

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**



**Tuberculosis zoonótica desde el enfoque de una salud**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA**

P R E S E N T A

FERNANDA JIMÉNEZ MORALES

*Mexicali, Baja California a diciembre 2025*

# Carta de Dictamen de la Evaluación Escrita del Examen de Grado



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

## CARTA DE DICTAMEN DE LA EVALUACIÓN DE LA FASE ESCRITA DEL TRABAJO TERMINAL

Mexicali, B.C., a 04 de diciembre de 2025.

Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del trabajo terminal titulado "**Tuberculosis zoonótica desde el enfoque de una salud**", que, para obtener el Diploma de Grado en **Maestría en Ciencias en Biomedicina**, presenta la C. Fernanda Jiménez Morales, una vez concluida la evaluación correspondiente, hemos resuelto **aprobarlo**.

Dr. Gilberto López Valencia  
Secretario

  
Dra. Raquel Muñiz Salazar  
Presidenta

Dr. Jonathan Isaac Arauz Cabrera  
Sinodal

Dr. José Gustavo Vázquez Jiménez  
Sinodal

## **AGRADECIMIENTOS**

Extiendo mis agradecimientos a CONACYT por la oportunidad que tuve durante esta etapa de recibir el apoyo económico para la realización de mi posgrado. Gracias a la Facultad de Medicina y Nutrición de Mexicali por aceptarme en su programa en Ciencias en Biomedicina. Agradezco a la Dra. Raquel Muñiz Salazar, por haber aceptado ser mi directora de tesis y por permitirme adentrarme en la ciencia desde sus primeras bases. Reconozco la orientación que me brindó a lo largo del proceso, aun cuando tuvo que adaptarse constantemente a la disponibilidad que su agenda le permitía. Valoro de manera especial los momentos en los que fue posible contar con su acompañamiento directo, los cuales, aunque limitados, marcaron la diferencia en el avance del proyecto y en los aprendizajes que tuve que construir y consolidar. Al Dr. Gilberto López Valencia, cuya presencia ha acompañado mi formación desde la licenciatura y cuya influencia ha dejado huella que difícilmente podré expresar con palabras. Usted ha sido para mí como un “padre académico”, alguien que enseña sin imponer, que acompaña sin presionar y que escucha con una paciencia que solo nace de la vocación genuina por guiar a otros. Sus palabras siempre oportunas; su calma, incluso en mis momentos de mayor incertidumbre y su confianza, aun cuando yo misma dudaba, han sido fundamentales para avanzar. Jamás dudé que podía contar con usted y esa fue una de mis mayores fuentes de seguridad. Mi admiración por su trabajo y su calidad humana permanecerá más allá de esta tesis. A mi Comité evaluador, comprendido por el Dr. José Gustavo Vázquez Jiménez y el Dr. Jonathan Isaac Arauz Cabrera, por su tiempo, dedicación y guía brindada. Gracias al Dr. Rafael Laniado Laborín y a la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana por facilitar las muestras necesarias para el desarrollo de este proyecto. Mi gratitud se extiende al equipo del Laboratorio de Epidemiología y Ecología Molecular, de la escuela de Ciencias de La Salud de Ensenada por permitirme utilizar sus instalaciones y por todas las enseñanzas recibidas. Quiero expresar un agradecimiento muy especial a la Maestra Alejandra García Ortiz, cuya paciencia, dedicación y calidad humana marcaron cada etapa del trabajo experimental. Ella no solo me orientó en las técnicas de laboratorio y me acompañó con constancia invaluable, sino que también me sostuvo en momentos clave. No tengo palabras suficientes para expresar cuánto significó su apoyo; su presencia convirtió este proceso en una experiencia más llevadera. Además, agradezco que, entre cultivos, PCRs y frustraciones compartidas, haya nacido una amistad que valoro con todo el corazón. Al Maestro Javier Robles Flores, gracias por su disposición constante para ayudar, por su guía y por su apoyo en cada paso del camino. Al resto de mis compañeros de laboratorio: Ana Isabel, Axel, Marino y José Luis. Gracias por cada día compartido, por las risas en medio del caos, por las pláticas que rompían la tensión y por las manos que siempre estuvieron dispuestas a ayudar. Ustedes también se volvieron

mis amigos, y su compañía fue un recordatorio de que la ciencia no se construye en soledad. Mis compañeros de generación: Natalia, Alondra, Jesús y Sylvia, quienes fueron más que un grupo de estudio. A Natalia quiero dedicarle un agradecimiento distinto, porque su pasión por la ciencia inspira a todos los que tienen la oportunidad de escucharla, incluyéndome. Cada día la admiro más. Su presencia hizo de esta etapa un lugar más amable, profundo y verdadero. Su amistad es uno de esos regalos que llegan inesperadamente y se quedan para siempre. A mis roomies, Lalo y Javier, hombres de ciencia a quienes admiro profundamente por su empeño, su disciplina y la pasión con la que persiguen sus objetivos. Su compañía fue clave para mí, pues hicieron del día a día un espacio seguro, amigable y lleno de aprendizajes compartidos, gracias por su amistad. A mis maestros de clase, especialmente al Dr. Gerson, por su generosidad al compartir su conocimiento y experiencia, y por sembrar curiosidad en cada sesión. A mi psicóloga Jaqui, pieza clave en este proceso y finalmente a las mexicanas y mexicanos que, con el pago de sus impuestos, hicieron posible la beca que financió mis estudios. Gracias por sostener la educación pública y permitir que proyectos como este puedan realizarse.

## DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mi familia: a mis padres, cuyo amor y soporte han sido el pilar de cada decisión importante en mi vida. Nunca me limitaron ni cuestionaron mis sueños; siempre confiaron en mí, en mi criterio y en los valores que sembraron desde que era niña. A mi madre, Claudia, que siempre soñó con tener un científico en la familia y a mi padre, Rafael, que siempre buscó el bien para nuestra familia. Lo han hecho excelente, los amo y esto es de ustedes. A mis hermanos Alejandra, Donovan, Andrea y Ángela. Los amo, y aunque la vida nos lleve por caminos distintos, siempre serán mis hermanitos. Ojalá este trabajo sea para ustedes un recordatorio del potencial que tienen para desarrollarse en cualquier ámbito que deseen. Espero que siempre sigamos siendo refugio y compañía unos a otros. Esto es para ustedes.

A las científicas cercanas a mí, que me inspiraron a caminar por ese rumbo: mi mejor amiga Isabel y a mi compañera y colega Mariel, cuya pasión, palabras y ejemplo, me motivaron a explorar la ciencia, así como las maestras en licenciatura y maestría que se han abierto camino en la academia, sepan que las admiro totalmente. Y, principalmente, a mi “madre académica”, la Dra. Carolina Pujol, quien fue fundamental en mi desarrollo profesional. Ella siempre estuvo cuando la busqué, con los brazos abiertos en su oficina, con paciencia, con guía y con cariño. En su laboratorio descubrí el maravilloso mundo de la microbiología y encontré también mi lugar. Dondequiera que esté, este trabajo se lo dedico con mucho amor.

To my husband, Robert, my companion in improbable paths. Thank you for standing with me in the final stretch, for believing even when I was falling apart inside, and for your very own way (steady, loving and unyielding) of reminding me that limitations are not destiny. Thank you for showing me, day after day, that “I can’t” is not an excuse but an invitation to try differently. This is yours too, I love you.

Y finalmente, pero no menos importante: para mí. Para la mujer que escribió estas páginas. Para la que avanzó llorando. Este trabajo es mío. Lo construí desde la frustración, desde la duda, desde el miedo, pero también desde la disciplina, la valentía y la convicción. No salió perfecto, no como imaginaba, pero salió. Y eso basta. En este posgrado además de lo académico, aprendí a no dudar de mí, a cuestionar, poner límites y entender que no todo el que dice querer ayudarte tiene buenas intenciones, pero también a reconocer que todavía existe la bondad, las oportunidades y espacios para cada persona en este mundo de la

academia. Aprendí lo que quiero para mí y lo que jamás volveré a permitir. Y aprendí, sobre todo que la próxima vez lo haré mejor.

## ABREVIATURAS

BSL-2: Bioseguridad Nivel 2, 26

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 3

CLT-HGT: Clínica y Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana, 26

CMT: Complejo Mycobacterium tuberculosis, 1

DR: Repeticiones Directas, 9

E: etambutol, 12

EPP: equipo de protección personal, 26

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, 3

H: isoniazida, 10

HGT: Hospital General de Tijuana, 2

IFN- $\gamma$ : interferón gamma, 11

IGRA: Interferon-Gamma Release Assay, 11

LJ: Medio Löwenstein–Jensen, 8

*M. bovis*: Mycobacterium bovis, 1

*mce*: mammalian cell entry, 14

MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube, 8

MIRU–VNTR: Mycobacterial Interspersed Repetitive Units–Variable Number Tandem Repeats, 9

Mtb: Mycobacterium tuberculosis, 1

ODS: Objetivos de Desarrollo Sostenible, 5

OMS: Organización Mundial de la Salud, 2

ONT: Oxford Nanopore Technologies, 10

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, 9

PIB: Producto Interno Bruto, 18

PNUMA: Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, 3

PPD: Derivado Proteico Purificado, 11

R: rifampicina, 10

RAM: Resistencia a los antimicrobianos, 4

S: estreptomina, 12

SGC: Secuenciación de Genoma Completo, 9

SNPs: polimorfismos de un solo nucleótido, 14

TB, 1; Tuberculosis, 1

TBb: Tuberculosis bovina, 1

TB-DR: tuberculosis resistente a fármacos, 10

TBEP: Tuberculosis extrapulmonar, 7

TBh: Tuberculosis humana, 5

TB-MDR: Tuberculosis multidrogorresistente, 12

TBP: Tuberculosis pulmonar, 7

TB-RR: tuberculosis resistente a rifampicina, 48

TB-XDR: Tuberculosis extensamente drogo resistente, 12

TBz: tuberculosis zoonótica, 1

tuberculosis: TB, 1

WOAH, antes OIE: la Organización Mundial de Sanidad Animal, 3

Z: pirazinamida, 2

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Cebadores empleados en la PCR-múltiple para la diferenciación de <i>M. Bovis</i> y <i>M. Tuberculosis</i> . .....	32
Tabla II. Prevalencia de casos de tuberculosis identificados por medio de técnicas moleculares a partir de cultivo bacteriológico en el Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana (2021 al 2022). .....	33
Tabla III. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con cultivos positivos en general e identificadas molecularmente como <i>Mycobacterium bovis</i> . .....	36
Tabla IV. Institución de salud de referencia de los pacientes con tuberculosis zoonótica....	39
Tabla V. Lugar de residencia de los pacientes con tuberculosis zoonótica. ....	40
Tabla VI. Características clínicas y terapéuticas de los casos con información disponible de tuberculosis zoonótica por <i>Mycobacterium bovis</i> . .....	42
Tabla VII. Asociación entre sexo del paciente y presencia de tuberculosis por <i>M. Bovis</i> mediante prueba exacta de Fisher .....	43
Tabla VIII. Asociación entre el origen de la muestra y los casos identificados molecularmente como <i>Mycobacterium bovis</i> . .....	44

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos de acción de los antituberculosos de primera línea. ....	14
Figura 2. Mecanismos de acción de los antituberculosos de segunda línea.....	15
Figura 3. Identificación molecular de especie del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , mediante la amplificación del operón <i>mce-3</i> para diferenciar entre <i>M. tuberculosis</i> (337 pb) de <i>M. bovis</i> (168 pb). Gel de agarosa 2%. E= Escalera molecular. Línea 2-7, 9-15, 19 y 21 corresponden a <i>M. tuberculosis</i> . Línea 8 y 20 corresponden a <i>M. bovis</i> .....	34
Figura 4. Histograma de edades en años de los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar en la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis, Hospital General de Tijuana del 2021 al 2022 (n=123).....	37
Figura 5. Distribución etaria de pacientes diagnosticados con tuberculosis por <i>Mycobacterium bovis</i> . ....	38

## ÍNDICE

CARTA DE DICTAMEN DE LA EVALUACIÓN ESCRITA DEL EXAMEN DE GRADO .....	II
AGRADECIMIENTOS .....	III
DEDICATORIA.....	V
ABREVIATURAS.....	VII
ÍNDICE DE TABLAS.....	9
ÍNDICE DE FIGURAS .....	10
RESUMEN .....	13
INTRODUCCIÓN .....	1
MARCO TEÓRICO.....	3
<i>Enfoque de “Una Salud”</i> .....	3
<i>Una Salud y los Objetivos de Desarrollo Sostenible</i> .....	5
<i>Tuberculosis</i> .....	5
<i>Tuberculosis Zoonótica</i> .....	16
ANTECEDENTES .....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
JUSTIFICACIÓN .....	26
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	28
<i>Hipótesis</i> .....	28
<i>Objetivo general</i> .....	28
<i>Objetivos específicos</i> .....	28
METODOLOGÍA.....	29
RESULTADOS .....	33
<i>Prevalencia</i> .....	33
<i>Características de la población estudiada</i> .....	34
<i>Análisis epidemiológico de pacientes infectados con M. bovis</i> .....	38
<i>Sexo y edad</i> .....	38
<i>Institución de salud de origen</i> .....	39
<i>Origen del paciente</i> .....	39
<i>Comorbilidades</i> .....	40

<i>Ocupación laboral y escolaridad</i> .....	40
<i>Tratamiento</i> .....	40
<i>Asociación entre sexo y otras variables</i> .....	43
DISCUSIÓN .....	45
<i>Objetivo a. Estimar la prevalencia de Mycobacterium bovis en individuos diagnosticados con tuberculosis en el Hospital General de Tijuana entre 2021 y 2022</i>	45
<i>Objetivo b. Caracterizar las propiedades sociodemográficas y de origen clínico de los pacientes diagnosticados con tuberculosis zoonótica</i> .....	46
<i>Objetivo c. Examinar la aparición de factores de riesgo y comorbilidades en los pacientes con resultados positivos a Mycobacterium bovis</i> .....	49
<i>Objetivo d. Analizar la progresión clínica y el tratamiento seguido, teniendo en cuenta la respuesta a tratamientos convencionales y los casos de farmacorresistencia</i> .....	52
CONCLUSIONES.....	54
<i>Objetivo a. Estimar la prevalencia de Mycobacterium bovis en individuos diagnosticados con tuberculosis en el Hospital General de Tijuana (2021–2022)</i> .....	54
<i>Objetivo b. Caracterizar las propiedades sociodemográficas y de origen clínico de los pacientes diagnosticados con tuberculosis zoonótica</i> .....	54
<i>Objetivo c. Examinar la aparición de factores de riesgo y comorbilidades en pacientes con resultados positivos a Mycobacterium bovis</i> .....	55
<i>Objetivo d. Analizar la progresión clínica y el tratamiento seguido, considerando la respuesta a tratamientos convencionales y los casos de farmacorresistencia</i> .....	55
BIBLIOGRAFÍA .....	56

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue caracterizar la epidemiología de *Mycobacterium bovis* en pacientes diagnosticados con tuberculosis y atendidos en la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana durante 2021-2022. Se utilizó un estudio observacional, transversal y descriptivo a partir de los aislados clínicos disponibles en dicha clínica, incluyendo información sociodemográfica, clínica y microbiológica. Se identificaron 130 pacientes mediante PCR múltiple para diferenciar *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium tuberculosis*. La información epidemiológica se obtuvo de la plataforma SINAVE. La prevalencia global de tuberculosis zoonótica encontrada fue del 9.23 % (12/130). Los casos positivos se observaron tanto en muestras pulmonares como extrapulmonares, con distribución equitativa (50 % cada una), sin asociación estadísticamente significativa entre el tipo de muestra y la presencia de *M. bovis*. Los pacientes hombres representaron el 58.3 % de la muestra, mientras que las mujeres el 41.7 %. Se registraron pacientes con comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2 y la coinfección con VIH. Se obtuvo la información terapéutica de ciertos casos, de los cuales dos pacientes presentaron resistencia a fármacos de primera línea (H, R y Z) y que requirieron esquemas con antituberculosos de segunda línea, mientras que otros dos respondieron favorablemente al esquema estándar DOTBAL. En conclusión, este estudio demuestra la presencia persistente de *M. bovis* en la población humana de Baja California e identifica limitaciones en la disponibilidad de datos clínicos y epidemiológicos, reforzando la necesidad de fortalecer el diagnóstico molecular y los sistemas de vigilancia para la tuberculosis zoonótica en la región, así como la importancia de integrar estrategias bajo el enfoque de una salud, que tome en cuenta el ámbito humano, animal y ambiental para mejorar la detección, el control y la comprensión de la tuberculosis zoonótica.

**Palabras clave:** *Mycobacterium bovis*, tuberculosis zoonótica, PCR múltiple, epidemiología molecular, Una Salud.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa de curso crónico que continúa representando uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. A pesar de los avances en diagnóstico, tratamiento y control, sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más letales y de mayor carga global. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS,2024), la TB se mantiene entre las diez principales causas de muerte en el mundo, siendo la primera originada por un solo agente infeccioso.

El agente etiológico más relevante en humanos es *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), perteneciente al género *Mycobacterium* e integrante del *Complejo Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), el cual agrupa diversas especies patógenas con capacidad de infectar a humanos y animales domésticos o silvestres (Kanabalan et al., 2021). Dentro de este complejo, *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) es el principal agente causal de la tuberculosis bovina (TBb), cuyo hospedero natural es el ganado vacuno. No obstante, este microorganismo también puede afectar a otras especies de mamíferos —como ciervos, jabalíes, tejones, zorros y felinos— que actúan como reservorios, favoreciendo su persistencia en el medio ambiente y su eventual transmisión al ser humano, ocasionando tuberculosis zoonótica (TBz) (Taye et al., 2021).

La TBz constituye un desafío creciente para la salud pública y la seguridad alimentaria global. Es endémica en el ganado de numerosos países, particularmente en aquellos en vías de desarrollo donde los programas de control y erradicación de la TBb son limitados o ineficaces. En estos contextos, la infección en animales repercute directamente en la producción y comercialización de productos pecuarios, así como en la economía y bienestar de las comunidades rurales (Monde et al., 2023).

La transmisión de *M. bovis* al ser humano ocurre principalmente por el consumo de productos lácteos no pasteurizados, carne contaminada o agua sin tratamiento adecuado, así como por el contacto directo con animales infectados a través de aerosoles o fómites. Sin embargo, la magnitud real de esta zoonosis se desconoce en gran medida debido al subdiagnóstico y subregistro de casos humanos. Ello se debe a que *M. bovis* es clínicamente indistinguible de *Mtb* y presenta un crecimiento lento y deficiente en los medios de cultivo convencionales, lo que complica su identificación en laboratorios clínicos. Por tanto, las recomendaciones diagnósticas actuales sugieren el uso de técnicas moleculares específicas, que en muchos

países aún no están disponibles de manera rutinaria (Boschioli et al., 2024; Kock et al., 2021).

Esta limitación diagnóstica tiene consecuencias directas: los pacientes infectados por *M. bovis* suelen recibir tratamientos diseñados para *Mtb*, lo cual es ineficaz debido a la resistencia intrínseca de *M. bovis* a la pirazinamida (Z), uno de los fármacos esenciales en el esquema antituberculoso de primera línea. En consecuencia, los tratamientos prolongados, la falta de respuesta terapéutica y la generación de farmacorresistencias contribuyen a la persistencia de la enfermedad y dificultan su control.

La carencia de datos epidemiológicos precisos —como prevalencia, incidencia, distribución geográfica y factores de riesgo asociados— limita la formulación de políticas públicas efectivas para la prevención y control de la TBz. En este sentido, la comprensión de la relación entre la salud humana, animal y ambiental resulta fundamental. El enfoque de Una Salud (One Health) proporciona un marco conceptual integrador que reconoce la interdependencia entre estos tres componentes, promoviendo la colaboración interdisciplinaria y multisectorial entre la medicina humana, la medicina veterinaria, la epidemiología, las ciencias ambientales y las ciencias sociales.

Adoptar la perspectiva de Una Salud implica diseñar estrategias conjuntas basadas en evidencia científica que fortalezcan la vigilancia epidemiológica, mejoren los sistemas diagnósticos, impulsen el control sanitario en el sector pecuario y fomenten la educación de la población en temas de inocuidad alimentaria. Esta aproximación permite abordar la TBz de manera más integral y sostenible, contribuyendo al cumplimiento de la meta establecida por la OMS de eliminar la tuberculosis como problema de salud pública para el año 2030 (Ramanujam & Palaniyandi, 2023).

En este contexto, la presente investigación tiene como propósito caracterizar la epidemiología de *M. bovis* en pacientes diagnosticados con tuberculosis en el Hospital General de Tijuana (HGT), Baja California, durante el periodo 2021–2022. Esta región representa un punto estratégico para la vigilancia de la TBz debido a su intensa dinámica migratoria, su relevancia en la producción pecuaria y su ubicación fronteriza con los Estados Unidos. El estudio busca generar evidencia científica local que contribuya a comprender la magnitud de la TBz en el norte de México y sustentar el diseño de políticas públicas y estrategias de control bajo el enfoque de Una Salud.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Enfoque de “Una Salud”**

#### **Definición y antecedentes**

El enfoque de Una Salud es una iniciativa global que promueve la colaboración interdisciplinaria entre los sectores de salud humana, salud animal y medio ambiente, con el propósito de prevenir, detectar y controlar enfermedades que afectan a estos tres ámbitos interconectados (One Health initiative, 2025). Aunque se considera un concepto moderno, sus raíces se remontan al siglo XIX con los aportes del médico alemán Rudolf Virchow (1821–1902), quien introdujo el término zoonosis y afirmó que no existía una división real entre la medicina humana y la veterinaria. Su visión integradora, que vinculaba los determinantes sociales y ambientales con la aparición de enfermedades, sentó las bases del pensamiento que hoy sustenta el paradigma de Una Salud (Tawde et al., 2024). Posteriormente, científicos como William Osler, considerado el padre de la patología veterinaria, y James Steele, fundador de la División de Salud Pública Veterinaria en los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) en 1947, fortalecieron la conexión entre medicina, veterinaria y salud pública. En la década de 1960, Calvin Schwabe propuso el concepto de “Una Medicina”, precursor directo de Una Salud, al promover la colaboración entre expertos de la salud animal y humana (CDC, 2024b).

El término Una Salud se consolidó en 2004 durante el simposio “Building Interdisciplinary Bridges to Health in a Globalized World” organizado por la Universidad Rockefeller, donde se formularon los Principios de Manhattan, orientados a la cooperación interdisciplinaria en salud global (Gruetzmacher et al., 2021). Posteriormente, en 2010, la Nota Conceptual Tripartita estableció la alianza entre la OMS, la Organización Mundial de Sanidad Animal (WOAH, antes OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). En 2021, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) se incorporó a la alianza, formando la actual Asociación Cuatripartita (FAO et al., 2023).

La pandemia de COVID-19 evidenció la necesidad urgente de aplicar este enfoque, al mostrar cómo las interacciones entre seres humanos, animales y ecosistemas pueden desencadenar crisis sanitarias globales. En consecuencia, el enfoque Una Salud se ha convertido en una estrategia esencial para prevenir futuras epidemias y pandemias, especialmente aquellas de origen zoonótico (PNUMA & ILRI., 2022).

## **Importancia de Una Salud en las enfermedades zoonóticas**

Las enfermedades zoonóticas —aquellas transmitidas de los animales al ser humano— representan uno de los principales retos de salud pública mundial. Se estima que aproximadamente el 60% de las enfermedades infecciosas humanas son de origen animal, y que el 75% de las enfermedades emergentes provienen de animales domésticos o silvestres (Sánchez et al., 2022; UNEP & ILRI, 2020). Este dato subraya la necesidad de un enfoque integral para abordar las amenazas sanitarias compartidas.

El aumento del contacto entre humanos y animales, impulsado por la urbanización, la deforestación, la globalización del comercio y las prácticas intensivas de producción pecuaria, ha incrementado el riesgo de transmisión de patógenos. Además, el uso indiscriminado de antimicrobianos en humanos y animales ha favorecido la resistencia a los antimicrobianos (RAM), fenómeno que agrava la complejidad de las zoonosis y limita las opciones terapéuticas (Humboldt-Dachroeden & Mantovani, 2021). Las zoonosis impactan tanto la salud como la economía y la seguridad alimentaria. Ejemplos emblemáticos incluyen la influenza aviar, la fiebre del Nilo Occidental, el virus del Zika y la COVID-19. Sin embargo, las zoonosis endémicas y desatendidas —como la brucelosis, leptospirosis, rabia, equinococosis, cisticercosis y TBb— representan una carga silenciosa y persistente en países en desarrollo, donde los recursos para su prevención y control son limitados (UNEP & ILRI, 2020). Por lo tanto, Una Salud enfatiza la necesidad de fortalecer la cooperación científica, institucional y comunitaria, con el fin de desarrollar estrategias que reduzcan los riesgos derivados de la interacción entre humanos, animales y medio ambiente, y que contribuyan a la prevención de futuras crisis sanitarias globales.

## **Aplicación de Una Salud en la tuberculosis zoonótica**

La tuberculosis bovina, causada por *Mycobacterium bovis*, constituye una de las zoonosis bacterianas de mayor relevancia global. Su control requiere una colaboración estrecha entre los sectores de salud animal, salud pública y producción alimentaria. Bajo la perspectiva de Una Salud, es indispensable reducir la prevalencia en los hatos ganaderos mediante programas de diagnóstico, control sanitario y educación en inocuidad alimentaria, especialmente en regiones donde el consumo de productos lácteos no pasteurizados persiste como práctica cultural.

La OMS y sus socios estratégicos (WOAH, FAO y PNUMA) han enfatizado que el enfoque Una Salud es fundamental para enfrentar enfermedades como la TBz, que se encuentra en la

intersección de los sistemas sanitario, agropecuario y ambiental (FAO et al., 2023). Su aplicación permite comprender la complejidad de las cadenas de transmisión, diseñar políticas de control integradas y fortalecer la vigilancia epidemiológica de *M. bovis* en animales y humanos.

## **Una Salud y los Objetivos de Desarrollo Sostenible**

El enfoque Una Salud se alinea de manera directa con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Agenda 2030 de las Naciones Unidas, especialmente con aquellos orientados a erradicar la pobreza (ODS 1), garantizar salud y bienestar (ODS 3), promover el trabajo decente (ODS 8), proteger los ecosistemas terrestres (ODS 15) y fomentar alianzas para el desarrollo sostenible (ODS 17).

Durante la emergencia del COVID-19 se demostró cómo las crisis sanitarias globales pueden revertir avances significativos en el cumplimiento de estos objetivos, aumentando la pobreza, la inseguridad alimentaria y las desigualdades sociales. Asimismo, interrumpió los programas de control de TB, desplazando recursos humanos y financieros hacia la atención de la emergencia sanitaria, lo que contribuyó al incremento de casos y muertes por TB a nivel mundial (Saunders & Evans, 2020).

Dado que la TB afecta principalmente a poblaciones en situación de vulnerabilidad — asociadas a pobreza, malnutrición y acceso limitado a servicios de salud—, la integración del enfoque Una Salud con los ODS es esencial para fortalecer las políticas de prevención, diagnóstico y tratamiento, así como para reducir las inequidades estructurales que perpetúan la transmisión de la enfermedad.

## **Tuberculosis**

### **Generalidades de las micobacterias**

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa crónica causada por bacterias del *Complejo Mycobacterium tuberculosis* (CMTB). Entre sus principales miembros se incluyen *Mtb* - causa más frecuente de tuberculosis humana (TBh) - *M. africanum*, *M. canettii*, *M. bovis* (TBb y TBz), *M. caprae*, *M. microti*, *M. mungi*, *M. orygis*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae*, el bacilo Dassie y el bacilo Chimpancé (Herrera-León et al., 2009; Kanabalan et al., 2021).

Son bacilos ácidos–alcohol resistentes (se tiñen con Ziehl–Neelsen), no móviles y no esporulados; su pared rica en ácidos micólicos confiere hidrofobicidad, resistencia ambiental y el fenotipo “ácido–alcohol resistente” (Kanabalan et al., 2021). Según su cinética de crecimiento, se distinguen micobacterias de crecimiento rápido (colonias  $\leq 7$  días, habitualmente saprofitas) y de crecimiento lento (semanas; típicamente patógenas del CMTB) (Zhu et al., 2023). Las especies del CMTB son genéticamente muy cercanas ( $\approx 99.95\%$  de identidad), con un ancestro común postulado (Kanabalan et al., 2021).

El principal agente de TB en humanos es *Mtb* (Taye et al., 2021). Aun siendo prevenible y tratable, la TB sigue entre las primeras causas de muerte por enfermedad infecciosa. Antes de la COVID-19 ocupaba el primer lugar; tras la pandemia pasó temporalmente al segundo y al decimotercer sitio entre las causas globales de (OPS, 2024).

### **Panorama global de la TB**

Según el Global Tuberculosis Report 2024, en 2023 enfermaron 10.8 millones de personas (incidencia 134/100,000), un aumento respecto de 2020 (10.1 millones) y superior a 2021 (10.4) y 2022 (10.7), lo que retrotrae el progreso a niveles de 2018 y dificulta la meta de la Estrategia “Fin de la TB” 2025. La carga se concentra en Asia Sudoriental (45%), África (24%) y Pacífico Occidental (17%); siguen Mediterráneo Oriental (8.6%), Américas (3.2%) y Europa (2.1%). Los países con mayor contribución a la incidencia global son India (26%), China (6.8%), Filipinas (6.8%), Pakistán (6.3%), Nigeria (4.6%), Bangladesh (3.5%) y la R.D. del Congo (3.1%) (Global Tuberculosis Report, 2024).

Por grupos, hombres adultos 55%, mujeres 33% y <15 años 12%; 6.1% de los nuevos casos ocurrieron en personas con VIH (Global Tuberculosis Report, 2024). En 2023 se estimaron 1.25 millones de muertes por TB: 1.09 millones en personas VIH-negativas (52% hombres, 32% mujeres, 15% <15 años) y 161,000 en personas con VIH (48% hombres, 36% mujeres, 16% <15 años). Con el descenso de muertes por COVID-19, la TB retoma el primer lugar como causa de muerte por un único patógeno (Global Tuberculosis Report, 2024).

### **Panorama de la TB en México**

Para 2023, México registró una incidencia estimada de 29/100,000 ( $\approx 37,000$  casos nuevos y recaídas); alrededor de 4,200 personas vivían con TB y VIH (OMS, 2025). La mayor proporción se concentró en adultos de 25–54 años ( $\approx 62\%$ ), mujeres 35% y niños <15 años 3%. En 2021, las entidades con mayor incidencia (por 100,000) fueron Baja California (58.5), Sinaloa (38.7),

Sonora (36.5), Tamaulipas (32.0) y Tabasco/Nayarit (28.5), frente a una media nacional de 15.7. La TB pulmonar (TBP) representó 79% de los casos; TB meníngea 2%; otras extrapulmonares 19%. En 2020, la mortalidad más alta correspondió a Baja California (7.4/100,000), seguida por Sonora (4.8), Nuevo León (3.4), Baja California Sur (2.9), Nayarit (2.7), Chiapas y Chihuahua (2.6); media nacional 1.7 (Secretaría de Salud & CENAPRECE, 2021).

### **Transmisión, formas clínicas y síntomas**

La TB se transmite principalmente por aerosoles generados al toser, estornudar o hablar (Coleman et al., 2022). Aunque predomina la afección pulmonar, puede comprometer casi cualquier órgano.

**Infección latente:** el hospedero contiene al bacilo en granulomas; la persona es asintomática y no contagiosa. Radiografía de tórax usualmente normal; pruebas inmunológicas positivas (Bussi & Gutierrez, 2019; Pai & Behr, 2016; Uzorka et al., 2019).

**Enfermedad activa:** sintomática y contagiosa; 5–10% de los infectados progresan a enfermedad, sobre todo con inmunocompromiso (Arias-Guillén et al., 2020)

**TB pulmonar (TBP):** fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna, astenia, tos productiva persistente y hemoptisis; puede presentarse dolor torácico/abdominal y linfadenopatías.

**TB extrapulmonar (TBEP):** 15–20% de los casos; sitios frecuentes: ganglios linfáticos (≈50%), pleura (18%), urinario (13%); hueso/articulaciones y gastrointestinal (≈6%); SNC y columna (≈3%) (Baykan et al., 2022).

### **Fisiopatología**

Tras la inhalación, los bacilos alcanzan la vía aérea distal y son fagocitados por macrófagos alveolares. Si la respuesta del hospedero es eficaz, el fagolisosoma destruye a la micobacteria mediante hidrolasas y especies reactivas de oxígeno/nitrógeno (Forrellad et al., 2013). Cuando falla, el bacilo bloquea la maduración fagolisosomal, escapa al citosol y se disemina a epitelio alveolar y parénquima pulmonar; células dendríticas y monocitos transportan antígenos a ganglios linfáticos, activando linfocitos T y B y otras células efectoras que organizan el

granuloma. Este puede contener la infección o, si la respuesta es insuficiente, permitir replicación intracelular y diseminación hematológica/linfática a otros órganos (Bussi & Gutierrez, 2019; Pai & Behr, 2016) partículas de mayor tamaño quedan retenidas en vías aéreas superiores y pueden originar TB de orofaringe o linfadenitis cervical (Bussi & Gutierrez, 2019).

## **Métodos de diagnóstico**

El diagnóstico oportuno de TB combina métodos bacteriológicos, moleculares e inmunológicos que permiten confirmar la infección, identificar la especie del CMTB y detectar posibles farmacorresistencias. A continuación, se describen los principales métodos empleados en la práctica clínica y en la investigación biomédica.

### **Baciloscopía**

La baciloscopía es una de las técnicas más antiguas y sigue siendo parte esencial del protocolo diagnóstico inicial por su bajo costo y simplicidad, especialmente en entornos con recursos limitados (Hongler et al., 2018). No es exclusiva para *Mtb*, pues permite visualizar cualquier especie del género *Mycobacterium*, cuya pared rica en ácidos micólicos retiene colorantes como la fucsina o la auramina incluso tras la exposición a ácido y alcohol (tinción Ziehl–Neelsen).

Su sensibilidad oscila entre 20% y 60%, dependiendo de la carga bacilar y la calidad de la muestra (Arteta et al., 2022). En pacientes con VIH o en niños, su sensibilidad disminuye significativamente. Además, no diferencia entre especies del CMTB (Eddabra & Ait Benhassou, 2018). Para lograr una detección positiva se requieren entre 5,000 y 10,000 bacilos/mL de muestra (Roy & Gupta, 2022).

### **Cultivos bacteriológicos**

El cultivo bacteriológico se considera el método de referencia (gold standard) para confirmar el diagnóstico de TB, por su alta sensibilidad y especificidad (hasta 100%). Permite aislar la bacteria para posteriores estudios de identificación molecular y pruebas de sensibilidad a fármacos. La desventaja principal es el tiempo prolongado de crecimiento, ya que *Mtb* tiene una tasa de replicación lenta. Los medios de cultivo más utilizados son:

**Medio Löwenstein–Jensen (LJ):** sólido, contiene huevo y verde malaquita que inhibe el crecimiento de contaminantes.

**Medio Middlebrook (7H10 o 7H11):** puede ser sólido o líquido, y contiene agar o caldo enriquecido con ácido oleico y albúmina, favoreciendo un crecimiento más rápido (Pérez del Molino et al., 2002).

Los sistemas automatizados como el Bactec MGIT 960 (Mycobacterial Growth Indicator Tube) utilizan el medio Middlebrook 7H9 con indicadores fluorescentes sensibles al oxígeno. Durante el crecimiento bacteriano, el consumo de oxígeno reduce la fluorescencia, la cual es detectada automáticamente, permitiendo una identificación temprana y precisa del crecimiento micobacteriano (Battaglioli et al., 2014; Zhao et al., 2023a). Además, se sigue considerando como una herramienta fundamental en el diagnóstico de TB, gracias a que detecta bacilos vivos, evalúa resistencias fenotípicas y por su capacidad de distinguir micobacterias no tuberculosas, lo que complementa el diagnóstico molecular y en conjunto disminuyen los errores asociados a falsos positivos o negativos. Por otro lado, MGIT 960, puede no detectar cepas con mutaciones de baja expresión de resistencia, principalmente frente a R e H, lo que genera falsos negativos fenotípicos. Asimismo, no identifica algunas mutaciones en el gen *rpoB* ni heterorresistencias, y el tiempo de diagnóstico suele ser prolongado en comparación con los métodos moleculares. Estas desventajas, justifican la necesidad de complementar con otro tipo de métodos de diagnóstico genotípico o de secuenciación genómica para una mayor precisión en el diagnóstico de resistencias y adecuada administración de tratamiento (Chen et al., 2025; He et al., 2024; Rafael et al., 2021; Zhao et al., 2023b).

## **Pruebas moleculares**

Las técnicas de biología molecular han revolucionado el diagnóstico de la TB al reducir drásticamente los tiempos de identificación y permitir la diferenciación de especies dentro del CMTB. No obstante, su implementación puede verse limitada en países con recursos restringidos.

### **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**

La PCR permite amplificar regiones específicas del ADN bacteriano mediante el uso de cebadores y la enzima ADN polimerasa, lo que facilita la detección rápida y precisa de micobacterias (Assal & Lin, 2021).

Una variante, la PCR múltiple, amplifica simultáneamente diferentes secuencias génicas, permitiendo la diferenciación de especies dentro del CMTB, como *Mtb* y *M. bovis* (Sposito et al., 2014).

Otra variante de esta técnica es la PCR en tiempo real, que para el diagnóstico de TB existen

diferentes pruebas comerciales como GeneXpert, en sus diferentes versiones (MTB/RIF y MTB/RIF Ultra). Estas técnicas detectan la presencia de bacilos pertenecientes al CMTB y, además, determinan susceptibilidad a R e H, los principales fármacos empleados en el tratamiento de TB, en menos de 2 horas (CDC, 2024).

Identifica mutaciones en el gen *rpoB*, marcador de resistencia a R. Está recomendado por la OMS como prueba de primera línea por su alta sensibilidad y especificidad en muestras pulmonares y extrapulmonares. En TB espinal, su sensibilidad varía entre 65.1 % y 95.6 %, con una especificidad cercana al 100 %; mientras que en esputos alcanza 100 % de sensibilidad en positivos y 63 % en negativos (Karthek et al., 2021).

Otras plataformas moleculares recientemente avaladas por la OMS amplían las capacidades diagnósticas y el volumen de procesamiento:

**BD MAX™ MDR-TB** (Becton Dickinson, EE. UU.) combina extracción de ADN, amplificación y detección en una sola plataforma automatizada, identificando mutaciones en los genes *rpoB*, *katG* e *inhA*. Permite analizar hasta 24 muestras simultáneamente a partir de esputo, tejidos o fluidos biológicos. Fue reconocida por la OMS (2023) como una alternativa equivalente al GeneXpert para el diagnóstico rápido de TB y TB-RR.

**Cobas® MTB y Cobas® MTB-RIF/INH** (Roche Diagnostics, Suiza) utilizan PCR en tiempo real en las plataformas Cobas 5800/6800/8800, diseñadas para laboratorios de referencia de alta demanda. Detectan CMTB y mutaciones asociadas a resistencia a rifampicina e isoniazida, entregando resultados en menos de tres horas, con capacidad para procesar más de 90 muestras por día (Roche Diagnostics, 2024).

Estas tecnologías reducen drásticamente el intervalo entre la sospecha clínica y el inicio del tratamiento adecuado, optimizando la respuesta terapéutica, disminuyendo la transmisión y mejorando el pronóstico de los pacientes, sin embargo, presentan algunas limitaciones como la incapacidad de diferenciar entre especies pertenecientes al CMTB, lo cual es particularmente importante debido a la capacidad de este género de adaptarse a múltiples hospedadores, más aún en aquellas regiones en las que la TBz tiene una alta incidencia de casos (Hlokwe & Mogano, 2020).

En conjunto, GeneXpert, BD MAX™ MDR-TB y Cobas® MTB-RIF/INH representan plataformas moleculares de primera línea dentro de la estrategia global para la eliminación de la TB, al permitir una detección rápida, precisa y automatizada de la infección y su perfil de

resistencia, fortaleciendo la vigilancia epidemiológica y el control de la enfermedad bajo el enfoque de Una Salud.

### **Espoligotipado**

El espoligotipado (spoligotyping) se utiliza para genotipificar cepas de *Mtb* mediante la amplificación de la región de repeticiones directas (DR) del genoma. Los productos amplificados se hibridan con membranas que contienen oligonucleótidos correspondientes a espaciadores conocidos. La detección se realiza por quimioluminiscencia, generando un patrón binario u octal que permite comparar los resultados con bases de datos internacionales (Bellad et al., 2022). Esta técnica es útil para analizar la diversidad genética, trazabilidad de transmisión y para identificar cepas resistentes y su relación con determinados linajes o clados. Sin embargo, actualmente su aplicación ha disminuido sustituyéndose por estudios con secuenciación de genoma completo (SGC).

### **MIRU–VNTR**

El método MIRU–VNTR (Mycobacterial Interspersed Repetitive Units–Variable Number Tandem Repeats) se emplea ampliamente en epidemiología molecular. Se basa en la amplificación por PCR de loci repetitivos distribuidos en el genoma del CMTB. El número y tamaño de los amplicones permiten establecer perfiles genéticos únicos para cada cepa, útiles para rastrear brotes y estudiar la estructura poblacional de las micobacterias (Maghradze et al., 2022; Supply et al., 2006). El uso de MIRU–VNTR también ha disminuido al igual que los espoligotipos.

### **Secuenciación del Genoma Completo (SGC)**

La SGC permite determinar la secuencia total del ADN bacteriano, identificar genes, mutaciones, marcadores de resistencia y patrones de transmisión. Este método constituye actualmente la herramienta más completa para el análisis genómico y la vigilancia epidemiológica de CMTB. El proceso comprende la extracción del ADN genómico, su fragmentación controlada y la preparación de librerías mediante la adición de adaptadores específicos. Posteriormente, las secuencias se leen mediante plataformas de secuenciación de alto rendimiento, entre las que destacan Illumina, basada en lecturas cortas y alta precisión, y Oxford Nanopore Technologies (ONT), que permite obtener lecturas largas en tiempo real y facilita el ensamblaje de R (Guimaraes & Zimpel, 2020; Menardo, 2022)(Guimaraes & Zimpel, 2020; Menardo, 2022). Las lecturas obtenidas se ensamblan y alinean con un genoma de

referencia para la reconstrucción y análisis filogenético, permitiendo detectar variantes puntuales (SNPs), deleciones, inserciones y reordenamientos estructurales.

Desde el punto de vista metodológico, la SGC ofrece ventajas destacables como la detección de mutaciones asociadas a resistencia a fármacos de primera y segunda línea; facilita a identificación de infecciones mixtas y subpoblaciones que podrían pasar desapercibidas durante los cultivos; y provee información que facilita el análisis filogenético de alta calidad.

Sin embargo, la SGC requiere de infraestructura especializada, personal capacitado en el análisis bioinformático y un adecuado rendimiento de ADN. Además, el costo y disponibilidad de reactivos sigue siendo una limitante en países con recursos limitados, como México (Alvarez-Maya et al., 2025; WIPO, 2025).

En nuestro país, esta metodología no es empleada como herramienta diagnóstica de rutina para TB. Su uso se dirige casi exclusivamente a proyectos de investigación, debido a la falta de infraestructura, costo de insumos y ausencia de programas enfocados a la investigación genómica de TB. Pese a ello, el desarrollo de plataformas más accesibles y las recomendaciones internacionales sobre el uso de estos métodos moleculares ha favorecido la incorporación paulatinamente en diferentes regiones del mundo y su distribución podría tener un alcance mayor en centros de investigación y salud pública de nuestro país.

La SGC se ha consolidado como una herramienta esencial para la vigilancia molecular de la TB, ya que permite detectar mutaciones asociadas a farmacorresistencia, caracterizar linajes evolutivos, identificar posibles brotes de transmisión y diferenciar cepas humanas, bovinas o zoonóticas, fortaleciendo el enfoque de Una Salud en el control de la enfermedad.

## **Pruebas inmunológicas**

### **Prueba de tuberculina (PPD)**

La prueba de tuberculina o Derivado Proteico Purificado (PPD) evalúa la reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV) mediada por linfocitos T. Se aplica intradérmicamente en el antebrazo y se interpreta a las 48–72 horas. La presencia de induración indica exposición previa o infección latente. Es una prueba económica, accesible y con sensibilidad cercana al 98%, aunque su especificidad se ve reducida en individuos vacunados con BCG (Parul Pahal et al., 2023.).

### **Ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA)**

El IGRA (Interferon-Gamma Release Assay) detecta la producción de interferón gamma (IFN-

γ) por leucocitos sensibilizados frente a antígenos específicos del CMTB. Tiene mayor especificidad que la prueba de tuberculina y es particularmente útil en poblaciones vacunadas con BCG, ya que no reacciona ante antígenos vacunales. Además, permite identificar casos de TB latente y discriminar infecciones por micobacterias no tuberculosas (Ortiz-Brizuela et al., 2023).

El abordaje diagnóstico de la TB debe iniciarse con pruebas moleculares rápidas para confirmar el caso y detectar de forma temprana la resistencia a R u otros marcadores, conforme a las guías de la OMS. La baciloscopía y el cultivo se emplean principalmente para el seguimiento del tratamiento, la monitorización de la respuesta bacteriológica y, en el caso del cultivo con pruebas de sensibilidad, para confirmar o ampliar el estudio de farmacorresistencias. La secuenciación genómica añade valor para la vigilancia molecular (linajes, cadenas de transmisión y mutaciones de resistencia). Finalmente, las pruebas inmunológicas (PPD e IGRA) apoyan la detección de infección latente y la estratificación del riesgo, fortaleciendo la vigilancia en salud pública bajo el enfoque de Una Salud (World Health Organization [WHO], 2024, 2025).

## **Tratamiento**

El tratamiento para la TB generalmente implica una combinación de antibióticos que deben tomarse durante varios meses. La forma más común de TB, que es sensible a los medicamentos, típicamente se trata con un régimen estándar de 6 meses que incluye cuatro antibacterianos de primera línea: Isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). (Conradie et al., 2020; NOM-006-SSA2-2013). Basados en lo recomendado por la OMS y en las guías de tratamiento, se deben administrar 2 meses de H, R, Z y E, mas, 4 meses de solamente H y R (2HRZE/4HR). Es importante destacar que este esquema de tratamiento se puede modificar según la región y estado del paciente a tratar, sin embargo, existe suficiente evidencia de que este esquema resulta exitoso en el 85% de los casos a nivel mundial (Organización Panamericana de la Salud, 2023a).

## Fármacos de primera línea: mecanismos de acción

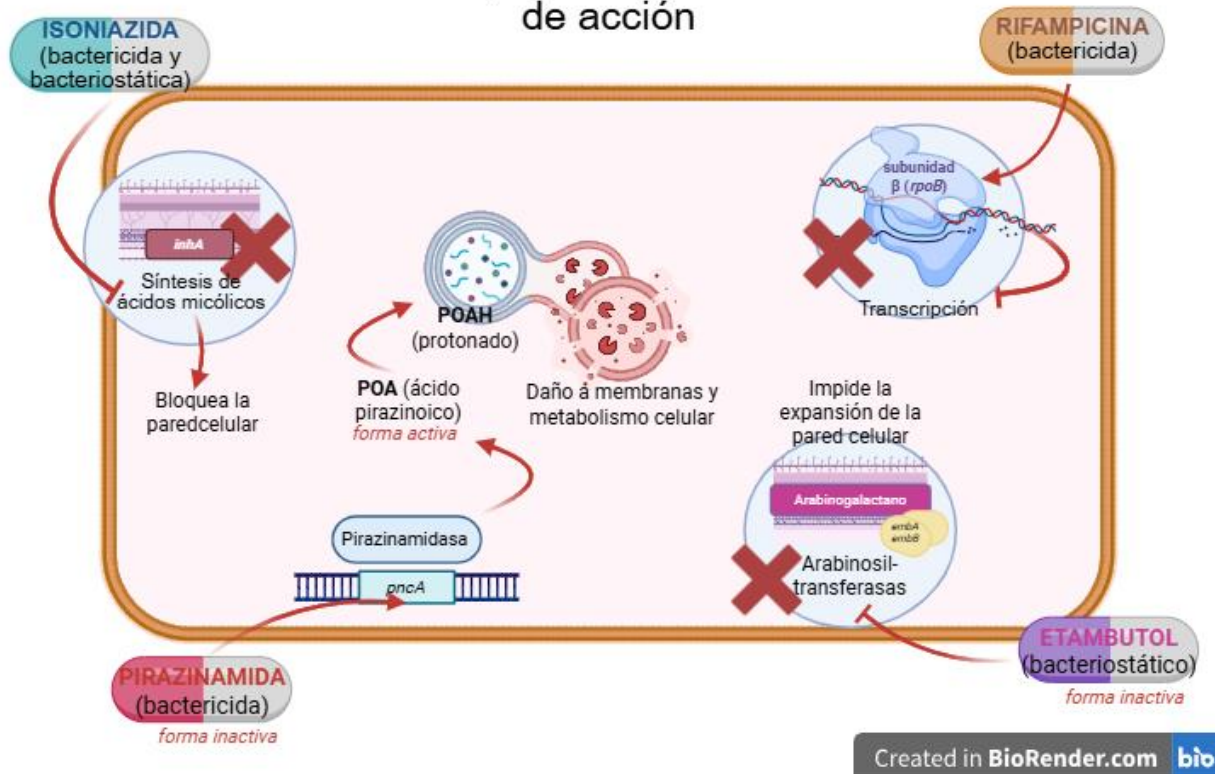


Figura 1. Mecanismos de acción de los antituberculosos de primera línea.

Sin embargo, para TB farmacorresistente, como la TB multidrogorresistente (TB-MDR) y la TB extensamente drogo resistente (TB-XDR), el tratamiento puede ser más complejo y prolongado, y puede incluir combinaciones de medicamentos considerados de segunda línea como bedaquilina, pretomanid y linezolid, entre otros. Estos tratamientos adicionales se decidirán basándose en las pruebas de sensibilidad a los fármacos y la gravedad de la enfermedad (Conradie et al., 2020). En base al Manual operativo de la OMS sobre la TB, en la sección de tratamiento de la TB farmacorresistente de Organización Panamericana de la Salud (2023b), existen diferentes esquemas de tratamiento para los casos de TB-DR y según sea conveniente para el paciente se selecciona el más adecuado en base al perfil de farmacorresistencia y antecedentes del paciente:

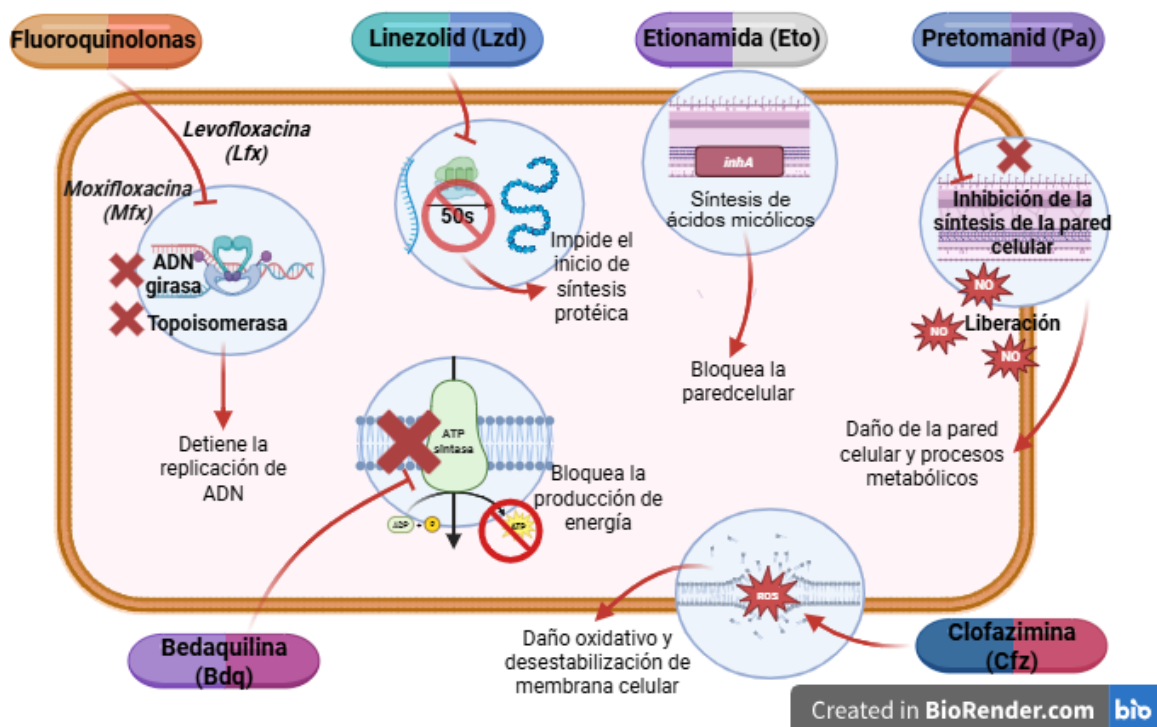
**Esquema de BPaLM (6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx1):** completamente oral, de 6 meses de duración, combina bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacina, y se indica en pacientes con TB-RR-/MDR sensibles a fluoroquinolonas. En casos de resistencia a moxifloxacina, se sustituye por esquema Bpal (sin moxifloxaacina).

**Esquema totalmente oral de 9 meses (4-6 Bdq[6 m]-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto o**

**Lzd[2 m]/5 Lfx/ Mfx-Cfz-Z-E):** indicado para TB-RR/MDR sensible a fluoroquinolonas e incluye bedaquilina (6 meses), una fluoroquinolona, clofazimina, E, H en dosis alta, Z y etionamida (o linezolid por 2 meses), seguido de una fase con fluoroquinolonas, clofazimina, E y Z.

**Esquemas alargados individualizados:** (≥18 meses) dirigidos a pacientes con TB-RR/MDR que no cumplen criterios para los regímenes abreviados, presentan intolerancia, o tienen TB-XDR.

## Fármacos de segunda línea: mecanismos de acción



**Figura 2.** Mecanismos de acción de los antituberculosos de segunda línea.

Los antibióticos utilizados para el combate de la TB ya sean los considerados de primera línea o de segunda línea han sido seleccionados debido a su especificidad antituberculosa, ya que las micobacterias presentan una amplia resistencia natural a numerosos antibióticos, atribuido principalmente a la complejidad de su pared bacteriana que dificulta la penetración de estos fármacos. Estos antituberculosos, poseen de diferentes mecanismos de acción (**Figura 1** y **Figura 2**), lo que permite atacar al bacilo en diferentes rutas metabólicas y reducir la probabilidad de fallas terapéuticas. En conjunto, la combinación estratégica de fármacos es la base del tratamiento efectivo de la TB, tanto en las versiones sensibles como en sus formas

farmacorresistentes.

## **Farmacorresistencia**

Para que una cepa de micobacteria desarrolle resistencia a los tratamientos las causas son multifactoriales, desde los proveedores de atención a la salud, es decir que no estén adecuadamente capacitados, incumplan con las directrices establecidas por las autoridades de salud, falta de supervisión del tratamiento y manejo inadecuado de las reacciones adversas, etc.; también un factor que afecte directamente es la falta de medicamentos o la inadecuada dosificación y que el paciente no cuente con suficiente información para apegarse al tratamiento, recursos limitados para cumplir el tratamiento, estigmas sociales, deficiencias en el tratamiento directamente observado, entre muchos otros factores que pueden afectar la absorción del medicamento (Piubello & Impr. Chirat), 2018).

La mayoría de la resistencia en las cepas es la consecuencia a mutaciones genéticas, este porcentaje se encuentra entre el 95 y 98% y se relaciona principalmente en la región RRDR en la subunidad beta de la ARN polimerasa (Perea-Jacobo et al., 2022). La TB-MDR y TB-XDR es un grave problema de salud pública en la actualidad (Diriba et al., 2022). Basados en datos proporcionados por la OMS, para el 2019 se estimó que cerca del 3.3% de los nuevos casos de tuberculosis presentaron resistencia a la R o multirresistencia, es decir a los diferentes fármacos antituberculosos, así como que el 18% de los casos que previamente fueron tratados con alguno de estos medicamentos (Perea-Jacobo et al., 2022).

La modificación de genes esenciales en las bacterias tiene como consecuencia la inhibición de la funcionalidad de los antibióticos, esto asociado a cambios en el entorno que afectan la interacción entre las moléculas del tratamiento con las estructuras diana (Das et al., 2020).

Existen distintos mecanismos de resistencia. La reducción de la permeabilidad, la cual consiste en evitar que los antimicrobianos penetren la membrana de la pared celular y como consecuencia no llegue a su objetivo. Las micobacterias tienen una cápsula formada por lípidos y polisacáridos que previenen la entrada de moléculas hidrofílicas a la bacteria (Darby et al., 2023)

## **Tuberculosis Zoonótica**

La tuberculosis zoonótica, según la definición conjunta de la OMS, la OMSA y la FAO, corresponde a la infección en humanos causada por *Mycobacterium bovis*. Sin embargo, esta definición ha sido objeto de debate, ya que otros miembros del CMTB —como *M. orygis*—

también pueden infectar a humanos, lo que podría llevar a subestimar la verdadera carga global de TBz si la vigilancia se limita exclusivamente a *M. bovis* (Duffy et al., 2020).

El principal reservorio de *M. bovis* es el ganado bovino, y la transmisión a humanos ocurre principalmente por contacto directo con animales infectados o por consumo de productos de origen animal no procesados, especialmente leche sin pasteurizar. Aunque *Mtb* es el principal agente de la TBh, *M. bovis* contribuye de manera significativa a la carga mundial de la enfermedad y suele estar subdiagnosticada o mal reportada debido a la similitud clínica y patológica entre ambas infecciones (Olea-Popelka et al., 2017).

Descubierto a finales del siglo XIX por Theobald Smith, *M. bovis* fue identificado como el agente causal de la TBb, constituyendo desde entonces un problema de salud tanto veterinario como humano por su amplia capacidad de adaptación a distintas especies, incluidas humanas, bovinas, caprinas y diversos mamíferos silvestres (Esteban & Muñoz-Egea, 2016; Forrellad et al., 2013).

### **Características fenotípicas y bioquímicas**

Fenotípicamente, *M. bovis* es un bacilo ácido-alcohol resistente, de crecimiento lento, con requerimientos nutricionales específicos. Crece en medios convencionales como LJ o Middlebrook 7H9, aunque su desarrollo es más lento que el de *Mtb*. El medio Stonebrink, que sustituye el glicerol por piruvato, favorece particularmente su crecimiento (Pollock & Neill, 2002).

A diferencia de *Mtb*, *M. bovis* carece de la enzima nitrato reductasa y no puede utilizar glicerol como fuente de carbono debido a una mutación en el gen *pykA*, que codifica el piruvato quinasa. Su crecimiento óptimo ocurre a 37 °C, en ambientes ricos en oxígeno, produciendo colonias pequeñas, lisas y no pigmentadas, que pueden desarrollar tonalidades amarillentas tras la exposición a la luz (Claro-Almea et al., 2020).

### **Características genotípicas**

El genoma de *M. bovis* tiene un tamaño aproximado de 4.34 Mbp y comparte el 99.95 % de identidad genética con *Mtb* (Garnier et al., 2003). Entre sus principales diferencias genéticas destaca la presencia del locus TbD1 —ausente en la mayoría de las cepas modernas de *Mtb*— y múltiples polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que afectan la expresión de proteínas de la familia PE/PPE, implicadas en la adhesión y evasión inmune.

Un marcador clave para diferenciar *M. bovis* es el gen *pncA*, responsable de codificar la pirazinamidasasa, enzima que activa el fármaco Z. Una mutación puntual (C→G en el nucleótido 169) confiere resistencia natural a este antibiótico, lo que obliga a ajustar los esquemas terapéuticos en pacientes infectados (Cole et al., 1998).

Otro marcador relevante es el *operón mce* (mammalian cell entry). Mientras que *Mtb* posee cuatro operones (*mce1–mce4*), *M. bovis* carece del *mce3*, lo que influye en su capacidad de invasión, virulencia y adaptación a distintos hospedadores. La ausencia de este operón podría modificar la entrada bacteriana a células mamíferas y su persistencia intracelular (Bakshi et al., 2005; Kumar et al., 2005).

### **Epidemiología de la tuberculosis zoonótica**

La TBz, causada principalmente por *M. bovis*, continúa siendo una enfermedad desatendida dentro de los programas de control de la TB. Según la OMS (2020) se estimaron 10 millones de casos de TB activa en el mundo, de los cuales aproximadamente 140,000 (1.4%) correspondieron a TBz, con 11,400 muertes atribuibles a *M. bovis*. Las regiones con mayor carga se concentraron en África (68,900 casos) y Asia Sudoriental (43,400 casos), zonas caracterizadas por una alta prevalencia de tuberculosis bovina y limitado acceso a alimentos pasteurizados (Duffy et al., 2024; Kock et al., 2021).

En Europa, la incidencia humana de *M. bovis* es baja pero persistente. El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC & EFSA, 2023) notificó en 2022 130 casos humanos confirmados, lo que representó un incremento del 13.2% respecto al año anterior. La mayoría de los casos se relacionó con exposición ocupacional o consumo de productos lácteos sin pasteurizar, principalmente en España, Reino Unido e Irlanda. No obstante, los informes más recientes de la OMS ya no desglosan la carga específica de TBz, lo que refleja un retroceso en la vigilancia internacional de esta forma de la enfermedad.

Diversos autores advierten que estas cifras subestiman considerablemente la magnitud real del problema. La ausencia de sistemas de vigilancia diferenciada para *M. bovis*, la escasa disponibilidad de métodos moleculares de diagnóstico y la clasificación errónea de los casos como *Mtb* en los registros clínicos contribuyen a un subregistro global (Muller et al., 2013; Olea-Poppelka et al., 2017). Este sesgo es especialmente relevante en países de ingresos medios y bajos, donde el diagnóstico suele basarse en la baciloscopía y el cultivo, técnicas que no permiten distinguir entre especies del CMTB.

Además, la distribución geográfica de la TBz está estrechamente asociada con la prevalencia de TBb en el ganado, la falta de control sanitario en la cadena alimentaria y el consumo de productos lácteos no pasteurizados, factores comunes en regiones rurales y fronterizas (Olea-Popelka et al., 2017; Perera-Ortiz et al., 2021). En América Latina, estudios recientes confirman la circulación simultánea de cepas zoonóticas en humanos, animales y alimentos, como lo evidencian los análisis genómicos realizados en Baja California, México, donde se documentó transmisión interespecies activa entre ganado, queso artesanal y pacientes humanos (Perera-Ortiz et al., 2021; Sandoval-Azuara et al., 2017) (Sandoval-Azuara et al., 2017; Ortiz et al., 2021).

En conjunto, la información disponible demuestra que la TBz continúa subdiagnosticada y subreportada a nivel mundial, a pesar de su impacto sanitario, económico y social. La implementación de vigilancia molecular sistemática y la adopción del enfoque Una Salud son indispensables para comprender la dinámica real de transmisión de *M. bovis*, mejorar la detección temprana y fortalecer las estrategias de prevención tanto en la salud humana como animal.

### **Tratamiento de la tuberculosis zoonótica**

El TBz causada por *M. bovis* requiere un enfoque diferenciado respecto al régimen estándar utilizado para la TBh por *Mtb*, debido a su resistencia intrínseca a la Z, uno de los fármacos esenciales de primera línea. Esta resistencia se debe a una mutación puntual en el gen *pncA*, que inactiva la enzima pirazinamidasa e impide la conversión del profármaco en su forma activa, el ácido pirazinoico (Barrientos-Adrian et al., 2020; Cole et al., 1998) En consecuencia, el tratamiento de la TBz se basa en un régimen prolongado que combina H, R y E, generalmente durante nueve meses o más, a diferencia del esquema abreviado de seis meses utilizado en la TBh (Conradie et al., 2020; Kayukova et al., 2025; Olea-Popelka et al., 2017).

La exclusión de la Z reduce la eficacia bactericida del tratamiento y puede incrementar el riesgo de recaídas, fracaso terapéutico o desarrollo de resistencia secundaria, especialmente en contextos donde el diagnóstico diferencial entre *M. bovis* y *Mtb* no se realiza de forma rutinaria (Muller et al., 2013; Rodriguez-Campos et al., 2014) Además, la falta de kits moleculares comerciales automatizados para identificar *M. bovis* en entornos clínicos limita la detección oportuna y la adecuada selección del régimen farmacológico (Hauer et al., 2019).

La evidencia sugiere que los pacientes con TBz requieren mayor duración del tratamiento y supervisión estricta, ya que el curso clínico tiende a ser más prolongado y con mayor frecuencia

extrapulmonar (Daniel et al., 2025; Zumarraga et al., 1999) Por ello, el manejo clínico de la TBz debe integrar diagnóstico molecular diferencial, ajuste individualizado del tratamiento y coordinación entre los sectores médico, veterinario y de salud pública, en el marco del enfoque Una Salud, para reducir la transmisión y mejorar los resultados terapéuticos (FAO et al., 2022; Kock et al., 2021).

### **Diagnóstico de tuberculosis zoonótica**

El diagnóstico de la TBz causada por *M. bovis* representa un desafío clínico y epidemiológico debido a la similitud clínica, histopatológica y microbiológica con la tuberculosis humana por *Mtb*. En la práctica médica, la mayoría de los casos de TB se diagnostican y notifican como MTBC, sin realizar la diferenciación de especie, lo que contribuye a la subestimación de la carga real de TBz (Duffy et al., 2020; Olea-Popelka et al., 2017).

Desde el punto de vista clínico y radiológico, la TBz no presenta signos específicos que la distingan de la TBh. Sin embargo, suele observarse mayor frecuencia de formas extrapulmonares, como ganglionares, óseas o meníngeas, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o en áreas donde el consumo de productos lácteos no pasteurizados es común (Muller et al., 2013; Rodriguez-Campos et al., 2014).

En cuanto al diagnóstico microbiológico, las pruebas convencionales como la baciloscopia y el cultivo no permiten diferenciar *M. bovis* de otras micobacterias del CMTB, ya que todas comparten características ácido-alcohol resistentes y morfología similar (Eddabra & Ait Benhassou, 2018). No obstante, la caracterización bioquímica diferencial puede sugerir su presencia: *M. bovis* es nitrato reductasa negativo, no crece en presencia de glicerol y presenta mejor desarrollo en medios con piruvato (Stonebrink o Löwenstein-Jensen modificado) (Pollock & Neill, 2002).

El diagnóstico definitivo requiere la aplicación de pruebas moleculares específicas que detecten genes o mutaciones diferenciales. Los métodos de PCR convencional o múltiple permiten identificar regiones del genoma exclusivas de *M. bovis*, como la delección RD4, RD9 y RD12, y el gen *pncA*, marcador de resistencia natural a la pirazinamida (Sposito et al., 2014) Asimismo, el espoligotipado y el MIRU-VNTR permiten distinguir patrones genéticos y linajes zoonóticos, lo que contribuye a la trazabilidad de los focos de infección y la vigilancia epidemiológica (Bellad et al., 2022; Supply et al., 2006).

El uso de SGC ha transformado la identificación de *M. bovis*, al posibilitar la detección de

variantes genéticas específicas, mutaciones asociadas a farmacorresistencia y la relación filogenética entre cepas humanas y animales (Guimaraes & Zimpel, 2020; Soliman et al., 2024). Las plataformas Illumina y Oxford Nanopore Technologies son actualmente las más empleadas en la investigación genómica de TBz. Estos sistemas permiten la reconstrucción de genomas completos y su comparación con cepas de referencia, lo que ha evidenciado transmisión interespecies y eventos de diseminación transfronteriza (Dong et al., 2024; Zuñiga-Quiñonez et al., 2025).

No obstante, no existen hasta el momento kits comerciales automatizados aprobados por la OMS o la FDA que permitan la detección específica de *M. bovis* en muestras clínicas de forma rutinaria. Las plataformas moleculares disponibles —como GeneXpert MTB/RIF (Cepheid), BD MAX™ MDR-TB (Becton Dickinson) o Cobas® MTB-RIF/INH (Roche Diagnostics)— identifican y la resistencia a R e H, pero no diferencian entre especies del CMTB (WHO, 2023). Por ello, la detección de *M. bovis* sigue dependiendo de PCR en tiempo final o secuenciación dirigida, principalmente en contextos de investigación.

La implementación de estrategias integradas de diagnóstico molecular y vigilancia genómica, junto con la coordinación intersectorial bajo el enfoque Una Salud, es fundamental para mejorar la detección temprana, el manejo terapéutico adecuado y la comprensión de la epidemiología de la TBz, particularmente en regiones con alta interacción humano-animal, como las zonas ganaderas y agrícolas (FAO et al., 2022; Kock et al., 2021).

## ANTECEDENTES

Aunque la TBz ha cobrado relevancia en los últimos años, continúa siendo una enfermedad desatendida y un desafío para la salud pública, especialmente en países con sistemas de vigilancia epidemiológica y diagnóstico limitados. La OMS estima que 140,000 casos de TBh y más de 11,400 muertes son atribuible a *M. bovis* (OMS, 2020); sin embargo, estos números probablemente se encuentren subestimados, debido a la dificultad de diferenciar entre especies del CMTB (Luciano & Roess, 2020). Un metaanálisis realizado por Taye et al. (2021) estableció una prevalencia global de TBz del 1.4%, con variaciones entre el 1% y 12%, siendo África y Asia las regiones con mayor carga, puesto que el contacto estrecho con ganado y el consumo de lácteos sin pasteurizar siguen siendo importantes factores de riesgo. De acuerdo con Duffy et al. (2024), limitar la definición de TBz solo a los casos causados por *M. bovis* resulta insuficiente para reflejar lo complejo del problema, pues otros miembros del CMTB como *M. caprae* y *M. orygis*, también pueden infectar a humanos.

Uno de los principales desafíos en el diagnóstico de la TBz es la gran similitud fenotípica y genotípica entre las especies del CMTB, lo que dificulta su diferenciación mediante métodos convencionales. En México, la NOM-006-SSA2-2013 para la prevención y control de la TB no exige la identificación de la especie de *Mycobacterium* responsable antes de iniciar el tratamiento, limitándose a confirmar la presencia del CMTB. Esta omisión genera un subregistro de casos causados por *M. bovis* y otras especies zoonóticas, lo que impide estimar la prevalencia e incidencia real de la enfermedad tanto a nivel nacional como estatal, incluyendo Baja California

A ello se suma la insuficiente inversión en salud pública y diagnóstico especializado. La OMS recomienda destinar al menos el 6% del Producto Interno Bruto (PIB) nacional a la salud; sin embargo, en México esta inversión apenas alcanza el 3%, lo que limita la infraestructura diagnóstica, el acceso a pruebas moleculares avanzadas y la vigilancia epidemiológica efectiva (El Economista, 2024; OPS & OMS, 2023). Esta brecha tecnológica contribuye al subdiagnóstico de TBz y a la escasa diferenciación entre las especies del complejo, especialmente en regiones con alta carga de TB y recursos limitados.

La relevancia epidemiológica de *M. bovis* ha sido demostrada en diversos contextos binacionales. Un estudio retrospectivo realizado en el sur de California reportó que *M. bovis* contribuyó de manera significativa a la carga de TB en comunidades con vínculos con México. Entre 1994 y 2005, esta especie representó el 45% de todos los casos de TB por cultivo en niños y el 6% en adultos en la región de San Diego, mientras que la incidencia de *Mtb* disminuía

en el mismo periodo. La mayoría de los casos de *M. bovis* ocurrieron en personas de origen hispano o nacidas en México, lo que evidencia el papel de la migración, el consumo de productos lácteos no pasteurizados y las condiciones socioeconómicas en la persistencia de la TBz. Los autores concluyeron que las estrategias de prevención y tratamiento en zonas fronterizas deben adaptarse a esta epidemiología cambiante (Rodwell et al., 2008).

En México, la evidencia reciente confirma la circulación simultánea de cepas zoonóticas de *M. bovis* en humanos, ganado y productos lácteos.

Sandoval-Azuara et al. (2017) reportaron una prevalencia del 4% de TBz en pacientes humanos de Baja California, cuyos aislados clínicos coincidieron genéticamente con los espoligotipos del ganado local, lo que sugiere transmisión interespecies principalmente a través del consumo de leche o derivados sin pasteurizar.

De forma complementaria, Perera-Ortiz et al. (2021) realizaron un estudio de SGC en aislamientos de ganado lechero, queso artesanal y pacientes humanos en la misma región, detectando *M. bovis* en 86.8% de tejidos bovinos y 6% de muestras de queso. El análisis genómico de 345 aislados reveló 10 clados principales y una estrecha relación genética ( $\leq 8$  SNPs) entre cepas humanas, animales y de alimentos, lo que demuestra la transmisión local y compartida del patógeno. Ambos estudios confirman que *M. bovis* circula activamente en Baja California y que los productos lácteos contaminados constituyen una vía relevante de infección humana, destacando la urgencia de aplicar estrategias integradas bajo el enfoque “Una Salud” para la vigilancia y control de la TBz.

Laniado-Laborín et al. (2014) observaron que, a través de los aislados clínicos de pacientes con TB, que presentaron resistencia a Z y en la diferenciación molecular, en 27 muestras se identificó *M. bovis*, de las cuales 3 de ellas fueron polirresistentes a los antibióticos Z, H, E y R. Los 24 restantes sólo fueron a Z. Los 3 pacientes que mostraron multifarmacorresistencia indican la posible transmisión de *M. bovis* de humano a humano. Basados en el dato de que la presentación de TB fue pulmonar y de que H y R no son utilizados en la práctica veterinaria, lo que sugiere que pudo haber sido adquirida por contacto humano (Laniado-Laborín et al., 2014). Cabe destacar que los sujetos de este estudio vivían en zonas urbanas y ninguno estaba expuesto al ganado (ocupacional o contacto) o personas enfermas, sin embargo, todos consumieron productos derivados de la leche no pasteurizada. En esta investigación se determinó una prevalencia de TBz del 4.3% (Laniado-Laborín et al., 2014).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que, a nivel mundial, un cuarto de la población está infectada con TB. Todas las personas tienen riesgo de contraer TB, sin embargo, personas inmunocomprometidas, como las portadoras de VIH (hasta un 18 % más, según datos de la OMS), personas con problemas de desnutrición y otras enfermedades que afectan el sistema inmunitario. El alcoholismo y el tabaquismo, al igual que la diabetes y el cáncer son factores que pueden contribuir al desarrollo de esta patología (Floyd et al., 2018).

Para el año 2020 se estima que murieron cerca de 1,500,000 personas alrededor del mundo y que ese mismo año se enfermaron cerca de 9,900,000 (OPS, 2022). A pesar de que es una enfermedad prevenible y curable, y que existen esfuerzos de los países por disminuir el número de casos, los resultados se han reflejado de forma muy lenta. En 2020 la mayoría de los casos se presentaron en países asiáticos (43%), África (25%) y países cercanos al Pacífico Occidental (18%) y los países con mayor carga de tuberculosis son India (26%), China (8,5%), Indonesia (8,4%), Filipinas (6%), Pakistán (5,8%), Nigeria (4,6%), Bangladesh y Sudáfrica (3,6 y 3,3% respectivamente) (OMS, 2022) Como se comentó anteriormente, las personas con VIH representan hasta en un 8.0% de los casos. Con respecto al sexo, TB no hace distinción, pero, hasta en un 56% de los casos se da en hombres adultos en contraste al 33% en mujeres y el 11% de niños (Floyd et al., 2018).

La OPS señala que en América se registraron 12,458 muertes a consecuencia de la TB, esto en 2016. De ese número México notificó 2,569 fallecimientos. Ese mismo año, aparecieron 21,184 nuevos casos de TB en el país. Las entidades federativas con mayores números fueron Veracruz, Baja California, Guerrero, Tamaulipas y Sonora. Dentro de nuestro estado, tiene dos de los municipios con mayor concentración de afectados (Tijuana y Mexicali).

Lo que podemos confirmar con estos datos es que es un problema grave de salud pública en nuestra región. La diferencia de tasas de incidencia nacional (15.7 casos por cada 100,000 habitantes) y de los municipios fronterizos (33.4 casos por cada 100,000 habitantes) señalan a esta enfermedad como endémica de la región y por tanto es de vital importancia conocer el comportamiento de la enfermedad. Esto logrará disminuir y con suerte erradicar la TB (Fierros-Hernández, 2021)

En países en desarrollo se estima que el 1% de los casos de TB y casos esporádicos de reactivación de ancianos o inmigrantes fueron de TBb y se estima que más del 10% de los casos de TBh. La media global es de 0.3% (rango 0-33.9%). La prevalencia en México es del 7.6% (rango 0-31.6%) y en EE. UU. los casos son en personas hispanas, principalmente

originarias de México (90%) y esto es asociado a los hábitos de consumo (Laniado-Laborín et al., 2014). Otra de las problemáticas es la dificultad de distinguir *Mtb* de *M. bovis*, la cual requiere medios de cultivos y bioquímica o métodos de diagnóstico molecular.

El principal modo de transmisión de *M. bovis* al humano es el consumo de productos no pasteurizados. En menor frecuencia aerosoles, seguido del contacto cercano con ganado o animales infectados. Un dato importante es que la transmisión de humano a humano es posible, en menor medida, pero ha sido reportada. Las manifestaciones clínicas de ambas cepas son idénticas y la única forma de diferenciarlas es mediante técnicas antes mencionadas (Laniado-Laborín et al., 2014).

A pesar de la información limitada que existe de *M. bovis*, sabemos que los daños en la industria ganadera son importantes. Basados en los datos compartidos en la NOM-031-ZOO-1995, Campaña Nacional Contra la Tuberculosis Bovina (*Mycobacterium bovis*) hablan de que la eliminación del ganado infectado causa pérdidas anuales de hasta \$450 millones de dólares. Se estima que la prevalencia de TBz en México es cercana al 7.6%, sin embargo, puede variar desde 0 al 31.6% (Müller et al., 2013). La prevalencia de TBb se estima en un 16% en el país, sin embargo, estudios realizados por Sandoval-Azuara et al. (2017) y Lopez-Valencia et al. (2010) estimaron prevalencias de más del 40% en hatos lecheros de Baja California utilizando la prueba de tuberculina.

Para el diagnóstico en humanos se hace microscopía y cultivo bacteriano, sin embargo, el método de diagnóstico para identificar *M. bovis* es por técnicas de diagnóstico molecular (Sandoval-Azuara et al., 2017).

En países como Estados Unidos, los casos de TBz han disminuido a través de los años y de la aplicación de medidas de control en las áreas de producción ganadera. Los datos arrojan la caída de casos cercana al 90% desde el año 1953, sin embargo, en algunos estados colindantes a la frontera sur reportan un aumento en el número de casos de zoonosis. Un estudio realizado en pacientes pediátricos de 1980 a 1997 en el condado de San Diego, California determinó que el 10.8% de los casos de TB eran causados por *M. bovis* y la población mayormente afectada fue la hispana en un 78.9% de los enfermos. El 55.2% de los pacientes presentaron TBEP (Lombard et al., 2021). Como se ha mencionado anteriormente, el consumo de alimentos lácteos no pasteurizados es la principal fuente de infección.

## JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis zoonótica (TBz), causada principalmente por *Mycobacterium bovis*, representa una amenaza creciente para la salud pública, la seguridad alimentaria y la economía global. Este patógeno posee un amplio rango de hospederos —bovinos, animales domésticos y fauna silvestre— lo que facilita su persistencia ambiental y su transmisión al ser humano mediante el contacto directo con animales infectados o el consumo de productos lácteos no pasteurizados (Taye et al., 2021; Zhang et al., 2022). Desde el enfoque de Una Salud, su control requiere la integración de estrategias coordinadas entre los sectores médico, veterinario y ambiental.

En México, la TB sigue siendo una enfermedad infecciosa prioritaria; sin embargo, los programas de control se centran en *Mtb*, relegando la vigilancia de *M. bovis*. Esta omisión genera diagnósticos incompletos, tratamientos inadecuados y un subregistro de casos humanos. Dado que la infección por *M. bovis* es clínicamente indistinguible de la causada por *Mtb* y que la NOM-006-SSA2-2013 no exige la diferenciación de especies, la prevalencia real de TBz en el país permanece desconocida. Los estudios disponibles reportan variaciones amplias (0.4%–76.7%), influenciadas por la metodología y la capacidad diagnóstica local (Taye et al., 2021).

La transmisión al ser humano ocurre principalmente por el consumo de leche y derivados sin pasteurizar o por contacto con ganado infectado, incrementando el riesgo en comunidades rurales y trabajadores pecuarios. En Baja California, se ha demostrado la coincidencia genómica entre cepas de *M. bovis* aisladas de ganado, queso artesanal y pacientes humanos, lo que confirma la transmisión interespecies en la región (Perera-Ortiz et al., 2021).

Las repercusiones económicas son significativas: pérdidas anuales superiores a 120 mil dólares en México por sacrificio de ganado infectado (Milián-Suazo et al., 2022), y hasta 132 millones de dólares en países africanos con prevalencias de tuberculosis bovina cercanas al 40% (Tschopp et al., 2022). Además, la presencia de *M. bovis* en la cadena productiva compromete la inocuidad de los alimentos y la confianza del consumidor.

En el ámbito científico, caracterizar la epidemiología de *M. bovis* en pacientes con tuberculosis del Hospital General de Tijuana (HGT) permitirá generar evidencia local sobre la prevalencia de TBz, los factores de riesgo y la respuesta terapéutica. Esta información fortalecerá la capacidad diagnóstica, optimizará la vigilancia epidemiológica y contribuirá al cumplimiento de la meta de la OMS de eliminar la TB para 2030 (De Macedo Couto et al., 2022).

En síntesis, la TBz constituye un problema sanitario, económico y social que exige acciones urgentes y coordinadas. Este estudio se justifica por la necesidad de evidencia científica local que apoye la vigilancia integrada, la seguridad alimentaria y la formulación de políticas públicas basadas en el enfoque Una Salud, en beneficio de la población fronteriza de Baja California.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **Hipótesis**

La prevalencia de *Mycobacterium bovis* en la población de pacientes diagnosticados con *tuberculosis* en el Hospital General de Tijuana es superior al 4%.

### **Objetivo general**

Caracterizar la epidemiología de *Mycobacterium bovis* en la población de pacientes diagnosticados con *tuberculosis* en el Hospital General de Tijuana, en el periodo 2021 a 2022.

### **Objetivos específicos**

- a) Estimar la prevalencia de *M. bovis* en individuos diagnosticados con tuberculosis en el Hospital General de Tijuana entre 2021 y 2022.
- b) Caracterizar las propiedades sociodemográficas y de origen clínico (sexo, edad, tipo y lugar anatómico de la muestra, hospital o servicio de procedencia) de los pacientes que han sido diagnosticados con tuberculosis zoonótica.
- c) Examinar la aparición de factores de riesgo y comorbilidades en los pacientes con resultados positivos a *M. bovis*.
- d) Analizar la progresión clínica y el tratamiento seguido, teniendo en cuenta cómo se responde a tratamientos convencionales y a casos de farmacorresistencia.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño y población de estudio**

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo con aislados clínicos microbiológicos obtenidos de pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis atendidos en la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana (CLT-HGT) durante el periodo 2021–2022.

La información sociodemográfica y epidemiológica de los pacientes fue obtenida de la plataforma SINAVE, proporcionada por el jefe de la CLT-HGT. Las muestras clínicas correspondieron a diferentes tipos (expectoración, líquidos biológicos o tejidos), y fueron procesadas mediante baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo microbiológico en medio LJ y detección molecular del CMTB y resistencia a rifampicina mediante el sistema Xpert MTB/RIF (Cepheid, EE. UU.).

### **Obtención y manejo de aislados clínicos**

La recolección de aislados clínicos se realizó durante seis visitas programadas entre los meses de abril y octubre de 2023 a la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana (CLT-HGT). Las colonias bacterianas desarrolladas en medio LJ fueron cuidadosamente recolectadas por personal capacitado, asegurando la recuperación de la mayor cantidad posible de biomasa sin comprometer la integridad del cultivo. Cada muestra fue transferida a tubos estériles de microcentrifuga (1.5 mL) conteniendo 200 µL de buffer de lisis (10 mM Tris-HCl [pH 8.3], 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl), y se sellaron herméticamente para evitar fugas o contaminación cruzada.

### **Inactivación bacteriana y bioseguridad**

Previo a su transporte, los tubos se sometieron a inactivación térmica controlada a 94 °C durante 20 minutos, garantizando la neutralización del material biológico infeccioso conforme a las directrices de bioseguridad establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2023) y la NOM-087-ECOL-SSA1-2002. El procedimiento se realizó dentro de una cabina de bioseguridad clase II tipo A2, bajo condiciones de Bioseguridad Nivel 2 (BSL-2), con el uso de equipo de protección personal (EPP) certificado (bata impermeable, guantes de nitrilo, mascarilla N95 y careta protectora).

## **Trazabilidad y transporte**

Cada muestra fue etiquetada con un código alfanumérico único para mantener la trazabilidad entre el aislado clínico y la ficha epidemiológica del paciente, siguiendo el principio de anonimización de datos personales conforme a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados (2017).

El transporte de las muestras inactivadas se realizó en triple empaque conforme al Reglamento sobre Transporte de Sustancias Infecciosas de la ONU (UN 3373, Categoría B):

- Envase primario: tubo sellado herméticamente.
- Envase secundario: contenedor rígido a prueba de fugas con material absorbente.
- Envase exterior: caja térmica rotulada con los datos del remitente, destino, número de muestras y etiqueta de bioseguridad correspondiente.

Durante el traslado, las muestras se mantuvieron en cadena de frío a 4 °C mediante refrigerantes eutécticos, asegurando la preservación de la integridad del ADN.

## **Recepción y resguardo**

Al arribar al Laboratorio de Epidemiología y Ecología Molecular de la Escuela de Ciencias de la Salud, UABC-Ensenada, las muestras fueron registradas en la bitácora de ingreso de muestras biológicas, verificándose la integridad del empaque, el número de muestras y la coincidencia con los formularios de envío. Posteriormente, se almacenaron temporalmente a -20 °C hasta su procesamiento molecular.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los aislados clínicos de pacientes con diagnóstico confirmado de TB que presentaron crecimiento bacteriano en medios LJ, así como aquellos que, mediante PCR múltiple, fueron compatibles con *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium bovis*.

### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron las muestras que presentaron contaminación, inconsistencias en los datos clínicos, ausencia de ADN amplificable o pureza subóptima, definida por una relación de

absorbancia 260/280 menor a 1.8 o 260/230 menor a 1.8, determinada mediante espectrofotometría.

### **Criterios de eliminación**

Se eliminaron los aislados clínicos que no pudieron ser amplificados o identificados mediante las técnicas moleculares implementadas.

### **Cálculo del tamaño de muestra**

No se realizó cálculo de tamaño de muestra, ya que se analizaron todas las muestras recolectadas durante el periodo de estudio, considerando la totalidad de los aislados disponibles en la CLT-HGT.

### **Análisis genético**

La extracción de ADN se realizó directamente a partir de los aislados clínicos bajo condiciones de bioseguridad nivel 2 (BSL-2). Las muestras fueron incubadas durante 15 min a 95 °C, centrifugadas 10 min a 6000 rpm, y el sobrenadante se transfirió a tubos limpios y etiquetados (Yugueros Marcos et al., 1999). La integridad del ADN se verificó mediante electroforesis en gel de agarosa al 1% (80 V, 45 min) teñido con GelRed, y la concentración y pureza se determinaron con un espectrofotómetro NanoDrop One™ (Thermo Scientific). Las muestras se almacenaron a -20 °C hasta su análisis.

Todas las muestras de ADN se identificaron mediante amplificación de una región del operón *mce3*, el cual permite distinguir *Mtb* de *M. bovis*. Se empleó una PCR múltiplex (Bakshi et al., 2005) en un volumen total de 10 µL, con la siguiente composición: 1 µL de ADN, 0.2 mM de cada primer, 0.2 mM de dNTPs, 0.125 U/µL de Taq polimerasa, 1× buffer KCl y 2 mM MgCl<sub>2</sub>. El perfil térmico incluyó: 95 °C × 3 min, seguido de 33 ciclos de 96 °C × 50 s, 55 °C × 50 s, y 72 °C × 1 min, con una extensión final de 72 °C × 10 min. Los productos se visualizaron en geles de agarosa al 2% (80 V, 45 min) teñidos con GelRed. Las imágenes de las bandas se obtuvieron mediante el sistema fotodocumentador de geles Bio-Rad ChemiDoc XRS, lo que permitió identificar las amplificaciones específicas: *Mtb* produjo una banda de 337 pb y *M. bovis* una de 168 pb. En cada reacción se incluyeron controles positivos (*M. tuberculosis H37Rv* y *M. bovis AN5*) y un control negativo con agua nanopura. Los resultados moleculares se compararon con los obtenidos por cultivo y con los datos clínicos de los pacientes.

**Tabla I.** Cebadores empleados en la PCR-múltiple para la diferenciación de *M. bovis* y *Mtb*.

	<b>Cebadores</b>	<b>Secuencia</b>
<b>CSB1</b>	Cebador directo común	5'-TTCCGAATCCCTTGTGA-3'
<b>CSB2</b>	<i>M. bovis</i> -específico (inverso)	5'-GGAGAGCGCCGTTGTA-3'
<b>CSB3</b>	<i>Mtb</i> -específico (inverso)	5'-AGTCGCGTGGCTTCTCTT-TTA-3'

### **Manejo de información**

Se construyó una base de datos con la información sociodemográfica (sexo, edad, unidad de procedencia) y clínica (tipo de muestra, origen pulmonar/extrapulmonar, recurrencia del caso y hospital de referencia) de cada paciente, integrando los resultados microbiológicos y moleculares.

### **Análisis estadístico**

La prevalencia de *M. bovis* se estimó como el cociente entre el número de casos positivos y el total de muestras analizadas. Se realizó un análisis descriptivo e inferencial utilizando el lenguaje estadístico R (versión 4.3.2), calculando medias, desviaciones estándar y distribuciones de frecuencia. La asociación entre variables cualitativas se evaluó mediante la prueba exacta de Fisher, considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

### **Aspectos éticos y de bioseguridad**

La información de los pacientes se mantuvo bajo confidencialidad y protección, cumpliendo con los lineamientos establecidos en la Ley Federal de Protección de Datos Personales, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 5 de julio del 2010.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (2021–2022) se recolectaron 407 tubos con aislados clínicos en medio LJ, correspondientes a 152 pacientes diagnosticados con TB. De estos aislados se logró obtener ADN genómico en 139 casos, de los cuales 130 fueron amplificados mediante PCR múltiple.

### Prevalencia

En el año 2021 se recuperaron 56 cultivos, de los cuales el 14.28% (8/56) fueron identificados como *M. bovis* y el 85.71% (48/56) como *Mtb*. Para 2022 se analizaron 74 cultivos, observándose una disminución en la proporción de *M. bovis*, que representó el 5.40% (4/74), mientras que *Mtb* se detectó en el 94.59% (70/74).

La prevalencia global de TBz durante el periodo de estudio fue del 9.23% (12/130), en contraste con el 90.76% (118/130) correspondiente a casos de TB por *Mtb* (**Tabla II**).

**Tabla II.** Prevalencia de casos de tuberculosis identificados por medio de técnicas moleculares a partir de cultivo bacteriológico en el Laboratorio de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana (2021 al 2022).

Año	Cultivos recuperados	Identificación molecular	
		<i>M. bovis</i> n (%)	<i>Mtb</i> n (%)
2021	56	8 (14.28)	48 (85.71)
2022	74	4 (5.40)	70 (94.59)
<b>Total</b>	130	12 (9.23)	118 (90.76)



**Figura 3.** Identificación molecular de especie del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, mediante la amplificación del operón *mce-3* para diferenciar entre *Mtb* (337 pb) de *M. bovis* (168 pb). Gel de agarosa 2%. E= Escalera molecular. Línea 2-7, 9-15, 19 y 21 corresponden a *Mtb*. Línea 8 y 20 corresponden a *M. bovis*.

### Características de la población estudiada

La edad promedio de los pacientes con cultivos positivos fue de 33.7 años ( $\pm 16.04$ ), con una mediana de 30 años y un intervalo de 6 meses a 86 años. En el subgrupo identificado con *M. bovis*, la edad promedio fue de 34.7 años ( $\pm 17.58$ ), con una mediana de 33.5 años y un rango de 10 a 63 años.

En cuanto al sexo biológico, los hombres representaron el 63.1% (82/130) de los casos positivos en general y las mujeres el 36.2% (47/130). En los casos de TBz, la proporción fue de 58.3% en hombres y 41.7% en mujeres.

Respecto al origen de las muestras, el mayor número de casos se remitió desde la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis (39.2%), seguido por el Hospital General de Tijuana (41.5%) y en

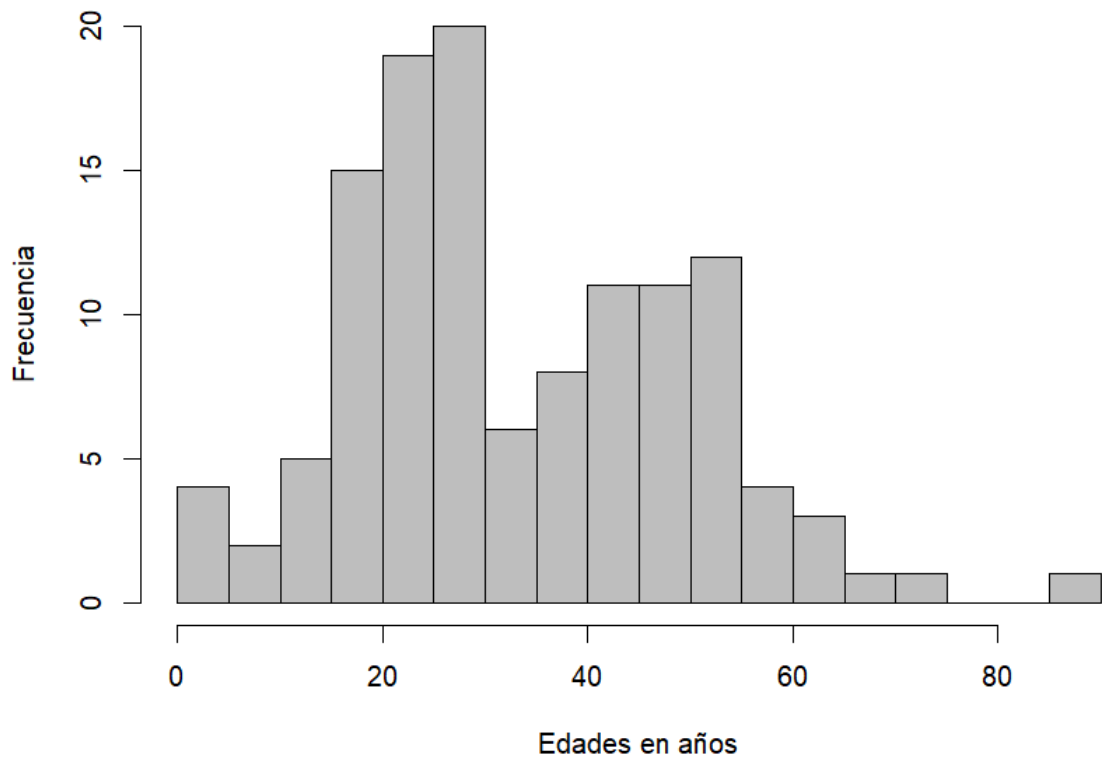
menor proporción por otros centros de salud del estado (10.8%). Dentro del grupo de *M. bovis*, el 50.0% de los pacientes procedía del HGT, el 41.7% de la CLT y el 8.3% de Hospital Ángeles. En cuanto al sitio anatómico de la muestra, la mayoría correspondió a expectoración (63.8%), seguido de líquido cefalorraquídeo (9.2%) y biopsia pleural (5.4%). Otros sitios menos frecuentes incluyeron líquido pleural (3.9%), biopsias ganglionares (2.3%) y muestras gástricas (1.5%). En los pacientes con *M. bovis*, la mitad de los casos fueron identificados en muestras de expectoración (50.0%), mientras que el resto se distribuyó en líquido cefalorraquídeo (8.3%), aspirado ganglionar (8.3%), biopsia ganglio no especificado (16.7%) y líquido peritoneal (16.7%).

Al analizar el tipo de muestra, el 67.7% de los cultivos positivos correspondió a TBP y el 32.3% a TBEP. En el caso de *M. bovis*, se observó una distribución equitativa: 50% pulmonar y 50% extrapulmonar. La prueba exacta de Fisher no mostró asociación estadísticamente significativa entre el origen de la muestra (pulmonar o extrapulmonar) y la identificación de *M. bovis* ( $p > 0.05$ ). Sin embargo, se observó que la proporción de casos extrapulmonares positivos a *M. bovis* fue mayor (14.3%) que la de origen pulmonar (6.8%).

**Tabla III.** Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con cultivos positivos en general e identificadas molecularmente como *Mycobacterium bovis*.

<b>Variable</b>	<b>Cultivos positivos en general n (%)</b>	<b>Cultivos positivos a <i>M. bovis</i> n (%)</b>
<b>Edad</b>	Promedio: 33.76 ( $\pm$ 16.04) Mediana: 30 Intervalo: 6 meses – 86 años	Promedio: 34.67 ( $\pm$ 17.58) Mediana: 33.5 Intervalo: 10 – 63 años
<b>Género</b>	Hombres: 82 (63.1) Mujeres: 47 (36.2) Sin dato: 1 (0.77)	Hombres: 7 (58.3) Mujeres: 5 (41.7)
<b>Origen de la muestra</b>	CLT: 51 (39.2) HG-Tijuana: 54 (41.5) Otros: 14 (10.8) Hospital Ángeles: 2 (1.5) HG-Rosarito: 1 (0.8) CERESO-Hongo: 1 (0.8) No especificado: 7 (5.4)	CLT: 5 (41.7) HG-Tijuana: 6 (50.0) Hospital Ángeles: 1 (8.3)
<b>Sitio anatómico de la muestra</b>	Expectoración: 83 (63.8) LCR: 12 (9.2) Líquido pleural: 5 (3.9) Líquido peritoneal: 3 (2.3) Secreción bronquial: 1 (0.8) Biopsia pleural: 7 (5.4) Biopsia ganglio NE: 4 (3.1) Biopsia absceso: 2 (1.5) Aspirado ganglionar: 2 (1.5) Jugo gástrico: 2 (1.5) Piel: 2 (1.5) Pleura: 2 (1.5) No especificado: 3 (2.3)	Expectoración: 6 (50.0) LCR: 1 (8.3) Aspirado ganglionar: 1 (8.3) Biopsia ganglio NE: 2 (16.7) Líquido peritoneal: 2 (16.7)
<b>Tipo de muestra</b>	Pulmonar: 88 (67.7) Extrapulmonar: 42 (32.3)	Pulmonar: 6 (50.0) Extrapulmonar: 6 (50.0)

Notas: CLT = Clínica y Laboratorio de Tuberculosis; HG = Hospital General; CERESO = Centro de Reinserción Social; LCR = Líquido cefalorraquídeo. Otros = Otros centros de salud en Tijuana



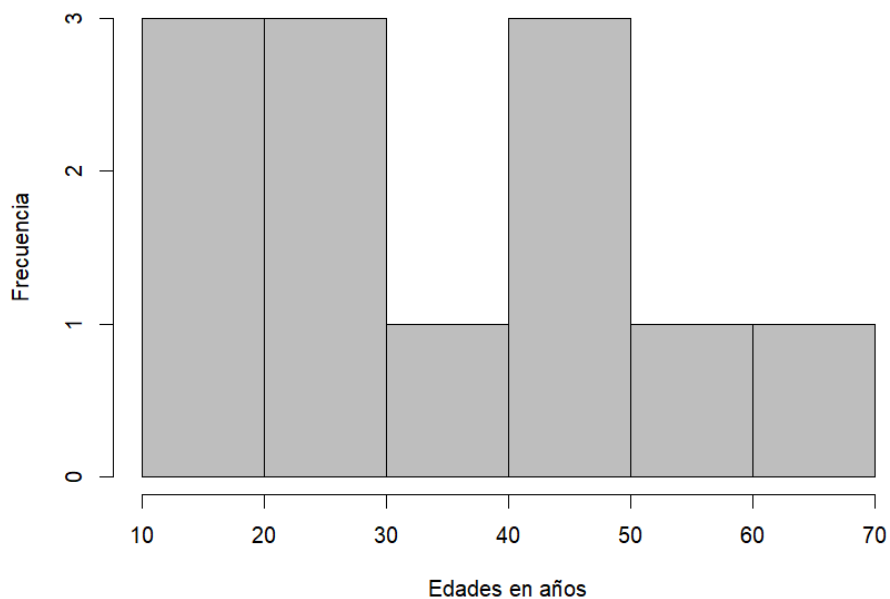
**Figura 4.** Histograma de edades en años de los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar en la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis, Hospital General de Tijuana del 2021 al 2022 (n=123).

## Análisis epidemiológico de pacientes infectados con *M. bovis*

Se examinaron los registros clínicos de los pacientes con TBz cuya enfermedad había sido confirmada a nivel molecular por *M. bovis* para realizar un análisis socioepidemiológico. Sin embargo, en ciertas ocasiones la información que se tenía no era completa, lo que dificultó la caracterización completa de la población afectada. Durante el periodo de estudio, se detectaron 12 casos positivos a *M. bovis* entre los pacientes; ocho de ellos fueron registrados en 2021 y cuatro en 2022, lo que demuestra la persistente presencia de esta zoonosis en la población humana. Es importante tener en cuenta que pudiera existir una subnotificación de casos en este periodo de estudio relacionado con los efectos de la pandemia de COVID-19 sobre el acceso a los servicios sanitarios, la detección y el monitoreo de pacientes con TB.

### Sexo y edad

La media de edad de los pacientes fue de 34.6 años; la mayoría tenía entre 29 y 41 años. La mayor parte de los casos se centró en personas en edad laboral, lo cual pone de relieve su importancia desde el punto de vista social y económico. Se encontraron únicamente tres pacientes con menos de 18 años, lo que señala una escasa cantidad de casos en la población adolescente e infantil.



**Figura 5.** Distribución etaria de pacientes diagnosticados con tuberculosis por *Mycobacterium bovis*.

## Institución de salud de origen

De los 12 pacientes diagnosticados con TB con *M. bovis*, en la CLT-HGT se identificó la mayor parte (41.6 %), lo que demuestra su función principal como unidad de referencia en el diagnóstico de TB. No obstante, una proporción significativa de casos se detectó en la Unidad Pediátrica del HGT (25.0 %), lo que evidencia lo vulnerables que son los niños. Además, se registraron casos individuales en los departamentos de Oncología, Medicina Interna e Infectología del HGT (8.3 % cada uno), y también en un hospital privado (8.3 %). Esto demuestra que la TBz ocurre en diversas situaciones clínicas y socioeconómicas.

**Tabla IV.** Institución de salud de referencia de los pacientes con tuberculosis zoonótica.

<b>Hospital/Clínica de origen</b>	<b>Frecuencia n (%)</b>
Clínica y Laboratorio de Tuberculosis	5 (41.6)
HGT-Unidad Pediátrica	3 (25.0)
HGT-Infectología	1 (8.3)
HGT-Medicina Interna	1 (8.3)
HGT-Oncología	1 (8.3)
Hospital Ángeles	1 (8.3)
<b>Total</b>	<b>12 (100%)</b>

HGT: Hospital General de Tijuana

## Origen del paciente

Del total de pacientes, solamente se recuperaron los datos del lugar de nacimiento de cuatro de ellos, de los que dos de ellos son oriundos del estado de Guerrero: uno de ellos es de la ciudad de Acapulco, desconociendo específicamente la ciudad de origen del otro; uno más, es nacido en el estado de Nayarit y el último es de la ciudad de Mexicali, haciendo hincapié en que todos son residentes de la ciudad de Tijuana, a excepción del originario de Acapulco, cuyo domicilio es en Ensenada, Baja California.

En la evaluación de otras variables epidemiológicas y sociales no se identificaron pacientes en situación migratoria ni se registraron casos binacionales. Además, entre los casos confirmados de TBz no se encontraron individuos que estuvieran en situación de calle o encarcelados.

**Tabla V.** Lugar de residencia de los pacientes con tuberculosis zoonótica.

<b>Ciudad</b>	<b>Frecuencia n (%)</b>
<b>Ensenada</b>	2 (16.6)
<b>Tijuana</b>	8 (66.6)
<b>Sin datos</b>	2 (16.6)
<b>Total</b>	12 (100)

### **Comorbilidades**

De los 12 pacientes con TBz solamente se recuperó la información relacionada a diabetes e hipertensión de cuatro personas; tres padecían diabetes mellitus; entre ellos, dos también sufrían de hipertensión arterial. Además, tres pacientes fueron seropositivos para VIH/SIDA y ninguno reportó infección por el virus de la hepatitis C. En cuanto a factores de riesgo relacionados con el uso de sustancias nocivas (alcohol y tabaco), dos indicaron que consumían tabaco y dos que tomaban alcohol; un paciente mostró ambos comportamientos. No se registraron casos de dependencia a otros estupefacientes.

### **Ocupación laboral y escolaridad**

En cuanto a la escolaridad de los pacientes que participaron en el estudio, no se pudo obtener información de ninguno. Sobre la ocupación, solo tres casos tuvieron este dato: un operador de montacargas, un conductor y un empleado de maquiladora.

### **Tratamiento**

Se recopiló información acerca de la evolución clínica y el tratamiento en cuatro pacientes con TBz, El paciente identificado con el número 0111\_21, comenzó con sintomatología en 2019 y recibió el diagnóstico de *TB* en el mismo año, durante el mes de noviembre. Según la información recabada, este paciente inició el tratamiento en enero del 2021, es decir, más de un año después de la emisión del diagnóstico. Se desconoce si recibió medicamentos antes

de esta fecha. El paciente fue tratado con medicamentos de segunda línea, ya que presentó resistencia a R, H y Z. Se finaliza el protocolo en julio del 2022, teniendo una duración aproximada de un año y seis meses.

El paciente identificado con el número 1040\_22, comenzó a mostrar síntomas compatibles con TB en enero del 2020, esto según la información del expediente clínico y fue hasta septiembre del 2021 que obtuvo el diagnóstico y en el mes de noviembre comenzó con el tratamiento. Este paciente mostró ser resistente a los fármacos de primera línea (R, H, Z) por lo que se optó por antibióticos de segunda línea. El paciente finalizó el tratamiento hasta junio del 2023, teniendo una duración de 1 año y 7 meses. Es importante destacar que estos pacientes provenían del estado de Guerrero, lo cual indica que pueden existir determinantes geográficos y sociales relacionados con el acceso a la atención en el tiempo adecuado.

En cambio, los otros dos pacientes respondieron positivamente al esquema estándar DOTBAL, lo cual demuestra la efectividad de este protocolo cuando no existe resistencia a los fármacos.

**Tabla VI.** Características clínicas y terapéuticas de los casos con información disponible de tuberculosis zoonótica por *Mycobacterium bovis*

Paciente	Inicio de síntomas	Diagnóstico	Inicio de tratamiento	Demora total (síntomas a inicio tratamiento)	Tipo de resistencia	Esquema terapéutico	Duración del tratamiento	Lugar de Nacimiento	Tipo de Egreso	Observaciones relevantes
0111_21	2019	Noviembre 2019	Enero 2021	≈14 meses	Rifampicina (R) Isoniazida (H), Pirazinamida (Z)→	Segunda línea (fluoroquinolonas, aminoglucósidos y etionamida)	1 año 6 meses (ene 2021-jul 2022)	Guerrero	Tratamiento completado	Retraso considerable post-diagnóstico; posible limitación en acceso a fármacos.
1040_22	Enero 2020	Septiembre 2021	Noviembre 2021	≈22 meses	Rifampicina (R) Isoniazida (H), Pirazinamida (Z) MDR-TB	Segunda línea	1 año 7 meses (nov 2021-jun 2023)	Guerrero	Tratamiento completado	Retraso diagnóstico prolongado; persistencia de síntomas antes del tratamiento.
1082_22	2021	2021	2021	< 2 meses	Sensible a fármacos de primera línea	Esquema estándar DOTBAL (RHZE)	6 meses	Baja California	Curación documentada	Respuesta favorable y adherencia completa.
1059_22	2021	2021	2021	< 2 meses	Sensible a fármacos de primera línea	Esquema estándar DOTBAL (RHZE)	6 meses	Baja California	Curación documentada	Evolución clínica sin complicaciones ni recaídas.

## Asociación entre sexo y otras variables

Con el fin de determinar si existía asociación entre sexo del paciente y presencia de TB por *M. bovis*, se aplicó la prueba exacta de Fisher y no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ). Aunque la prevalencia de TB por *M. bovis* en mujeres fue mayor (10.6%) que en hombres (8.5%). Sin embargo, no existe evidencia de que el sexo sea un factor de riesgo (Tabla VII).

**Tabla VII.** Asociación entre sexo del paciente y presencia de tuberculosis por *M. bovis* mediante prueba exacta de Fisher

Género	Positivos	Negativos	n	Frecuencia (%)	OR (IC%)
Hombres*	7	75	82	8.5	1.0 (Ref)
Mujeres	5	42	47	10.6	1.28 (0.38-4.27)
Total	12	117	129**	9.3	

\*Categoría de referencia; \*\*se excluyó un caso del análisis por no especificar el sexo; OR = Odds Ratio; IC95% = Intervalo de confianza al 95%. Prueba exacta de Fisher ( $p > 0.05$ ).

Con relación al lugar de origen de la muestra y los casos identificados como *M. bovis*. El 6.8% de las muestras obtenidas del pulmón resultaron positivas, mientras que el 14.3% de las muestras fueron extrapulmonares. No obstante, no fue posible identificar una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) entre los dos grupos (**Tabla VIII**).

**Tabla VIII.** Asociación entre el origen de la muestra y los casos identificados molecularmente como *Mycobacterium bovis*.

Origen	Positivo	Negativo	n	Frecuencia	RM (IC 95%)
<b>Pulmonar*</b>	6	82	88	6.8	1.0 (Ref)
<b>Extrapulmonar**</b>	6	36	42	14.3	0.44 (0.13-1.45)
<b>Total</b>	12	118	130	9.2	

\*Muestras tomadas de expectoración, jugo gástrico y secreción bronquial; \*\*Muestras tomadas de líquido cefalorraquídeo, pleura, ganglios, pericardio, piel, entre otros; RM = Razón de Momios; IC95% = Intervalo de confianza al 95%. Prueba exacta de Fisher ( $p > 0.05$ ).

## DISCUSIÓN

### **Objetivo a. Estimar la prevalencia de *Mycobacterium bovis* en individuos diagnosticados con tuberculosis en el Hospital General de Tijuana entre 2021 y 2022**

La TBh causada por *M. bovis* continúa representando un reto significativo para la salud pública mundial. En este estudio se identificó que el 9.23 % de los casos de TB atendidos en la CLT-HGT fueron ocasionados por *M. bovis*. Este hallazgo resulta especialmente relevante, ya que Tijuana se localiza en una región con una cuenca lechera importante, donde la prevalencia de TBb en los hatos se ha estimado cercana al 40 % (Lopez-Valencia et al., 2010). Además, de acuerdo con datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Baja California presenta la tasa de incidencia más alta de tuberculosis en humanos del país, con 61 casos por cada 100 000 habitantes (Secretaría de Salud, 2024).

Aunque el consumo y la comercialización de leche sin pasteurizar están prohibidos en México conforme a la NOM-243-SSA1-2010, se estima que alrededor del 40 % de los productos lácteos elaborados y consumidos en el país carecen de tratamiento térmico o pasteurización (Iñiguez-Muñoz et al., 2022). Estudios recientes señalan que los consumidores continúan prefiriendo este producto sin tratamientos térmicos (Cesín-Vargas, 2014; Feria-Cuevas et al., 2019; Mexicana et al., 2016; Rendón-Rendón & Brunett-Pérez, 2022), lo que incrementa el riesgo de infecciones gastrointestinales y enfermedades transmitidas por alimentos (Dirección General de Epidemiología (DGE) et al., 2025; Iñiguez-Muñoz et al., 2022; Rios-Muñiz et al., 2019).

Las diferencias observadas entre las prevalencias de *M. bovis* en 2021 (18.6 %) y 2022 (4.6 %) pueden atribuirse a diversos factores; no obstante, el impacto de la pandemia por COVID-19 sobre los servicios de salud probablemente fue determinante, ya que ocasionó retrasos en la detección, diagnóstico y seguimiento de los casos de TBh.

Al comparar nuestros resultados con estudios internacionales basados exclusivamente en métodos moleculares, como el metaanálisis de Taye et al. (2021), se observa una prevalencia global de *M. bovis* en humanos del 1.4 %, con cifras más altas en Asia (4.6 %) y Europa (4.3 %), y menores en África (0.6 %). En contraste, la prevalencia observada en este trabajo (9.23 %) es considerablemente superior, lo que podría explicarse por: a) La elevada prevalencia de *M. bovis* en el ganado bovino de Baja California, 2) El consumo persistente de productos lácteos sin pasteurizar y 3) El carácter de hospital de referencia del HGT, donde se concentran casos más graves y complejos. Este hallazgo coloca a Baja California entre las regiones con mayor porcentaje de TBz reportada en humanos a nivel mundial.

En México, las prevalencias de *M. bovis* en pacientes con TB varían de acuerdo con la metodología empleada y la región geográfica. En Baja California, Laniado-Laborín et al. (2014) reportaron una prevalencia del 4.3 %, inferior a la observada en este estudio. Este aumento podría reflejar un incremento real de los casos zoonóticos en la región, asociado con la falta de un programa eficaz de control de la TBb y el mantenimiento del consumo de productos lácteos sin pasteurizar. Asimismo, Sandoval-Azuara et al. (2017) y Perera-Ortiz et al. (2021) han demostrado una estrecha relación genética entre cepas de *M. bovis* aisladas de humanos y de bovinos en Baja California, lo que refuerza la interpretación de los hallazgos bajo un enfoque de Una Salud (One Health). En contraste, en regiones con intensa actividad lechera, como Los Altos de Jalisco, Portillo-Gómez & Sosa-Iglesias (2011) reportaron una prevalencia aún mayor (28 %), asociada al consumo habitual de leche y derivados sin pasteurizar.

Desde el punto de vista epidemiológico, los resultados obtenidos en Baja California son preocupantes, ya que confluyen diversos factores que favorecen la persistencia y transmisión de la tuberculosis zoonótica:

1. Alta prevalencia de tuberculosis en humanos.
2. Alta prevalencia de *M. bovis* en el ganado bovino.
3. Consumo frecuente de productos lácteos no pasteurizados.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica y los programas de control de la TBb y humana desde un enfoque integral, que articule los sectores médico, veterinario y ambiental.

### **Objetivo b. Caracterizar las propiedades sociodemográficas y de origen clínico de los pacientes diagnosticados con tuberculosis zoonótica**

#### **Sexo y edad**

#### **Asociación entre sexo y presencia de *M. bovis***

Aunque la prevalencia de TB por *M. bovis* en mujeres fue ligeramente superior (10.6%) que en hombres (8.5%), no fue posible evidenciar estadísticamente ( $p > 0.05$ ) que el sexo sea un factor de riesgo. Nuestros resultados difieren de los encontrados por Procee et al. (2025) quienes reportaron que las mujeres presentan más probabilidades de desarrollar, aunque los mecanismos específicos son poco claros, pero se han relacionado con factores de exposición,

roles de género que influyen en las actividades realizadas, factores de riesgo y acceso a servicios de salud. En contraste Ledesma et al. (2022), reportaron que los hombres presentan 1.5 veces más incidencia de TB y más del doble de tasas de mortalidad en comparación con las mujeres, atribuyendo esta disparidad a un menor uso de los servicios médicos y a la búsqueda tardía de atención. Horton et al. (2020) sugieren que los cambios conductuales durante la adolescencia también pueden influir en la incidencia de TB en varones, dado que tienden a interactuar más frecuentemente con otros hombres, lo que incrementa la probabilidad de transmisión. De manera similar, Shaweno et al. (2021) demostraron que la asortatividad sexual, es decir, la tendencia a interactuar con individuos del mismo sexo acelera la propagación de la TB en poblaciones con mezcla de género homogénea. Adicionalmente, se han identificado factores biológicos que podrían explicar la mayor susceptibilidad masculina (D'Agostino et al., 1996) y Han et al. (2024) asociaron los niveles de testosterona con la modulación negativa del sistema inmunitario, al inhibir los efectos antiinflamatorios del TNF- $\alpha$  y del óxido nítrico, además de inducir la síntesis de IL-10, citocina con funciones inmunosupresoras. Este efecto compromete la actividad de los macrófagos y reduce la respuesta inmunitaria frente a *Mycobacterium* spp. En modelos animales, Dibbern et al. (2017) demostraron que los ratones macho infectados con *Mtb* desarrollaron signos clínicos antes que las hembras, con una mortalidad del 70% frente al 10% en las hembras, lo que confirma un componente biológico en la diferencia de susceptibilidad. De manera semejante, estudios en fauna silvestre, como en ciervos y tejones europeos, han documentado mayor frecuencia y severidad de la infección en machos (López-Olvera et al., 2013; Tomlinson et al., 2013). Una posible explicación de las diferencias entre los resultados de los trabajos reportados previamente y los nuestros es que pueden estar influenciado por el tamaño limitado de la muestra, ya que con muestras pequeños los intervalos de confianza tienden a ser amplios, lo que aumenta la probabilidad de error, sobre todo de no detectar asociaciones presentes, y puede subestimar la magnitud de la relación entre las variables.

### **Asociación entre edad y presencia de *M. bovis***

La edad promedio los casos provocados por *M. bovis* fue de 34.6 años, con predominio en hombres (58.3 %) respecto a mujeres (41.7 %), y con dos casos registrados en población infantil. Estudios previos, como el realizado por Portillo-Gómez & Sosa-Iglesias (2011), reportaron edades entre 0.9 y 73 años (promedio 24 años) en pacientes infectados por *M. bovis*, de los cuales el 69% eran hombres y el 51% correspondían a población pediátrica. Estas diferencias pueden explicarse por diversos factores, entre ellos el acceso desigual a los servicios de salud, las diferencias en los roles de género, el contexto socioeconómico y ciertos determinantes biológicos.

## **Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar por *Mycobacterium bovis***

Un hallazgo relevante de este estudio fue que el 50 % de los casos identificados con *M. bovis* correspondieron a TBP, lo que contrasta con la tendencia descrita en la literatura científica, donde la mayoría de las infecciones humanas por *M. bovis* se manifiestan como formas extrapulmonares, particularmente a nivel intestinal, ganglionar o meníngeo (Dürr et al., 2013; Muller et al., 2013; Procee et al., 2025). Tradicionalmente, la localización extrapulmonar se ha asociado a la vía digestiva como puerta de entrada principal, debido al consumo de leche o productos lácteos no pasteurizados contaminados. Por ello, encontrar una proporción tan alta de casos pulmonares sugiere que la transmisión por vía aerógena podría estar desempeñando un papel más relevante de lo que se asumía en la región fronteriza de Baja California.

Diversos factores podrían explicar este comportamiento epidemiológico. En primer lugar, el contacto estrecho y prolongado con animales infectados especialmente en trabajadores de la industria ganadera, rastros o granjas lecheras puede facilitar la inhalación de aerosoles contaminados, dando lugar a infecciones primarias pulmonares por *M. bovis*. En segundo lugar, la alta movilidad poblacional y el flujo constante de personas entre zonas rurales y urbanas en Tijuana podrían favorecer exposiciones ambientales o laborales no documentadas. También debe considerarse la posibilidad de coinfecciones con *Mtb*, ya que ambos patógenos comparten nichos ecológicos y mecanismos de transmisión similares, y sus infecciones pueden confundirse en ausencia de confirmación molecular.

La identificación de *M. bovis* en muestras pulmonares tiene implicaciones clínicas y de salud pública de gran importancia. Desde el punto de vista clínico, este hallazgo amplía el espectro de presentación de la TBz y subraya la necesidad de incluir *M. bovis* en el diagnóstico diferencial de todas las formas pulmonares, particularmente en regiones con antecedentes de consumo de leche sin pasteurizar o contacto con ganado. Si los laboratorios clínicos solo sospechan *Mtb*, los casos causados por *M. bovis* pueden pasar inadvertidos, perpetuando cadenas de transmisión no reconocidas.

Desde el punto de vista terapéutico, la infección pulmonar por *M. bovis* representa un reto adicional, ya que esta especie presenta resistencia intrínseca a la Z, uno de los fármacos clave del esquema primario antituberculoso (De Jong et al., 2005). Esto significa que los pacientes pueden recibir tratamientos subóptimos si no se realiza una identificación específica del agente causal. Además, la localización pulmonar incrementa el potencial de transmisión persona a persona, un escenario que históricamente se consideraba improbable para *M. bovis*. La

posibilidad de transmisión respiratoria ha sido documentada en brotes vinculados a unidades de salud, mataderos y comunidades rurales, donde individuos infectados con formas pulmonares actuaron como fuente de contagio (Olea-Popelka et al., 2017; Rodwell et al., 2008). Estos hallazgos sugieren que *M. bovis* podría estar adaptándose a nuevas condiciones epidemiológicas que facilitan la transmisión respiratoria, o bien, que los sistemas de diagnóstico subestiman la magnitud de las formas pulmonares por falta de pruebas moleculares de diferenciación de especie. En este contexto, es fundamental reforzar los sistemas de vigilancia para incluir rutinariamente la identificación molecular de *M. bovis* en todas las muestras respiratorias con cultivo positivo para el CMTB.

Finalmente, el hallazgo de *M. bovis* en formas pulmonares implica la necesidad de replantear las estrategias de prevención y control desde la perspectiva de Una Salud. La presencia de esta forma de transmisión en un entorno urbano fronterizo, como Tijuana, puede indicar una mayor circulación del patógeno entre animales domésticos, productos derivados y humanos, lo que requiere acciones coordinadas entre los sectores de salud, ganadería y medio ambiente. El reconocimiento de la TBz pulmonar como un evento potencialmente transmisible entre humanos debe motivar el fortalecimiento de la vigilancia binacional y la implementación de medidas integrales de control que incluyan el diagnóstico temprano, la trazabilidad epidemiológica y la educación sanitaria de las comunidades en riesgo.

### **Objetivo c. Examinar la aparición de factores de riesgo y comorbilidades en los pacientes con resultados positivos a *Mycobacterium bovis***

#### **Diabetes e hipertensión**

En cuanto a comorbilidades, se registraron tres pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, dos de los cuales también presentaban hipertensión arterial. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2024b), la prevalencia global de diabetes ha aumentado en un 7% respecto a 1990, y para 2022 el 14% de la población mundial vivía con esta enfermedad. En México, según la *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022*, la prevalencia fue de aproximadamente 18.3%, equivalente a 14.6 millones de personas (Basto-Abreu et al., 2023).

La evidencia científica señala que las personas con diabetes tienen entre 1.5 y 4 veces más riesgo de desarrollar infecciones, incluida la TB (Holt et al., 2024). Este riesgo se explica por el estado de hiperglucemia crónica, que altera la función inmunológica, genera un estado

inflamatorio persistente y provoca daño vascular y neuropático, afectando la respuesta de defensa del organismo. En el caso de la TB, la diabetes no solo incrementa la probabilidad de infección, sino que también se ha asociado con tratamientos más prolongados, mayores tasas de recaída y farmacorresistencia. Si bien en este estudio no fue posible profundizar en dicha correlación debido a la falta de información clínica completa, los resultados sugieren la necesidad de incluir la diabetes y la hipertensión como variables prioritarias en futuras investigaciones sobre TBz, dada su posible influencia en la progresión de la enfermedad y en los resultados terapéuticos.

### **Coinfección con VIH/SIDA**

Respecto a la coinfección por VIH/SIDA, tres de los doce pacientes con *M. bovis* fueron portadores del virus, sin que se registraran otras infecciones virales concomitantes como hepatitis C. Estudios previos realizados en México han demostrado que la TB causada por *M. bovis* puede manifestarse en personas con VIH incluso antes de una inmunosupresión severa, es decir, con conteos de linfocitos CD4 normales, a diferencia de *Mtb*, que suele requerir un estado inmunitario más comprometido para su expresión clínica (Zuñiga-Quiñonez et al., 2025). Este hallazgo refuerza la importancia de identificar molecularmente la especie de *Mycobacterium* responsable de la infección, ya que dicha información permitiría optimizar el diagnóstico y el tratamiento, especialmente en poblaciones inmunocomprometidas.

### **Consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias**

El consumo de sustancias nocivas constituye otro factor de riesgo relevante para la TB. En este estudio, se identificaron dos pacientes con antecedentes de alcoholismo y dos con tabaquismo; uno de ellos reportó el uso combinado de ambas sustancias. Aunque el número de casos fue reducido, estos factores son biológicamente plausibles como contribuyentes al riesgo de infección y progresión de la enfermedad.

El alcohol y el tabaco deterioran la función inmunitaria al afectar la actividad de los macrófagos alveolares y aumentar el estrés oxidativo, lo que favorece la proliferación de *Mycobacterium* en entornos oxidativos. Además, el consumo crónico de alcohol inhibe el factor nuclear eritroide 2, que regula la respuesta al estrés oxidativo, y reduce las reservas de glutatión, condiciones que facilitan la infección (Jinyi et al., 2024). En cuanto al tabaco, su relación con la TB se asocia a mayor exposición al bacilo, alteraciones inmunológicas locales y efectos inmunosupresores mediados por neutrófilos tipo N2.

Dado que el consumo de alcohol y tabaco no solo incrementa el riesgo de infección, sino que también se asocia con una menor adherencia al tratamiento y mayores tasas de recaída, es esencial reforzar los programas de prevención y abandono de estas sustancias en pacientes con TB. El abordaje multidisciplinario, que integre atención médica, psicológica y social, resulta fundamental para mejorar la adherencia terapéutica y reducir la carga global de la enfermedad.

### **Migración y otros determinantes sociales**

En los casos identificados de TBz, no se contó con información sobre el estatus migratorio, situación de calle o condición de privación de la libertad, lo que impidió evaluar la influencia de estos factores en la epidemiología regional. Tampoco se documentaron antecedentes ocupacionales que implicaran contacto con ganado o productos animales, por lo que no fue posible determinar si la transmisión se relacionó con exposición zoonótica directa o indirecta. Diversos estudios han señalado que los determinantes sociales como la pobreza, la violencia, los roles de género, el estigma, la discriminación y el bajo nivel educativo condicionan la transmisión y el control de la TB (Leddy et al., 2022). Además, los sistemas de salud enfrentan deficiencias estructurales que limitan la efectividad del diagnóstico y tratamiento, incluyendo la centralización de servicios, la escasez de medicamentos y la duración prolongada de los regímenes terapéuticos, factores que reducen la adherencia y perpetúan los ciclos de transmisión.

La TB afecta de manera desproporcionada a poblaciones en situación de vulnerabilidad: personas con VIH, trabajadores de sectores de riesgo, individuos privados de libertad, pueblos originarios, personas con adicciones y población migrante. En México, la migración es un determinante clave para comprender la dinámica de transmisión, especialmente en estados fronterizos como Baja California, donde más del 50% de la población es migrante (Rosales et al., 2020; Wu et al., 2023). A pesar de esta realidad, el porcentaje de casos de TB registrados en migrantes es muy bajo (1–2%), probablemente debido al subregistro, al estigma social y a la alta movilidad transfronteriza que impide el seguimiento adecuado de los casos (Silva et al., 2023).

La ausencia de información sociodemográfica detallada limita la interpretación epidemiológica y la identificación de grupos de riesgo, lo que subraya la necesidad de fortalecer la recolección sistemática de datos en los sistemas de vigilancia. No basta con registrar variables clínicas; es imprescindible incorporar aspectos como estatus migratorio, ocupación, nivel socioeconómico y condiciones de vivienda. Integrar estas dimensiones bajo el enfoque de *Una Salud* permitirá comprender de manera más integral la interacción entre factores humanos, animales y

ambientales que sostienen la persistencia de *M. bovis* y facilitará el diseño de políticas públicas más efectivas para su control.

**Objetivo d. Analizar la progresión clínica y el tratamiento seguido, teniendo en cuenta la respuesta a tratamientos convencionales y los casos de farmacorresistencia**

En este estudio, se identificaron doce pacientes con TB por *M. bovis*; sin embargo, solo fue posible recuperar información terapéutica completa de cuatro de ellos. Esta limitación impide realizar una trazabilidad adecuada de los casos y una evaluación integral del tratamiento, lo que restringe la posibilidad de establecer inferencias estadísticas robustas. No obstante, los datos disponibles permiten delinear un panorama preliminar sobre la progresión clínica y la respuesta terapéutica de los pacientes con TBz en Baja California.

De los cuatro pacientes con registros clínicos completos e infección confirmada por *M. bovis*, dos presentaron TB-RR. Ambos individuos eran originarios del estado de Guerrero, una entidad con alta carga de enfermedad: en 2023, registró una incidencia de 31.9% y una tasa de mortalidad de 18.5 casos por cada 100,000 habitantes, ubicándose en el séptimo lugar a nivel nacional (Gobierno del Estado de Guerrero, 2023). Según datos del INEGI, entre 2015 y 2020, Baja California recibió 211,416 migrantes internos, y Guerrero fue uno de los principales estados de origen, aportando 11 de cada 100 personas (Martínez & Arias, 2025). Aunque no fue posible determinar si los pacientes contrajeron la infección en su lugar de origen o tras su llegada a Baja California, este hallazgo sugiere que la movilidad poblacional podría contribuir a la dispersión geográfica de cepas de *M. bovis*, lo que resalta la importancia de la vigilancia molecular en poblaciones migrantes.

Un estudio realizado en Acapulco por (Nava-Aguilera et al., 2011) identificó 85 genotipos distintos en 267 aislados de *Mtb*, agrupados en diversas familias genéticas, entre las cuales se encontró una cepa perteneciente al grupo *Bovis* (0.4% de los aislados). Si bien no se establecieron asociaciones significativas con las variables epidemiológicas analizadas, estos resultados confirman la presencia de *M. bovis* en distintas regiones del país. La identificación de cepas resistentes a R en nuestro estudio resulta particularmente relevante, dado que *M. bovis* presenta resistencia intrínseca a la Z, lo que incrementa el riesgo de tratamientos inadecuados, prolonga la duración de la farmacoterapia y favorece la aparición de nuevas resistencias (Munir et al., 2017; Olea-Popelka et al., 2017; Vázquez-Chacón et al., 2021).

Investigaciones recientes respaldan estos hallazgos. En Egipto, Soliman et al. (2024) analizaron mediante SGC la diversidad genómica y los perfiles de resistencia de *M. bovis* en pacientes humanos, demostrando que los aislados pertenecían a los mismos espoligotipos

(BOV\_1 y BOV\_11), pero presentaban linajes filogenéticamente diversos. Esto confirma que el espoligotipado, si bien útil, posee un poder discriminatorio limitado, y que los análisis filogenéticos permiten detectar diferencias evolutivas entre cepas estrechamente relacionadas. Además, los autores identificaron mutaciones en genes asociados con resistencia (*pncA* H57D, *katG* R463L, *embB* E378A y *rpsL* -165T>C), algunas de ellas previamente vinculadas con *M. bovis*, aunque no siempre con resistencia fenotípica comprobada. La similitud entre cepas humanas y bovinas en Egipto, y su relación con aislamientos de Argelia, Francia y Sudáfrica, refuerzan la existencia de transmisión zoonótica y transfronteriza.

De forma concordante, Dong et al. (2024) realizaron un análisis genómico de 165 aislados humanos de *M. bovis*, incluyendo 17 obtenidos en el HGT. Los resultados mostraron que el 98.2% de los aislados presentaban resistencia intrínseca a Z debido a la mutación *pncA* H57D, además de identificar otras mutaciones filogenéticas asociadas a resistencia que podrían generar falsos positivos en pruebas moleculares convencionales. Este estudio destaca la necesidad de diferenciar molecularmente *M. bovis* de *Mtb* para optimizar los tratamientos, evitar la prolongación innecesaria de la terapia y reducir el riesgo de abandono y aparición de farmacorresistencia.

En este contexto, las técnicas moleculares como la PCR múltiple, utilizada en el presente estudio, han demostrado ser herramientas útiles para diferenciar especies del CMTB y contribuir al diagnóstico oportuno. No obstante, la diversidad genética y la continua evolución de las cepas limitan la capacidad de estas pruebas para comprender plenamente la epidemiología de la enfermedad. Por ello, es indispensable incorporar metodologías más avanzadas, como la SGC, que permite identificar linajes, mutaciones de resistencia y patrones de transmisión con mayor precisión (Soliman et al., 2024).

En suma, aunque la información clínica recuperada en este estudio fue limitada, la detección de *M. bovis* resistente a R en pacientes de distinta procedencia geográfica refuerza la necesidad de fortalecer la vigilancia molecular de TB en México. Además, resalta la urgencia de integrar nuevas estrategias diagnósticas en el sistema de salud bajo el enfoque de *Una Salud*, que vincule la salud humana, animal y ambiental. Este enfoque es especialmente relevante en regiones de alta movilidad poblacional y ganadera como Baja California, donde la identificación temprana y la caracterización genómica de cepas resistentes son fundamentales para prevenir la diseminación de la enfermedad y diseñar políticas públicas más efectivas para su control.

## CONCLUSIONES

### Objetivo a. Estimar la prevalencia de *Mycobacterium bovis* en individuos diagnosticados con tuberculosis en el Hospital General de Tijuana (2021–2022)

1. Se identificó *Mycobacterium bovis* en **9.23 %** de los aislamientos obtenidos de pacientes con tuberculosis atendidos en el Hospital General de Tijuana.
2. La prevalencia de *M. bovis* fue mayor en **2021 (18.6 %)** que en **2022 (4.6 %)**, lo que evidencia una variación anual significativa.
3. Los casos positivos a *M. bovis* se concentraron en pacientes procedentes del **área fronteriza de Tijuana**, donde existe **alta actividad lechera y consumo frecuente de lácteos sin pasteurizar**.
4. La prevalencia observada en este estudio fue superior a la reportada previamente en Baja California (4.3 %), lo que sugiere un **aumento de la frecuencia de tuberculosis zoonótica** en la región.

### Objetivo b. Caracterizar las propiedades sociodemográficas y de origen clínico de los pacientes diagnosticados con tuberculosis zoonótica

5. La **edad promedio** de los pacientes con TB por *M. bovis* fue de **34.6 años**, con un rango amplio que incluyó **casos pediátricos**.
6. El **58.3 %** de los casos correspondió a **hombres** y el **41.7 %** a **mujeres**; aunque la proporción femenina fue ligeramente superior en prevalencia (10.6 % vs 8.5 %), la diferencia **no fue estadísticamente significativa** ( $p > 0.05$ ).
7. El **50 %** de los casos positivos a *M. bovis* se manifestaron como **tuberculosis pulmonar**, a diferencia de lo descrito comúnmente en la literatura, donde predominan las formas extrapulmonares.
8. No se documentó relación directa entre el tipo de TB (pulmonar o extrapulmonar) y el **sexo** o la **edad** de los pacientes.
9. En los casos con TBP, *M. bovis* fue identificado mediante **PCR múltiple**, confirmando su capacidad de afectar el tracto respiratorio humano.

**Objetivo c. Examinar la aparición de factores de riesgo y comorbilidades en pacientes con resultados positivos a *Mycobacterium bovis***

10. Entre los doce pacientes con TB por *M. bovis*, se registraron **tres con diabetes mellitus tipo 2**, de los cuales **dos también presentaron hipertensión arterial**.
11. Se identificaron **tres pacientes con coinfección por VIH**, y en ninguno de ellos se observaron otras infecciones virales concomitantes.
12. Dos pacientes reportaron **consumo de alcohol** y dos de **tabaquismo**, siendo uno de ellos consumidor de ambas sustancias.
13. No se contó con información suficiente sobre **estatus migratorio, ocupación o contacto con animales**, por lo que **no fue posible establecer la vía de exposición** (zoonótica directa o indirecta).

**Objetivo d. Analizar la progresión clínica y el tratamiento seguido, considerando la respuesta a tratamientos convencionales y los casos de farmacorresistencia**

14. De los **doce pacientes identificados**, se obtuvo información terapéutica completa en **cuatro**, lo que limitó la evaluación de la progresión clínica.
15. Entre los casos con registro completo, **dos pacientes presentaron tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR)** y todos mostraron **resistencia intrínseca a pirazinamida**, característica propia de *M. bovis*.
16. Los pacientes con TB-RR por *M. bovis* eran **originarios del estado de Guerrero**, lo que sugiere una posible **dispersión de cepas resistentes por movilidad poblacional interna**.
17. La aplicación de la **PCR múltiple** permitió **diferenciar *M. bovis* del resto del complejo *Mycobacterium tuberculosis***, confirmando su utilidad como herramienta diagnóstica molecular de campo.
18. La **baja disponibilidad de datos clínicos y genómicos** impidió establecer relaciones entre resistencia, evolución terapéutica y desenlace clínico, lo que resalta la necesidad de mejorar los registros de seguimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez-Maya, I., Garcia-Ulloa, M., Martinez-Guarneros, A., Vazquez-Chacon, C. A., & Martinez-Urtaza, J. (2025). Nationwide phylogenomic surveillance of *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico reveals pathogenic and drug-resistant signatures of the prevailing L4 sublineage. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *41*, 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2025.01.013>
- Arias-Guillén, M., Escalante, P., & Palacios Gutiérrez, J. J. (2020). Nuevas perspectivas en infección tuberculosa latente. In *Archivos de bronconeumología* (Vol. 56, Issue 2, pp. 74–75). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.07.009>
- Arteta, A. A., Arias, L. F., & Cadavid, C. E. (2022). Ziehl-neelsen stain in the pathology lab, performance and diagnostic aid in bronchoalveolar lavage. *Biomedica*, *42*(3). <https://doi.org/10.7705/biomedica.6347>
- Assal, N., & Lin, M. (2021). PCR procedures to amplify GC-rich DNA sequences of *Mycobacterium bovis*. *Journal of Microbiological Methods*, *181*(December 2020), 106121. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.106121>
- Bakshi, C. S., Shah, D. H., Verma, R., Singh, R. K., & Malik, M. (2005). Rapid differentiation of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium tuberculosis* based on a 12.7-kb fragment by a single tube multiplex-PCR. *Veterinary Microbiology*, *109*(3–4), 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.05.015>
- Barrientos-Adrian, K. Y., Flores Gracia, J., Molina-Torres, C., Venegas-Barrera, C., Guevara-Guerrero, G., & Rendón-Pérez, A. (2020). Análisis in silico de algunas mutaciones presentes en el gen *pncA* de *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta Universitaria*, *30*, 1–13. <https://doi.org/10.15174/au.2020.2816>
- Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., Rivera, J. A., Romero-Martínez, M., Barquera, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalence of prediabetes and diabetes in Mexico: Ensanut 2022. *Salud Publica de Mexico*, *65*. <https://doi.org/10.21149/14832>
- Battaglioli, T., Soto, A., Agapito, J., Acurio, V., & Van der Stuyft, P. (2014). Manual liquid culture on simple Middlebrook 7H9 or MGIT for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Tropical Medicine and International Health*, *19*(12), 1500–1503. <https://doi.org/10.1111/tmi.12384>
- Baykan, A. H., Sayiner, H. S., Aydin, E., Koc, M., Inan, I., & Erturk, S. M. (2022). Extrapulmonary tuberculosis: an old but resurgent problem. In *Insights into Imaging* (Vol. 13, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01172-0>

- Bellad, R., Nagamoti, M., Sharma, P., & Chauhan, D. S. (2022). Spoligotyping of Mycobacterium tuberculosis isolates from Pulmonary Tuberculosis patients from North Karnataka, India. *Tropical Doctor*, 52(3), 386–390. <https://doi.org/10.1177/00494755221080584>
- Boschiroli, M. L., Salguero, F. J., Jones, G., & Bezos, J. (2024). Editorial: Tuberculosis in domestic ruminants: towards eradication of zoonotic tuberculosis. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1453876>
- Bussi, C., & Gutierrez, M. G. (2019). Mycobacterium tuberculosis infection of host cells in space and time. In *FEMS Microbiology Reviews* (Vol. 43, Issue 4, pp. 341–361). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz006>
- CDC. (2024a, April 22). *Xpert MTB/RIF Assay*. Tuberculosis (TB). <https://www.cdc.gov/tb/php/laboratory-information/xpert-mtb-rif-assay.html>
- CDC. (2024b, June 6). *One Health History*.
- Cesín-Vargas, A. (2014). *La leche y los quesos artesanales en México*. 11, 243–248.
- Chen, Z., Hu, P., Guo, J., Wang, J., Liu, B., & Tan, Y. (2025). Discrepancies in isoniazid susceptibility profiles: Bactec MGIT 960-resistant but GenoType MTBDR plus - susceptible Mycobacterium tuberculosis strains in Hunan, China . *Microbiology Spectrum*. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01101-25>
- Claro-Almea, F. E., Delgado-Noguera, L. A., Motaban, A., España, M., & de Waard, J. H. (2020). A rare case of spinal tuberculosis due to Mycobacterium bovis. Is zoonotic tuberculosis underdiagnosed? *IDCases*, 22. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00982>
- Cole, S. T., Brosch, R., Parkhill, J., Garnier, T., Churcher, C., Harris, D., Gordon, S. V., Eiglmeier, K., Gas, S., Barry, CE., Tekaia, F., Badcock, K., Basham, D., Brown, D., Chillingworth, T., Connor, R., Davies, R., Devlin, K., Feltwell, T., ... Jagels, B. B. (1998). Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature*, 393(NOVEMBER), 537–544.
- Coleman, M., Martinez, L., Theron, G., Wood, R., & Marais, B. (2022). Mycobacterium tuberculosis Transmission in High-Incidence Settings—New Paradigms and Insights. In *Pathogens* (Vol. 11, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pathogens11111228>
- Conradie, F., Diacon, A. H., Ngubane, N., Howell, P., Everitt, D., Crook, A. M., Mendel, C. M., Egizi, E., Moreira, J., Timm, J., McHugh, T. D., Wills, G. H., Bateson, A., Hunt, R., Van Niekerk, C., Li, M., Olugbosi, M., & Spigelman, M. (2020). Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 893–902. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901814>

- D'Agostino, P., Milano, S., Barrera, C., Di Bella, G., La Rosa, M., Ferlazzo, V., Farruggio, R., Miceli, D. M., Miele, M., Castagnetta, L., & Cillari, E. (1996). *Sex Hormones Modulate Inflammatory Mediators Produced by Macrophages*.
- Daniel, B. D., Inbaraj, L. R., Kumaravadivelu, S., Subramanian, K., Ramraj, B., & Manesh, A. (2025). Optimizing Pyrazinamide Use: A Low-Hanging Fruit in Improving Outcomes with Tuberculous Meningitis? Narrative Review. In *Infectious Diseases and Therapy* (Vol. 14, Issue 2, pp. 317–325). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-01102-1>
- Darby, E. M., Trampari, E., Siasat, P., Gaya, M. S., Alav, I., Webber, M. A., & Blair, J. M. A. (2023). Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 21, Issue 5, pp. 280–295). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>
- Das, B., Verma, J., Kumar, P., Ghosh, A., & Ramamurthy, T. (2020). Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae*: Understanding the ecology of resistance genes and mechanisms. *Vaccine*, 38, A83–A92. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2019.06.031>
- De Jong, B. C., Onipede, A., Pym, A. S., Gagneux, S., Aga, R. S., DeRiemer, K., & Small, P. M. (2005). Does resistance to pyrazinamide accurately indicate the presence of *Mycobacterium bovis*? *Journal of Clinical Microbiology*, 43(7), 3530–3532. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.7.3530-3532.2005>
- De Macedo Couto, R., Santana, G. O., Ranzani, O. T., & Waldman, E. A. (2022). One Health and surveillance of zoonotic tuberculosis in selected low-income, middleincome and high-income countries: A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 16(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0010428>
- Dibbern, J., Eggers, L., & Schneider, B. E. (2017). Sex differences in the C57BL/6 model of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11438-z>
- Dirección General de Epidemiología (DGE), Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, & Secretaría de Salud. (2025, October 20). *Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx*. <https://www.gob.mx/salud/documentos/boletinepidemiologico-sistema-nacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-387843>
- Diriba, G., Alemu, A., Tola, H. H., Yenew, B., Amare, M., Eshetu, K., Sinshaw, W., Abebaw, Y., Meaza, A., Seid, G., Moga, S., Zerihun, B., Getu, M., Dagne, B., Mollalign, H., Tadesse, M., Buta, B., Wordofa, N., Alemu, E., ... Abdela, S. (2022). Pre-extensively drug-resistant tuberculosis among multidrug-resistant tuberculosis patients in Ethiopia: a laboratory-based surveillance study. *IJID Regions*, 5, 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.08.012>

- Dong, Y., Ou, X., Zhao, B., Wang, Y., Liu, Y., Liu, Z., Wang, H., Ge, X., Nan, Y., Zhao, Y., & Zhou, X. (2024). Phylogenetically Informative Mutations in Drug Resistance Genes of Human-Infecting *Mycobacterium bovis*. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/5578214>
- Duffy, S. C., Marais, B., Kapur, V., & Behr, M. A. (2024). Zoonotic tuberculosis in the 21st century. In *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00059-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00059-8)
- Duffy, S. C., Srinivasan, S., Schilling, M. A., Stuber, T., Danchuk, S. N., Michael, J. S., Venkatesan, M., Bansal, N., Maan, S., Jindal, N., Chaudhary, D., Dandapat, P., Katani, R., Chothe, S., Veerasami, M., Robbe-Austerman, S., Juleff, N., Kapur, V., & Behr, M. A. (2020). Reconsidering *Mycobacterium bovis* as a proxy for zoonotic tuberculosis: a molecular epidemiological surveillance study. *The Lancet Microbe*, 1(2), e66–e73. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30038-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30038-0)
- Dürr, S., Müller, B., Alonso, S., Hattendorf, J., Laisse, C. J. M., van Helden, P. D., & Zinsstag, J. (2013). Differences in Primary Sites of Infection between Zoonotic and Human Tuberculosis: Results from a Worldwide Systematic Review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002399>
- ECDC, & EFSA. (2023). The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. *EFSA Journal*, 21(12). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8442>
- Eddabra, R., & Ait Benhassou, H. (2018). Rapid molecular assays for detection of tuberculosis. *Pneumonia*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s41479-018-0049-2>
- El Economista. (2024, February 19). *Gasto público en salud\_ Recursos en México cayeron 3.4% en 2023*. <https://www.economista.com.mx/economia/Gasto-publico-en-salud-Recursos-en-Mexico-cayeron-3.4-en-2023-20240219-0074.html>
- Esteban, J., & Muñoz-Egea, M.-C. (2016). *Mycobacterium bovis* and Other Uncommon Members of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *Microbiology Spectrum*, 4(6). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.tnmi7-0021-2016>
- FAO, PNUMA, OMS, & OMSA. (2023). *Una Sola Salud. Plan de acción conjunto (2022-2026). Trabajar juntos por la salud de los seres humanos, los animales, las plantas y el medio ambiente*. <https://doi.org/10.4060/cc2289es>
- FAO, PNUMA, OMS, & OMSA. (2023). Plan de acción conjunto “Una sola salud” (2022-2026). Trabajar juntos por la salud de los seres humanos, los animales, las plantas y el medio ambiente. In *Plan de acción conjunto “Una sola salud” (2022-2026)*. FAO; WHO; World Organisation for Animal Health (WOAH) (founded as OIE); UNEP; <https://doi.org/10.4060/cc2289es>

- Feria-Cuevas, Y., Landeros Ramírez, P., Gómez Cruz, Z., Luis, J., Ureña, S., & Autor, \*. (2019). *Consumption habits of dairy products, pasteurized and unpasteurized, in a college population*.
- Fierros-Hernández, A. (2021). An endless fight: Tuberculosis in Baja California, Mexico, during the 20th century. In *Secuencia* (Issue 110). Instituto de Investigaciones Dr. Jose Maria Luis Mora. <https://doi.org/10.18234/SECUENCIA.V0I110.1794>
- Floyd, K., Glaziou, P., Zumla, A., & Raviglione, M. (2018). The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. In *The Lancet Respiratory Medicine* (Vol. 6, Issue 4, pp. 299–314). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30057-2)
- Forrellad, M. A., Klepp, L. I., Gioffré, A., García, J. S., Morbidoni, H. R., de la Paz Santangelo, M., Cataldi, A. A., & Bigi, F. (2013). Virulence factors of the mycobacterium tuberculosis complex. In *Virulence* (Vol. 4, Issue 1, pp. 3–66). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.4161/viru.22329>
- Garnier, T., Eiglmeier, K., Camus, J.-C., Medina, N., Mansoor, H., Pryor, M., Duthoy, S., Grondin, S., Lacroix, C., Monsempe, C., Simon, S., Harris, B., Atkin, R., Doggett, J., Mayes, R., Keating, L., Wheeler, P. R., Parkhill, J., Barrell, B. G., ... Hewinson, R. G. (n.d.). *The complete genome sequence of Mycobacterium bovis*. [www.defra.gov.uk/animalh](http://www.defra.gov.uk/animalh)
- Global Tuberculosis report 2022*. (2022). <http://apps.who.int/bookorders>.
- Gobierno del Estado de Guerrero. (2023, March 24). *Prioritario que pacientes se apeguen a tratamiento para poner fin a la Tuberculosis: SSG*. <https://www.guerrero.gob.mx/2023/03/prioritario-que-pacientes-se-apeguen-a-tratamiento-para-poner-fin-a-la-tuberculosis-ssg/>
- Gruetzmacher, K., Karesh, W. B., Amuasi, J. H., Arshad, A., Farlow, A., Gabrysch, S., Jetzkowitz, J., Lieberman, S., Palmer, C., Winkler, A. S., & Walzer, C. (2021). The Berlin principles on one health – Bridging global health and conservation. In *Science of the Total Environment* (Vol. 764). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142919>
- Guimaraes, A. M. S., & Zimpel, C. K. (2020). Mycobacterium bovis: From genotyping to genome sequencing. *Microorganisms*, 8(5), 1–37. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050667>
- Han, Q., Li, Y., Liu, Y., Zhu, X., An, Q., Li, Y., Wang, T., Zhang, Y., Li, Y., Fang, W., Tao, N., & Li, H. (2024). Trends in the Notification Rates and Treatment Outcome of Tuberculosis in Shandong Province, China, 2005–2021. *Infection and Drug Resistance, Volume 17*, 1477–1490. <https://doi.org/10.2147/idr.s454076>

- Hauer, A., Michelet, L., Cochard, T., Branger, M., Nunez, J., Boschirolì, M. L., & Biet, F. (2019). Accurate phylogenetic relationships among mycobacterium bovis strains circulating in France based on whole genome sequencing and single nucleotide polymorphism analysis. *Frontiers in Microbiology*, 10(MAY), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00955>
- He, G., Zheng, Q., Wu, J., Wu, L., Geng, Z., Jiang, G., Huang, H., Jiang, X., & Yu, X. (2024). Discordant results between Xpert MTB/RIF assay and Bactec MGIT 960 culture system regarding the detection of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Wenzhou, China. *Microbiology Spectrum*, 12(6). <https://doi.org/10.1128/spectrum.03859-23>
- Herrera-León, L., Pozuelo-Díaz, R., Molina Moreno, T., Valverde Cobacho, A., Saiz Vega, P., & Jiménez Pajares, M. S. (2009). Aplicación de métodos moleculares para la identificación de las especies del complejo Mycobacterium tuberculosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(9), 496–502. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2009.01.008>
- Hlokwe, T. M., & Mogano, R. M. (2020). Utility of xpert® MTB/RIF ultra assay in the rapid diagnosis of bovine tuberculosis in wildlife and livestock animals from South Africa. *Preventive Veterinary Medicine*, 177. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.104980>
- Holt, R. I. G., Cockram, C. S., Ma, R. C. W., & Luk, A. O. Y. (2024). Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment. In *Diabetologia* (Vol. 67, Issue 7, pp. 1168–1180). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06102-x>
- Hongler, J., Musaaazi, J., Ledergerber, B., Eberhard, N., Sekaggya-Wiltshire, C., Keller, P. M., Fehr, J., & Castelnuovo, B. (2018). Comparison of Löwenstein–Jensen and BACTEC MGIT 960 culture for Mycobacterium tuberculosis in people living with HIV. *HIV Medicine*, 19(9), 654–661. <https://doi.org/10.1111/hiv.12635>
- Horton, K. C., Hoey, A. L., Béraud, G., Corbett, E. L., & White, R. G. (2020). Systematic review and meta-analysis of sex differences in social contact patterns and implications for tuberculosis transmission and control. In *Emerging Infectious Diseases* (Vol. 26, Issue 5, pp. 910–919). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <https://doi.org/10.3201/eid2605.190574>
- Humboldt-Dachroeden, S., & Mantovani, A. (2021). Assessing environmental factors within the one health approach. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 57, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA57030240>
- Iñiguez-Muñoz, L., Valencia-Botín, A., Anaya-Esparza, L., Anzaldo-Ortega, R., Pliego-Sandoval, J., Reyes-Nava, L., & Méndez-Robles, M. (2022, May 2). Leche cruda de

- vaca destinada a la elaboración de productos artesanales: calidad microbiológica y fisicoquímica. *Biotecnia*, XXIV, 28–34. <http://biotecnia.unison.mx>
- Jinyi, W., Zhang, Y., Wang, K., & Peng, P. (2024). Global, regional, and national mortality of tuberculosis attributable to alcohol and tobacco from 1990 to 2019: A modelling study based on the Global Burden of Disease study 2019. *Journal of Global Health*, 14. <https://doi.org/10.7189/JOGH.14.04023>
- Kanabalan, R. D., Lee, L. J., Lee, T. Y., Chong, P. P., Hassan, L., Ismail, R., & Chin, V. K. (2021). Human tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. In *Microbiological Research* (Vol. 246). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126674>
- Karthek, V., Bhilare, P., Hadgaonkar, S., Kothari, A., Shyam, A., Sancheti, P., & Aiyer, S. N. (2021). Gene Xpert/MTB RIF assay for spinal tuberculosis- sensitivity, specificity and clinical utility. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 16, 233–238. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.02.006>
- Kayukova, L., Bismilda, V., Turgenbayev, K., Uzakova, A., Baitursynova, G., Jussipbekov, U., Mukanova, M., Chingissova, L., Dyussebayeva, G., Borsynbayeva, A., Yerlanuly, A., & Auyezov, A. (2025).  $\beta$ -Aminopropioamidoximes derivatives as potential antitubercular agents against anthroozoonotic infections caused by Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis. *Veterinary World*, 18(3), 731–745. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2025.731-745>
- Kock, R., Michel, A. L., Yeboah-Manu, D., Azhar, E. I., Torrelles, J. B., Cadmus, S. I., Brunton, L., Chakaya, J. M., Marais, B., Mboera, L., Rahim, Z., Haider, N., & Zumla, A. (2021). Zoonotic Tuberculosis – The Changing Landscape. *International Journal of Infectious Diseases*, 113, S68–S72. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.091>
- Kumar, A., Chandolia, A., Chaudhry, U., Brahmachari, V., & Bose, M. (2005). Comparison of mammalian cell entry operons of mycobacteria: In silico analysis and expression profiling. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 43(2), 185–195. <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2004.08.013>
- Laniado-Laborín, R., Muñiz-Salazar, R., García-Ortiz, R. A., Vargas-Ojeda, A. C., Villa-Rosas, C., & Ocegüera-Palao, L. (2014). Molecular characterization of Mycobacterium bovis isolates from patients with tuberculosis in Baja California, Mexico. *Infection, Genetics and Evolution*, 27, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.06.020>
- Leddy, A. M., Jaganath, D., Triasih, R., Wobudeya, E., Bellotti De Oliveira, M. C., Sheremeta, Y., Becerra, M. C., & Chiang, S. S. (2022). Social Determinants of Adherence to Treatment for Tuberculosis Infection and Disease Among Children,

- Adolescents, and Young Adults: A Narrative Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 11, S79–S84. <https://doi.org/10.1093/jpids/piac058>
- Ledesma, J. R., Ma, J., Vongpradith, A., Maddison, E. R., Novotney, A., Biehl, M. H., Legrand, K. E., Ross, J. M., Jahagirdar, D., Bryazka, D., Feldman, R., Abolhassani, H., Abosetugn, A. E., Abu-Gharbieh, E., Adebayo, O. M., Adnani, Q. E. S., Afzal, S., Ahinkorah, B. O., Ahmad, S. A., ... Kyu, H. H. (2022). Global, regional, and national sex differences in the global burden of tuberculosis by HIV status, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(2), 222–241. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00449-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00449-7)
- Lombard, J. E., Patton, E. A., Gibbons-Burgener, S. N., Klos, R. F., Tans-Kersten, J. L., Carlson, B. W., Keller, S. J., Pritchet, D. J., Rollo, S., Dutcher, T. V., Young, C. A., Hench, W. C., Thacker, T. C., Perea, C., Lehmkuhl, A. D., & Robbe-Austerman, S. (2021). Human-to-Cattle Mycobacterium tuberculosis Complex Transmission in the United States. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.691192>
- López-Olvera, J. R., Fernández-de-Mera, I. G., Serrano, E., Vidal, D., Vicente, J., Fierro, Y., & Gortázar, C. (2013). Sex-related differences in body condition and serum biochemical parameters in red deer (*Cervus elaphus*) naturally infected with *Mycobacterium bovis*. *Veterinary Journal*, 198(3), 702–706. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.10.002>
- Lopez-Valencia, G., Renteria-Evangelista, T., Williams, J. de J., Licea-Navarro, A., Mora-Valle, A. D. la, & Medina-Basulto, G. (2010). Field evaluation of the protective efficacy of *Mycobacterium bovis* BCG vaccine against bovine tuberculosis. *Research in Veterinary Science*, 88(1), 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.05.022>
- Luciano, S. A., & Roess, A. (2020). Human zoonotic tuberculosis and livestock exposure in low- and middle-income countries: A systematic review identifying challenges in laboratory diagnosis. In *Zoonoses and Public Health* (Vol. 67, Issue 2, pp. 97–111). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1111/zph.12684>
- Maghradze, N., Jugheli, L., Borrell, S., Tukvadze, N., Kempker, R. R., Blumberg, H. M., & Gagneux, S. (2022). Developing customized stepwise MIRU-VNTR typing for tuberculosis surveillance in Georgia. *PLoS ONE*, 17(3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264472>
- Martínez, I., & Arias, K. (2025). *Reporte sobre Movilidad Humana en el Estado de BAJA CALIFORNIA*. <https://hdl.handle.net/11117/11517>
- Menardo, F. (2022). Understanding drivers of phylogenetic clustering and terminal branch lengths distribution in epidemics of *Mycobacterium tuberculosis*. *ELife*, 11. <https://doi.org/10.7554/eLife.76780>

- Mexicana, S., Agropecuaria, A., México, A. C., Meléndez, D., Estudio, E., Consumo, D., Leche, D. E., Derivados, Y. S., El, E. N., De, M., & De Juarez, O. (2016). Revista Mexicana de Agronegocios. *Revista Mexicana de Agronegocios*, 39, 441–450. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=14149188007>
- Milián-Suazo, F., González-Ruiz, S., Contreras-Magallanes, Y. G., Sosa-Gallegos, S. L., Bárcenas-Reyes, I., Cantó-Alarcón, G. J., & Rodríguez-Hernández, E. (2022). Vaccination Strategies in a Potential Use of the Vaccine against Bovine Tuberculosis in Infected Herds. In *Animals* (Vol. 12, Issue 23). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ani12233377>
- Monde, N., Munyeme, M., Siziya, S., Zulu, M., Chongwe, G., Kabelenga, E., Daka, V., Siame, K. K., Tembo, R., & Malama, S. (2023). Risk factors associated with zoonotic tuberculosis at the animal-human interface in a tuberculosis-endemic sub-Saharan country. In *Journal of Veterinary Medical Science* (Vol. 85, Issue 10, pp. 1136–1141). Japanese Society of Veterinary Science. <https://doi.org/10.1292/jvms.22-0565>
- Muller, B., Durr, S., Hattendorf, J., Laisse, C. J. M., Parsons, S. D. C., van Helden, P. D., & Zinsstag, J. (2013). Zoonotic Mycobacterium bovis-induced tuberculosis in humans. *Emerging Infectious Diseases*, 19(6), 899–908. <https://doi.org/10.3201/eid1906.120543>
- Munir, S., Mahmood, N., Shahid, S., & Khan, M. I. (2017). Molecular detection of Isoniazid, Rifampin and Ethambutol resistance to M. tuberculosis and M. bovis in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients in Pakistan. *Microbial Pathogenesis*, 110, 262–274. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.07.005>
- Nava-Aguilera, E., López-Vidal, Y., Harris, E., Morales-Pérez, A., Mitchell, S., Flores-Moreno, M., Villegas-Arrizón, A., Legorreta-Soberanis, J., Ledogar, R., & Andersson, N. (2011). Clustering of mycobacterium tuberculosis cases in Acapulco: Spoligotyping and risk factors. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/408375>
- NORMA Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para La Prevención y Control de La Tuberculosis., miércoles 13 de noviembre (2013).
- Olea-Popelka, F., Muwonge, A., Perera, A., Dean, A. S., Mumford, E., Erlacher-Vindel, E., Forcella, S., Silk, B. J., Ditiu, L., El Idrissi, A., Raviglione, M., Cosivi, O., LoBue, P., & Fujiwara, P. I. (2017). Zoonotic tuberculosis in human beings caused by Mycobacterium bovis—a call for action. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(1), e21–e25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30139-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30139-6)
- OMS. (2020). *GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2020*. World Health Organization.
- OMS. (2023). *Manual de bioseguridad en el laboratorio* (4th ed.). <https://play.google.com/books/reader?id=V63oEAAAQBAJ&pg=GBS.PA1&hl=es>

- OMS. (2024a). *2024 Global tuberculosis report*.
- OMS. (2024b, November 14). *Diabetes*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- OMS. (2025, April 7). *Perfil de tuberculosis: México*. [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&tab=%22tables%22&lan=%22ES%22&iso3=%22MEX%22&entity\\_type=%22country%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&tab=%22tables%22&lan=%22ES%22&iso3=%22MEX%22&entity_type=%22country%22)
- One Health initiative. (2025, January 13). *About*. One Health Initiative.
- OPS. (2024, November 1). *La tuberculosis resurge como principal causa de muerte por enfermedad infecciosa*. <https://www.paho.org/es/noticias/1-11-2024-tuberculosis-resurge-como-principal-causa-muerte-por-enfermedad-infecciosa>
- OPS, & OMS. (2023). *Financiamiento de los sistemas de salud*. <https://www.paho.org/es/temas/financiamiento-sistemas-salud>
- Organización Panamericana de la Salud. (2023a). Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosensible. In *Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosensible*. Organización Panamericana de la Salud. <https://doi.org/10.37774/9789275327364>
- Organización Panamericana de la Salud. (2023b). *Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Actualización del 2022*. <https://doi.org/10.37774/9789275327852>
- Ortiz-Brizuela, E., Apriani, L., Mukherjee, T., Lachapelle-Chisholm, S., Miedy, M., Lan, Z., Korobitsyn, A., Ismail, N., & Menzies, D. (2023). Assessing the Diagnostic Performance of New Commercial Interferon- $\gamma$ Release Assays for Mycobacterium tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 76(11), 1989–1999. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad030>
- Pai, M., & Behr, M. (2016). *Latent Mycobacterium tuberculosis Infection and Interferon-Gamma Release Assays*. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TBTB2-0023>
- Parul Pahal, A., Pollard, E. J., & Sharma Afiliaciones, S. (n.d.). *Prueba cutánea PPD*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556037/?report=printable>
- Perea-Jacobo, R., Muñoz-Salazar, R., Laniado-Laborín, R., Zenteno-Cuevas, R., Cabello-Pasini, A., Ochoa-Terán, A., & Radilla-Chávez, P. (2022). SLC01B1 and SLC10A1 polymorphism and plasma rifampin concentrations in patients with co-morbidity tuberculosis-diabetes mellitus in Baja California, Mexico. *Tuberculosis*, 136(February). <https://doi.org/10.1016/j.tube.2022.102248>
- Perera-Ortiz, A., Perea, C., Davalos, E., Florez-Velázquez, E., Salazar-González, K., Rosas-Camacho, E., García-Latorre, E. A., Salinas-Lara, C., Muñoz-Salazar, R., Bravo, D. M., Stuber, T. P., Thacker, T. C., & Robbe-Austerman, S. (2021). Whole

- Genome Sequencing Links Mycobacterium bovis From Cattle, Cheese and Humans in Baja California, Mexico. *Frontiers in Veterinary Science*, 8(August), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.674307>
- Pérez del Molino, M.L., Tuñez Bastida, V., García Ramos, M.R., & Lado Lado, F.L. (2002). Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. *Medicina Integral*, 39(5), 207–215. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-diagnostico-microbiologico-tuberculosis-13029946>
- Piubello, A., & Impr. Chirat). (2018). *Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante: 2018*. Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires.
- Pollock, J. M., & Neill, S. D. (2002). Mycobacterium bovis infection and tuberculosis in cattle. In *Veterinary Journal* (Vol. 163, Issue 2, pp. 115–127). <https://doi.org/10.1053/tvjl.2001.0655>
- Portillo-Gómez, L., & Sosa-Iglesias, E. G. (2011). Molecular identification of Mycobacterium bovis and the importance of zoonotic tuberculosis in Mexican patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 15(10), 1409–1414. <https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0608>
- Procee, F. A., Bosdriesz, J. R., Cobelens, F. G. J., Prins, M., Hermans, S. M., & Kunst, A. E. (2025). Extrapulmonary tuberculosis in The Netherlands, an epidemiologic overview, 1993–2022. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 40. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2025.100546>
- Rafael, L. L., Raquel, M. S., Rogelio, F. A., Miroslava, F. P., Alejandra-Isabel, J. G., & Paola, R. T. S. (2021). Discordant results between genotypic and phenotypic assays (Xpert MTB/RIF vs. BACTEC MGIT 960 system) for detection of RIF-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in a high burden region. *Infection, Genetics and Evolution*, 96. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105142>
- Ramanujam, H., & Palaniyandi, K. (2023). Bovine tuberculosis in India: The need for One Health approach and the way forward. In *One Health* (Vol. 16). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2023.100495>
- Rendón-Rendón, M. C., & Brunett-Pérez, L. (2022). Características y preferencias del consumo de quesos en hogares del Valle de Toluca, Estado de México. *Estudios Sociales. Revista de Alimentación Contemporánea y Desarrollo Regional*. <https://doi.org/10.24836/es.v32i59.1219>
- Rios-Muñiz, D., Cerna-Cortes, J. F., Lopez-Saucedo, C., Angeles-Morales, E., Bobadilla-Del Valle, M., Ponce-De Leon, A., & Estrada-Garcia, T. (2019). Longitudinal analysis of the microbiological quality of raw cow's milk samples collected from three small

- family dairy farms in Mexico over a 2-year period. *Journal of Food Protection*, 82(12), 2194–2200. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-19-155>
- Roche Diagnostics. (2024). *cobas® MTB-RIF/INH, para uso en los sistemas cobas® 5800/6800/8800*. <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/lab/cobas-mtb-rif-inh-58-68-88-pid00000332.html>
- Rodriguez-Campos, S., Smith, N. H., Boniotti, M. B., & Aranaz, A. (2014). Overview and phylogeny of Mycobacterium tuberculosis complex organisms: Implications for diagnostics and legislation of bovine tuberculosis. *Research in Veterinary Science*, 97(S), S5–S19. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.02.009>
- Rodwell, T. c., Moore, M., Moser, K. S., Brodine, S. K., & Strathdee, S. A. (2008). Tuberculosis from Mycobacterium bovis in Binational Communities, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 14(6), 909–916. [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)
- Rosales, C. B., Kathleen Coussens, A., Nissapatorn, V., Del Carmen Alvarez Gordillo, G., Colegio de la Frontera Sur, E., & Muñiz-Salazar, R. (2020). *Impact of COVID-19 on tuberculosis detection and treatment in Baja California, México*. [www.remitb](http://www.remitb).
- Roy, R. Das, & Gupta, S. Das. (2022). A Comparative Study of Cartridge-based Nucleic Acid Amplification Test and Ziehl-Neelsen Stain with Culture on Lowenstein-Jensen Media as Gold Standard for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *Indian Journal of Respiratory Care*, 11(1), 39–42. [https://doi.org/10.4103/ijrc.ijrc\\_123\\_21](https://doi.org/10.4103/ijrc.ijrc_123_21)
- Sánchez, A., Contreras, A., Corrales, J. C., & de la Fe, C. (2022). In the beginning it was zoonosis: One Health to combat this and future pandemics. SESPAS Report 2022. In *Gaceta Sanitaria* (Vol. 36, pp. S61–S67). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2022.01.012>
- Sandoval-Azuara, S. E., Muñiz-Salazar, R., Perea-Jacobo, R., Robbe-Austerman, S., Perera-Ortiz, A., López-Valencia, G., Bravo, D. M., Sanchez-Flores, A., Miranda-Guzmán, D., Flores-López, C. A., Zenteno-Cuevas, R., Laniado-Laborín, R., de la Cruz, F. L., & Stuber, T. P. (2017). Whole genome sequencing of Mycobacterium bovis to obtain molecular fingerprints in human and cattle isolates from Baja California, Mexico. *International Journal of Infectious Diseases*, 63, 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.07.012>
- Saunders, M. J., & Evans, C. A. (2020). COVID-19, tuberculosis and poverty: Preventing a perfect storm. In *European Respiratory Journal* (Vol. 56, Issue 1). European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/13993003.01348-2020>
- Secretaría de Salud. (2024). *Programa de Acción Específico de Prevención y Control de las Micobacteriosis (Tuberculosis y Lepra) 2021-2024*.
- Secretaría de Salud, & CENAPRECE. (2021). *SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA MÉXICO 2021*.

- Shaweno, D., Horton, K. C., Hayes, R. J., & Dodd, P. J. (2021). Assortative social mixing and sex disparities in tuberculosis burden. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86869-w>
- Silva, D. R., de Queiroz Mello, F. C., Costa Johansen, F. D., Centis, R., D'Ambrosio, L., & Migliori, G. B. (2023). Migration and medical screening for Tuberculosis. In *Jornal Brasileiro de Pneumologia* (Vol. 49, Issue 2). Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230051>
- Soliman, N. S., Soliman, M. S., Khairat, S. M., Gad, M. A., Shawky, S., & Elkholy, A. A. (2024). Genetic diversities and drug resistance in *Mycobacterium bovis* isolates from zoonotic tuberculosis using whole genome sequencing. *BMC Genomics*, *25*(1). <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10909-8>
- Sposito, F. L. E., Campanerut, P. A. Z., Ghiraldi, L. D., Leite, C. Q. F., Hirata, M. H., Hirata, R. D. C., Siqueira, V. L. D., & Fressatti Cardoso, R. (2014). Multiplex-PCR for differentiation of *Mycobacterium bovis* from *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Brazilian Journal of Microbiology*, *45*(3), 841–843. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822014000300012>
- Supply, P., Allix, C., Lesjean, S., Cardoso-Oelemann, M., Rüsç-Gerdes, S., Willery, E., Savine, E., De Haas, P., Van Deutekom, H., Roring, S., Bifani, P., Kurepina, N., Kreiswirth, B., Sola, C., Rastogi, N., Vatin, V., Gutierrez, M. C., Fauville, M., Niemann, S., ... Van Soolingen, D. (2006). Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology*, *44*(12), 4498–4510. <https://doi.org/10.1128/JCM.01392-06>
- Tawde, P. P., Choudhari, S. G., Quazi Syed, Z., & Gaidhane, A. (2024). Rudolf Virchow: Integrating Medicine and Social Reform for Public Health. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.68161>
- Taye, H., Alemu, K., Mihret, A., Wood, J. L. N., Shkedy, Z., Berg, S., & Aseffa, A. (2021). Global prevalence of *Mycobacterium bovis* infections among human tuberculosis cases: Systematic review and meta-analysis. In *Zoonoses and Public Health* (Vol. 68, Issue 7, pp. 704–718). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/zph.12868>
- Tomlinson, A. J., Chambers, M. A., Wilson, G. J., Mcdonald, R. A., & Delahay, R. J. (2013). Sex-related heterogeneity in the life-history correlates of mycobacterium bovis infection in european badgers (*Meles meles*). *Transboundary and Emerging Diseases*, *60*(SUPPL1), 37–45. <https://doi.org/10.1111/tbed.12097>
- Tschopp, R., Zinsstag, J., Conlan, A., Gemechu, G., & Wood, J. (2022). Productivity loss and cost of bovine tuberculosis for the dairy livestock sector in Ethiopia. *Preventive Veterinary Medicine*, *202*. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2022.105616>

- UNEP, & ILRI. (2020). *Preventing the next pandemic : zoonotic diseases and how to break the chain of transmission*. United Nations Environment Programme.
- Uzorka, J. W., Kroft, L. J. M., Bakker, J. A., van Zwet, E. W., Huisman, E., Prins, C., van der Zwan, C. J., Ottenhoff, T. H. M., & Arend, S. M. (2019). Abnormalities suggestive of latent tuberculosis infection on chest radiography; how specific are they? *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 15. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2019.01.004>
- Vázquez-Chacón, C. A., Rodríguez-Gaxiola, F. de J., López-Carrera, C. F., Cruz-Rivera, M., Martínez-Guarneros, A., Parra-Unda, R., Arámbula-Meraz, E., Fonseca-Coronado, S., Vaughan, G., & López-Durán, P. A. (2021). Identification of drug resistance mutations among mycobacterium bovis lineages in the Americas. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(2), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009145>
- WIPO. (2025, March 25). *Measuring Genome Sequencing Costs and its Health Impact*. World Intellectual Property Organization. <https://www.wipo.int/en/web/global-health/w/news/2025/measuring-genome-sequencing-costs-and-its-health-impact>
- Wu, S., Litvinjenko, S., Magwood, O., & Wei, X. (2023). Defining tuberculosis vulnerability based on an adapted social determinants of health framework: a narrative review. In *Global Public Health* (Vol. 18, Issue 1). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17441692.2023.2221729>
- Yugueros Marcos, J., Cascón Soriano, A., Sánchez Salazar, M., Hernández Moral, C., Suárez Ramos, S., Smeltzer, M. S., & Naharro Carrasco, G. (1999). Rapid Identification and Typing of Staphylococcus aureus by PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of the *aroA* Gene. In *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY* (Vol. 37, Issue 3). <https://journals.asm.org/journal/jcm>
- Zhang, H., Liu, M., Fan, W., Sun, S., & Fan, X. (2022). *The impact of Mycobacterium tuberculosis complex in the environment on one health approach*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.994745>
- Zhao, J., Pu, D., Zhang, Y., Qu, J., Lu, B., & Cao, B. (2023a). Comparison of Performances of GeneXpert MTB/RIF, Bactec MGIT 960, and Bactec Myco/F Systems in Detecting Mycobacterium tuberculosis in Biopsy Tissues: a Retrospective Study. *Microbiology Spectrum*, 11(3). <https://doi.org/10.1128/spectrum.01414-22>
- Zhao, J., Pu, D., Zhang, Y., Qu, J., Lu, B., & Cao, B. (2023b). Comparison of Performances of GeneXpert MTB/RIF, Bactec MGIT 960, and Bactec Myco/F Systems in Detecting Mycobacterium tuberculosis in Biopsy Tissues: a Retrospective Study. *Microbiology Spectrum*, 11(3). <https://doi.org/10.1128/spectrum.01414-22>

- Zhu, X., Lu, Q., Li, Y., Long, Q., Zhang, X., Long, X., & Cao, D. (2023). Contraction and expansion dynamics: deciphering genomic underpinnings of growth rate and pathogenicity in *Mycobacterium*. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1292897>
- Zumarraga, M., Bigi, F., Alito, A., Romano', M. I., & Cataldi', A. (1999). A 12.7 kb fragment of the *Mycobacterium tuberculosis* genome is not present in *Mycobacterium bovis*. In *Microbiology* (Vol. 145).
- Zuñiga-Quiñonez, S., Martinez-Ayala, P., Alvarez-Zavala, M., Torres-Rojas, A., Garcia-Govea, I. D. V., Gonzalez-Hernandez, L. A., Andrade-Villanueva, J. F., & Amador-Lara, F. (2025). *Mycobacterium bovis* Infection Frequently Requires Surgical Intervention in Individuals with HIV. *Infectious Disease Reports*, 17(4), 82. <https://doi.org/10.3390/idr17040082>