

Tuberculosis en Colombia, de la historia al entendimiento de la enfermedad

Tuberculosis in Colombia, from the history to the understanding of the disease

Tuberculose na Colômbia, a compreensão da história da doença

Sergio Alexander Ordóñez Sánchez, MD*

Fernando Augusto López Osma, MD, Esp**

Resumen

Introducción: La Tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas que ha afectado al hombre, siendo en el pasado la principal causa de muerte en personas jóvenes y en la actualidad un grave problema de salud pública en Colombia. A pesar de que existen medios preventivos para evitar su incremento en la comunidad, la incidencia de la tuberculosis ha seguido aumentando en nuestro país. Por lo que se requiere reforzar la prevención primaria y secundaria con medidas que lleven a mejorar la calidad de vida de los pacientes, garantizando la eficacia y la oportunidad del diagnóstico bacteriológico y cortando la cadena de transmisión de persona enferma a sana, mediante la búsqueda, localización precoz y tratamiento oportuno. Por tanto, se debe fortalecer las alianzas entre las entidades de salud con el fin de desarrollar e implementar estrategias de participación comunitaria para la prevención y el control de la enfermedad. A pesar de poseer nuevos conocimientos sobre la biología y la epidemiología de esta entidad, consiguiendo alterar efectivamente la historia natural de la misma, no se ha logrado erradicar la enfermedad definitivamente, debido a múltiples razones, como son, entre otras, la resistencia a fármacos, la asociación con el VIH-SIDA, y las migraciones (desplazados), lo que confiere un reto para lograr los objetivos trazados por los programas de salud pública a nivel mundial. El objetivo de este artículo es obtener una visión amplia de la enfermedad, desde sus primeras apariciones hasta la actualidad, mediante la revisión de algunos aspectos de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. **Metodología:** se realizó búsquedas en bases de datos y motores de búsqueda en el periodo 1978-2014. Fueron

seleccionados 128 artículos. **Conclusiones:** La expansión de la TBC, no es más que el reflejo del profundo deterioro de las condiciones de vida de millones de personas en todo el planeta y continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo entero, exacerbada en los últimos años por varios factores entre ellos la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y por la emergencia de la multirresistencia. [Ordóñez SA, López FA. *Tuberculosis en Colombia, de la historia al entendimiento de la enfermedad. MedUNAB 2014; 16(3):127-142*]

Palabras clave: Tuberculosis; VIH; Colombia; Anti-infecciosos; Factores de riesgo.

Abstract

Introduction: Tuberculosis is one of the oldest diseases that have affected humans, being in the past the main cause of death in young people and currently, is a serious health public problem in Colombia. Despite there are preventive means to avoid their increase in the community, the tuberculosis incidence has been increasing in our country. So, it is necessary to strengthen the primary and secondary prevention measures that lead to improve the patients' life quality, ensuring the effectiveness and timeliness of the bacteriological diagnosis and cutting the transmission chain from a sick person to a healthy person by searching, early discovery and treatment of the patient. The partnerships among health institutions must be strengthened in order to develop and implement community engagement strategies for the prevention and disease control. Notwithstanding having new

* Médico y Cirujano, Unidad de Cuidado Intensivo, Clínica la Merced, Bucaramanga, Colombia

**Médico y Cirujano, Maine Medical Center, Universidad de Tufts, EEUU.

Correspondencia: Sergio Alexander Ordóñez Riviera. Torre B, Apto 301, Bucaramanga, Colombia. E-mail: drsaos@hotmail.com

Artículo recibido: 21 noviembre de 2013, Artículo aceptado: 31 de Marzo de 2014

insights into the biology and epidemiology of this entity and getting effectively alter the natural history of the disease, it has not been completely eradicated due to multiple reasons, such as drug resistance, the association with HIV AIDS, and migration of people (displaced people), which gives a challenge to achieve the objectives set by public health programs worldwide. The aim of this paper is to obtain a broad view of the disease, from its first appearances up to the present; by reviewing some aspects of the pathophysiology, diagnosis and treatment of it. **Methodology:** Some researches were performed in databases and search engines from the period 1978 to 2014. 128 articles were selected for this. **Conclusions:** The spread of TB, it is not more than a reflection of the sharp deterioration in the living conditions of millions of people worldwide and it keeps on being an important cause of morbidity and mortality worldwide, which it exacerbated in recent years by several factors, including infection with human immunodeficiency virus (HIV) and the multidrug resistance emergence. [Ordóñez SA, López FA. *Tuberculosis in Colombia, from the history to the understanding of the disease. MedUNAB 2014; 16(3):127-142*]

Key words: Tuberculosis; HIV; Colombia; Anti-Infective Agents; Risk factors

Resumo

Introdução: A tuberculose é uma das doenças mais antigas que atingiram o homem no passado sendo a principal causa de morte entre os jovens e é atualmente um grave problema de saúde pública na Colômbia. Apesar de existirem medidas preventivas para evitar o aumento da comunidade, a incidência de tuberculose continua a aumentar no nosso

Introducción

La concepción del mundo por parte de la humanidad ha cambiado trascendentalmente en las últimas décadas, los avances en la tecnología, principalmente en el área de las comunicaciones, han permitido que el hombre conozca a una mayor velocidad el mundo que lo rodea, y a su vez identifique con más precisión las causas de múltiples fenómenos, como es el caso del mapa del universo gracias a la sonda Voyager 1, que partió en 1977 de la tierra y en 2013 cruzó el umbral del sistema solar y se adentró en el espacio exterior.¹ La medicina no ha sido indiferente a esto y por esta razón se puede contar con grandes adelantos científicos, desde la invención del fonendoscopio hasta la tomografía con emisión de positrones combinada, galardonada como el invento del año 2000.^{2,3} En cuanto al panorama de la Tuberculosis (TBC), no han sido mayores los cambios, desde 1882 cuando se descubrió el bacilo causante de esta enfermedad hasta nuestros días, principalmente en países en vía de desarrollo. Sin embargo, con los avances de la ingeniería genética y el estudio de la biología molecular se ha logrado conocer más detalladamente la estructura molecular del bacilo tuberculoso,⁴ pero no se ha logrado un avance significativo en el tratamiento y la prevención.^{5,6}

país. Por isso, é necessário reforçar as medidas de prevenção primária e secundária que levam à melhoria da qualidade de vida dos pacientes, garantindo a eficácia e a rapidez do diagnóstico e cortando a cadeia de transmissão. É necessário o fortalecimento das parcerias entre as instituições de saúde, a fim de se desenvolver e implementar estratégias de engajamento da comunidade para a prevenção e o controle da doença. Apesar dos novos insights sobre a biologia e epidemiologia desta doença, possibilitando efetivamente alterar a história natural da mesma, não foi alcançada sua erradicação definitiva devido a várias razões, tais como, entre outros, a resistência aos medicamentos, os associação com HIV-AIDS e migração (deslocados), tornando-se um grande desafio alcançar as metas estabelecidas pelos programas de saúde pública no mundo. O objetivo deste trabalho é a obtenção de uma visão abrangente da doença, a partir de suas primeiras aparições até o presente, e rever alguns aspectos da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Metodologia:** Foi realizada busca nas bases de dados e motores de busca, no período 1978-2014. Foram selecionados 128 artigos. **Conclusões:** A propagação da tuberculose, não é um reflexo da acentuada deterioração das condições de vida de milhões de pessoas em todo o mundo, mas continua a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo, agravada nos últimos anos por vários fatores, incluindo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e a emergência de resistência a múltiplas drogas. [Ordóñez SA, López FA. *Tuberculose na Colômbia, a compreensão da história da doença. MedUNAB 2014;16(3): 127-142*]

Palavras chave: Tuberculose; HIV; Colômbia; Anti-Infecciosos; Factores de Risco

La TBC es una enfermedad infectocontagiosa bacteriana producida por una micobacteria perteneciente al complejo *Mycobacterium*; en donde se encuentran el *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium microti* y *canetti*, los cuales pertenecen al orden de los actinomicetos, siendo el primero específico de la especie humana.⁷ Cada uno de estos presentan diversas manifestaciones clínicas y una amplia distribución mundial. Años atrás se pensaba que era un problema que afectaba principalmente a países en vía de desarrollo, pero con el surgimiento de enfermedades como la pandemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), la TBC es la segunda causa de muerte por una enfermedad infecciosa en adultos en el mundo, generando cerca de 2 millones de muertes cada año, de los cuales el 98% se presenta en los países en vías de desarrollo como Colombia.⁸ La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que un tercio de la población mundial está infectada con el *M. tuberculosis* y que en el 2013 hubo 8.6 millones de casos nuevos de TBC (122 casos por cada 100.000 habitantes), 1.3 millones murieron por esta causa de los cuales 320.000 estaban coinfectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).^{9,10} Esta coinfección ha contribuido a que la TBC se convierta en un problema de

salud pública de carácter mundial,¹¹ desestabilizando la estructura de la sociedad, estigmatizando a los individuos y marginando los grupos vulnerables.¹² El objetivo de este artículo es obtener una visión amplia de la enfermedad, desde sus primeras apariciones hasta la actualidad; revisando algunos aspectos de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

Metodología y resultados de la búsqueda

Se realizó una búsqueda en bases de datos como LILACS, PubMed, Scielo, Imbiomed, Cochrane, Biblioteca Virtual en salud (BVS) y motores de búsqueda como Google Chrome. Se utilizó como palabras claves Tuberculosis, historia, epidemiología, fisiología. Se decidió usar estas palabras teniendo en cuenta los aspectos que se querían revisar de la enfermedad; se eligieron artículos publicados entre los años 1978-2014 en inglés y español o traducidos a estos idiomas, se seleccionaron artículos publicados en revistas indexadas a estas bases de datos, y tipo de artículos como trabajos originales, revisiones de tema, meta-análisis, informes de comités de vigilancia epidemiológica, estudios clínicos controlados, casos y controles. Se contó con 1224 referencias en total, seleccionando solo los artículos que se encuentran referenciados en este trabajo teniendo en cuenta el objetivo de la publicación, el tipo de artículo y el impacto que estos generaron, medido por número de descargas o cantidad de veces referenciados en otros artículos.

Epidemiología

Se calcula que una tercera parte de la población mundial, es decir dos mil millones de personas están infectadas por el bacilo de la TBC y están en riesgo de desarrollar la enfermedad. Cerca de nueve millones de personas desarrollan la enfermedad y alrededor de dos millones mueren al año por este flagelo.^{10,13} En el año 2013, hubo 8,6 millones de nuevos casos de TBC activa en todo el mundo (de los cuales el 13% presentaron coinfección con el VIH y ocurrieron 1.3 millones de muertes, incluyendo 430 mil muertes entre pacientes infectados por el VIH, lo cual representa una ligera disminución comparada con los datos del año 2000.^{10,14} En cuanto a la incidencia se sabe que el 95% de los casos y el 98% de las muertes por TBC ocurren en países en vía de desarrollo. El 75% de los casos afecta a población económicamente activa (15-54 años), un adulto con TBC pierde en promedio tres a cuatro meses de tiempo de trabajo; esto tiene como resultado la pérdida de 20-30% de los ingresos anuales del hogar. Si el paciente muere de TBC, hay un promedio de 15 años de ingresos perdidos.¹⁵ Las personas infectadas simultáneamente por el VIH y el bacilo tuberculoso tienen entre 21 y 34 veces más probabilidades de enfermar de TBC; en el año 2013 el mayor número de casos ocurrió en Asia, a la que correspondió el 60% de los casos nuevos en el mundo; no obstante, en este

mismo año el África subsahariana tuvo la mayor tasa de incidencia: más de 255 casos por 100.000 habitantes.¹⁶ La región de las Américas aporta el 9% del total mundial de notificaciones de casos pulmonares de TBC con baciloscopia positiva.¹⁷ En algunos países, como en Colombia, se está produciendo una disminución considerable de los casos, pero en otros el descenso está sucediendo más lentamente por ejemplo Brasil y Haití,¹⁶ sin embargo la mortalidad en Colombia solo ha disminuido un 15% comparada con los registros globales de la OMS que evidencia un declive de cerca del 42%. Se calcula que más del 20% de los casos de TBC son atribuibles al hábito de fumar, por lo que el consumo de tabaco aumenta el riesgo de enfermar de TBC y morir como consecuencia de ésta,¹⁶ pero el factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad sigue siendo la infección por HIV/sida.¹⁶ En 2012, aproximadamente medio millón de niños (de 0 a 14 años) enfermaron de TBC, y una media de 74.000 niños seronegativos murieron por esta causa.¹⁸ La OMS declaró en abril de 1993 que la TBC había adquirido un carácter de urgencia mundial, debido principalmente a la falta de atención de la enfermedad por parte de muchos gobiernos, con programas de control mal administrados, además del crecimiento demográfico y los desplazamientos de la población,^{19, 20} la estrategia eficaz para su control sigue siendo la interrupción de la transmisión mediante la detección activa de pacientes sintomáticos respiratorios y la cura rápida de los casos infecciosos; la baciloscopia de esputo como herramienta diagnóstica para la detección del bacilo tiene alta especificidad, aporta el diagnóstico primario de una manera rápida, es de bajo costo y se puede implementar en cualquier lugar.²¹

El propósito nacional para la prevención y control de la TBC en Colombia es reducir la morbilidad, mortalidad e incapacidades causadas por esta enfermedad, realizando intervenciones costo efectivas a todo nivel que permitan recuperar los años de vida saludables perdidos por la misma, teniendo en cuenta que la salud de los habitantes es un factor determinante para el bienestar y desarrollo económico y social del país,²² basándose en la implementación de la estrategia DOTS (Tratamiento Directamente Observado). Esta estrategia comprende cinco principios básicos: el compromiso político para el control de la TBC, el diagnóstico bacteriológico de calidad y accesible a la población, la dotación permanente de medicamentos de calidad certificada, el tratamiento con esquemas acortados estandarizados y toma de medicación directamente observada y el sistema de registro e información para el monitoreo y evaluación de las intervenciones.²¹ El DOTS hace parte de una estrategia multifactorial adoptada por la OMS para controlar la TBC y en Colombia alcanza una cobertura de 70%.²³

La reforma en salud en Colombia tuvo un profundo efecto en los programas de salud pública. Los cambios en la estructura organizativa y en las actividades de intervención, en las acciones de control de la TBC fueron provocados por el

surgimiento de nuevos actores en la prestación de servicios, el diseño de nuevos planes de salud, la diversificación y ambigüedad de responsabilidades y la descentralización del sistema fueron cambios que no dieron los efectos positivos esperados y la cantidad y calidad de las acciones se redujeron.²⁴ Sin embargo se debe tener en cuenta que las actividades, intervenciones y procedimientos para el control de la TBC, dentro del plan obligatorio de salud son responsabilidad de cada uno de los municipios y deben encaminarse a la detección temprana de los casos, seguimiento hasta su curación, rehabilitación, educación al paciente y su familia, registro, notificación, evaluación y control.^{25,26}

Historia de la tuberculosis

Al parecer la TBC primero fue una enfermedad endémica en los animales, como lo demuestran múltiples hallazgos arqueológicos del paleolítico, causada por *Mycobacterium bovis* o una variante de éste.²⁷ En consecuencia, se cree que las primeras manifestaciones en el hombre fueron resultado del consumo de carne o leche de estos animales, especialmente cuando empezó su domesticación y la aparición de la agricultura,²⁸ estas mycobacterias, por sus especiales características de virulencia, siguieron invadiendo paulatinamente todos los territorios del *Homo sapiens* hasta convertirse en una endemia mundial.^{29, 30} Se han encontrado abundantes pruebas arqueológicas que comprueban la presencia de la enfermedad en Egipto antiguo (hace aproximadamente 5500 años), hallazgos compatibles con espondilitis tuberculosa y lesiones con tinción de Ziehl Nielsen (ZN) positivas en hueso vertebral de 3000 a 5000 años de antigüedad.^{31, 32} Sin embargo, las primeras descripciones anatómicas y patológicas exactas de la enfermedad aparecen en el siglo XVII. Sylvius en 1679 en su opera medica fue el primero en identificar los tubérculos, los abscesos y las cavidades;³³ Manget describió en 1702 la forma miliar;³⁴ el médico inglés Benjamín Marten en 1720 hace la primera conjetura de que la TBC podría ser causada por "criaturas vivientes diminutas";³⁵ el médico francés Jean-Antoine Villemin (1827-1892) demostró en el año 1869 que la enfermedad podía pasar de humanos al ganado y de estos a conejos, y postuló un microorganismo específico como causa de la enfermedad.^{36, 37} El Microbiólogo Alemán Robert Koch (1843-1910) anunció en Berlín el 24 de marzo de 1882, el descubrimiento del bacilo de la TBC, posteriormente denominado *Mycobacterium tuberculosis*. En 1905 se hizo merecedor al premio Nóbel de medicina.³⁸

Se han encontrado evidencias indiscutibles de la existencia de la TBC en el nuevo mundo antes del descubrimiento de América, con hallazgos de lesiones compatibles con la enfermedad en Canadá, Estados Unidos de Norteamérica, Chile, Perú y Colombia,³⁹ las cuales fueron identificadas con secuencias de ADN de *Mycobacterium tuberculosis*.⁴⁰ Al

norte de Chile se pudo identificar un segmento de ADN de *Mycobacterium tuberculosis* en una lesión perteneciente a una niña de aproximadamente 12 años datados hacia el año 1000, hallazgo que puede considerarse como la prueba irrefutable de la existencia de la TBC antes del Descubrimiento de América.⁴¹ Otros investigadores como Mendoza y Pezia publican en la revista American Review of Respiratory Diseases, sus hallazgos en la momia de un niño encontrada en Nazca (Perú) con lesiones en el lóbulo pulmonar inferior derecho, pleura, hígado, pelvis renal y columna lumbar; el psoas derecho presentaba, tras ser rehidratado, material de aspecto caseoso. Cuando se tiñó el material proveniente de las distintas lesiones, según la técnica de Ziehl Nielsen (ZN), pudo demostrarse la presencia de múltiples bacilos ácido alcohol resistente; la fecha de los restos pudo establecerse en torno a 700 años A.C.^{42,43,44}

Tuberculosis en Colombia

En nuestro país también se ha realizado este tipo de investigaciones con resultados similares, pero no se ha mostrado claramente la forma en que esta enfermedad pudo comportarse y transmitirse entre los aborígenes, hay datos que asocian la enfermedad con la aparición de la agricultura;⁴⁵ en un cementerio Muisca prehispánico en Soacha se encontraron 7 casos con lesiones compatibles con TBC y un caso más en la Mesa de los Santos, (Santander), con imágenes radiológicas de 2 lesiones calcificadas en la región superoposterior de la cavidad torácica izquierda.⁴⁶ Entre 1875 y 1914 se inició la epidemia de TBC pulmonar en Bogotá.⁴⁷ La mortalidad por TBC se convirtió en la primera causa de muerte siendo cercana a 5% y llegó a tener proporciones de hasta 30% en sólo unos pocos años.⁴⁸ Esta alarmante situación propició que se crearan, en cumplimiento de la Ley 66 de 1916, pabellones especiales para tuberculosos en los hospitales más importantes del país.³⁹

En 1917 para prevenir el contagio de la TBC, la dirección de sanidad de Colombia dictó el acuerdo No 33 que describía en forma minuciosa la profilaxis y la desinfección concurrente de las habitaciones del enfermo tuberculoso y donde se hacía un énfasis especial en la guerra contra los "esputos". La ley 15 de 1925 expedida bajo la presidencia de Pedro Nel Ospina decía: "*Por lo menos en uno de los hospitales que funcionan en cada una de las capitales de departamento...habrá un pabellón destinado a la hospitalización de tuberculosos incurables... Habrá también en las ciudades de que habla el artículo anterior y en las demás que determine el poder ejecutivo, un sanatorio para TBC en donde se prestará a los enfermos todos los cuidados necesarios para su curación*".⁴⁹ En el año 2000, el país adquirió el compromiso de trabajar por los logros de los objetivos de desarrollo del milenio, mediante el documento del Consejo Nacional de Política Económica y Social, donde se inicia la estrategia del

tratamiento acortado supervisado. En el 2005 la cobertura de la estrategia del tratamiento acortado supervisado en el mundo fue de 89%, en América de 88% y en Colombia de 50%.⁵⁰ En el año 2006, se reportaron 11.122 casos de TBC en Colombia, de los cuales 10.696 fueron nuevos, para una tasa de incidencia de 24 por 100.000 habitantes, considerándose que tanto en este país como en el mundo, la coinfección de TBC con el VIH/SIDA, la resistencia a fármacos antituberculosos y en particular, la TBC multidrogoresistente (MDR) no sólo son un obstáculo para el éxito del tratamiento, sino que constituyen un enorme desafío para los sistemas de salud y programas de prevención y control con lo cual, dada la alta tasa de incidencia de TBC en algunas regiones del país, la baja captación de sintomáticos respiratorios y las debilidades en los sistemas de información con pobres directrices oficiales, se implementó la estrategia “Colombia libre de Tuberculosis, 2006-2015”.^{51,52} Colombia adquirió el compromiso de trabajar para lograr las metas de los objetivos de desarrollo del milenio, donde se trazan planes de trabajo con el fin de incluir la TBC como una prioridad en salud, por lo que se incluyen nuevos objetivos, metas y estrategias para implementar, expandir y adaptar la estrategia tratamiento acortado supervisado con calidad (DOTS/TAES), a las líneas del Plan Alto a la TBC, donde se propuso como objetivos para el año 2005, detectar al menos el 70% de los casos de TBC pulmonar bacilífera y curar al menos el 85% de ellos, en el año 2015 reducir la prevalencia de TBC y la mortalidad por esa causa en un 50% con respecto al año 1990. En el año 2050 eliminar la TBC como problema de salud pública (1 caso por millón de habitantes), con lo cual se implementa el plan estratégico Colombia libre de TBC 2010-2015.^{53,54}

El perfil epidemiológico de la TBC en Colombia ubica la enfermedad como un problema prioritario para la salud pública del país, ya que se reportan cada año cerca de 12.000 casos de TBC; aunque la brecha entre la incidencia estimada y la notificada es cada vez menor, sin embargo en los últimos tres años la incidencia de la enfermedad se mantuvo constante (entre 24 y 26 casos por 100.000 habitantes). Para el 2013 las entidades territoriales con las proporciones de incidencia más altas para TBC (casos nuevos notificados) eran: Amazonas (32.2 por 100.000 habitantes), Chocó (14.48 por 100.000 habitantes), Risaralda (11.9 por 100.000 habitantes), y Barranquilla (11.43 por 100.000 habitantes), siendo la proporción de incidencia para el país de 6.11 por 100.000 habitantes, según criterios establecidos por la OMS, se constituyen en zonas de alta transmisión.⁵⁵ En el periodo epidemiológico 2 de 2014, de acuerdo con lo reportado al Sistema Nacional de Vigilancia SIVIGILA, se confirmaron 1354 casos de TBC de todas las formas, 1116 casos de TBC pulmonar, 215 extrapulmonares y 23 de TBC meníngea. En cuanto a la clasificación de los casos de acuerdo a la condición de ingreso al programa, 1211 (89.4%) corresponden a casos nuevos y 143 (10.6%) a casos previamente tratados. De los casos confirmados el 61.6% son hombres (834 casos) y el 38.4% son mujeres (520 casos), la incidencia acumulada en hombres es de 3.75 casos

por cada 100.000 hombres y en mujeres es de 2.2 casos por cada 100.000 mujeres. Las entidades territoriales de Antioquia, Valle del Cauca y Bogotá aportan cerca del 40% de los casos nuevos de TBC del país. Aunque, cada año se reportan alrededor de 1000 muertes por la TBC, no obstante, la tasa de mortalidad por TBC ha disminuido cerca del 40%, pasando de 3.45 casos por 100 mil habitantes en 1999 a 2.1 en 2010, esto podría ser un reflejo de los esfuerzos del programa nacional por mejorar la detección y el tratamiento.^{55,56}

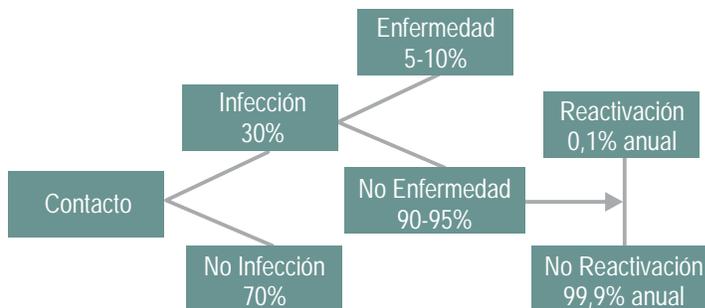
La TBC constituye aún un grave problema de salud pública en Colombia, a pesar de que existen medios preventivos para evitar su incremento en la comunidad. Cada año se siguen diagnosticando un promedio de 12.000 casos nuevos de TBC en el país; sin embargo el número real de casos nuevos de la enfermedad puede ser mayor, según el Dr. Jorge Victoria, asesor para el control de la TBC.⁵⁷

El número de pacientes con TBC multidrogoresistente (MDR) está aumentando significativamente y en forma progresiva, constituyéndose en un verdadero problema de salud pública a nivel mundial y de Colombia. Se estima que cada año aparecen cerca de 500.000 casos nuevos de TBC MDR en el mundo, lo que representa alrededor del 5% de todos los casos nuevos. En Colombia, el estudio nacional de vigilancia de la resistencia a fármacos antituberculosos, realizado durante los años 2004 y 2005, mostró una prevalencia de TBC MDR, en enfermos no tratados, de 2.38% (IC 95%: 1.58 - 3.57). Los resultados de este estudio demuestran que la TBC MDR en el país presenta una ligera tendencia al aumento con respecto a los estudios anteriores, aunque no fue estadísticamente significativo, puede tener valor epidemiológico y constituye una seria amenaza para el control de la TBC.⁵⁸

El médico Pablo García Medina presentaba en 1920, en la Conferencia Panamericana de Montevideo, un informe acerca de la enfermedad en Colombia y decía: *“Se ha extendido especialmente en las costas y en las regiones de clima templado. En las altiplanicies era muy rara hasta hace poco tiempo, pero atraídos los enfermos por la bondad del clima, han invadido las regiones frías, donde también se está propagando la enfermedad”*. Lo anterior no era exactamente una cuestión de climas, sino por el contrario, un fenómeno de migración en busca de mejores posibilidades de empleo y mejores condiciones de vida.

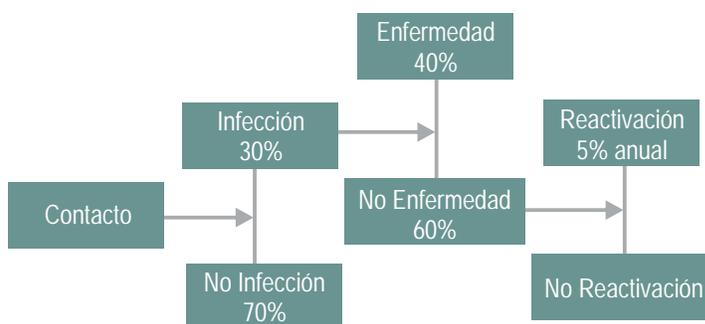
Historia natural de la enfermedad

Los pulmones son los órganos más comúnmente afectados. La enfermedad puede comprometer otros lugares del organismo como los riñones, huesos, ganglios linfáticos, sistema nervioso central, órganos genitales, pericardio, peritoneo, articulaciones o diseminarse por todo el organismo.^{59,60} Como resultado del proceso patológico y de acuerdo con la historia natural de la enfermedad se puede



Tomado de: Pérez Arellano JL y cols. *Enf Emerg* 2005;7(1):6-11

Figura 1. Historia natural de la infección tuberculosa en inmunocompetentes.



Tomado de: Pérez Arellano JL y cols. *Enf Emerg* 2005;7(1):6-11

Figura 2. Historia natural de la infección tuberculosa en inmunodeprimidos.

producir la curación espontánea o bajo tratamiento, la cronificación del paciente o la muerte^{10,61} (ver figura 1, 2). En la TBC curada es característica la cicatriz tuberculosa o secuela que puede ocurrir en cualquier órgano y si bien no es contagiosa, sí puede producir limitaciones e incapacidad funcional.¹ La principal forma de transmisión se efectúa por vía aérea cuando la persona sana inhala los aerosoles o partículas de esputo que exhala el enfermo al toser, hablar o estornudar,⁶² estas partículas tienen un diámetro promedio entre 1 a 5 micras⁶³ y cada una puede tener entre 2 y 3 bacilos.⁶⁴ El bacilo tuberculoso es ácido-alcohol resistente, de aspecto recto alargado o ligeramente curvo, mide de 1 a 4 micras de largo y de 0.2 a 0.6 micras de diámetro, es un aerobio facultativo, intracelular, no móvil, no esporulado, con una gruesa pared celular que contiene ácidos grasos de alto peso molecular.⁶⁵ La vía de contagio más común es la respiratoria a través de la tos, teniendo en cuenta que una persona con cavitaciones pulmonares puede expulsar en el esputo entre 1 a 10 millones de bacilos por ml, siendo este mecanismo la forma más efectiva y principal de transmisión,^{21,66} mecanismo que se relaciona con los factores de virulencia del bacilo y con el potencial de generación de partículas infectantes de la fuente de infección. Es así como la transmisión del *M.tuberculosis* guarda relación directa

con: 1) el número de bacilos presentes en las partículas infectantes, 2) la localización de la fuente de infección, 3) el tiempo de contacto con el enfermo, 4) la aerosolización del bacilo y, 5) factores ambientales como las condiciones de hacinamiento y el estado inmunológico de la persona expuesta. BC, primero el número de organismos que se encuentren en el ambiente, la concentración de bacilos, determinados por la ventilación del lugar, el tiempo de exposición y por último el estado inmunológico de la persona expuesta.⁶⁷ Las personas inmunocomprometidas ya sea infección por HIV u otra patología tiene más del 50% de probabilidades de contagio que una persona inmonocompetente.⁶⁸ La forma de contagio de la TBC es de persona a persona, el periodo de incubación varía entre 2 a 12 semanas.¹⁵

Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología es muy importante tener en cuenta que se estima que una vez ocurrida la infección con el *M. tuberculosis*, alrededor del 10% de los infectados desarrollará la enfermedad en alguna época de la vida,⁶⁹ de estos aproximadamente el 75% la desarrollará entre los 15 y

55 años de edad.⁷⁰ En 1998 fue revelada la secuencia genómica de *Mycobacterium tuberculosis*, que comprende 4'411.529 pares de bases, con un contenido alto de guanina y citosina, que llega a ser de 66% relativamente constante a lo largo de toda la secuencia, que incluye alrededor de 4000 genes (3924 ORFs identificados) (marco abierto de lectura "ORF" siglas del inglés "Open Reading Frame"), genes claves para la virulencia, patogénesis, supervivencia, latencia y posibles dianas.⁷¹ El conocimiento preciso de estos genes permitirá una mayor comprensión de la fisiopatología de la infección y contribuirá a esclarecer los factores de virulencia de la bacteria.^{72,73}

El *M. tuberculosis* es un patógeno intracelular que tiene la capacidad de sobrevivir y persistir dentro de las células fagocíticas mononucleadas del hospedero, esto en gran parte gracias a su pared celular, la cual desempeña un destacado papel fisiopatológico, debido a sus propiedades particulares ya que actúa como una verdadera coraza lipídica, con permeabilidad limitada, de modo que pocos antimicrobianos son capaces de atravesarla,⁷⁴ está compuesta por una sólida trama de péptidoglicanos y lípidos poco usuales como ácidos micólicos, ácido micocérico, fenoltiocerol, lipoarabinomano y arabinoalactano, unidos por enlaces covalentes D-arabino-D galactán; también presenta un alto contenido de glicolípidos, en particular a-a-trehalosa dimicolato (TDM) y a-a'-trehalosa monomicolato (TMM).^{75,76} Una vez los bacilos logran evadir la primera barrera natural (el aparato mucociliar), ocurre la primera interacción que tiene *M. tuberculosis* con el hospedero, con componentes del sistema inmune innato, como macrófagos alveolares y células dendríticas a través de receptores como los tipo Toll-like (TLRs). Estos receptores constituyen un grupo de proteínas transmembrana que promueven la transcripción de genes favorecedores de la secreción de citocinas y quimiocinas e inducen apoptosis, entre otras reacciones, con la finalidad de regular la respuesta inmune adaptativa,⁷⁷ posteriormente se inicia la respuesta inflamatoria local, que se caracteriza por un reclutamiento exagerado de células mieloides, las bacterias viables se diseminan hacia los ganglios linfáticos regionales, donde los linfocitos T son activados a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y se generan linfocitos T efectores que también serán reclutados al sitio donde se originó la interacción.⁷⁶

Al ser activada la respuesta inmune adaptativa, los principales grupos poblacionales de células que intervienen son los linfocitos T CD4+, cuya función principal es secretar citocinas tipo Th1 (TNF, IFN y IL2) y los linfocitos T CD8+, que llevan a cabo su actividad citotóxica contra células infectadas, otras subpoblaciones celulares también participan en el control de la TBC pero con menor importancia en el desarrollo de la patogénesis como los linfocitos TNK (del inglés natural killer), que no presentan restricción a moléculas MHC para reconocer al antígeno.⁷⁸ Estas micobacterias pueden ser opsonizadas con moléculas de complemento (C3b), inmunoglobulinas (IgG), proteína de unión a manosas (MBP) y el factor surfactante A (SPA).

Esto permite a la bacteria ingresar al macrófago de manera eficiente,⁷⁹ las micobacterias opsonizadas con IgG se unen a receptores Fc de las inmunoglobulinas desencadenando una respuesta más agresiva en contra de ellas;⁸⁰ sin embargo, la bacteria tiene gran capacidad para persistir de manera indefinida dentro de los macrófagos gracias a una variedad de mecanismos que ha desarrollado para evadir la respuesta inmune del hospedero.

Los macrófagos desempeñan un papel fundamental en la defensa contra el *M. tuberculosis* a través de sistema innato, el más importante se conoce como "estadillo respiratorio" el cual elimina las bacterias fagocitadas. Para este mecanismo se requiere el ensamblaje y activación de la enzima NADPH oxidasa que logra producir anión superóxido (O₂⁻) y de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS), cuya función en los macrófagos es inducida por el estímulo de citocinas proinflamatorias como TNF e IFN que logra finalmente producir óxido nítrico (NO), estudios experimentales sugieren que los fagosomas donde se encuentra el *M. tuberculosis* excluye a los iNOS la cual depende de una proteína llamada EBP50 (Ezrin/radixin/moesin-bin-ding phosphoprotein 50) cuya función es mantener a las proteínas celulares ancladas a la actina del citoesqueleto. Sin embargo, los fagosomas que contienen a *M. tuberculosis* no retienen a EBP50 excluyendo de esta forma a iNOS del fagosoma confiriéndole resistencia contra los radicales libres. También posee diversos sistemas de secreción de proteínas, una de ellas es la SecA2 encargada de liberar enzimas superóxido dismutasa y catalasa peroxidasa, encargadas de mantener el fagosoma sin radicales libres lo cual es benéfico para la sobrevivencia de la bacteria.⁸¹

Una vez que la bacteria se encuentra en el fagosoma se inicia un proceso de maduración cuya finalidad es la fusión del fagosoma con lisosomas. Los lisosomas contienen una gran cantidad de enzimas líticas que se mantienen un pH ácido entre 4.5 a 5, lo que favorece el ambiente idóneo para la degradación de las partículas fagocitadas, sin embargo el *M. tuberculosis* tiene la capacidad de detener el proceso de maduración fagosomal permaneciendo en un estadio de fagosoma temprano, logrando burlar la acidificación a través de la exclusión de la ATPasa vacuolar, necesaria para degradación y presentación de antígenos.⁸² Posteriormente los macrófagos distribuyen los bacilos a otras áreas pulmonares,⁸³ el bacilo de la TBC continúa creciendo lentamente ya que no produce endotoxinas o exotoxinas conocidas, los organismos crecen durante 2 a 12 semanas, donde aumentan en número, hasta provocar una respuesta inmune celular que puede ser detectada por una reacción a la prueba cutánea de la tuberculina.⁸⁴ Existen otros mecanismos que el *M. tuberculosis* usa a su favor para evitar ser eliminado complemento del organismo, como la disminución de moléculas MHC-II, el cual utiliza para sobrevivir y modificar la respuesta inmune, algunas cepas patógenas evaden frecuentemente la apoptosis con la finalidad de disminuir la presentación antigénica y favorecen la necrosis para facilitar la infección de nuevas

células, todos estos mecanismos siguen siendo motivo de estudio y prometen ser un eslabón en el objetivo eliminar la enfermedad definitivamente.⁸⁵

Al iniciar la respuesta inmune celular, las bacterias disminuyen y se desarrollan granulomas, que pueden evolucionar a la caseificación, la cual consiste en la licuefacción de un tubérculo maduro, con la formación de una cavidad en la que los bacilos se multiplican.^{86,87}

Aunque el *Mycobacterium tuberculosis* es un germen aerobio estricto, puede desarrollarse en condiciones de baja tensión de oxígeno y permanecer por largos períodos en un estado bacteriostático dentro de las células, pues no posee toxinas. Así mismo, la baja tasa de replicación y su lento metabolismo favorecen la cronicidad de la infección, a ello contribuye la respuesta inmune celular que suele ser suficiente para contener la infección, pero no para erradicarla.³⁴ Es por ello que sólo el 5% a 10% de los adultos inmunocompetentes desarrolla la enfermedad, después de haber sido infectado por el bacilo, pero si la inmunidad está alterada, la bacteria se reactiva, causando una diseminación tuberculosa, incluso muchas décadas después de la primoinfección; esta eventualidad es muy común en los individuos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en quienes la infección aumenta hasta casi el 40% de los adultos.^{88,89} Las personas con VIH son alrededor de 30 veces más propensas a desarrollar TBC que las personas sin VIH, la TBC es la enfermedad que se presenta más frecuente entre personas que padecen con el VIH, incluyendo a aquellos que reciben tratamiento antirretroviral y es la principal causa de muerte relacionada con el VIH.⁸⁹

Diagnóstico de la infección tuberculosa

Nueve años después de dar a conocer al mundo el descubrimiento del bacilo de la TBC, Robert Koch anuncia la composición y la forma de obtención de una sustancia aparentemente activa contra la TBC, que denominó tuberculina. La tuberculina era el líquido que se obtenía del filtrado de los cultivos de *M. tuberculosis* y que, administrado en dosis diarias crecientes, daba por resultado la curación rápida de los casos leves de TBC y la mejoría lenta y progresiva de los casos más graves. Anunció que los cobayos sanos tratados con tuberculina eran refractarios a la inoculación tuberculosa y que en los cobayos con TBC generalizada se podía detener y revertir del proceso mórbido, lo que significaba la curación de la enfermedad por un método específico. El principio de la supuesta acción curativa derivaba del curso particular de las reinoculaciones subcutáneas en el cobayo infectado, conocido como fenómeno de Koch. Los fracasos no tardaron en aparecer. Pese a que la tuberculina no pudo utilizarse como arma terapéutica, Robert Koch brindó a la Humanidad elementos de gran utilidad diagnóstica: el hallazgo del bacilo y la reactividad tuberculínica.⁹⁰

El objetivo es desarrollar un diagnóstico eficaz para poder realizar un adecuado tratamiento que permita cortar la cadena de contagio y tener un control adecuado de la enfermedad, esta estrategia se ve limitada por la poca especificidad de la prueba cutánea de la tuberculina en la población vacunada y su baja sensibilidad en personas inmunodeprimidas.⁹¹

El estándar de oro para el diagnóstico de la TBC aún es la combinación del examen clínico, radiografía de tórax, análisis directo, sospecha epidemiológica al ser contacto de un caso bacilífero (Signo de Combe positivo) y cultivo del esputo. Sin embargo, las manifestaciones clínicas pueden ser muy sugestivas de la enfermedad en caso de TBC pulmonar y de difícil diagnóstico en caso de extrapulmonar,^{92,93} los signos y síntomas de la enfermedad como la tos, el esputo, la hemoptisis, la disnea, anorexia, fiebre, escalofríos, diaforesis de predominio nocturno, pérdida de peso y hasta la caquexia, son hallazgos que hacen sospechar fuertemente la enfermedad y obligan a realizar una búsqueda de ésta.⁹⁴

Es importante tener en cuenta que la baciloscopia sólo es positiva en cerca del 50% de los casos de TBC activa, siendo necesario más de 10.000 a 100.000 microorganismos/ml en la muestra, más de la mitad de los 10 millones de casos reportados por año son baciloscópicos negativos,⁹⁵ una razón de su baja sensibilidad. El cultivo por su parte solo brinda resultados positivos en 10% a 20% de los casos y debido al lento crecimiento del bacilo este toma hasta 8 semanas en medio sólido y 1 a 3 semanas en líquido para crecer, siendo necesarios al menos 500 organismos/ml. Sin embargo, recientes adelantos tecnológicos se han introducido a los laboratorios clínicos para identificar y cultivar con mayor rapidez el *M. tuberculosis*; estos avances incluyen la amplificación de ácidos nucleicos los cuales pueden detectar tan solo una cadena de ácido nucleico de la micobacteria y en cuestión de horas identificar el microorganismo.^{96,97}

La prueba de tuberculina o PPD (del inglés *Purified Protein Derivative*) ha sido empleada durante los últimos 50 años para apoyar el diagnóstico de TBC así como en programas de tamizaje. La infección por TBC da lugar a una respuesta inmune tipo hipersensibilidad celular retardada. Este estado de sensibilización se diagnostica mediante la prueba de la tuberculina, la cual diferencia a la persona que ha presentado infección tuberculosa de aquella que no la ha tenido, pero no puede determinar enfermedad tuberculosa activa.⁹⁸ Si es igual o mayor a 10 mm, se considera positiva, en pacientes VIH positivos, se debe considerar positivo la induración por encima de 5 mm. Su principal inconveniente es el hecho de que la mayor parte de los componentes proteínicos son compartidos entre diferentes especies de micobacterias, lo cual reduce su especificidad, pues mostrará resultados positivos en aquellas personas con exposición previa a cepas no tuberculosas o vacunadas con el Bacilo Calmette-Guerin (BCG).⁹⁹

Antes del surgimiento de la epidemia del VIH los estudios mostraban que la infección se limitaba al pulmón en el 85% de los casos, y 15 % extrapulmonar o ambos, con el surgimiento del VIH-SIDA esta proporción cambió radicalmente y se han descrito hasta 50% de casos de infección pulmonar y 30% extrapulmonar, 32% ambos.¹⁶ En los líquidos corporales algunos parámetros como la linfocitosis, un alto contenido proteínico y glucosa baja sumado a la elevación de la enzima adenosín deaminasa (ADA), son ayudas que orientan el diagnóstico. La ADA es una enzima polimórfica del catabolismo de las purinas que cataliza la desaminación de adenosina y deoxyadenosina para producir inosina y deoxyinosina, respectivamente. Esta enzima se distribuye ampliamente en el organismo humano, encontrándose actividad de ADA en prácticamente todos los tejidos. Sin embargo, su mayor actividad se encuentra en el tejido linfoide, principalmente en los linfocitos T y varía durante la diferenciación de éstos y en la maduración de los macrófagos, son útiles como ayuda diagnóstica de la TBC Pleural, Meníngea y de otras serosas.¹⁰⁰ Aunque no existe una estandarización universal, se considera que concentraciones catalíticas de ADA superiores a 45 U/L a 37 °C en líquido pleural en una persona con intradermorreacción positiva, hacen el diagnóstico de TBC pleural tan probable que no precisa de biopsia pleural.¹⁰¹ En líquido cefalorraquídeo valores mayores de 5 u/l a 37 °C es compatible con TBC Meníngea³¹. La biopsia de cualquier tejido que demuestre granulomas con necrosis de caseificación y Ziehl-Neelsen positiva es diagnóstico de TBC, excepto en adenitis postvacunal.³¹

En cuanto al diagnóstico de la TBC, hay dos panoramas, uno es la TBC multidrogoresistente (MDR) que tiene dos fases, la primera es sospecha y la segunda confirmación. Dado que no hay una presentación clínica o radiográfica característica, la sospecha se establece por la identificación de factores de riesgo y la confirmación se hace mediante cultivo y pruebas de sensibilidad a fármacos.¹⁰² La TBC MDR se define como la enfermedad causada por *M. tuberculosis* resistente a isoniazida y rifampicina, medicamentos de primera línea más importantes para el tratamiento de la enfermedad. Las tasas de fracaso en el tratamiento de la TBC MDR son altas según los esquemas estandarizados que utiliza el Programa Nacional de Control de TBC y en general todos los programas nacionales de TBC.¹⁰³

Futuro de las alternativas de diagnóstico y vacunación

El diagnóstico de la TBC sigue creando la necesidad de nuevos métodos, la prueba más utilizada es la baciloscopia desde hace ya 125 años y normalmente no alcanza a diagnosticar la mitad de todos los casos,¹⁰⁴ por lo que surgen desafíos para lograr obtener los mejores índices de sensibilidad y especificidad, con métodos de diagnóstico más eficaces, basados en las técnicas de la biología

molecular, logrando mejorar el tiempo de confirmación de la enfermedad, con lo que se busca disminuir el tiempo de inicio del tratamiento y la multiresistencia, mejorar el pronóstico y la expectativa de vida.¹⁰⁵

Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tienen una aplicación potencial en la detección rápida de micobacterias en muestras primarias, ya que permite obtener resultados a partir de 100 bacilos por cada muestra en cuestión de horas; sin embargo, aún se presentan inconvenientes sobre todo en muestras que son baciloscópico negativas donde poseen una sensibilidad del 95%, pero una especificidad del 45 al 77% comparadas con las muestras baciloscópico positivas donde la sensibilidad y especificidad sobrepasan el 95%.¹⁰⁶

Una nueva prueba de diagnóstico molecular llamada ensayo Xpert MTB / RIF, es un test automatizado para el diagnóstico de TBC y resistencia a la rifampicina en una muestra de esputo, basada en la detección de ácidos nucleicos que simplifica la localización molecular integrando y automatizando los tres procesos requeridos para pruebas nucleares basadas en PCR, que son la extracción de ADN; la amplificación y detección, produciendo resultados en aproximadamente 90 minutos,^{107, 108} superando obstáculos como la complejidad de las pruebas nucleares, el riesgo de contaminación cruzada y las limitaciones de bioseguridad, posee una sensibilidad mayor que la Baciloscopia.¹⁰⁹ En los pacientes infectados por el VIH, la prueba tiene una tasa de detección de casos que se incrementa en un 45%, comparada con el método microscópico; ya está siendo utilizada en Europa, Estados Unidos y en algunos países de América Latina.¹¹⁰

El desarrollo de una vacuna universalmente eficaz podría ser la única manera de eliminar la TBC en el futuro, teniendo en cuenta el gran reservorio de individuos con infección latente en el mundo, por lo que sería imposible eliminar la enfermedad mediante un tratamiento farmacológico profiláctico.¹¹¹ El objetivo de las nuevas vacunas es lograr una protección más duradera y una mayor eficacia sin perder las características que posee la BCG respecto a bajos costos, seguridad, aplicabilidad a cualquier población, prevención de la infección de personas no expuestas previamente, prevención de la reactivación de la infección latente y mejorar la acción terapéutica para prevenir la recaídas de los enfermos con TBC.¹¹² Gracias a los conocimientos del genoma del *M.tuberculosis*, actualmente hay más de 200 propuestas de nuevas vacunas, basadas en la respuesta inmunitaria antituberculosa, cimentados en organismos vivos, o subunidades proteicas dentro de las cuales se encuentran la vacuna de BCG modificada por recombinación genética, las cepas atenuadas de *M. tuberculosis*, las vacunas de subunidades y las vacunas de ADN, sin dejar de ser una tarea difícil teniendo en cuenta que el *M. tuberculosis* convive con el hombre desde hace miles de años y ha conseguido establecer múltiples sistemas de escape a la respuesta inmunitaria.¹¹³

Tratamiento de la infección tuberculosa

El tratamiento para la TBC sensible a medicamentos de primera línea se debe hacer con más de un medicamento principalmente por dos razones, la primera es disminuir la probabilidad que la micobacteria realice resistencia al medicamento y la segunda es reforzar la eficacia del tratamiento.^{114, 115} Actualmente, el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas ha tomado nuevos rumbos, algunos de los antibióticos utilizados para cierto tipo de infecciones como los carbapenem y el ácido clavulánico se han combinado y han mostrado una potente actividad frente a cepas de laboratorio de micobacteria TBC, por lo que la FDA aprobó la combinación y podría utilizarse para tratar a pacientes hasta ahora con enfermedades actualmente incurables.¹¹⁶ El 21 de julio de 2014 en la conferencia internacional sobre el SIDA en Melbourne Australia, se anunció una nueva combinación de medicamentos conocida como PaMZ (PA-824 (Nitroimidazole) + moxifloxacino y pyrazinamida), medicamentos que pueden curar la TBC MDR y TBC sensible en apenas cuatro meses. PaMZ, eliminó más bacterias que el tratamiento estándar y es compatible con los tratamientos antirretrovirales en pacientes con coinfección TBC/VIH; El 71% de las personas tratadas con PaMZ presentaron ausencia de bacterias al final de dos meses, comparada con el 38% de personas tratadas con terapia estándar, cuando se evaluó con los métodos de diagnóstico más sensibles disponibles. Es una de las innovaciones más significativas en la lucha contra la TB/VIH en décadas. La tercera fase del ensayo clínico del fármaco será un esfuerzo mundial programado para ingresar a más de 1500 pacientes en más de 10 países. Si la terapia con PaMZ logra cumplir los objetivos en el ensayo clínico, se procederá a la

administración global y se pondrá a disposición de las personas que lo necesitan.¹¹⁷

También han sido utilizados los medicamentos basados en plantas medicinales que se usan ampliamente en la medicina tradicional para el tratamiento de diversas afecciones. Los aceites esenciales obtenidos de plantas medicinales presentan amplia actividad antimicrobiana, sin embargo, existen pocos estudios que reporten la actividad antituberculosa de los mismos. En Colombia se están realizando estudios con aceites esenciales provenientes de las plantas *Achyrocline alata*, *Swinglea glutinosa*. Los ensayos de curva de letalidad evidenciaron que ambos aceites son bacteriostáticos y podrían ser candidatos potenciales como fitoterapéuticos para el control de la TBC.¹¹⁸

Aunque la TBC MDR es un problema relativamente reciente, el número de pacientes está aumentando significativamente y en forma progresiva, constituyéndose en un verdadero problema de salud pública a nivel mundial y de Colombia. Se estima que cada año aparecen cerca de 500.000 casos nuevos de TBC MDR en el mundo, lo que representa alrededor del 5% de todos los casos nuevos, es por esta razón que en Colombia cuando se inicia tratamiento se debe hacer fármaco vigilancia de los medicamentos, y esta se hace con el formato único de vigilancia de las micobacterias del instituto nacional de salud.⁵⁴

El arsenal terapéutico utilizado en Colombia aún se administra con medicamentos de primera línea los cuales son descritos en la Tabla 1, con sus características farmacológicas; sin embargo, se ha desarrollado tabletas con dosis fijas combinadas las cuales hacen más tolerable la adherencia del tratamiento por parte de los pacientes.

Tabla 1. Principales medicamentos antituberculosos, mecanismo de acción y resistencia.

Medicamento	Mecanismo de acción	Mecanismo de Resistencia	Efectos Adversos
Isoniacida	Inhibe la Síntesis del ácido micólico, disminuye la actividad del enoyl-ACP reductasa.	Mutación en inhA, katG, aphC.	Hepatitis, Neuritis periférica, rash, lupus, fiebre
Rifampicina	inhibe la RNA polimerasa bacteriana mediante su unión a la subunidad beta de esta molécula	Mutación en rpoB	Secreciones naranja, hepatitis, náuseas, diarrea
Pirazinamida	Inhibe la Sintetasa de Ácidos grasos.	Mutación en pncA	Hiperuricemia, rash, hepatitis
Etambutol	Inhibe la Síntesis de la pared celular.	Mutación en embCAB	Neuritis óptica
Estreptomina	Inhibe la síntesis proteica.	Mutación en rpsL	Ototoxicidad Nefrotoxicidad

El esquema de tratamiento en Colombia se ha resumido utilizando la siguiente secuencia alfanumérica, 2RHZE/4R₃H₃. El número inicial 2 y 4 corresponde a la duración en meses de la fase en cuestión, las letras H,R,Z,E,S,Eto, hacen referencia a la abreviatura del fármaco Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol, Estreptomina, Etionamida respectivamente,

el subíndice que sigue a una letra indica el número de dosis del medicamento por semana, si no hay ningún número en forma de subíndice, el medicamento se administra diariamente por seis días de la semana, la utilización de la línea oblicua señala la separación de las dos fases de tratamiento. En la tabla 2,3,4 se resume el esquema de tratamiento para pacientes adultos.

Tabla 2. Esquema de tratamiento acortado supervisado en Colombia para Adultos-2014. Modificado del Ministerio de Protección Social.

Peso en Kilogramos (Kg)	Primera Fase 56 dosis diarias	Segunda Fase 56 dosis (Tres veces por semana)
		Numero de tableta combinada RHZE 150 mg+ 75 mg + 400 mg + 275 mg
20-30 Kg	2	2
31-50 Kg	3	3
51 o más	4	4

Categoría 1: Con uso de tabletas dosis fijas combinadas (DFC) en primera y segunda fase (2RHZE/4R₃H₃)

Tabla 3. Categoría I: en pacientes con tuberculosis y enfermedad renal.

Peso en Kilogramos (Kg)	Primera Fase 56 dosis diarias	Segunda Fase 56 dosis (Tres veces por semana)
		Combinación de tabletas de RH+Z 150 mg + 75 mg + 400 mg
20-30 Kg	2	2
31-50 Kg	3	3
51 o más	4	4

* HRZ se eliminan por vía biliar ** No se recomienda la administración de estreptomina o cualquier otro aminoglucosido. *** El etambutol se puede administrar de acuerdo al grado de insuficiencia, si no es posible monitorear función renal no administrarlo. **** Agregar piridoxina.

Tabla 4. Categoría I: en pacientes con tuberculosis y VIH. Con uso de DFC en primera y segunda fase.

Peso en Kilogramos (Kg)	Primera Fase 56 dosis diarias	Segunda Fase 98 dosis (Tres veces por semana)
		Número de tabletas 75 mg + 150 mg + 400 mg + 275 mg Combinación de HRZE
20-30 Kg	2	2
31-50 Kg	3	3
51 o más	4	4

*En el uso de tabletas de DFC diario con HR 150/150 se puede exacerbar efectos adversos no deseados.

Conclusiones

Transcurriendo el nuevo milenio no deja de ser paradójico que vuelva a resurgir una de las más antiguas enfermedades infecciosas y para la cual, desde hace muchos años, se cuenta con esquemas terapéuticos de comprobada eficacia.

La expansión de la TBC, no es más que el reflejo del profundo deterioro de las condiciones de vida de millones de personas en todo el planeta y continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo entero, exacerbada en los últimos años por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana y por la emergencia de la multiresistencia, además de los regulares programas de prevención, diagnóstico y tratamiento en algunos países.

En los años 70 y 80 se generaron programas de erradicación con esquemas supervisados, vacunación masiva de poblaciones susceptibles con BCG y distribución gratuita del tratamiento por parte de los entes de salud de diferentes naciones, con lo cual se pensó en la posibilidad de erradicar la infección, pero con la aparición del VIH y el SIDA, se empezó a hablar de controlar la enfermedad y se ha observado cómo otros factores adicionales contribuyen a la expansión de la enfermedad, entre ellos, la baja cobertura de los servicios de salud, las deficiencias tanto en la calidad como en la oportunidad de prestación de la atención en salud, el limitado número de programas orientados a combatir esta enfermedad y la deficiente disponibilidad de medicamentos; sin embargo, aún se suman esfuerzos y estrategias por parte de algunos gobiernos con programas como “Alto a la TB” y “Colombia libre de TBC” para el periodo de 2006-2015.

Se necesitan avances en el diagnóstico, vacunación y tratamiento de esta enfermedad y aunque la OMS está desarrollando estrategias que optimicen el manejo, es claro que la falla en el control de la TBC es una consecuencia directa de la inequidad en la distribución de recursos y salud en el mundo y que requiere el soporte técnico y financiero de los gobiernos, especialmente de los países desarrollados. Se debe continuar sumando esfuerzos para fortalecer los pilares de la lucha contra la TBC y en cuanto al tratamiento mejorar el esquema, ya que en la actualidad hay poca adherencia debido fundamentalmente a que debe ser estrictamente supervisado y el tiempo a tratar es muy largo. Por otro lado, si se restringiera el número de días a tratar la adherencia sería mucho mejor y se podrían disminuir el porcentaje de abandono al tratamiento, la resistencia farmacológica y los efectos adversos de los medicamentos.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

Referencias

1. Jet Propulsion Laboratory. California Institute of Technology. [Acceso 2014]. Disponible en: <http://voyager.jpl.nasa.gov/mission/index.html>
2. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, et al. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver?. *Ann Surg* 2004; 240(6):1027–1034.
3. Tomografía por emisión de positrones (PET). Cuasapud Alberto. Universidad de Nariño. Departamento de física. [Acceso 2014]. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/89991984/Tomografia-Par-Emision-de-Positrones> revista en la Internet.
4. Coll F, Preston M, Guerra-Assunção JA, Hill-Cawthorn G, Harris D, Perdigão J, Viveiros M, Portugal I, Drobniewski F, Gagneux S, Glynn JR, Pain A, Parkhill J, McNERNEY R, Martin N, Clark TG. PolyTB: a genomic variation map for *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)* 2014; 94(3):346-54. Doi: 10.1016/j.tube.2014.02.005. Epub 2014 Feb 15.
5. Stoker N. Tuberculosis in a changing world. *BMJ* 1994; 309: 1178 - 1179.
6. García Ramos R., Lado Lado F.L., Túnez Bastida V., Pérez Del Molino Bernal M.L., Cabarcos Ortiz de Barrón A. Tratamiento actual de la tuberculosis. *An. Med. Interna (Madrid)* [On-line]. 2003 Feb [Acceso 7 Octubre 2013]; 20(2): 43-52. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000200011&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S0212-71992003000200011>.
7. Cotran, Kumar, Collins. Patología estructural y funcional. eds. Robbins. 6^o ed. México: Mc Graw Hill; 2000.370.
8. El Baghdadi J, Grant AV, Sabri A, El Azbaoui S, Zaidi H, Cobat A, Schurr E, Boisson-Dupuis S, Casanova JL, Abel L. [Human genetics of tuberculosis]. *Pathol Biol (Paris)* 2013 Jan;61(1):11-6. Doi: 10.1016/j.patbio.2013.01.004. Epub 2013 Feb 9. Review. French.
9. Nahid P, Menzies D. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Jun 15; 185(12):1266-70. Doi: 10.1164/rccm.201203-0494UP.
10. WHO. Global tuberculosis report. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2013. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/
11. Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 1997; 126:123-32.
12. Declaración de Ámsterdam STOP TB promulgada el 24 de Marzo de 2000 y firmada por 20 países con mayor número de casos de tuberculosis. http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2003/BOLE11_03.pdf
13. Rieder H. Annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 2005; 25:181–185.
14. Zumla, A., Raviglione, M., Hafner, R. & von Reyn, C. F. Tuberculosis. *N. Engl. J. Med* 2013; 368:745- 755.
15. Ahlburg D. The economic impacts of tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2005. Disponible en: <http://www.stoptb.org/conference/ahlburg.pdf>.
16. WHO. Global tuberculosis report 2013. Countdown to 2015. Supplement. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1

17. World Health Organization. Contribución de la comunidad a la atención de la tuberculosis: una perspectiva Latinoamericana. (en línea) noviembre 2002. Disponible en: <http://www.who.int/gtb>.
18. Marais BJ, Schaaf HS. Tuberculosis in Children. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Jul 18. pii: a017855. Doi: 10.1101/cshperspect.a017855.
19. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre tuberculosis en América.2000, (On-line) diciembre 2003. Disponible en: <http://www.who.int/inf-fs/en/fact104.html>.
20. Mark N. Lobato and Philip C. Hopewell. Mycobacterium tuberculosis Infection after Travel to or Contact with Visitors from Countries with a High Prevalence of Tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1998; 158 (6): 1871-1875.
21. Henao S, Sierra C, Sánchez E, Rodríguez A. Búsqueda de tuberculosis en pacientes sintomáticos respiratorios en cuatro hospitales de Bogotá D.C. *Rev Salud Pública* 2007; 9:408-19.
22. República de Colombia, Ministerio de la Protección social, Resolución Número 0871 de 2005. Disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/MseContent/newsdetail.asp?id=13558&idcompany=15>
23. Rojas Ch., Villegas S. L., Piñeros H. M., Chamorro E. M., Durán C. E., Hernández E. L., Pacheco R., Ferro B. E., Características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de una cohorte de pacientes con tuberculosis pulmonar en Cali, Colombia, *Biomedica* 2010; 30:482-491.
24. Carvajal R, Cabrera G, Mosquera J. Percepciones de los efectos de la implementación del sistema general de seguridad social en salud sobre las acciones de control de tuberculosis en el Valle del Cauca, Colombia. *Colomb Med* 2004; 35: 179-184.
25. Machado J. E. El control de la Tuberculosis en Pereira en los últimos cinco años. *Revista Epidemiológica. Instituto Municipal de Salud de Pereira*. 2002; 5(1): 12-20.
26. Chaparro P, García I, Guerrero M, León C. Situación de la tuberculosis en Colombia, 2002. *Biomédica* 2004; 24:102-114. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012041572004000500015&lng=en
27. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omayés B. et al. Ancient origin and mosaicism of the progenitor of mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog* 2005; 1(1).
28. Acuña V.A, Rosetti F, Barquera J, Granados J. Una visión evolutiva de la tuberculosis en las poblaciones humanas. *Salud en Tabasco* 2005; 11, 387-93.
29. Idrovo, Álvaro Javier. Tuberculosis Prehispánica en muiscas de la sabana de Bogotá. *Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia*. 1997; 45(1):50-54.
30. A Brief History of Tuberculosis. [Acceso 2013]. Disponible en: <http://www.umdj.edu/globaltb/home.htm>.
31. Virginia S. Daniel, Thomas M. Daniel. Old Testament Biblical References to tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:1557–1558.
32. Dzieciolowska-Baran E, Gawlikowska-Sroka A. [Tuberculosis a neverending story]. *Ann Acad Med Stetin* 2013; 59(2):157-61. Polish.
33. Mathew Sarre. A History of Tuberculosis. *Communicable Disease Service Tuberculosis Control Program*. [Acceso 2014]. Disponible en <http://www.state.nj.us/health/cd/tbhistory.htm>
34. Pequeño, P. M., G. F. Schecter, P., C. Goodman, M., A. Sande, R., E. Chaisson, P. C. Hopewell.. El tratamiento de tuberculosis en los pacientes con la infección de virus de inmunodeficiencia humana avanzada. *N. Engl. J. Med* 1991; 324:289–294.
35. Chan Edward D. Iseman Michael D. Current medical treatment for tuberculosis. *BMJ* 2002; 325:1282-1286.
36. Sarrel M. A history of tuberculosis. <http://www.state.nj.us/health/cd/tbhistory.htm>
37. Études sur la Tuberculose; Preuves Rationnelles et Expérimentales de sa Spécificité et Son Inoculabilité. París: J. B. Bailliere; 1868
38. Raviglione M, O'Brien R. Tuberculosis. In: Braunwald E, Fuci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. Mexico: Mc Graw Hill; 2000: 1024-40.
39. El-Najjar MY. Human treponematoses and tuberculosis: evidence from the New World. *Am J Phys Anthropol* 1979; 51:599-618.
40. Salo WL, Aufderheide AC, Holcomb TA. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a Pre-Columbian Peruvian mummy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2091-6.
41. Arriaza BT, Salo W, Aufderheide AC, Holcomb TA. Pre-Columbian tuberculosis in northern Chile: molecular and skeletal evidence. *Am J Phys Anthropol* 1995; 98: 37-45.
42. Lara L. La tuberculosis como problema de salud. En: Martínez F. Eds. *Salud Pública*. Primera edición. McGraw-Hill-Interamericana. España. 1998: 735-51.
43. Ospina S. La tuberculosis, una perspectiva historico-epidemiológica. *Infectio* 2001; 5:241-50.
44. Zink AR, Sola CH, Reischl U, Granber W, Rastogi N, Nerlich AG, et al. Characterization of Mycobacterium Tuberculosis Complex DNAs from Egyptian Mummies by spoligotyping. *J Clin Microbiol* 2003; 41(1):359-367.
45. Armelagos GJ. Health and disease in prehistoric populations in transition. En: Swedlund AC, Armelagos GJ, editors. *Disease in populations in transition. Anthropological and epidemiological perspectives*. New York: Bergin and Garvey; 1990:127-44.
46. Sotomayor H, Burgos J, Arango M. Demostración de tuberculosis en una momia prehispánica colombiana por la ribotipificación del ADN de Mycobacterium tuberculosis. *Biomédica* 2004; 24(Supl.):18-26.
47. Idrovo, Alvaro Javier. Notas sobre el inicio de la epidemia de tuberculosis pulmonar en Bogotá (1870-1920). *Biomédica* 2001; 21:216-23.
48. Idrovo, Alvaro Javier. Raíces históricas, sociales y epidemiológicas de la tuberculosis en Bogotá, Colombia. *Biomédica (Bogotá)* [On-line]. 2004; 24(4): 356-365.
49. Datos epidemiológicos de la Tuberculosis en Colombia [Acceso 25 noviembre 2010]. Disponible en: <http://www.saludcolombia.com/actual/salud65/informe.htm>
50. WHO. Global tuberculosis control: Surveillance, Planning, and financing. WHO report 2007. Geneva: World Health Organization
51. Alianza Alto a la Tuberculosis y Organización Mundial de la Salud. Plan mundial para detener la tuberculosis 2006-2015. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006:21-32.
52. Castiblanco CA, Llerena PC. Tuberculosis en Colombia: Análisis de la situación epidemiológica, año 2006. *Infectio* 2008; 12(3):159-173.

54. Ministerio de la Protección Social. Plan estratégico Colombia libre de tuberculosis, 2010-2015, para la expansión y fortalecimiento de la estrategia Alto a la TB. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Organización Panamericana de la Salud, Instituto Nacional de Salud 2009:64.
55. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Protocolo de vigilancia en salud pública tuberculosis. Organización Panamericana de la Salud. Instituto Nacional de Salud 2014. Informe Regional de TB en las Américas 2013. Disponible en: http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion_Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Tuberculosis.pdf.
56. Cuando olvidas la tuberculosis, aportas una cuota para que ésta siga presente. No bajas la guardia. Sistema Nacional de Vigilancia SIVIGILA. Instituto Nacional de Salud [Acceso 2014]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/noticias/paginas/dia-mundial-de-la-tuberculosis-2014.aspx#.U9FsE-N5Ouk>.
57. Victoria JE. Epidemiología de la tuberculosis en Colombia. Informe quincenal Epidemiológico Nacional. 1999; 4:82-6. Disponible en: <http://www.saludcolombia.com>
58. Garzón MC, Angée DY, Llerena C, Orjuela DL, Victoria JE. Vigilancia de la resistencia del M. tuberculosis a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. Biomédica 2008; 28:319-26.
59. Ministerio de Salud - Dirección General de Promoción y Prevención. Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Santafé de Bogotá. Cuaderno Número 47-2000.
60. Tabbara, Khalid F. Ocular manifestations of systemic disease. Current Opinion in Ophthalmology 2007; 18(6):493-501
61. Ewer K, Millington KA, Deeks JJ, Alvarez L, Bryant G, Lalvani A. Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:831-839. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16799072?dopt=Abstract>.
62. Dumoy J. El riesgo de enfermar de tuberculosis. Rev Cubana Med Gen Integr 1999; 15(2):168-75.
63. Edwards D, Kirkpatrick C. The immunology of mycobacterial diseases. Am. Rev. Respir. Dis 1986; 134:1062-1071.
64. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1376-1395
65. Wolinsky E. *Mycobacterium*. En: Davis B, Dublecco R, Eisen H, Ginisber H, editores. Tratado de microbiología. 3ra ed. México: Salvat 1990: 589-604.
66. López M. Amador Y. Tuberculosis. Rev Cubana Estomatol 2001; 38(1):33-51.
67. World Health Organization. The Natural History of Pulmonary Tuberculosis. WHO/CDS/CPE/SMT/2001.11.
68. Havlir D, Barnes P. Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med 1999; 340:367-373.
69. Caminero JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER). París: UICTER Compogravure Impression 2003: 52 - 57.
70. Bass JB, Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Am. J. Respir. Crit. Care Med 1995; 152(1):414.
71. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, Gordon SV, Eiglmeier K, Gas S, Barry CE 3rd, Tekaiia F, Badcock K, Basham D, Brown D, Chillingworth T, Connor R, Davies R, Devlin K, Feltwell T, Gentles S, Hamlin N, Holroyd S, Hornsby T, Jagels K, Krogh A, McLean J, Moule S, Murphy L, Oliver K, Osborne J, Quail MA, Rajandream MA, Rogers J, Rutter S, Seeger K, Skelton J, Squares R, Squares S, Sulston JE, Taylor K, Whitehead S, Barrell BG. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. Nature. 1998 Jun 11;393(6685):537-44. Erratum in: Nature 1998 Nov 12; 396(6707):190.
72. Fleischmann RD, Alland D, Eisen JA, Carpenter L, White O, Peterson J, DeBoy R, Dodson R, Gwinn M, Haft D, Hickey E, Kolonay JF, Nelson WC, Umayam LA, Ermolaeva M, Salzberg SL, Delcher A, Utterback T, Weidman J, Khouri H, Gill J, Mikula A, Bishai W, Jacobs Jr WR Jr, Venter JC, Fraser CM. Whole-genome comparison of *Mycobacterium tuberculosis* clinical and laboratory strains. J Bacteriol. 2002; 184(19):5479-90.
73. C. Arnold. Molecular evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. Clinical Microbiology and Infection. Clinical Microbiology and Infection 2007; 13(2):120-128
74. Sabine Ehrt, Dirk Schnappinger. *Mycobacterium tuberculosis* virulence: lipids inside and out. Nature Medicine 2007; 13: 284 - 285.
75. Chacon O, Realpe T, Barletta R G. et al. Inactivación de genes de *Mycobacterium tuberculosis* y su potencial utilidad en la prevención y el control de la tuberculosis. Biomédica 2004; 24 (suppl.1):165-187.
76. Araujo Z, Acosta M, Escobar H, Baños R, Fernández de Larrea C, Rivas-Santiago B. Respuesta inmunitaria en tuberculosis y el papel de los antígenos de secreción de *Mycobacterium tuberculosis* en la protección, patología y diagnóstico. Invest Clin 2008; 49(3): 411 - 441.
77. Cambier CJ, Takaki KK, Larson RP, Hernandez RE, Tobin DM, Urdahl KB, Cosma CL, Ramakrishnan L. *Mycobacteria* manipulate macrophage through coordinated use of membrane lipids. Nature 2014 - Jan 9; 505(7482):218-22.
78. Kulpraneet M, Sukwit S, Sumransurp K, Chuenchitra T, Santiwatanakul S, Srisurapanon S. Cytokine production in NK and NKT cells from *Mycobacterium tuberculosis* infected patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2007; 38:370-375.
79. Fenton MJ, Vermeulen MW. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. Infect Immun 1996; 64:683-690.
80. Gorocica Patricia, Jiménez-Martínez María del Carmen, Garfias Yonathan, Sada Isabel, Lascrain Ricardo. Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex 2005; 18(2): 142-153. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-75852005000200010&lng=es.
81. Miller BH, Fratti RA, Poschet JF, Timmins GS, Master SS, Burgos M, *Mycobacteria* inhibit nitric oxide synthase recruitment to phagosomes during macrophage infection. Infect Immun 2004; 72:2872-2878.
82. Harrison RE, Bucci C, Vieira OV, Schroer TA, Grinstein S. Phagosomes fuse with late endosomes and/or lysosomes by extension of membrane protrusions along microtubules: role of Rab7 and RILP. Mol Cell Biol 2003; 23:6494-6506.

83. Trejo Márquez Hugo Dayran, Gorocica Rosete Patricia Sofía, Porras Flor, Chávez Sánchez Raúl, Lascurain Ledesma Ricardo, Zenteno Galindo Edgar. Bases moleculares de la interacción de *Mycobacterium tuberculosis* con los macrófagos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003; 16(1):41-47.
84. Maulén Nancy P. Factores de virulencia de *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev. méd. Chile* [On-Line]. 2011 Dic [Acceso 2013 Oct 18]; 139(12): 1605-1610. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011001200012&lng=es.
85. Leslie Chávez-Galán, María del Carmen Arenas-Del Ángel, Isabel Sada-Ovalle, Ricardo Lascurain. Principales mecanismos de evasión de la respuesta inmune por *Mycobacterium tuberculosis*. *Gac Méd Méx* 2009; 145(4):323-330.
86. Agarwal, N., S. C. Woolwine, S. Tyagi, and W. R. Bishai. Characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* sigma factor SigM by assessment of virulence and identification of SigM-dependent genes. *Infect. Immun* 2007; 75:452-461.
87. Hahn, M., S. Raman, M. Anaya, and R. N. Husson. The *Mycobacterium tuberculosis* extracytoplasmic-function sigma factor SigL regulates polyketide synthases and secreted or membrane proteins and its required for virulence. *J. Bacteriol* 2005; 187:7062-7071.
88. Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2009; 27:393-422.
89. Cahn P, Perez H, Ben G, Ochoa C. Tuberculosis and HIV: A partnership against the most vulnerable. *JIAPAC* 2003; 2(3):106-123.
90. Sánchez F. Interpretación de la prueba de la tuberculina. *JANO* 2006;1629:49-52.
91. Richeldi L. An Update on the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2006; 174:736 - 742.
92. Lane JE, Barron TD, Solís MM, Tecn DW, Stephens JL. Tuberculosis enteritis: a case report. *Am Surg* 2000; 66:683-5.
93. Martínez JL, Blanco R. Tuberculosis gastrointestinal. *Rev gastroenterol mex* 2004; 69:162-5.
94. Campbell Ian A. Bah-Sow Oumou. Pulmonary tuberculosis: diagnosis and treatment. *BMJ* 2006; 332:1194-1197.
95. GuevaraGuzmánAdriana, JuárezHernándezAníbal, ZentenoCuevasRoberto. Tuberculosis y la importancia de incorporar nuevas metodologías diagnósticas *MedUNAB* 2003; 6(16):46-51.
96. American Thoracic Society. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? American Thoracic Society Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1804–1814.
97. Srivastava, R., Kumar, D., Waskar, M., Sharma, M., Katoch, V., Srivastava, B. Identification of a repetitive sequence belonging to a PPE gene of *Mycobacterium tuberculosis* and its use in diagnosis of tuberculosis. *Journal of Medical Microbiology*. August 2006; 55(8):1071-1077.
98. Suzanne T. Anderson, Amanda J. Williams, Jillian R. Brown, Sandra M. Newton, Marcela Simsova, Mark P. Nicol, Peter Sebo, Michael Levin, Robert J. Wilkinson, and Katalin A. Wilkinson. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* Undetected by Tuberculin Skin Testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2006; 173:1038 - 1042.
99. CanoG, _ArochArturo. La tuberculina o derivado proteico purificado (PPD). *Rev Fac Med UNAM* 1999; 42(1):34.
100. Coitinho C, San Martín R, Mier C, Rodríguez R, Zunino S, Rivas C. Utilidad de la dosificación de adenosin deaminasa en el diagnóstico de la tuberculosis pleural. Primera experiencia nacional. *Rev Med Urug* 2007; 23: 19-24.
101. Bengoa A., Sanz M. P., Rus A., Borque L. Nuevo procedimiento colorimétrico para la determinación de adenosina desaminasa en líquidos biológicos. *Rev Diagn Biol* [On-Line]. 2001 Jun [Acceso 2014 Agosto 02]; 50(2): 74-82. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000200003&lng=es.
102. Ministerio de la Protección Social. Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente: Ministerio de la Protección Social, Organización Panamericana de la Salud, Instituto Nacional de Salud; Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-deaccion/SubdireccionVigilancia/micobacterias/Lineamientos%20manejo%20de%20Tuberculosis%20Farmacorresistente.pdf>.
103. Mak A, Thomas A, del Granado M, et al. Influence of multi-drug resistance on tuberculosis treatment outcomes with standardized regimens. *AJRCCM* 2008; 178: 306-312.
104. Small PM. Strengthening laboratory services for today and tomorrow. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:1105-1109.
105. McInerney R, Maeurer M, Abubakar I, et al. Tuberculosis diagnostics and biomarkers: needs, challenges, recent advances, and opportunities. *J Infect Dis* 2012; 205: suppl 2:S147-S58.
106. Baldeviano V, Christian. Luna C, Carmen. Caceres N, Tatiana. Calderon E, Roger. Detección sensible y específica de *Mycobacterium tuberculosis* a partir de muestras clínicas, mediante la amplificación de un elemento repetitivo de la familia REP13E12. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud Pública* 2007; 24(1): 5-12. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172646342007000100002&lng=es&nr m=iso
107. Peter M. Small, Madhukar Pai. Tuberculosis Diagnosis — Time for a Game Change. *N Engl J Med* 2010; 363:1070-1071.
108. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363:1005-1015.
109. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, et al. Characteristics and early outcomes of patients with Xpert MTB/RIF-negative pulmonary tuberculosis diagnosed during screening before antiretroviral therapy. *Clin Infect* 2012
110. Farga C Victorino. Nuevos desafíos en tuberculosis. *Rev. chil. enferm. respir.* [On-line]. 2011 Jun [Acceso 2013 Octubre 30]; 27(2):161-168. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482011000200014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482011000200014>.
111. Comas I. The past and future of TB research. *Plos Patogens*. 2009; 5(10):e1000600.
112. Carrizo-Chuecos, Juan Tercero. Nuevas vacunas de BCG. *Arch. venez. pueric. pediatri* 2011; 74(3): 127-134.

113. Quirós, A. Blanco. Nuevas vacunas contra la tuberculosis obtenidas a partir de los avances inmunitarios y genéticos. *Bol Pediatr* 2006; (46): 7-22.
114. Abate G, Miörner H, Ahmed O, et. al. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from re-treatment cases of pulmonary tuberculosis in Ethiopia: susceptibility to first-line and alternative drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(7):580-4.
115. Chan E, Iseman M. Current medical treatment for tuberculosis. *BMJ* 2002; 325:1282-6.
116. Hugonnet JE, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE 3rd, Blanchard JS. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 2009; 27; 323(5918):1215-8.
117. New drug treatment could dramatically speed up TB cure. Stop TB Partnership. Disponible en: http://www.stoptb.org/news/stories/2014/ns14_051.asp.
118. Bueno-Sánchez J, Martínez-Morales J, Stashenko E, Ribón W. Anti-tubercular activity of eleven aromatic and medicinal plants occurring in Colombia. *Biomédica* 2009; 29:51-60.