infectious Diseases.* 2016; 16: 1-9.
  17. 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): 909-916.
  18. Hlavsa MC, Moonan PK, Cowan LS, Navin TR, Kammerer JS, Morlock GP, Crawford JT, Lobue PA. Human Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995-2005. *Clin Infect Dis.* 2008; 47 (2): 168-175.
  19. Scott C, Cavanaugh JS, Pratt R, Silk BJ, LoBue P, Moonan PK. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in the United States, 2006-2013. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (5): 594-601.
  20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reported Tuberculosis in the United States, 2015. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016.
  21. Danker WM, 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.
  22. 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 (1): 163-174.
  23. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167 (4): 603-662.
  24. Allix-Béguec C. Importance of identifying *Mycobacterium bovis*. *Eur Respir J.* 2010; 35 (3): 692-694.
  25. 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.
  26. 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): 333-338.
  27. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018, pp. 829-853.
  28. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd. Geneva: World Health Organization; 2014.
  29. Lan Z, Bastos M, Menzies D. Treatment of human disease due to *Mycobacterium bovis*: a systematic review. *Eur Respir J.* 2016; 48 (5): 1500-1503.
  30. Grayson L. The use of antibiotics, a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. 6th ed. ASM press. 2017.
  31. Vazquez-Chacon CA, Martinez-Guarneros A, Couvin D, Gonzalez-Y-Merchand JA, Rivera-Gutierrez S, Escobar-Gutierrez A et al. Human multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* infection in Mexico. *Tuberculosis (Edinb).* 2015; 95 (6): 802-809. doi: 10.1016/j.tube.2015.07.010.
  32. Hughes VM, Skuce R, Doig C, Stevenson K, Sharp JM, Watt B. Analysis of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* from three clinical samples from Scotland. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7 (12): 1191-1198.

**Correspondencia:****Dr. Napoleón González Saldaña**

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría  
Avenida Imán Núm. 1, Col. Insurgentes Cuiculco,  
Del. Coyoacán, 04530, Ciudad de México, México.  
Tel. & Fax: 55 1084 0900