



COMUNICACIÓN

Tuberculosis pulmonar: la epidemia mundial continúa y la enseñanza de este tema resulta crucial y compleja



Raúl Garza-Velasco^{a,*}, Jacqueline Ávila-de Jesús^a y Luis Manuel Perea-Mejía^b

^a Facultad de Química, UNAM, México

^b Facultad de Medicina, UNAM, México

Recibido el 9 de marzo de 2016; aceptado el 15 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 30 de noviembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis pulmonar;
Infección latente;
Macrófagos activados;
Inmunidad mediada por células;
Hipersensibilidad de tipo tardío;
Vacuna BCG;
Tuberculosis resistente a fármacos

KEYWORDS

Pulmonary tuberculosis;
Latent infection;
Activated macrophages;
Cell-mediated immunity;

Resumen El entendimiento de la tuberculosis (TB) requiere que el estudiante identifique algunos puntos clave. La enfermedad es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, una peculiar bacteria transmitida principalmente por la inhalación de microgotas expelidas al toser, hablar y respirar. Uno de los aspectos menos comprensibles reside en que, después de haberse expuesto al bacilo de la TB, un tercio de la gente implicada desarrolla una infección pulmonar «latente». Esto último significa que los individuos han controlado a la bacteria, aunque tiempo después una pequeña proporción adquirirá TB, al experimentar alguna inmunodeficiencia. La clave consiste en saber que la inmunidad celular es determinante en el curso de las infecciones «latentes» o activas y que los anticuerpos, el complemento y la fagocitosis por macrófagos no activados resultan prácticamente irrelevantes en el combate de la TB.

Otra preocupación reside en las cepas resistentes a múltiples fármacos y en las extensamente resistentes a fármacos. El manejo de la TB resistente a múltiples fármacos y de la extensamente resistente a fármacos resulta muy complicado, dada la larga duración del tratamiento y sus altos costos.

© 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pulmonary tuberculosis: The global epidemic continues and the teaching of this topic is crucial and complex

Abstract Understanding of tuberculosis (TB) requires students to identify some critical points. The disease is caused by *Mycobacterium tuberculosis*, a peculiar bacterium mainly transmitted by inhaling infectious droplets expelled when coughing, talking and sneezing. One of the least understood aspects is that, following the exposure to the infectious droplets, a third of the people develop a latent pulmonary infection. The last means that some people control, rather

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raugarza@unam.mx (R. Garza-Velasco).

La revisión por pares es responsabilidad de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Delayed
hypersensitivity;
BCG vaccine;
Drug-resistant
tuberculosis

than eliminate, the bacteria; therefore, some of them can later develop the TB disease, especially when they present an immunological deficiency. The key is to recognize the cell-mediated immunity as a determining factor in the course of the latent or active infection and that the antibodies, the complement system and the phagocytosis by non-activated macrophages result irrelevant in the defense against TB.

Another major concern is the effect of multidrug resistant and extensively drug resistant strains. Management of multidrug resistant -TB and extensively drug resistant -TB is more complicated due the long treatment periods and the elevated costs.

© 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

De acuerdo con reportes de la Organización Mundial de la Salud, las principales causas de muerte en el mundo varían notablemente, dependiendo de las condiciones socioeconómicas de la región geográfica analizada: mientras en las naciones desarrolladas 7 de cada 10 decesos ocurren en personas mayores de 70 años, predominando los padecimientos no transmisibles (enfermedades cardiovasculares, cáncer, demencia, diabetes, etcétera), en los países considerados pobres o en vías de desarrollo un elevado 40% de las defunciones se registra en menores de 15 años, sobresaliendo entre las principales causas los padecimientos infecciosos (WHO, 2014a).

En tal contexto, debe señalarse que la tuberculosis (TB) representa una de las principales enfermedades infecciosas en el mundo, en virtud de que anualmente origina alrededor de 10 millones de nuevos enfermos y 1.5 millones de decesos (WHO, 2015).

Lógicamente, el dato sobre mortalidad por TB rebasa notablemente a los relacionados con otras afecciones bacterianas y solo es similar al del sida; de hecho, la relación entre la TB y el sida es muy estrecha: en 2014, la tercera parte de los individuos infectados por el VIH también lo estaban por el bacilo tuberculoso y esa misma proporción se mantuvo en cuanto a defunciones por la coinfección (WHO, 2015).

Habida cuenta que la TB representa el padecimiento bacteriano con mayor mortalidad en el orbe, la Organización Mundial de la Salud se ha trazado como objetivos: acabar para 2030 con la actual epidemia de TB y reducir para 2035 las tasas de mortalidad e incidencia en un 95 y 90%, respectivamente; con ello se pretende que, para esa fecha, las cifras mundiales sean similares a las observadas actualmente en los países desarrollados (WHO, 2014b).

La numerología asociada a la TB incluye un dato impactante: alrededor de 2,000 millones de personas en el mundo (cerca de la cuarta parte de la población mundial) se encuentran infectadas por el bacilo tuberculoso. Ello significa que el término «infección» no siempre implica «enfermedad» (la cantidad de enfermos con TB es cercana a los 14 millones) y, además, que el sistema inmune de por lo menos el 90% de los individuos logra «controlar» al agente causal, indefinida o temporalmente (Manabe, 2008; Young, Gideon y Wilkinson, 2009; Ulrichs y Kaufmann, 2006).

En estos casos, se habla de «infección latente» y a esta se le concede el calificativo de relativamente riesgosa, dada su posible evolución a TB, especialmente si el sistema inmunológico del sujeto involucrado llega a deprimirse por envejecimiento, terapias o afecciones debilitantes, tabaquismo, desnutrición u otros diversos factores predisponentes. Sin embargo, la propia proporción enfermos/infectados (14 millones/2,000 millones) deja claro que, en su inmensa mayoría, la defensa del humano contra el agente causal resulta efectiva aunque, atípicamente (considerando otras muy numerosas bacterias), el bacilo tuberculoso permanece vivo en los pulmones (Day et al., 2010; Flynn y Chan, 2003).

Finalmente, cabe señalar que la comprensión de la TB suele dificultarse a los alumnos de QFB, Licenciado en Farmacia, Bioquímica Clínica y carreras equivalentes, debido a que la defensa de los individuos no reside en la acción de los anticuerpos, del complemento o de los macrófagos en su versión original, como ocurre en la gran mayoría de las afecciones bacterianas. En tal contexto, el presente trabajo subraya el papel de la inmunidad celular en la infección pulmonar «latente», en la muy grave infección pulmonar activa y en los efectos preventivos generados por la vacuna bacilo de Calmette-Guérin (BCG), una vacuna polémica constituida por bacterias vivas.

Tuberculosis pulmonar

Por definición, la TB es la enfermedad ocasionada por alguna de las especies pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis*, entre las cuales destacan *M. tuberculosis* (el bacilo de Koch), *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. pinnipedii* y *M. canettii*.

Si bien el padecimiento puede afectar a diversos tejidos humanos, en alrededor del 90% de los casos los pulmones representan los órganos infectados, habida cuenta que el agente causal se transmite mayoritariamente por vía aérea; el bacilo llega al parénquima pulmonar y es englobado por macrófagos alveolares, dentro de los cuales se desarrolla lenta pero eficazmente. Cuando se trata de individuos inmunocompetentes, el invasor es neutralizado 2-8 semanas después, al impedírsele crecer intracelularmente y ser capturado en granulomas: macrófagos activados rodeados por células gigantes y linfocitos Th1; estos últimos le confieren

estabilidad al granuloma, liberando citocinas tales como el denominado factor inhibitorio de la migración de macrófagos. En este caso se habla de una primoinfección (pero no de TB), la cual cursa sin mayor daño tisular y suele pasar inadvertida clínica y radiológicamente (Cooper, 2009; Day et al., 2010; Di Paolo et al., 2015).

De hecho, la TB solo aparece en una minoría de individuos: tanto en los inmunocomprometidos que inhalan el microorganismo y no logran confinarlo en granulomas, como en quienes habiéndolo controlado anteriormente, meses o años más tarde experimentan algún episodio de inmunodeficiencia que llega a desatar la llamada «reactivación» del invasor y la patogénesis. Así, cuando desarrolla la TB es cuando los rayos X revelan daño pulmonar y se presenta una fiebre que asciende conforme el día avanza hasta originar sudor nocturno. Otras manifestaciones incluyen malestar general, irritabilidad, astenia, fatiga, cefalea y pérdida de peso. Posteriormente, aparecen la tos con expectoración, hemoptisis y dolor en el pecho; la disminución de la capacidad inspiratoria se presenta en etapas posteriores (Rustad, Harrell, Liao y Sherman, 2008; Singer-Leshinsky, 2016).

Transmisión de la enfermedad

La TB se transmite predominantemente vía emisiones orales y nasales expelidas por el enfermo. Al parecer las gotas más pequeñas, las cuales solo contienen uno a 3 bacilos tuberculosos, son inhaladas más eficaz y frecuentemente, debido a su fácil paso por las vías respiratorias y a que, dado su bajo peso, permanecen largamente suspendidas en el aire (Dannenberg, 2006).

Además, la cantidad de bacilos inhalados, la virulencia de la cepa y, sobre todo, las condiciones defensivas del individuo, determinarán si el invasor será controlado, o bien, en un lapso de uno o varios años provocará las clásicas lesiones tisulares de la TB: necrosis caseosa y licuefacción del tejido afectado, con la formación de cavernas que permiten el acceso al árbol bronquial y la diseminación local del microorganismo (Cooper, 2009; Dannenberg, 2009; Day et al., 2010).

Aspectos epidemiológicos

Si bien la TB es casi tan antigua como la propia humanidad, aún se trata de un padecimiento con elevados índices de morbilidad en el mundo; ello se debe a su gran prevalencia en los países pobres o en vías de desarrollo, sin duda los de más elevada densidad de población en el orbe (WHO, 2015).

La actual epidemia de TB inició desde el siglo *xvi* en el Reino Unido. Décadas más tarde ocurrió su diseminación hacia otras regiones de Europa, propiciando los decesos de cientos de miles de personas, entre ellos el de Chopin, Paganini y Goethe. Cabe señalar que en Asia y África aún no se llega a los picos máximos ya que, desafortunadamente, la epidemia continúa creciendo en esas regiones (WHO, 2015).

Por lo que respecta a América, los picos máximos se alcanzaron en 1900, si bien los datos de 2012 aun indican un elevado total de 276,235 enfermos, para una tasa de morbilidad anual de 29 por cada 100,000 habitantes; en ese año, los 10 países americanos con mayores tasas de morbilidad

(número de enfermos por cada 100,000 habitantes) fueron: Haití (217.3), Bolivia (128.9), Perú (98.6), Ecuador (62), Guatemala (61.7), Brasil (46.8), Venezuela (37.0), Colombia (34.1), Argentina (24.5) y México (23.5). En cuanto a la tasa de mortalidad en 2012 en todo el continente (número de decesos por cada 100,000 habitantes), esta fue de 2 entre la gente ajena al VIH-sida (OPS, 2013).

Cabe señalar que las reinfecciones por otra cepa diferente a la implicada en la infección «latente», o bien, la reactivación de la que genera esta condición, representan las principales causas de TB; la mencionada reactivación depende de diversos factores que deprimen al sistema inmune, como: sida, *diabetes mellitus*, falla renal crónica, cáncer y linfoma, carencia de vitamina D, baja o nula producción de interferón gamma o de factor de necrosis tumoral, falta de receptores para interferón gamma o IL-12 sobre la superficie de los macrófagos, etcétera (Day et al., 2010; Dheda, van Zyl Smith, Badri y Pai, 2009; Di Paolo et al., 2015; Liu, Stenger, Tang y Modlin, 2007; Manabe et al., 2008).

De hecho, 1.5 millones de individuos murieron por TB en 2014 y aproximadamente 400,000 estaban infectados por el VIH. La coinfección TB-sida es devastadora y merece la mayor atención: en los países en que el sida es endémico, un 50-80% de los nuevos casos de TB se localizan en personas VIH positivas; además, es en esas zonas geográficas en donde se registran los mayores índices de mortalidad por TB (WHO, 2015).

Inmunidad celular contra la tuberculosis

La respuesta celular representa el instrumento esencial con que cuenta el organismo humano para tratar de contener la infección por el bacilo tuberculoso; por su parte, la inmunidad humoral, representada por los anticuerpos, realiza un papel secundario, apoyando la atracción de células de defensa a partir del torrente circulatorio (Cooper, 2009; Dannenberg, 2009; Di Paolo et al., 2015).

Los linfocitos Th1, líderes de la respuesta celular, son sensibilizados por los distintos antígenos del invasor que le han sido presentados por las células dendríticas y algunos macrófagos; después, a través de las diversas citocinas (linfocinas) que liberan en la zona afectada, inducen la llegada de numerosas células (monocitos, NK, linfocitos T citotóxicos [Tc, CD8] y más linfocitos Th [CD4]) y propician la ampliación de la defensa; los propios linfocitos Th1 activan los macrófagos, capacitándolos para inhibir o matar al agente causal, y estimulan la participación de las NK y de los linfocitos Tc, para que ambos linajes destruyan, merced a su potencial para inducir la apoptosis (muerte celular programada), a los macrófagos dentro de los cuales el bacilo ha logrado reproducirse (Cooper, 2009; Day et al., 2010; Di Paolo et al., 2015).

El proceso descrito en el párrafo anterior abarca 2 tipos de respuesta: la de hipersensibilidad de tipo tardío (HTT) y la de inmunidad mediada por células (IMC); cada una de ellas depende específicamente de ciertos antígenos del microorganismo. Aparentemente, los que desencadenan la HTT incluyen a las proteínas que se emplean conjuntamente para realizar la prueba cutánea de la tuberculina (conocidas como derivado proteico purificado o PPD), las cuales

no se encuentran acompañadas con hidratos de carbono y/o lípidos, son inmunógenos más potentes, e inclusive, aun en bajas concentraciones inducen una respuesta intensa, a la que se califica como altamente citotóxica, atribuyéndose la necrosis caseosa y la licuefacción del tejido invadido por las micobacterias (Cooper, 2009; Dannenberg, 2006; Dannenberg, 2009).

De hecho, se afirma que la HTT es la principal destructora de los macrófagos no activados (o parcialmente activados) y de los bacilos que han crecido en su interior, en tanto que la IMC activa a los macrófagos que no han sido invadidos o que apenas empiezan a serlo, lo que también la hace partícipe de la destrucción bacilar, aunque en menor grado. Por ello, su papel llega a catalogarse como más defensivo que agresivo contra el agente causal (Day et al., 2010; Di Paolo et al., 2015).

Cabe subrayar que los macrófagos adquieren la categoría de «activados» cuando, merced al factor activador de macrófagos (MAF) liberado por los linfocitos Th1, adquieren la capacidad de sintetizar el radical óxido nítrico (NO•) y aumentan sustancialmente su potencial endocitario, su cantidad de lisosomas y su contenido lisosomal en hidrolasas y destacadas especies reactivas de oxígeno: ion superóxido (O_2^-), ion peróxido (O_2^{2-}) y radical hidroxilo (OH•). Evidentemente, los macrófagos son activados hasta que arriban a la región afectada y entran en contacto con el MAF y otras linfocinas secretadas por los linfocitos Th1; además, su grado de activación puede ser bajo, mediano o alto (Dannenberg, 2006; Day et al., 2010; Di Paolo et al., 2015).

El éxito de la respuesta celular abarca daños colaterales: al ser destruidos numerosos macrófagos activados y no activados, estos terminan vertiendo el concentrado arsenal de su contenido lisosomal sobre el tejido invadido. Así, las hidrolasas, las especies reactivas de oxígeno y los altos niveles de los mediadores de la inflamación (propiciados por las elevadas concentraciones de las citocinas interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa y factor de necrosis tumoral beta), provocan que el componente tisular situado en el centro de la zona afectada experimente necrosis caseosa, mostrando una consistencia sólida que se va perdiendo en forma gradual hasta simular material licuado (Cooper, 2009; Dannenberg, 2006; Day et al., 2010; Di Paolo et al., 2015).

Los expertos identifican 5 fases evolutivas de la TB pulmonar, de acuerdo con la actividad del microorganismo, la participación de las células de defensa y el daño tisular (Dannenberg, 2006):

Las 2 primeras comprenden la producción o no de los granulomas asociados a la primoinfección y la eventual reactivación del crecimiento bacilar en el interior de macrófagos no activados recién llegados a la zona infectada.

En la tercera fase ocurre por vez primera la necrosis caseosa a causa de la HTT, cuya citotoxicidad daña los tejidos y destruye macrófagos que contienen bacilos o fragmentos de ellos; el centro caseoso es sólido y los bacilos extracelulares no se multiplican, a menos que estén situados en la periferia y sean captados por macrófagos no activados o parcialmente activados.

La cuarta fase define la magnitud de las lesiones tisulares: cuando la IMC es débil, los bacilos del borde que rodea al centro caseoso se multiplican dentro de los macrófagos no

activados y parcialmente activados de la periferia; en consecuencia, fagocitos y microorganismos terminarán destruidos por efecto de la HTT, agrandándose el centro caseoso. Sin embargo, cuando la IMC es fuerte, se forma una densa capa de macrófagos altamente activados alrededor del centro caseoso, los cuales ingerirán y destruirán a los bacilos libres.

En la quinta fase, los bacilos sobrevivientes a la defensa del hospedero provocan la licuefacción del centro caseoso, lo que les permitirá reproducirse extracelularmente por vez primera, alcanzando cantidades máximas. La alta concentración de tuberculino-proteínas libres provocará una mayúscula HTT que afectará la pared bronquial produciendo cavidades. Estas permitirán a los bacilos ingresar hacia el árbol bronquial, para diseminarse hacia otras partes del pulmón y, paralelamente, ser expelidos hacia el exterior (especialmente durante los episodios de tos), lo que dará lugar a la transmisión de la infección. Paralelamente, la erosión de vasos y capilares sanguíneos originará hemorragia y propiciará la diseminación del bacilo hacia otros órganos y tejidos, pudiéndose generar tuberculosis miliar (en zonas diversas), incluyendo sistema nervioso central (TB meníngea), riñones (TB renal), nódulos linfáticos (linfadenitis tuberculosa), intestino (TB entérica), etcétera.

Prevención

La vacuna BCG se aplica en los países en vías de desarrollo, aprovechando que *M. bovis*, el microorganismo vivo que la constituye, presenta antígenos compartidos con el resto de las especies del complejo *M. tuberculosis*. La cepa vacunal es inofensiva, ya que previamente se la ha sometido a un proceso de atenuación (disminución de la virulencia al mínimo), resemebrándola 231 veces *in vitro*, proceso cuya duración es de 13 años. Cuando se aplica a niños aparentemente sanos, la cepa da lugar a una respuesta celular, con linfocitos Th1 sensibilizados que, además de restringir la bacteria atenuada en granulomas, responde en un 85% de los casos a las infecciones naturales por bacilos de la TB (Dannenberg, 2010; Hoft et al., 2008).

Evidentemente, otras vacunas han sido analizadas: en 2008, Hoft aplicó a voluntarios humanos una cepa recombinante, aún en fase de prueba, que sobreexpresa algunas proteínas inductoras de mejores respuestas que las asociadas a la BCG original (Hoft et al., 2008).

Tratamiento

La resistencia a los antimicrobianos también incluye a la TB: durante la reproducción del bacilo pueden aparecer, mediante mutaciones al azar, clones resistentes a los fármacos que se están administrando al enfermo. De hecho, se estima que en 2014 hubo 480,000 casos de TB resistente a múltiples fármacos. Por ello, desde hace décadas, se emplean conjuntamente 4 de los 5 antimicrobianos anti-TB de primera línea: isoniazida, etambutol, rifamicina, pirazinamida y estreptomycin; de este modo, cuando llega a surgir alguna clona resistente a una o más de ellas, se espera que los restantes actúen contra el invasor (Kaur, Garg y Narang, 2016; Singer-Leshinsky, 2016).

En general, durante las primeras 8 semanas de la terapia se administran los 4 fármacos elegidos y, los 4-7 meses

siguientes, solo se aplican isoniazida y rifamicina para eliminar los bacilos sobrevivientes. En los abandonos y fracasos terapéuticos se emplean fármacos, dosis y tiempos diferentes, tomando en cuenta a otros medicamentos. Se habla de TB resistente a múltiples fármacos cuando la bacteria es resistente a isoniazida y rifamicina, consideradas las más eficaces para tratar a la mayoría de los enfermos, o bien, de TB extensamente resistente cuando, adicionalmente, lo es a todas las fluoroquinolonas y a por lo menos uno de los tres restantes medicamentos de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina). La TB resistente a múltiples fármacos y la TB extensamente resistente representan un motivo de mayor preocupación en cuanto al tratamiento de los pacientes con sida, dado que su mayor propensión a la TB implica un alto riesgo de morir (WHO, 2015; Jassal y Bishai, 2009; Kaur et al., 2016).

Comentarios finales

La comprensión de la TB requiere que se tomen en cuenta aspectos que difícilmente se presentan en la gran mayoría de las enfermedades de origen bacteriano. El bacilo se establece en pulmones y esta condición puede originar 2 situaciones: a) una infección «latente», la cual representa un estado de lesión, aunque también demuestra la capacidad del sistema inmunológico del individuo implicado para controlar al bacilo tuberculoso (temporal o permanentemente); b) un proceso patológico devastador propio de la TB pulmonar, especialmente cuando los linfocitos Th1 del sujeto no llevan a cabo con suficiencia y oportunidad la activación de los macrófagos, en cuyo caso estos fungen como verdaderos incubadores de la micobacteria, en vez de inhibirla o destruirla. Evidentemente, una infección «latente» puede evolucionar hasta TB cuando la persona experimenta alguna inmunodeficiencia importante.

Los anticuerpos, aunque se generan, no desempeñan un papel relevante en la defensa contra la TB, puesto que la fagocitosis por macrófagos no activados favorece al microorganismo y el complejo de ataque a la membrana (derivado de la vía clásica del sistema del complemento) no logra efectuar su función como perforina lítica, debido a la gruesa capa de lípidos que rodea a la micobacteria.

El diagnóstico de laboratorio de las afecciones pulmonares debe descartar la TB como el padecimiento que afecta al paciente en turno, ya que un error podría conducir al agravamiento del cuadro y al posible deceso del enfermo.

La peligrosidad de la TB hace necesario que los países menos desarrollados adopten las estrategias de la Organización Mundial de la Salud, destinando recursos suficientes para: incrementar la cantidad de profesionales de la salud debidamente preparados; mejorar los métodos de prevención y detección del agente causal; desarrollar y montar técnicas confiables que permitan seleccionar los fármacos a administrarse en cada caso; e impulsar la efectiva adhesión de los enfermos al prolongado régimen terapéutico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Cooper, A. M. (2009). Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annual Review of Immunology*, 27, 393–422.
- Dannenberg, A. M., Jr. (2006). *Pathogenesis in human tuberculosis: Insights from the Rabbit Model*. Washington, D.C., U.S.A: ASM Press.
- Dannenberg, A. M., Jr. (2009). Liquefaction and cavity formation in pulmonary TB: A simple method in rabbit skin to test inhibitors. *Tuberculosis (Edinburg, Scotland)*, 89(4), 243–247.
- Dannenberg, A. M., Jr. (2010). Perspectives on clinical and preclinical testing of new tuberculosis vaccines. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(4), 781–794.
- Day, T. A., Koch, M., Novailes, G., Jacobsen, M., Kosmiadi, G. A., Mickley, D., et al. (2010). Secondary lymphoid organs are dispensable for the development of T-cell-mediated immunity during tuberculosis. *European Journal of Immunology*, 40, 1663–1673.
- Dheda, K., van Zyl Smith, R., Badri, M. y Pai, M. (2009). T-cell interferon gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: Clinical utility in high-burden versus low-burden settings. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 15, 188–200.
- Di Paolo, N. C., Shafiani, S., Day, T., Papayannopoulou, T., Russell, D. W., Iwakura, Y., et al. (2015). Interdependence between interleukin-1 and tumor necrosis factor regulates TNF-dependent control of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunity*, 43(6), 1125–1236.
- Flynn, J. L. y Chan, J. (2003). Immune evasion by *Mycobacterium tuberculosis*: Living with the enemy. *Current Opinion in Immunology*, 4, 450–455.
- Hoft, D. E., Blazevic, A., Abate, G., Hanekom, W. A., Kaplan, G., Soler, J. H., et al. (2008). A new recombinant bacilli Calmette-Guerin vaccine safely induces significantly enhanced tuberculosis-specific immunity in human volunteers. *The Journal of Infectious Disease*, 198, 1491–1501.
- Jassal, M. y Bishai, W. R. (2009). Extensively drug-resistant tuberculosis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 1, 19–30.
- Kaur, M., Garg, T. y Narang, R. K. (2016). A review of emerging trends in the treatment of tuberculosis. *Artif. Cells Nanomed. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44(2), 478–484.
- Liu, P. T., Stenger, S., Tang, D. H. y Modlin, R. L. (2007). Cutting edge: Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 179, 2060–2063.
- Manabe, Y. C., Kesavan, A. K., Lopez-Molina, J., Hatem, C. L., Brooks, M., Fujiwara, R., et al. (2008). The aerosol rabbit model of TB latency, reactivation and immune reconstitution inflammatory syndrome. *Tuberculosis (Edinburg, Scotland)*, 88(3), 187–196.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2013). La tuberculosis en la Región de las Américas: Informe regional 2012. Epidemiología, control y financiamiento [acceso 16 Dic 2015]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=29808&lang=es
- Rustad, T. R., Harrell, M. I., Liao, R. y Sherman, D. R. (2008). The enduring hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One*, 3, e1502, consultado 15 Dic 2015. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0001502>
- Singer-Leshinsky, S. (2016). Pulmonary tuberculosis: Improving diagnosis and management. *JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants*, 29(2), 20–25.
- Ulrichs, T. y Kaufmann, S. H. (2006). New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *The Journal of Pathology*, 208, 261–269.

- World Health Organization (WHO). (2014a). The top 10 causes of death [acceso 17 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>
- World Health Organization (WHO). (2014b). Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 [acceso 4 Ene 2016]. Disponible en: http://www.who.int/tb/post2015_tbstrategy.pdf
- World Health Organization (WHO). (2015). Global tuberculosis report [acceso 8 Ene 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf
- Young, D. B., Gideon, H. P. y Wilkinson, J. (2009). Eliminating latent tuberculosis. *Trends in Microbiology*, 17, 183–188.