

Dificultades y limitaciones para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis¹

CARLOS PEÑA MANTINETTI²

Difficulties and limitations in the diagnosis and treatment of tuberculosis

Mycobacteria have been around for millions of years. Mycobacterium tuberculosis (M.tb) complex dates back 15.000 years, affecting humans as Tuberculosis (TB) since Neolithic period. M.tb was identified in 1882 and the first drug therapies appeared in 1946. The World Health Organization (WHO) proposes the eradication of TB. However it remains a global endemic of 10 million cases per year. To achieve its eradication, it is important to detect, treat and cure people who transmit TB early. At this time, there is a diagnosis gap of 3 million cases per year and only 70% of diagnosed cases are treated. A cure of 88% is achieved in Rifampicin-sensitive TB (RSTB) and 63% in Rifampicin-resistant cases (RRTB). To improve diagnostic sensitivity, WHO proposes algorithms including a constellation of respiratory and systemic symptoms, computer-assisted chest radiography and rapid molecular testing (RMT) instead of smear. Some algorithms should be applied in populations with the following conditions: a) less access to health system (poor communities, migrants, refugees), b) TB prevalence greater than 100 cases per 100.000 inhabitants and c) belonging to groups at high risk of TB (HIV, intra-household contacts, deprived of liberty, exposed to silica or with residual lung lesions) having prolonged cough or alterations in chest radiology. If they are subjected to RMT can reach a diagnostic sensitivity of 84%, whereas screening of respiratory symptoms in general population, gets to only a 42 % of diagnostic sensitivity. Regarding the treatment time, there are successful clinical trials that shorten therapy to 4 months in RSTB (use of fluoroquinolones and Rifapentin) and to 6 months in RRTB (Bedaquiline + Pretomanid + Linezolid and Bedaquiline + Pretomanid + Linezolid + Moxifloxacin schemes). Our country's health care system has incorporated some of these improvement strategies.

Keywords: Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Human, Molecular Diagnostic Techniques, Delivery of Health care, World Health Organization, Algorithms, Prevalence.

Resumen

Las micobacterias existen hace millones de años. El complejo Mycobacterium Tuberculosis (M.TBC) data de hace 15.000 años, afectando al ser humano como Tuberculosis (TBC) desde el período neolítico. Se pudo identificar a M.TBC en 1882 y las primeras terapias con fármacos aparecieron recién en 1946. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone la erradicación de la TBC, sin embargo se mantiene una endemia mundial de 10 millones de casos anuales. Para cumplir este objetivo es importante descubrir precozmente a las personas que transmiten la TBC, tratarlos y curarlos. Sin embargo existe una brecha de diagnóstico de 3 millones de casos al año y sólo el 70% de casos diagnosticados son tratados logrando una curación del 88% en TBC sensible a Rifampicina (TBCSR) y 63% en casos resistentes a Rifampicina (TBCRR). Para mejorar la sensibilidad del diagnóstico la OMS propone algoritmos que incluyen una constelación de síntomas respiratorios y sistémicos, radiografía torácica asistida por computador y pruebas moleculares rápidas (PMR) en sustitución de la baciloscopía. Algunos algoritmos en la población con menor acceso a los sistemas sanitarios (comunidades pobres,

¹ Texto basado en conferencia pronunciada en el 55° Congreso de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. Puerto Varas, 25 de noviembre, 2023.

² Médico Neumólogo, encargado del Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Servicio de Salud Metropolitano Central, Santiago de Chile. Coordinador, Comité de Tuberculosis, Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias.

migrantes, refugiados o con prevalencia de TBC mayor a 100 casos por 100.000 habitantes) o que pertenecen a grupos de alto riesgo de TBC (VIH, contactos intra-domiciliarios, privados de libertad, expuestos a sílice o con lesiones pulmonares residuales) y que tienen tos prolongada o alteración en la radiología torácica si son sometidos a PMR pueden alcanzar una sensibilidad diagnóstica de 84% contrastando con el tamizaje de sintomáticos respiratorios en población general cuya sensibilidad diagnóstica es 42%. Respecto al tiempo de tratamiento hay ensayos clínicos exitosos que acortan la terapia a 4 meses en TBCSR (uso de fluorquinolonas y Rifapentina) y a 6 meses en TBCRR (esquema Bedaquilina - Pretomanid - Linezolid y Bedaquilina - Pretomanid - Linezolid - Moxifloxacin). Nuestro sistema sanitario ya ha incorporado algunas de estas estrategias de mejoramiento.

Palabras clave: Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Seres humanos, Técnicas moleculares de diagnóstico, Sistema de salud, Organización Mundial de la Salud, algoritmos, Prevalencia.

Introducción

Eradicar la tuberculosis (TBC), es la propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se han generado estrategias con metas que no se han podido alcanzar. Las propuestas aparecen en el primer reporte del año 1997 recomendando detectar el 70% de los casos de TBC pulmonar con baciloscopia positiva y lograr en ellos un 85% de curación y así progresar respecto a 1995 (metas del próximo milenio)¹. Posteriormente aparece la estrategias de “Alto a la TBC” con una visión de un mundo libre de TBC entre los años 2006 y 2015 y luego la nueva estrategia de “Fin a la TBC” para el período 2016-2035². Recientemente la pandemia de Covid-19 significó un retroceso en el plan mundial de eliminación de la TBC ya que las acciones de pesquisa y financiamientos se vieron reducidas en forma importante, cayendo la tasa de incidencia de la TBC y dejando las fuentes de transmisión comunitaria sin diagnosticar. Al controlar la pandemia de Covid-19 se retoman las acciones diagnósticas de la TBC y aparece un incremento de la incidencia. Esto retrasa las metas previas ya que la reducción de la incidencia de TBC registrada para el período 2015-2022 estuvo muy por debajo de lo esperado³. La expectativa de erradicación podría no estar aún cercana considerando que la TBC es una enfermedad muy antigua. La aparición del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* que agrupa a especies que también están presentes en animales (además de *Mycobacterium tuberculosis* variedad humana están *M. bovis*, *M. canettii*, *M. africanum*, *M. pinnipedii*, *M. microle*, *M. caprae*, *M. mungi* y *M. orygis*) y que comparten más del 99% del genoma, ya estaba presente hace 15.000 años en evidencias antropológicas del periodo neolítico^{4,5,6}. Hay controversia respecto a si las lesiones óseas frontales de leptomeningitis en restos fósiles de *Homo Erectus* en el Pleistoceno medio pudieran corresponder a TBC lo que in-

dicaría una antigüedad cercana a 500.000 años⁷. Aunque es probable que 3 millones de años atrás las micobacterias progenitoras del complejo *M. tuberculosis* ya infectaran homínidos en África del Este⁸. Se calcula que el género micobacterias tiene su origen hace 150 millones de años atrás⁹.

Conocemos al microorganismo causante de la TBC desde 1882 luego de ser observado por Robert Koch¹⁰. Hoy conocemos su genoma completo y disponemos de sondas diagnósticas. El tratamiento de la TBC mediante fármacos nace con el descubrimiento de la estreptomycin por Selman Waksman y Albert Schatz en 1943¹¹. Desde entonces se han formulado distintos regímenes con diferentes fármacos. Todos los ensayos terapéuticos utilizan combinaciones de fármacos, para evitar la selección de cepas mutantes espontáneas resistentes y son administrados por un tiempo prolongado para evitar las recaídas por poblaciones bacilares con latencia metabólica y crecimiento intermitente y por los bacilos durmientes descritos por Denis Mitchison^{12,13}. Además de los fármacos usados adecuadamente, la adherencia del paciente y el potencial de eventos adversos son importantes indicadores a considerar para lograr el éxito del tratamiento.

Modelos para el control y manejo de la tuberculosis

Las estrategias de intervención sobre la TBC consideran diferentes objetivos como reducir las brechas de diagnóstico para no dejar casos activos en la comunidad, acortar el tiempo de transmisión de la TBC mediante un diagnóstico precoz de la TBC pulmonar contagiosa, evitar la muerte y reducir las secuelas. Actualmente existe una brecha importante de casos no diagnosticados de cerca de 3 millones (30% de la incidencia estimada anual) y además el ritmo de descenso de la incidencia anual en el período 2015-2022 es

de sólo 8,7% cuando la meta del período 2015-2025 esperada es de 50%. Se debe ingresar a tratamiento al 100% de los casos diagnosticados de TBC pero en el período 2018-2022 ingresaron a terapia el 84% y egresaron curados el 88%³. Se requiere avanzar en un mejoramiento del diagnóstico y del tratamiento que es el objetivo de esta comunicación.

Plan de detección de TBC pulmonar activa

Debido a la brecha de diagnóstico se propone incrementar las estrategias de detección en los consultantes, pero también en los no consultantes (pesquisa activa), especialmente en aquellos que tienen un limitado acceso a los sistemas de salud como son las comunidades pobres, grupos de migrantes o refugiados y personas provenientes de zonas con prevalencias de TBC superiores a 100 por 100.000 habitantes. En estas personas si presentan algún factor de riesgo como infección por VIH, estar en contacto con un caso de TBC pulmonar en su hogar, estar privado de libertad, expuesto a sílice o tener lesiones pulmonares residuales, entonces es necesario el descarte de TBC. La OMS propone un tamizaje de búsqueda de TBC en mayores de 15 años que consiste en evaluar la presencia de una agrupación de síntomas respiratorios y generales, obtener imágenes radiológicas torácicas asistidas por computador y realizar pruebas moleculares rápidas (PMR) como genXpert MTB/RIF en plataformas automatizadas¹⁴. El abordaje habitual para diagnóstico masivo de TBC pulmonar activa utiliza baciloscopia (BK) en expectoración en mayores de 15 años con tos y/o expectoración de más de 15 días de evolución, sin embargo la sensibilidad diagnóstica es sólo 42%. La presencia de otras manifestaciones clínicas como cansancio y fatiga, tos crónica, fiebre, sudoración nocturna, baja de peso y anorexia puede ayudar al diagnóstico¹⁵. La sensibilidad diagnóstica al agregar la constelación de síntomas puede llegar al 71%. El uso de radiografía de tórax puede alcanzar una sensibilidad de 96%, pero tiene una baja especificidad de 46%¹⁶. Las PMR tienen una gran sensibilidad diagnóstica de 98% (comparador es el cultivo de Koch) con una excelente especificidad de 99% y además agrega la detección de la mutación de un gen asociado a la resistencia a Rifampicina (gen RpoB) con una sensibilidad de 98% y especificidad de 99%¹⁷. La combinación de factores clínicos, hallazgos radiológicos y PMR mejoran la sensibilidad del diagnóstico (más precoz) y la especificidad (eficiencia diagnóstica).

Algoritmos para mejorar la precisión diagnóstica de TBC pulmonar activa

La OMS ha determinado que si la prevalencia de TBC es menor a 0,5%, el valor predictivo positivo de los algoritmos es menor del 75%, existiendo un 25% de falsos positivos¹⁴. Se proponen 10 algoritmos basados en síntomas, radiología torácica digital asistida por programa computacional y PMR para detección de *M.tuberculosis* en expectoración. La elección del algoritmo dependerá de los siguientes factores: objetivos de la detección (si desea detectar TBC activa o latente para aplicar políticas de prevención con terapia farmacológica de reservorios, es decir de infectados no enfermos), grupo de riesgo a intervenir (VIH, etc.), instrumentos de diagnóstico a utilizar, capacidad de laboratorio y costos, prevalencia de TBC (en casos de baja prevalencia se requieren métodos de mayor especificidad para evitar falsos positivos), disponibilidad de métodos diagnósticos y aceptabilidad en pacientes y comunidad.

Sospecha de TBC en personas con VIH

Para adultos con VIH la asociación de síntomas y radiología torácica tiene muy buena sensibilidad (94%) en los casos ambulatorios sin terapia antiretroviral (TARV) y en casos con recuentos de CD4 inferiores a 200 células/ μ l, pero mala especificidad (19% y 14% respectivamente). La mejor especificidad (56%) se obtiene en embarazadas con VIH, pero la sensibilidad se reduce a 75% (Tabla 1).

Las pruebas moleculares agregan mejor sensibilidad en personas con VIH hospitalizadas (77%) y en caso de recuento de linfocitos CD4 inferior a 200 células/ μ l (76%), pero en todas las personas con VIH la especificidad de estas pruebas es alta (93-99%) (Tabla 2).

Tabla 1. Precisión en la detección de TBC pulmonar (adultos con VIH positivo)

Asociación síntomas + RX tórax	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Todas las personas con VIH	93	20
VIH hospitalizados	90	7
VIH ambulatorios con TARV	85	33
VIH ambulatorios sin TARV	94	19
CD4 \leq 200 células/ μ l	94	14
Embarazada con VIH	75	56

VIH = virus de inmunodeficiencia humana; TARV = terapia antirretroviral; CD4: recuento de linfocitos CD4

Tabla 2. Precisión en la detección de TBC pulmonar (adultos con VIH positivo)

Pruebas moleculares	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Todas las personas con VIH	69	98
VIH hospitalizados	77	93
VIH ambulatorios con TARV	54	99
VIH ambulatorios sin TARV	72	98
CD4 ≤ 200 células/μl	76	97
Embarazada con VIH	55	99

PVVIH = Personas viviendo con VIH; VIH = virus de inmunodeficiencia humana; TARV = terapia antirretroviral; CD4: recuento de linfocitos CD4.

Sospecha de TBC en personas sin VIH

Para los adultos sin VIH con la asociación de síntomas (4 síntomas) que son sometidos a PMR la sensibilidad alcanza a 60%, pero si la radiografía de tórax señala alguna anormalidad, incluso sin existir esta asociación de síntomas, alcanza una sensibilidad de 85%, ya que el algoritmo combina la sensibilidad de la radiología con la especificidad de las PMR. El uso de PMR en casos de tos prolongada es poco eficiente (sensibilidad de 36%) y al agregar radiografía de tórax no mejora la sensibilidad (sensibilidad 34%). Sin embargo, si la persona pertenece a un grupo de riesgo, la tos prolongada o la radiografía de tórax alterada seguida por el análisis de expectoración mediante PMR logra una sensibilidad de 84%.

En Chile los factores de riesgo (grupos vulnerables) están presentes en una alta proporción de pacientes con TBC (73%) y esta característica se mantiene en el tiempo^{18,19}. Los principales grupos de riesgo son los contactos, las personas con VIH y los extranjeros (Tabla 3).

El algoritmo diagnóstico en Chile focaliza la detección de casos en grupos vulnerables y en personas con asociación de síntomas (caso presuntivo de TBC conocido con las siglas CPT) que tienen síntomas respiratorios por más de 15 días, pero admite grupos especiales (contactos, VIH, privados de libertad, exposición a sílice y otras inmunosupresiones no VIH) y casos de sospecha clínica (persistencia de síntomas, evolución clínica sugerente de TBC, imágenes sospechosas de TBC, estudio histopatológico sugerente de TBC)²⁰ (Figura 1).

En Chile las PMR sustituyeron a la BK para diagnóstico de TBC. El año 2018 se realizaron 364.274 BK y por cada 206 BK se encontró 1 caso (positividad 0,9%). El año 2021 las BK se redujeron a 56.913 y se realizaron 66.710 PMR, por cada 37 PMR se encontró 1 caso de TBC pulmonar. 82,1% de TBC pulmonar confirmada fue mediante PMR^{18,19}.

Plan de tratamiento de la tuberculosis

El primer ensayo clínico randomizado fue en 1946 usando Estreptomina (S) por 12 meses, pero se observó aparición de resistencia. El año 1952 se utilizó la combinación de S y ácido paraaminosalicílico (PAS) durante 24 meses. En 1960 se inicia terapia con S-Isoniazida (H)-Etambutol (E) por 18 meses. La Rifampicina (R) aparece en 1963. En la década de los 70 ya se conforma la terapia S-H-R-E por 9 a 12 meses y en los 80 se establece la actual terapia de H-R-Z-E de 6 meses. En 1998 aparece la Rifapentina (Rp), el 2012 la Bedaquilina (Bdq), el 2014 el Delamanid (Dlm) y el 2019 el Pretomanid (Pa)²¹.

En la evaluación OMS del año 2022, se reporta que sólo 70% de casos de TBC sensible (TBSR) recibe terapia y 55% de TBC resistente (TBRR)³. La norma técnica de nuestro país tiene como

Tabla 3. Factores de riesgo en la incidencia de Tuberculosis en Chile. 2108 y 2021

CHILE 2018			CHILE 2021		
73% de casos con al menos 1 factor de riesgo			73% de casos con al menos 1 factor de riesgo		
	Tasa x 100.000	% de los casos de TBC		Tasa x 100.000	% de los casos de TBC
Contactos	1.599	5,4	Contactos	2.282	4,9
VIH	370	8,9	VIH	267	8,5
Privados de libertad	138	1,4	Privados de libertad	95,5	1,4
Extranjeros	53,5	22,8	Extranjeros	47,4	26,7

objetivo la curación de más del 90% de casos, una pérdida de seguimiento (abandonos) menor a 5%, una letalidad menor de 3% y una proporción de fracasos menor de 1%²⁰. El uso de PMR que entregan información de susceptibilidad a R puede orientar a la selección de terapia y reducir las posibilidades de fracaso (Figura 2).

La alta sensibilidad de las PMR llega a detectar fragmentos incompletos de la secuencia genómica *target* u objetivo de la sonda (llamadas trazas en la versión genXpert MTB/RIF ultra) las que pueden considerarse diagnósticas en población infantil, inmunosuprimidos, especialmente VIH y en muestras extrapulmonares (LCR, etc.).

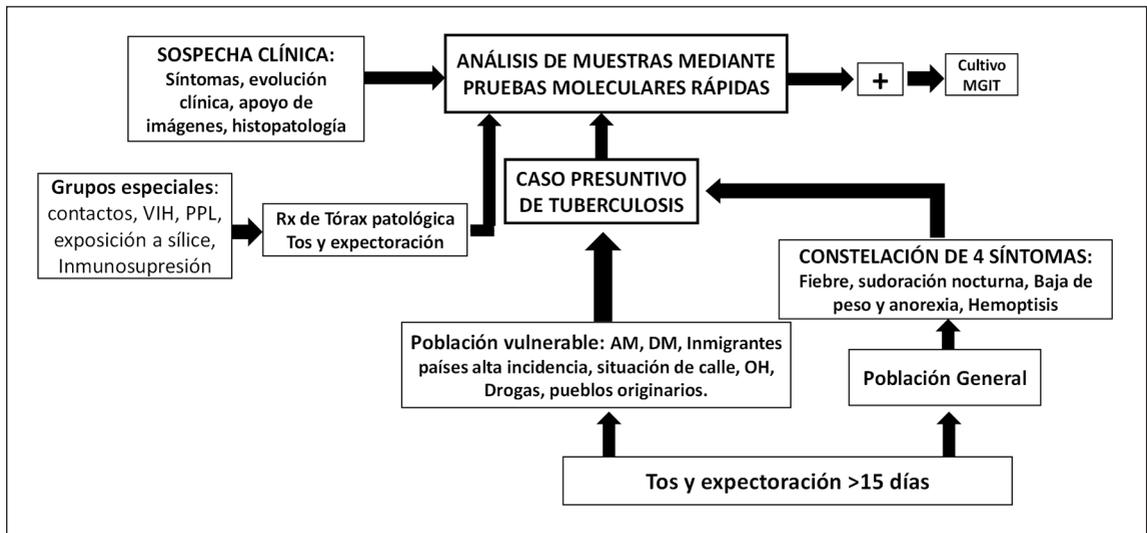


Figura 1. Algoritmo de detección de Tuberculosis activa con pruebas moleculares rápidas (PMR). Chile 2022. Abreviaturas: AM: adulto mayor; DM: diabetes mellitus; PPL: personas privadas de libertad; OH: alcoholismo.

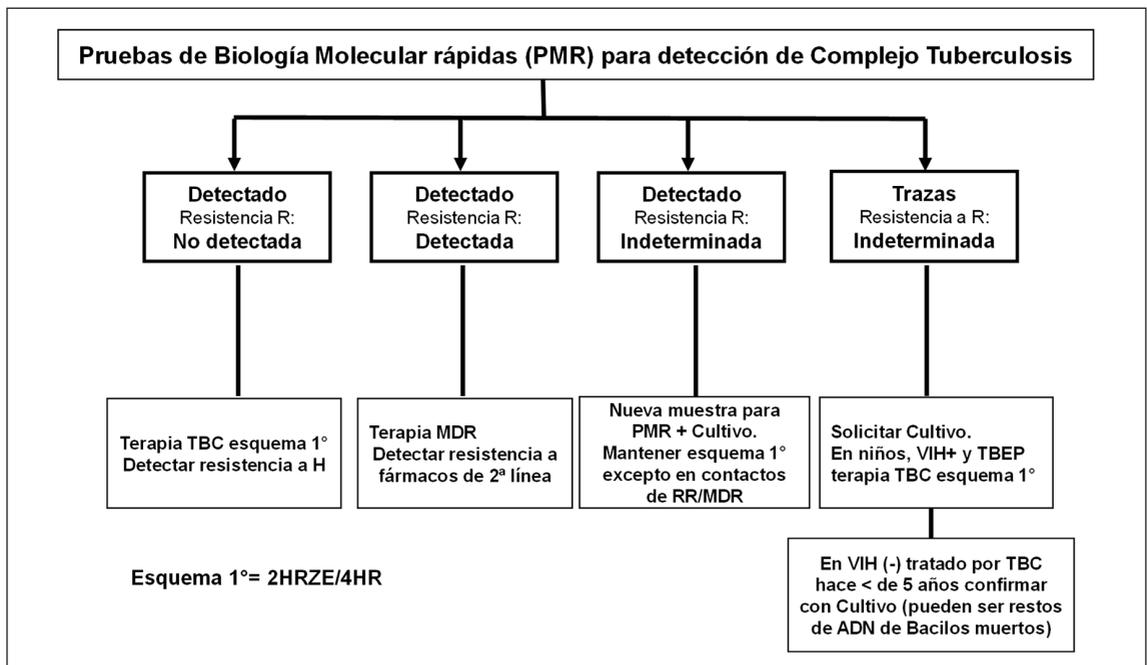


Figura 2. Manejo de Tuberculosis según pruebas moleculares de diagnóstico inicial. Abreviaturas: R: Rifampicina; H: isoniacida; MDR: multidrogo-resistente; TB: Tuberculosis; TBEP: Tuberculosis extrapulmonar.

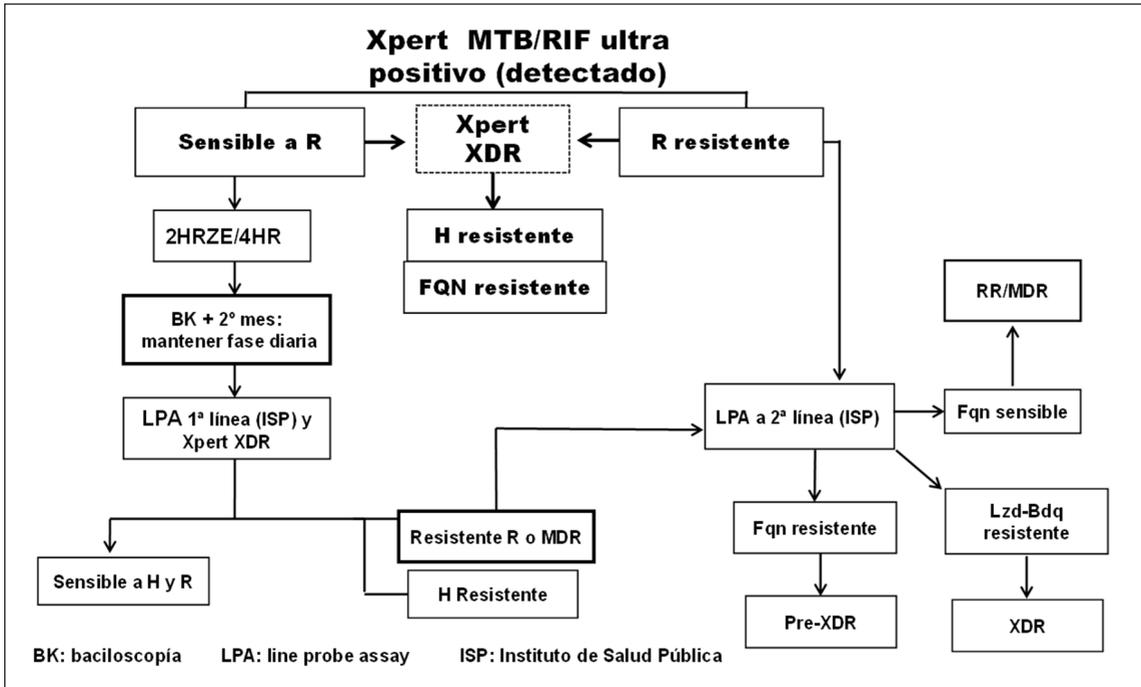


Figura 3. Terapia guiada por biología molecular. (Abreviaturas. R: rifampicina; H: isoniacida; Z: pirazinamida; E: etambutol; Fqn: fluoroquinolonas; Lzd: linezolid; Bdq: bedaquilina. MDR: multidrogo-resistente; XDR: extremadamente drogo-resistente).

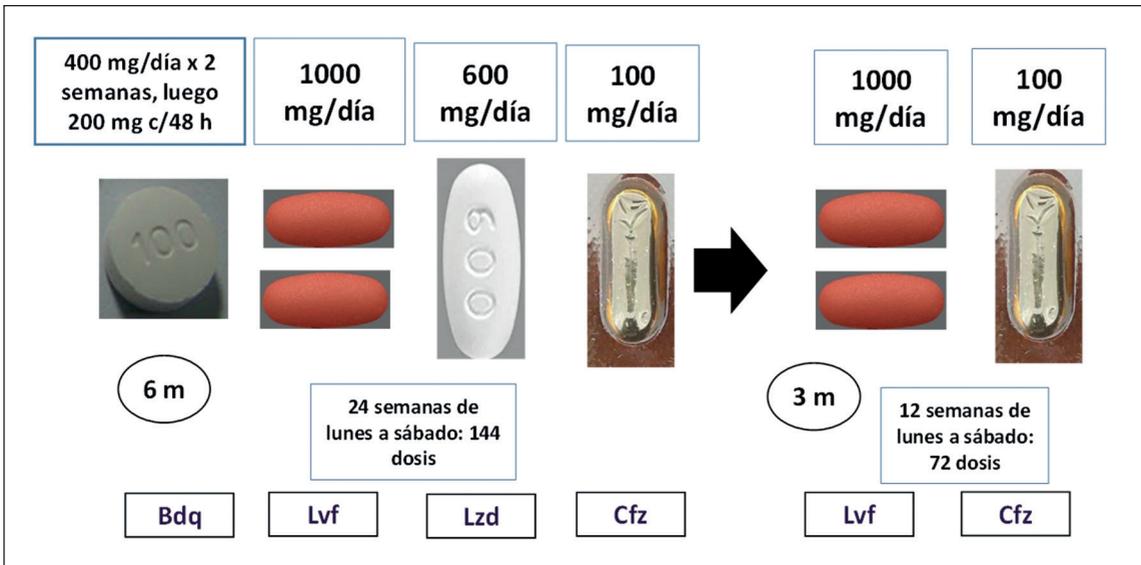


Figura 4. Terapia de la Tuberculosis multidrogo-resistente de Chile. (216 dosis, 36 semanas). Bdq: bedaquilina; Lvf: levofloxacino; Lzd: linezolid; Cfz: clofazimina;

Algunos pacientes con TBC pulmonar bacteriológicamente tratados en forma satisfactoria pueden presentar trazas en la expectoración hasta por 5 años o quizás más, siempre que se descarte recaída.

La terapia actual de primera línea en el país es

totalmente diaria con una fase inicial de 4 fármacos (HRZE) de lunes a viernes hasta completar 50 dosis (2 meses) seguido de una fase de continuación con 2 fármacos (HR) diarios de lunes a viernes hasta completar 80 dosis (4 meses). Se dispone de presentaciones co-formuladas para

las 2 fases de terapia (dosis fijas combinadas). Hay propuestas internacionales para acortar la duración de terapia usando esquema de 4 meses con moxifloxacino (Mox) sustituyendo a H o a E pero no ha logrado demostrar una no inferioridad respecto al esquema primario convencional²². Sin embargo el esquema de 4 meses en que una fluorquinolona reemplaza al E y la Rifapentina (Rp) a la R (4HRpZMox) en mayores de 12 años ha logrado demostrar no inferioridad respecto al esquema primario²³. En niños de 3 meses a 16 años con TBC no severa (ganglionar periférica, pleural no complicada) y sin VIH, el esquema con fase inicial de 2 meses sin E seguido de fase de continuación de 2 meses con HR (2HRZ/2HR) se ha convertido en una recomendación actual de la OMS²⁴.

Un tema preocupante es la resistencia a R y su expansión al resto de los fármacos. La OMS reporta que en el año 2022 fue testeado para susceptibilidad a R el 73% de casos, encontrando 4,4% de resistencia a R (176.586 casos), desafortunadamente se trataron sólo el 43% de estos casos y tuvieron una curación de 63%³. En nuestro país existe una vigilancia activa de la susceptibilidad a fármacos de primera línea por parte del Instituto de Salud Pública, que utiliza el cultivo de la cepa inicial y la somete a estudio molecular mediante hibridación reversa con LPA (*line probe assays*) y a estudios fenotípicos, y reportan un aumento de resistencia a H y R. El año 2014 el 1% era resistente a R y el 1,6% a H, mientras que en el año 2021 el 2,3% fue resistente a R y el 2,7% a H¹⁹.

La eficacia del tratamiento de la TBC está por debajo de la meta, los datos pre-pandemia Covid-19 reportaron éxito de 82% en TBCSR (2016) y 55% para TBCRR (2015) a nivel mundial³, mientras en Chile el éxito en TBCSR fue 79% (2017) y en TBCRR 71,4% (2016). El año 2022 a nivel mundial el éxito en TBCSR se mantenía en 88% y en TBCRR en 63% mientras en Chile fue 75,9% para TBCSR (2020) y 50% en TBCRR (2019).

Para optimizar las terapias según la susceptibilidad de los fármacos se puede recurrir a PMR que sólo detectan mutaciones del genoma, las que se correlacionan con resistencia a Fluorquinolonas (Fqn), H, Etionamida (Eto) e inyectables como Amikacina (AMK) (v.gr.: Xpert XDR) y ayudan a seleccionar el tratamiento inicial de un paciente (Figura 3).

En resistencia a R se puede utilizar nuevos fármacos: Pretomanid (Pa), Delamanid (Dlm), Bedaquilina (Bdq), Clofazimina (Cfz), Levofloxacino (Lvf) o Moxifloxacino (Mox) y Linezo-

lid (Lzd). En nuestro país la terapia en resistentes a R es de 9 meses con fase inicial de 144 dosis diarias de lunes a sábado (excepto Bdq: dosis de carga de 400 mg diarias y luego dosis de mantención de 200 mg cada 48 horas). Los otros fármacos son Cfz, Lzd y Lvf. La fase de continuación son 72 dosis de Lvf y Cfz. Se excluye menores de 15 años y embarazadas²⁰ (Figura 4).

Se han publicado otras terapias que asocian Bdq, Pa 200 mg diarias y Lzd 1200 mg diarias (ensayo Nix-TB de Sudáfrica iniciado el año 2015) durante 6 a 9 meses en pacientes MDR y PreXDR, incluso algunos con VIH, y reportaron una curación de 90%, sin embargo el 27% presentó mielosupresión o neuritis óptica²⁵. La menor dosis de Lzd de 600 mg en las nuevas terapias reducirá la proporción de reacciones adversas severas.

Siempre es importante y necesario el manejo oportuno y completo de las comorbilidades, adicciones y trastornos de la salud mental, así como la buena relación entre proveedores de la salud y el usuario, la información permanente a la familia y el apego a las normas y protocolos. Para que esto sea posible los equipos técnicos de tuberculosis deben contar con la suficiente capacitación y tiempo asignado para sus actividades.

Referencias Bibliográficas

- 1.- WHO Global Tuberculosis Programme. TB: WHO report on the tuberculosis epidemic 1997. World Health Organization 1997. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/63400>
- 2.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2015, 20th ed. World Health Organization. 2015. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/191102>.
- 3.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Report 2023. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>.
- 4.- HERSHKOVITZ I, DONOGHUE HD, MINNIKIN DE, MAY H, LEE OYC, FELDMAN M, et al. Tuberculosis origin: The Neolithic Scenario. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.Tube.2015.02.021>
- 5.- KAPUR V, WHITATAM TS, MUSSER JM. Is Mycobacterium Tuberculosis 15,000 years old? J Infect Dis 1994;170(5):1348-9.
- 6.- BROSCH R, GORDON SV, MARMIESSE M, BROCHIN P, BUCHRIESER C, EIGLMEIER K, et al. A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99(6):3634-89.

- 7.- BUZIC I, GIUFFRA V. The paleopathological evidence on the origin of Human Tuberculosis: a review. *J Prev Med Hyg.* 2020;61(1 suppl 1):E8. Doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.1S1.1379
- 8.- GUTIERREZ MC, BRISSE S, BROSCHE SR, FABRE M, OMAIS B, MARMIESSE M, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium Tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2005;1(1):e5
- 9.- BARBERIS I, BRAGAZZI NL, GALLUZO L, MARTINI M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg* 2017;58(1):E9-E12.
- 10.- SAKULA A. Robert Koch: Century of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax* 1982;37:246-51.
- 11.- WOODRUFF HB, SELMAN A. Waksman, winner of the 1952 Nobel Prize for Physiology or Medicine. *Appl Environ Microbiol* 2014;80(1):2-8.
- 12.- MITCHISON DA. Antimicrobial therapy of tuberculosis: justification for currently recommended treatment regimens. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(3):307-15.
- 13.- MITCHISON DA. The Action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle.* 1985;66(3):219-25.
- 14.- WHO. Systematic Screening For Tuberculosis Disease 2021. WHO Operational handbook on tuberculosis. Module 2. Screening.
- 15.- SINGH M, PUJAR GV, KUMAR SA, BHAGYALALITHA M, AKSHATHA HS, ABUHAJJA B, et al. Evolution of Machine Learning in Tuberculosis Diagnosis: A Review of Deep Learning-Based Medical Applications. *Electronics* 2022;11:2634. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/electronics11172634>
- 16.- RAY A. Imaging in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. *Indian J Radiol Imaging.* 2015;25(4):474-5. doi: 10.4103/0971-3026.169450.
- 17.- LAWN SD, NICOL MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiology* 2011;6(9):1067-82. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.84>
- 18.- Informe de situación Epidemiológica y Operacional del Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis 2018. División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Enfermedades Transmisibles Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Ministerio de Salud de Chile.
- 19.- Informe de situación epidemiológica y Operacional del Programa de Control y eliminación de la Tuberculosis 2021. División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Enfermedades Transmisibles Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Ministerio de Salud de Chile.
- 20.- Norma Técnica para el Control y la Eliminación de la Tuberculosis. Actualización 2022. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades de Chile.
- 21.- MA Z, LIENHARDT C, MCILLERON H, NUNN AJ, WANG X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. www.thelancet.com. Published online 2010. Doi:10.1016/S0140-6736(10)60359-9
- 22.- GILLESPIE SH, CROOK AM, MCHUGH TD, MENDEL CM, MEREDITH SK, MURRAY SR, et al. Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis. *N Engl J Med* 2014; 371:1577-87. Doi: 10.1056/NEJMoa1407426
- 23.- DORMAN SE, NAHID P, KURBATOVA EV, PHILLIPS PPJ, BRYANT K, DOOLEY KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med* 2021;384:1705-18. Doi: 10.1056/NEJMoa2033400
- 24.- WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. 2022;32-6.
- 25.- CONRADIE F, DIACON AH, NGUBANE N, HOWELL P, EVERITT D, CROOK AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med* 2020;382:893-902.

Correspondencia a:
Dr. Carlos Peña Mantinetti
Neumólogo a cargo Prog. Control y Eliminación de TBC
Servicio de Salud Metropolitano Central.
Santiago de Chile.
Email: carpemanti@hotmail.com