



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en la población de Castilla y León (España), 2006-2015



Teresa Nebreda-Mayoral^{a,*}, M. Fé Brezmes-Valdivieso^b, Nieves Gutiérrez-Zufiaurre^c, Susana García-de Cruz^d, Cristina Labayru-Echeverría^e, Ramiro López-Medrano^f, Luis López-Urrutia-Lorente^g, Almudena Tinajas-Puertas^h y Octavio Rivero-Lezcanoⁱ

^a Servicio de Microbiología, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), León, España

^b Sección de Microbiología, Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^d Sección de Microbiología, Complejo Asistencial de Soria, Soria, España

^e Sección de Microbiología, Complejo Asistencial de Burgos, Burgos, España

^f Unidad de Microbiología, Hospital El Bierzo, Ponferrada, León, España

^g Sección de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^h Sección de Microbiología, Hospital de Palencia, Palencia, España

ⁱ Unidad de Investigación, Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), León, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de agosto de 2017

Aceptado el 10 de noviembre de 2017

On-line el 21 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Mycobacterium bovis

Tuberculosis pulmonar

Tuberculosis extrapulmonar

Incidencia

Factores de riesgo

R E S U M E N

Introducción: La incidencia anual de tuberculosis (TB) humana por *Mycobacterium bovis* ha disminuido considerablemente en los países industrializados desde inicios del siglo XX. El objetivo de este estudio fue conocer las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de esta enfermedad en Castilla y León (CyL).

Métodos: Estudio retrospectivo de los casos de TB por *M. bovis* de CyL en un periodo de 10 años, comparando la epidemiología, los factores de riesgo y la evolución entre las formas pulmonares (TBP) y extrapulmonares (TBEP).

Resultados: Se recopilieron 75 casos de TB por *M. bovis*: 45 TBP y 31 TBEP. La incidencia acumulada de TB por *M. bovis* fue de 0,3 casos por 100.000 habitantes. Se mantuvo estable entre el primer y el segundo quinquenio (0,27 vs. 0,33, $p = 0,656$), a pesar del descenso de la incidencia global de la TB (13,58 vs. 10,71, $p < 0,0001$). La edad media fue de 66,2 ± 21,3 años, principalmente varones (63%) y nacidos en España (92%). TBP fue significativamente más frecuente en varones, mayores de 66 años, con inmunosupresión o fumadores. La mortalidad fue del 9%, asociada a la edad, a la inmunosupresión o a un tratamiento diferente al recomendado por la OMS.

Conclusiones: La incidencia de TB por *M. bovis* en CyL es superior a la de España y otros países europeos, y se mantuvo estable a pesar del descenso de la TB por MTC. Afectó mayoritariamente a población nacida en España que vivía en zonas rurales y con elevada media de edad.

© 2017 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tnebreda@saludcastillayleon.es (T. Nebreda-Mayoral).

Human *Mycobacterium bovis* infection in Castile and León (Spain), 2006–2015

A B S T R A C T

Keywords:

Mycobacterium bovis
Pulmonary tuberculosis
Extrapulmonary tuberculosis
Incidence
Risk factors

Introduction: The annual incidence of tuberculosis (TB) from *Mycobacterium bovis* in humans has considerably declined in industrialised countries since the early twentieth century. The objective of this study was to determine the epidemiological, clinical and microbiological characteristics of patients with this illness in Castile and León (CyL).

Methods: Retrospective study of all *M. bovis* TB cases in CyL over a 10-year period, comparing the risk factors, the epidemiology and the clinical course between pulmonary (PTB) and extrapulmonary TB (EPTB).

Results: 75 cases of TB were due to *M. bovis*: 45 PTB and 31 EPTB. The annual incidence of TB due to *M. bovis* was 0.3 cases per 100,000. It remained stable between the first and second five-year period (0.27 vs. 0.33, $p=0.656$). However, the overall incidence of TB fell in both five-year periods (13.58 vs. 10.71, $p<0.0001$). The mean age was 66.2 ± 21.3 years, mainly men (63%) and Spanish patients (92%). PTB was significantly more frequent in men, aged over 66 years, with immunosuppressive conditions or who were smokers. Mortality was 9%, associated with higher age, immunosuppression or treatment different from that recommended by the WHO.

Conclusions: The incidence of *M. bovis* TB in CyL was higher than that for Spain and for other European countries, and remained stable despite the decreased the TB due to MTC. It affected mostly Spanish-born patients who lived in rural areas and with a high mean age.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Mycobacterium bovis, miembro del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), es un patógeno zoonótico que infecta principalmente al ganado vacuno. Los humanos se infectan por inhalación de aerosoles contaminados con esta micobacteria, consumo de productos lácteos no pasteurizados o por contacto continuo y cercano con animales infectados¹. La transmisión de persona a persona ha sido ocasionalmente descrita tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunodeprimidos^{2,3}. Las especies de MTC se agrupan en 8 linajes estrechamente relacionadas filogenéticamente. La clínica, radiología o patología de las principales especies del MTC que causan tuberculosis (TB) en humanos —*M. tuberculosis*, *Mycobacterium africanum* y *M. bovis*— es indistinguible¹. Sin embargo, su diferenciación es de gran interés epidemiológico y terapéutico. Históricamente, la separación taxonómica se basaba en las características fenotípicas, resistencia antibiótica, distribución geográfica y afinidad por el hospedador¹, siendo sustituidas por los métodos moleculares, más rápidos, precisos y específicos^{4,5}.

La incidencia anual de casos de *M. bovis* en humanos ha disminuido considerablemente en los países industrializados desde inicios del siglo XX, debido a las campañas de erradicación en animales. Actualmente, representa menos de un 2% de todos los casos de TB, aunque puede haber áreas y poblaciones con una mayor prevalencia^{6–8}. La mayoría de los casos diagnosticados son atribuidos a reactivación de una infección latente adquirida antes de la era de la pasteurización o bien adquirida en países no industrializados^{6–11}.

La TB bovina ha sido endémica en la comunidad autónoma de Castilla y León (CyL), estando actualmente en fase de erradicación debido a la implantación del programa nacional de erradicación de la TB bovina desde el año 1985¹². La prevalencia de cabañas infectadas se ha reducido del 5,11% en 2006 al 1,93% en el 2015¹³. Sin embargo, hay poca información de la importancia y evolución de la TB humana por *M. bovis* de esta comunidad. El objetivo de este estudio fue conocer las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la TB por *M. bovis* en CyL en función de la localización pulmonar y extrapulmonar, así como su comparación con la TB por MTC de los informes epidemiológicos de esta comunidad autónoma.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo de todos los casos de TB por *M. bovis* recogidos en los sistemas de información del laboratorio (SIL) de los 14 hospitales públicos de CyL (comunidad autónoma integrada por 9 provincias y 14 Áreas de Salud) entre los años 2006 y 2015, ambos inclusive. Se consideró un solo aislamiento por paciente. Se excluyeron los pacientes con TB por *M. bovis* BCG. Los cultivos de las muestras se realizaron en cada hospital. La identificación fenotípica y/o genotípica y los estudios de sensibilidad antibiótica a los antituberculosos de primera línea se realizaron en los laboratorios de referencia de cada Área de Salud. Quince cepas (20%) fueron identificadas mediante las sondas de hibridación GenoType MTBC (HAIN Lifescience, Alemania). Cuarenta y cuatro cepas (59%) fueron identificadas en el Centro Nacional de Micobacterias (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España) por el método genotípico descrito por Rodríguez et al.⁷, basado en la ampliación del gen *gyrB* y la detección de la región de diferencia 1 (RD1), así como la detección de la mutación C169G (H57D) en el gen *pncA* como otro elemento diferenciador de *M. bovis* y *Mycobacterium caprae*. En 16 cepas (21%), se consideró la monorresistencia a pirazinamida (PZA) como criterio principal de identificación de *M. bovis*, junto con otras características morfológicas y bioquímicas propias de esta especie¹.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con TB por *M. bovis*. Los datos demográficos, bacteriológicos, clínicos, factores de riesgo, tratamiento y evolución se recogieron en una base de datos diseñada para este estudio. Adicionalmente, se cuantificó el número total de casos confirmados de TB por Área de Salud para estimar la proporción de TB debida a *M. bovis*.

Los pacientes se agruparon en dos categorías en función de la localización: pulmonar (TBP) y extrapulmonar (TBEP). En esta última categoría se incluyeron pacientes con o sin afectación pulmonar concomitante y la TB pleural.

Los factores de riesgo incluidos en el estudio fueron: a) vida rural, pacientes que vivían en poblaciones inferiores a 2.000 habitantes o se dedicaban a la agricultura; b) contacto animal, personas con contacto directo con el ganado vacuno; c) viaje al extranjero, pacientes que procedían o habían viajado a un país endémico de TB; d) condiciones inmunosupresoras, comprende a los pacientes con enfermedad renal en estadio final o a trasplantados de órganos o con tratamientos inmunosupresores o con otras condiciones

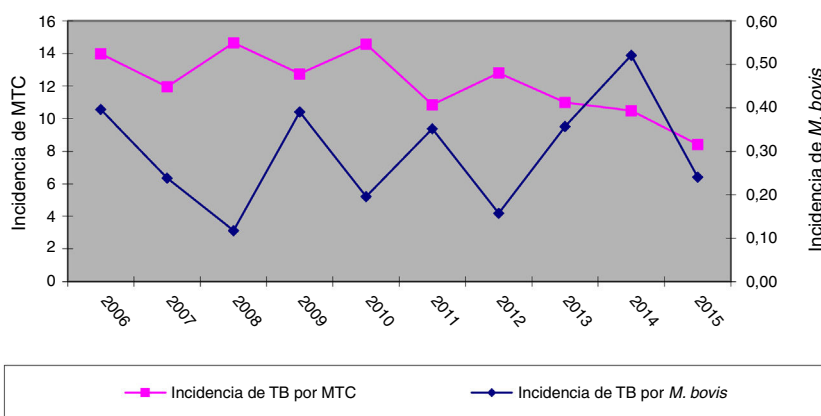


Figura 1. Incidencia de tuberculosis por *Mycobacterium tuberculosis* complex y *Mycobacterium bovis* en Castilla y León, 2006-2015.

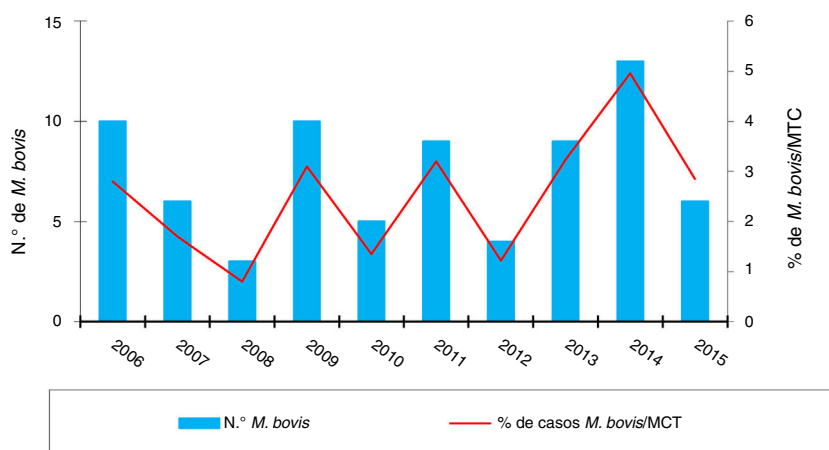


Figura 2. Número de casos de tuberculosis por *Mycobacterium bovis* y porcentaje con respecto a *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC).

inmunosupresoras indicadas en la historia clínica excluyendo a los pacientes coinfectados con VIH o con diabetes mellitus; e) estatus VIH; f) diabetes mellitus; g) fumador, y h) sin factores de riesgo, pacientes que no presentaron ninguno de los factores anteriormente citados.

Los tratamientos se dividieron en dos categorías: a) tratamiento recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para MTC con resistencia a PZA¹⁴ consistente en 2 meses de isoniazida (INH) y rifampicina (RIF) y etambutol (ETB), seguido de 7 meses de INH y RIF durante 2 meses y b) otros, que incluyen combinaciones de INH, RIF, ETB y PZA u otras asociaciones que contenían PZA o bien tratamientos cuya duración fue inferior o superior a los 9 meses.

La evolución de los pacientes se registró inicialmente como curación, fallecimiento, recaída o desconocido. Posteriormente, se reclasificaron en curación y fallecimiento para estudiar la influencia de varios factores de riesgo en la evolución.

Los resultados fueron analizados usando el programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, versión 20.0, SPSS Inc, Chicago, IL, EE. UU.). Las variables cualitativas fueron analizadas usando la prueba χ^2 o el test exacto de Fisher y las variables cuantitativas mediante el test *t* de Student. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas si $p < 0,05$.

Resultados

En los 10 años incluidos en el estudio se confirmaron 3.080 casos de TB en CyL, de los cuales 75 (2,43%) se debieron a *M. bovis* y 3 (0,10%) a *M. caprae*. La incidencia global de TB disminuyó significativamente entre el primer y el segundo quinquenio

(13,58 vs. 10,71 casos por 100.000 habitantes, $p < 0,0001$). En cambio, la incidencia atribuida a *M. bovis* se mantuvo estable (0,27 vs. 0,33 casos por 100.000 habitantes, $p = 0,656$) (fig. 1). Como consecuencia, la proporción de TB por *M. bovis* con respecto al total de MTC presentó una tendencia creciente entre ambos quinquenios (1,8% vs. 2,85%, $p = 0,001$), más debida a una disminución de la TB por MTC que a un incremento de la atribuida a *M. bovis* (fig. 2).

En la figura 3 se muestra el número de casos de TB por *M. bovis* y la incidencia acumulada por provincia, que fue significativamente superior en las provincias occidentales (León, Zamora y Salamanca; $p = 0,031$).

En esta población predominó la TBP, 44 casos (59%). De los 31 pacientes que presentaron TBEP, 5 tuvieron además localización pulmonar. La TB diseminada (26%) y la linfática (26%) fueron las TBEP más frecuentes. El resto fueron ósea y/o articular (5 casos), cutánea (4 casos), genitourinaria (2 casos), pleural (un caso) y digestiva (un caso).

Las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de la TB por *M. bovis* en función de la localización se muestran en la tabla 1. La TBP fue significativamente más frecuente en hombres y en pacientes con mayor media de edad. Únicamente hubo 2 casos de TB infantil, ambos niños habían nacido en España y habían viajado al país de sus progenitores (Marruecos). La mayoría de los pacientes habían nacido en España (92%), el resto procedía de Marruecos (3 casos), Rumania (un caso), Tailandia (un caso) y sin precisar (un caso). No se encontró asociación entre la localización y el lugar de procedencia del paciente ($p = 0,687$). Los pacientes más bacilíferos presentaban TBP ($p = 0,006$).

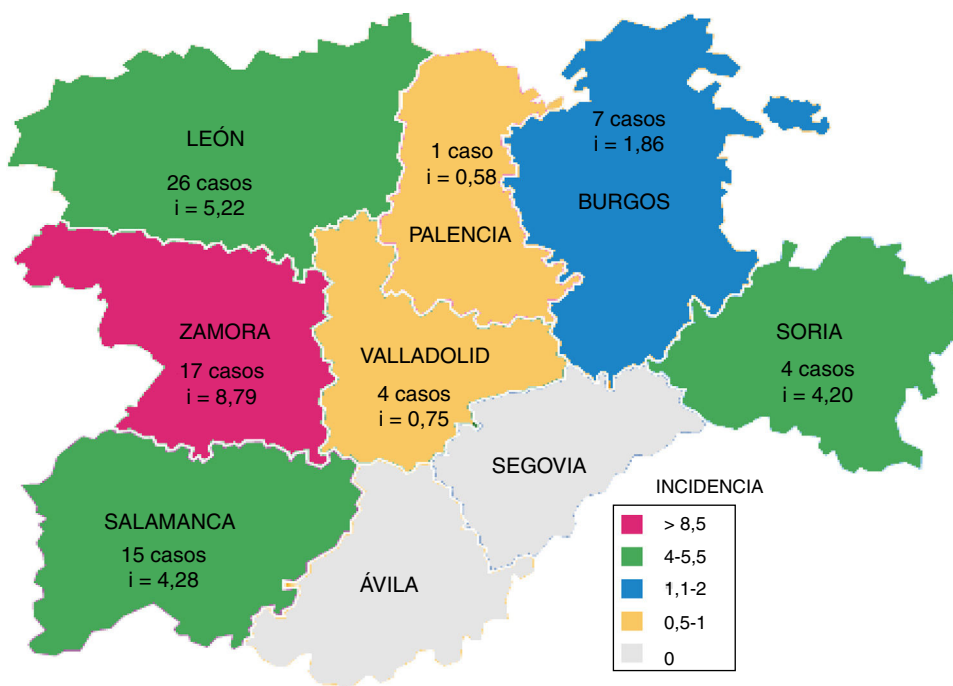


Figura 3. Número de casos e incidencia acumulada de tuberculosis humana por *Mycobacterium bovis* por provincia de Castilla y León, 2006-2015.

Los factores de riesgo más frecuentes en estos pacientes fueron vivir en un medio rural (72%) y tener contacto directo con ganado vacuno (28%). La predisposición a padecer TBP fue mayor en los pacientes fumadores y en los que tenían condiciones inmunosupresoras.

Setenta y cuatro de las cepas de *M. bovis* fueron monorresistentes a PZA y una cepa presentó resistencia a INH y PZA. Tan solo 19 pacientes (27%) recibieron el tratamiento recomendado por la OMS, siendo más frecuente en los pacientes con TBEP ($p = 0,011$) y en los que curaron ($p < 0,001$). Cuarenta y un pacientes (63%) evolucionaron satisfactoriamente con un tratamiento que o bien incluía PZA en los 2 primeros meses y/o bien la duración del tratamiento no fue de 9 meses. No se pudo conocer la evolución de 7 pacientes (10%) por cambio de Área de Salud o por falta de asistencia a la revisión.

La mortalidad global de estos pacientes fue del 9% (tabla 2): 4 pacientes murieron antes de iniciar el tratamiento y 3 durante el mismo. La mortalidad fue superior en varones, aunque no se encontraron diferencias significativas. Los pacientes fallecidos tenían una media de edad superior a los que se curaron y las condiciones inmunosupresoras estuvieron significativamente más presentes. Las enfermedades de base de estos 5 pacientes fallecidos fueron: diabetes (un caso), enfermedad renal en estadio terminal (un caso), cáncer rectal (un caso), enfermedad hematológica maligna (un caso) y EPOC grave tratado con corticoides (un caso).

Discusión

En el decenio de 2006 al 2015, la incidencia media anual de casos confirmados de TB por *M. bovis* en CyL fue superior a la de España y a la de otros países europeos¹⁵. Igualmente, la proporción de casos por *M. bovis* con respecto al total de TB (2,43%) también fue superior a la de Asturias (1,4% en 2006-2014)¹⁶, a la global de España (1,9%, en 2004-2007)⁷, Holanda (1,4% en 1993-2007)⁶ o Reino Unido (1,5% en 2003)¹⁰. El riesgo de TB zoonótica en CyL puede ser mayor al de otras regiones, ya que es una importante región ganadera y el 26,4% de la población vive en zonas rurales.

En nuestra población, al igual que en otras regiones con bajas tasas de TB, los esfuerzos encaminados para la erradicación de la TB han contribuido a la disminución de la TB por *M. tuberculosis*, pero no han conseguido reducir la causada por *M. bovis*, indicando el diferente comportamiento de estas dos especies^{8,17}. En este aspecto podría influir el hecho de que otros animales domésticos y salvajes pueden ser fuente de infección para el hombre^{1,10,18}.

La mayor incidencia de casos humanos de TB por *M. bovis* se presentaron en las provincias occidentales de la comunidad, mientras que la mayor prevalencia de rebaños con TB bovina se localizan en el sur de CyL^{12,13}. Esta disparidad puede ser debida a las diferencias en la detección de esta enfermedad en cada Área de Salud.

El predominio de la TBP es un hallazgo comparable al de otras poblaciones de nuestro entorno^{7,10,11}, difiriendo de Holanda con un 59% de TBEP⁶. Históricamente, las principales localizaciones de la TB por *M. bovis* eran la digestiva y la linfática. La disminución de la incidencia de TBEP podría deberse a que la vía aérea sea la principal vía de transmisión tras la generalización de la pasteurización de la leche^{10,17} y a la mayor dificultad diagnóstica, lo que acaba reduciendo la sospecha clínica hasta estadios avanzados de la enfermedad^{19,20}.

La TBEP fue más frecuente en mujeres, al igual que en otros estudios de TB por *M. bovis*^{7,16} o por *M. tuberculosis*²⁰. Las causas de este hecho no son bien conocidas, algunos autores lo han asociado a factores socioeconómicos, a las diferentes vías de infección en cada sexo, a factores hormonales o a la inmunidad celular^{6,21}.

La edad avanzada de los pacientes y la presencia de condiciones inmunosupresoras sugieren la reactivación de una infección antigua previa a la era de la pasteurización. Así, en regiones donde la TB bovina ha sido prácticamente erradicada, los casos residuales que aparecen en pacientes de mayor edad se asocian a reactivación de una lesión durmiente, mientras que si la TB es en pacientes jóvenes se considera una infección primaria^{9,21}. Sin embargo, en el estudio de Palacios et al.¹⁶ un 47% de los genotipos en cepas humanas eran comunes a los del ganado vacuno, sugiriendo una reciente transmisión independiente de la edad. Los espilgotipos más frecuentes en las cepas de TB bovina de CyL son SB0121, SB0134 y SB0339²².

Tabla 1
Características de la tuberculosis por *Mycobacterium bovis* pulmonar y extrapulmonar de Castilla y León. 2006–2015

Variable	TB pulmonar (n = 44) n (%)	TB extra-pulmonar (n = 31) n (%)	Total (n = 75) n (%)	p
Sexo				0,009
Varón	33 (77)	14 (45)	47 (63)	
Grupos de edad, años				0,011
0–19	0	2 (6)	2 (3)	
19–45	6 (14)	8 (26)	14 (17)	
46–65	4 (9)	8 (26)	16	
> 66	34 (77)	13 (42)	47 (63)	
Edad, media + DE	72,7 + 17,0	56,9 + 23,6	66,16 + 21,32	0,018
País de nacimiento				0,653
España	41 (93)	28 (90)	69 (92)	
Inmigrante	3 (7)	3 (10)	6 (8)	
Baciloscopia de la muestra				0,006
Positiva	24 (55)	7 (23)	31 (41)	
Negativa	20 (45)	24 (77)	44 (59)	
PCR de la muestra (n = 18)				0,693
Positiva	8 (88%)	8 (88%)	16 (89)	
Negativa	1 (12%)	1 (12%)	2 (11)	
Factores de riesgo				
Contacto con vacuno	12 (27)	9 (29)	21 (28)	0,798
Vida rural	33 (75)	21 (67)	54 (72)	0,634
Inmunosupresión	17 (40)	3 (10)	20 (27)	0,006
Viaje país endémico	3 (7)	5 (16)	8 (11)	0,180
Diabetes mellitus	4 (9)	1 (3)	5 (7)	0,333
VIH positivo	2 (5)	0	2 (3)	0,232
Hábito tabáquico	13 (30)	1 (3)	14 (17)	0,003
Ninguno de los anteriores	3 (7)	3 (10)	6 (8)	
Desconocido	1 (2)	0	1 (1)	
Tratamiento^a				0,011
Recomendado OMS	7 (16)	12 (43)	19 (27)	
Otro	29 (67)	16 (57)	45 (63)	
Desconocido	7 (16)	0	7 (10)	
Evolución				0,463
Curación	36 (82)	26 (84)	62 (83)	
Fallecimiento	3 (7)	4 (13)	7 (9)	
Recaída	1 (2)	0	1 (1)	
Desconocido	4 (9)	1 (3)	5 (7)	

^a Cuatro pacientes murieron antes de recibir tratamiento (1 TBP y 3 TBEP).

Tabla 2
Evolución de los pacientes con tuberculosis por *Mycobacterium bovis*

	Curación(n=63)	Fallecimiento(n=7)	p
Sexo			0,187
Varón	38 (60)	6 (86)	
Edad, media + DE	64,3 + 22,2	78,2 + 11,6	0,030
Inmunosupresión	12 (19)	5 (71)	0,002
Tratamiento^a			<0,001
OMS	16 (25)	0 (0)	
Otro	41 (65)	3 (43)	

^a Cuatro pacientes murieron antes de recibir tratamiento. Se desconoce la evolución de 5 pacientes.

Los 2 primeros se han identificado en humanos y en el ganado de Asturias¹⁶ e Inglaterra¹¹. Lamentablemente, la falta de tipado de nuestras cepas no nos ha permitido extraer conclusiones en este sentido.

La diabetes mellitus ha sido fuertemente relacionada con la TBP²⁰, y el VIH con la TBEP²³. Sin embargo, en nuestro estudio no

se encontró tal asociación, probablemente debido al escaso número de pacientes con estos factores de riesgo.

Aunque el 63% de nuestros pacientes no fueron tratados según la recomendación de la OMS, su evolución fue satisfactoria. La baja resistencia de MTC a los fármacos antituberculosos de primera línea, inferior al 6%^{24,25}, podría explicar la mejoría de los pacientes a pesar del retraso de la identificación microbiológica. Una rápida y fiable identificación de la especie micobacteriana, así como una comunicación inmediata con el clínico, podrían mejorar estos resultados.

La mortalidad de esta enfermedad fue inferior a la de otros estudios similares^{6,16}. Probablemente asociada a múltiples factores^{6,10,16} como la edad avanzada y/o la inmunosupresión.

En comparación con la TB por *M. bovis*, los pacientes con TB por MTC de CyL en el año 2015²⁵ tenían una media de edad menor (52,7 + 24,5) y un mayor porcentaje de inmigrantes (17,5%), de TB infantil (6,7%) y de formas pulmonares (73%). El principal factor de riesgo fue el contacto con enfermo de TB (13,41%). Las provincias con mayor incidencia fueron Palencia, León y Zamora.

Una de las limitaciones de este estudio fue el desconocimiento de los patrones de la radiología de tórax de los pacientes, así como el tiempo de curación de la enfermedad.

En conclusión, la incidencia de TB por *M. bovis* en CyL se mantuvo estable a pesar del descenso de la TB por MTC y de que la TB bovina está en fase de erradicación. Afectó mayoritariamente a población nacida en España y con elevada media de edad. La localización pulmonar fue la más frecuente. La detección de los genotipos de *M. bovis* de la población contribuiría a detectar los focos de infección y a evitar su transmisión. Consideramos necesaria una estrecha colaboración entre la sanidad humana y la animal para el control y erradicación de esta enfermedad.

Autoría

T. Nebreda Mayoral ha escrito el manuscrito y ha sido revisado por los coautores. T. Nebreda Mayoral, M.F. Brezmes Valdivieso, N. Gutiérrez Zufiaurre, S. García de Cruz, C. Labayru Echeverría, R. López Medrano, L. López-Urrutia Lorente, A. Tinajas Puertas y O. Rivero Lezcano han participado en el diseño del estudio y análisis de datos.

Conflicto de intereses

Declaramos que no hay conflictos de interés.

Agradecimientos

Agradecemos la ayuda de la Dra. M.S. Jiménez (Centro Nacional de Micobacterias, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España) en la identificación de *Mycobacterium bovis*. Agradecemos al resto de miembros del grupo GRUMICAL (Grupo de Micobacterias de Castilla and León): B. Nogueira González, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid; R. Sánchez Arroyo, Hospital de Ávila, Ávila; S. Hernando-Real, Hospital de Segovia, Segovia; O. Rivero-Lezcano, Complejo Asistencial Universitario de León, León; B. Ullivarri Francia, Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro-Burgos; R. Rodríguez-Tarazona, Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero-Burgos; I. Antolín Ayala, Hospital de Medina del Campo, Medina del Campo-Valladolid, su interés en la búsqueda de casos de *Mycobacterium bovis* y aportación de los casos de TB de sus Áreas de Salud.

Bibliografía

1. Grange JM. *Mycobacterium bovis* infection in human beings. *Tuberculosis (Edinb)*. 2001;81:71–7.

2. Evans JT, Smith EG, Banerjee A, Smith RMM, Dale J, Innes JA, et al. Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: Evidence for person-to-person transmission in the UK. *Lancet*. 2007;369:1270–6.
3. Rivero A, Márquez M, Santos J, Pinedo A, Sánchez MA, Esteve A, et al. High rate of tuberculosis reinfection during a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* strain B. *Clin Infect Dis*. 2001;32:159–61.
4. Niemann S, Harmsen D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Differentiation of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates by *gyrB* DNA sequence polymorphism analysis. *J Clin Microbiol*. 2000;38:3231–4.
5. Richter E, Weizenegger M, Fahr AM, Rüschi-Gerdes S. Usefulness of the GenoType MTBC assay for differentiating species of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in cultures obtained from clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4303–6.
6. Majoor CJ, Magis-Escurra C, van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* disease in humans, the Netherlands, 1993–2007. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:457–63.
7. Rodríguez E, Sánchez LP, Pérez S, Herrera L, Jiménez MS, Samper S, et al. Human tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* in Spain, 2004–2007. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:1536–41.
8. Gallivan M, Shah N, Flood J. Epidemiology of human *Mycobacterium bovis* disease, California USA, 2003–2011. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:435–42.
9. Hardie RM, Watson JM. *Mycobacterium bovis* in England and Wales: Past, present and future. *Epidemiol Infect*. 1992;109:23–33.
10. De la Rúa-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;86:77–109.
11. Stone MJ, Brown TJ, Drobnieswski A. Human *Mycobacterium bovis* infections in London and Southeast England. *J Clin Microbiol*. 2012;50:164–5.
12. Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Informe final técnico-financiero. Programa Nacional de la Tuberculosis Bovina, año 2015 [consultado 1 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.mapama.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/informe.tb.2015.tcm7-428843.pdf>
13. Ministerio, de agricultura y pesca, alimentación y medio ambiente 2017. Programa Nacional de Erradicación de Tuberculosis Bovina presentado por España para el año 2017 [consultado 15 Sep 2017]. Disponible en <http://www.mapama.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/pnetb.2017.3.tcm7-443753.pdf>
14. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:147–95.
15. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2014. *EFSA Journal* 2015; 13: 4329. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zoonoses-trends-sources-EU-summary-report-2014.pdf>
16. Palacios JJ, Navarro Y, Romero B, Penedo A, Menéndez González Á, Pérez Hernández MD, et al. Molecular and epidemiological population-based integrative analysis of human and animal *Mycobacterium bovis* infections in a low-prevalence setting. *Vet Microbiol*. 2016;195:30–6.
17. Rodwell TC, Moore M, Moser KS, Brodine SK, Strathdee SA. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:909–16.
18. Dalovisio F, Detter JR, Mikota-Well MS. Rhinoceros' rhinorrhea: Cause of an outbreak of infection due to airborne *Mycobacterium bovis* in zookeepers. *Clin Infect Dis*. 1992;5:598–600.
19. Sherman LF, Fujiwara PI, Cook SV, Bazerman LB, Frieden TR. Patient and health care system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3:1088–95.
20. Lin JN, Lai CH, Chen YH, Lee SS, Tsai SS, Huang CK, et al. Risk factors for extra-pulmonary compared to pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:620–5.
21. Noertjojo K, Tam CM, Chan SL, Chan-Yeung MM. Extrapulmonary and pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:879–86.
22. Rodríguez S, Romero B, Bezos J, de Juan L, Alvarez J, Castellanos E, et al. High spoligotype diversity within a *Mycobacterium bovis* population: Clues to understanding the demography of the pathogen in Europe. *Vet Microbiol*. 2010;141:89–95.
23. Slutsker L, Castro KG, Ward JW, Dooley SW. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among persons with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis*. 1993;16:513–8.
24. López-Medrano R, Nebreda-Mayoral T, Brezmes-Valdivieso MF, García-de Cruz S, Nogueira-González B, Sánchez-Arroyo R, et al. Contribution of microbiology in the diagnosis of tuberculosis in Castile and León (Spain): Findings of the GRUMICAL 2013 study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.009>
25. Informe epidemiológico sobre la tuberculosis en Castilla y León. Año 2015. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad [consultado 15 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/informacion-epidemiologica/enfermedades-infecciosas/tuberculosis>