

Revisión de tema

Tuberculosis: Epidemiología y Salud Pública

Julio Alexander Díaz Pérez *

RESUMEN

Justificación: El *Micobacterium tuberculosis* principal microorganismo causal de la tuberculosis, es hoy en día el agente infeccioso que causa más muerte en el mundo, **Objetivo:** Dar respuesta a los siguientes interrogantes ¿cómo lo ha hecho durante tanto tiempo? ¿cómo ha podido escapar de las estrategias de erradicación? ¿cuál es la situación en nuestro país? y ¿cómo afecta la salud? Con una revisión estructurada. **Materiales y Métodos.** Se realizó una búsqueda en Medline y Scielo usando el término tuberculosis, adicionalmente se revisó literatura en libros y otro tipo de publicaciones como informes de comités considerados relevantes para el tema. **Conclusiones:** Se realizó una revisión de aspectos relevantes en salud pública y epidemiología de la TBC, además de hacer recomendaciones en materia de prevención y control de esta enfermedad, en el niño y en el adulto. MÉDICAS UIS 2006;19(3):211-7.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis. Epidemiología. Salud Pública.

«Presa de extraordinaria agitación trataba de levantarse. Por fin, con una voz ronca, aterradora, quebrada, empezó a cantar, ahogada por la tos, mientras su rostro mostraba infinito sufrimiento.»

*Crimen y castigo
Fedor Dostoyevski*

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TBC) ha sido conocida por la humanidad desde la historia antigua y hasta el siglo XIX fue una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo^{1,2}, ya que la humanidad la conoce desde hace bastante tiempo, le ha dado diferentes nombres, que enmarcan el contexto social, clínico y científico de la época, en la tabla 1 se muestran algunos de estos nombres. A principios del siglo XX la incidencia de TBC disminuyó en los países desarrollados³, lo cual cambió en la década de 1980 donde aumenta de nuevo, debido en parte a la pandemia del Virus del VIH/SIDA, luego de ser considerada una enfermedad controlada⁴. Las manifestaciones de la TBC en pacientes adultos y

pediátricos implican profundos cambios en la interacción huésped/parásito, dando así un espectro de manifestaciones clínicas diferentes⁵; por tanto su diagnóstico y tratamiento, así como las estrategias de salud pública para su control y eliminación deben ser dilucidadas particularmente. Por tal motivo se trazó como objetivo el realizar una revisión sobre las implicaciones más relevantes de la epidemiología y salud pública de la TBC.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda en Medline (1970-2004) y Scielo (1990-2003) usando los términos tuberculosis, Epidemiología y Salud Pública, y su traducción en idioma inglés. La búsqueda inicial aportó resultados de artículos publicados en diferentes idiomas de los cuales se seleccionaron los publicados en inglés y español. Se seleccionaron estudios clínicos controlados, metanálisis y estudios caso-control. Contando con 1236 referencias en MedLine y 661 en Scielo, seleccionando para tener en

* MD. Miembro del Grupo de Investigación en Patología Estructural, Funcional Y Clínica. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga.

Correspondencia: Dr. Díaz. Cl 99 No.18-38. Bucaramanga Colombia. e-mail: juliodiazin@hotmail.com

Artículo recibido el 21 de febrero de 2006 y aceptado para publicación el 08 de septiembre de 2006.

Tabla 1. Denominaciones dadas a la tuberculosis en su historia, tomado de Zumla. Impact of HIV infection on tuberculosis. Postgrad Med J 2000;76:259-68.

Nombre Histórico	Tipo clínico de Tuberculosis
<i>Consumption</i>	Tuberculosis pulmonar
<i>Pthisis</i>	Tuberculosis pulmonar
<i>Tabes pulmonalis</i>	Tuberculosis pulmonar
<i>Tissic</i>	Tuberculosis pulmonar
<i>Hectic Fever</i>	Tuberculosis pulmonar
<i>Asthenia</i>	Tuberculosis pulmonar
<i>Galloping consumption</i>	Tuberculosis aguda progresiva
<i>Tabes mesenterica</i>	Tuberculosis abdominal
<i>Scrofula</i>	Linfadenitis cervical
<i>Struma</i>	Linfadenitis cervical
<i>King's evil</i>	Linfadenitis cervical
<i>Enfermedad de Pott</i>	Tuberculosis espinal
<i>Prosector's or Butcher's wart</i>	Inoculación primaria de Tuberculosis dérmica
<i>Tuberculous chancre</i>	Tuberculosis dérmica
<i>Scrofuloderma</i>	Tuberculosis dérmica secundaria a Linfadenitis cervical
<i>Lupus vulgaris</i>	Tuberculosis dérmica crónica

cuenta las más relevantes por parte del autor. Adicionalmente se revisó literatura en libros y otro tipo de publicaciones como informes de comités considerados relevantes para el tema.

ETIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS

La mayoría de los casos de TBC son causados por el bacilo *Micobacterium tuberculosis*, el cual fue descrito por Robert Koch a finales de siglo XIX¹. En países en desarrollo ocurre un tipo de TBC humana causada por el *Micobacterium bovis*¹. Además, en algunos casos particularmente en África central esta enfermedad es causada por un grupo de micobacterias raras y heterogéneas como el *Micobacterium africanum*². La infección generalmente ocurre con la inhalación de partículas suspendidas en aerosol producido por la tos, las cuales son menores a 5 µm de diámetro⁶. La infección producida por *Micobacterium bovis* es adquirida durante la ingesta de leche contaminada. En casos muy raros la infección ocurre por trauma en el cual el bacilo es inoculado en la piel⁶.

ASPECTOS CLAVE EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS

Se estima que un tercio de la población mundial esta infectada con *Micobacterium tuberculosis*, en el año 2002 se produjeron 8,5 millones de casos de TBC activa, mostrando un aumento de 0,4% con respecto al año anterior y ocasionando cerca de 3 millones de muertes en ese año³, lo cual convierte al *Micobacterium tuberculosis* el agente infeccioso que causa más muerte, luego de la infección por VIH/SIDA. El 98% de esas muertes recaen en los países en desarrollo, en donde ocurren el 95% de

los casos^{7,8}, y el 80% de los casos de ellos corresponden a los 23 países con la mayor carga de la enfermedad en el mundo. Las muertes por TBC corresponden al 25% de la mortalidad evitable en países en desarrollo. El 75% de los casos en países en desarrollo ocurren en la población económicamente productiva de 15 a 50 años³, ocasionando el 7% de las muertes en adultos en el mundo³. Por lo anterior fue nombrada por la Organización Mundial de la Salud una urgencia en salud pública desde el año de 1993, hasta la fecha es la única enfermedad con tal distinción³.

La Región de las Américas aporta el 9% del total mundial de notificaciones de casos pulmonares de TBC con baciloscopia positiva⁷, convirtiéndose así en el tercer continente más afectado por esta patología luego de África y Asia; contribuye con 400 000 nuevos casos cada año y 75 000 muertes por dicha causa³.

En Colombia la TBC se considera un problema de salud pública con una incidencia de 25,1 por cada 100 000 habitantes reportada en 1999, según estadísticas oficiales^{9,10}, la morbilidad durante el último decenio ha disminuido pero esta tendencia no es real, debido a la disminución en la búsqueda de casos luego de la implementación del nuevo sistema de salud⁹. Se estima un subregistro del 25% de los casos nuevos de TBC cada año y se calcula que unos 12 millones de personas están infectadas y de ellos 1,2 millones desarrollarán la enfermedad¹⁰.

En el departamento de Santander la incidencia es de 24,9 por cada 100 000 habitantes año, tasa que concuerda con la incidencia oficial nacional, en contraste muchos estudios no oficiales muestran cifras no tan bajas, como en Bucaramanga donde la incidencia es de 42,2 por cada 100 000 habitantes en el año de 1999¹¹. Según esto se pueden implementar dos vertientes, una que la incidencia de TBC en Bucaramanga está por encima de los indicadores departamentales y nacionales, y la otra en que los dos últimos están mal calculados, dato más factible si observamos estudios no oficiales conducidos en Buenaventura, Valle¹².

La TBC llegó a ser considerada una enfermedad en vía de erradicación, por lo anterior y debido a su nuevo aumento en la incidencia se ha denominado enfermedad reemergente, ¿cómo se llegó a casi erradicarla?, la respuesta es con una estrategia de control adecuado, fundamentado primordialmente en la administración de antimicrobianos efectivos (Figura 1). Por lo anterior, la estrategia DOTS (del inglés, *Drug Observed Therapy Supervise*) se ha implementado como una de las formas más eficaces en el control de esta enfermedad, a pesar de esto en Colombia no es un pilar en el control, su utilización no supera al 50%^{3,7,8}, y no es una estrategia de salud implementada oficialmente por el estado.

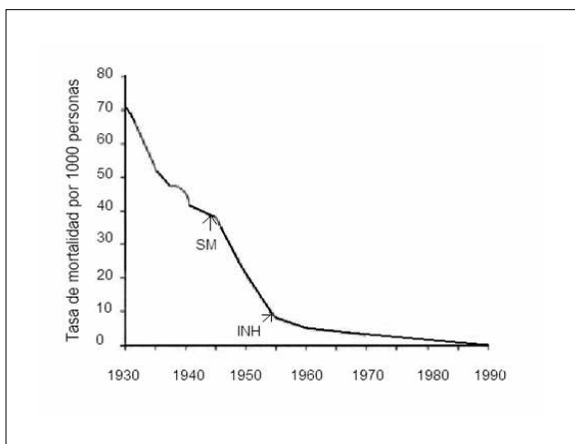


Figura 1. Impacto de los antimicrobianos en la tuberculosis. Tasas de mortalidad por tuberculosis por 100 000 personas en EUA. SM estreptomycin, INH isoniacida. Adaptado de Markowitz N. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. Ann Med 1997;126:123-32.

Los datos epidemiológicos en la población infantil se equiparan a la del adulto anteriormente nombrado, debido a las características fisiopatológicas de la infección de los infantes, ya que ellos no diseminan fácilmente la infección, la contraen de los adultos¹².

Se encuentra que en el ámbito mundial, la TBC afecta a 1,5 millones de niños y produce 500 000 muertes al año¹². Este panorama es similar al de los adultos, la mayoría de afectados se observan en los países subdesarrollados, donde un 20 a un 50 % de los jóvenes ya presentan infección tuberculosa, comparado con el 1% de adolescentes en los Estados Unidos de América.

FACTORES QUE DETERMINAN LA SUSCEPTIBILIDAD A LA TUBERCULOSIS

Luego de la infección por el bacilo tuberculoso no existe evidencia clínica para sospechar la enfermedad¹³. Es a través de la utilización de factores predisponentes obvios y de la utilización de la prueba de PPD (del inglés, *Purified Protein Derivative*), un método de detección de la infección mundialmente reconocido, que no se encuentra disponible en nuestro país, a pesar de su bajo costo y que tiene parámetros de validez bastante buenos (Tabla 2). Se ha podido determinar que luego del contacto con el *Micobacterium spp* sólo el 30% de los expuestos se infecta, de los cuales el 10% desarrollará TBC durante los primeros dos a tres años, otro 10 % desarrollará TBC posprimaria durante los años siguientes y el otro 10% nunca desarrollará la enfermedad^{14,15}.

Los factores predominantes en el desarrollo de la TBC son listados en la tabla 3. La pregunta fundamental en este caso es ¿en qué se basa la resistencia a la TBC? y

ésta parece tener una respuesta de base genética¹³; varios genes determinan la resistencia los cuales han sido identificados en ratones¹⁶. Pero el estado en el modelo humano no ha sido establecido por completo, aunque recientes estudios determinan algunos de estos genes como lo es el HLA DQ 0523^{17,18}. La identificación de estos factores es fundamental para poder declinar la incidencia de la enfermedad en los países más afectados. También, en el siglo pasado se identificaron como factores de riesgo principalmente factores socioeconómicos y biológicos^{1,2,5}, los cuales entran a afectar la susceptibilidad de la progresión de la TBC^{19,20}, esto es mostrado por ejemplo con la exposición a una micobacteria más virulenta¹³, depende también de la naturaleza de la exposición⁶, ya sea en beneficio o perjuicio de la respuesta inmune, la cual en última instancia es la responsable del desarrollo de TBC y del tipo de ésta⁶.

Se ha encontrado que la edad también afecta la susceptibilidad. Es así como los ancianos y los niños pequeños son más susceptibles, mientras que los jóvenes de edades entre los 5 y 15 años aparecen relativamente inmunes a la TBC²¹. ¿Qué convierte a esta edad en más resistente? Esta variación relacionada con la edad en la protección se puede relacionar con la regulación hormonal de la respuesta inmune²².

EPIDEMIOLOGÍA DE LA COINFECCIÓN TUBERCULOSIS-VIH/SIDA

Uno de los factores o quizá el factor más relevante en la reemergencia de la TBC en el mundo es la aparición de la pandemia del VIH/SIDA (Figura 2). La TBC es la principal causa única de muerte en personas infectadas con el VIH, contribuyendo con una tercera parte de las muertes por SIDA en el mundo. Entre 11 y 13 millones de personas en el mundo tienen la coinfección VIH/TBC²³.

Tabla 2. Valor predictivo positivo de la prueba de tuberculina. Modificado de Zumla. Impact of HIV infection on tuberculosis. Postgrad Med J 2000;76:259-68.

Prevalencia de la infección por TBC (%)*	Valor Predictivo Positivo	
	Especificidad de 0,95	Especificidad de 0,99
90	0,99	0,999
50	0,95	0,99
25	0,86	0,97
10	0,67	0,91
5	0,50	0,83
1	0,16	0,49
0,1	0,03	0,10
0,01	0,002	0,09

*%. Porcentaje

Tabla 3. Factores que determinan la susceptibilidad a la tuberculosis. Modificado de Zumla. Postgrad Med J 2000;76:259-68.

Edad	Personas menores de 5 años y mayores El grupo de edad entre los 5 y los 15 es considerado protegido
Predisposición racial y genética	Inmunidad heredada HLA Defectos en los genes de citoquinas
Factores inmunológicos	Infección por VIH Terapia con esteroides Drogas citotóxicas Terapia inmunosupresora postransplante Inmunodeficiencias congénitas
Condiciones medicas crónicas	Malnutrición proteica y calórica Diabetes mellitus Enfermedad renal o hepática crónica Malignidades Daño pulmonar, especialmente silicosis
Estrés	Factores endocrinos
Exposición previa a la micobacteria	Vacunación BCG Exposición ambiental a la micobacteria
Factores de la micobacteria	Variación en la virulencia de las cepas Dosis infectiva

EL IMPACTO DE LA PANDEMIA DE VIH/SIDA EN LA TUBERCULOSIS

Además de los anteriores factores, la inmunosupresión de cualquier tipo es un factor que predispone al desarrollo de la TBC. Desde comienzo de la década de 1980, la infección del VIH ha emergido como el más importante de todos los factores predisponentes¹⁵. En las personas coinfectadas con el bacilo de la TBC y el VIH, el riesgo anual de desarrollar TBC activa es de alrededor de 0,4% a 8%, el cual es 20 veces mayor que si no se presentará la coinfección²⁴. Sin embargo, el riesgo no depende de presentar la coinfección sino del grado de inmunosupresión del paciente con TBC que presenta VIH²⁵.

Por estas razones, la coinfección del VIH con el *M. tuberculosis* es una combinación mortal que continúa creciendo, como ha sido nombrada por expertos del CDC (del inglés, *Control Centers of Diseases*)⁵. Si se asume que un tercio de los VIH positivo está coinfectado con el bacilo de la TBC y que el 8 a 10% de éstos desarrollan TBC activa anualmente²⁶, podría haber más de un millón de casos de TBC relacionada con VIH cada año, cerca del 10% de los casos nuevos previstos al año.

PREVALENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH Y TUBERCULOSIS

La carga de la TBC relacionada con VIH no se distribuye uniformemente, como es determinada por el predominio

total de la infección por el bacilo de la TBC y el VIH en la comunidad, además de los factores sociales que propician un encuentro entre las dos infecciones. En Estados Unidos, la TBC relacionada con el VIH se restringe en gran parte a las comunidades socioeconómicamente perjudicadas en Nueva York y en otras ciudades²⁰. En el Reino Unido, la TBC asociada al VIH, aún no es un problema importante, aunque está llegando a ser cada vez más común en poblaciones inmigrantes e indigentes¹³.

En la perspectiva global, la región más afectada es África subsahariana, en donde el 83% de todas las muertes están relacionadas con el SIDA^{15,23}. Sin embargo, la incidencia de la infección por VIH está aumentando rápidamente en Asia, donde se encuentra un porcentaje alto de la población humana infectada por el bacilo de la TBC²⁷. Los países africanos del subsahara del este y de África central son afectados particularmente, con alrededor de uno de cada cinco adultos infectados con VIH²⁸, en estos países se transmite principalmente por vía heterosexual y la infección en mujeres es tan frecuente como en hombres. En Zambia por lo menos una de cuatro mujeres embarazadas es VIH seropositiva y el 50% se infectan con el bacilo de la TBC²⁷, siendo así que una de cada ocho personas están probablemente coinfectadas²⁸. Un estudio reciente en Zambia indica que la TBC relacionada con el VIH, es después de malaria la causa no obstétrica más importante de muerte materna. Un número de casos en aumento de TBC en niños africanos esta relacionado con la infección por VIH²⁹.

Por lo anterior, se anima a los hospitales y clínicas que atienden pacientes con TBC que aumenten el uso de pruebas de detección temprana de VIH, y a los hospitales y clínicas con pacientes VIH positivos a que mantengan a la TBC en la lista de los diagnósticos diferenciales, ya

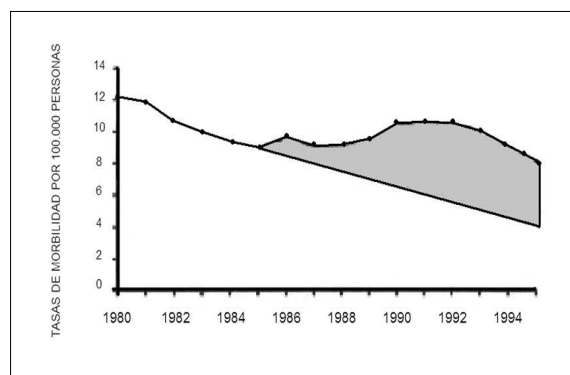


Figura 2. Papel de VIH/SIDA en la reemergencia de la tuberculosis. Casos de Tuberculosis por 100 000 personas por año de 1980 a 1995. Adaptado de Markowitz N. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. Ann Med 1997 126:123-32.

que la sospecha de esta patología es la principal base para su diagnóstico.

El pronóstico de los pacientes que presentan la coinfección es significativamente peor que si presentaran sólo una de las dos patologías, encontrándose un porcentaje mayor de TBC diseminada y mostrando una mortalidad de pacientes positivos para VIH con TBC activa cuatro veces superior a los no infectados por el VIH³⁰⁻⁴, además la infección con VIH incrementa el riesgo de segundos episodios de TBC activa^{9, 35}.

ASPECTOS DE SALUD PÚBLICA DE LA TUBERCULOSIS

Es de esperarse que resulte evidente que el control de la TBC tanto a nivel comunitario como individual depende de la estrecha cooperación entre el paciente, el médico y las autoridades locales de salud. La base fundamental es la adecuada adherencia al tratamiento y la factibilidad de administración en forma completa de éste por parte del paciente. Para el clínico es de gran importancia comunicar los casos de TBC al departamento de salud a la brevedad posible. Las leyes de salud pública en Colombia exigen que la sospecha de TBC en algún adulto o niño deba notificarse de inmediato⁹. El médico no debe esperar la confirmación microbiológica para el diagnóstico, puesto que la información que proporcione es lo que conduce al inicio de la pesquisa de contactos que pueda permitir detectar a otros infectados que se beneficien del tratamiento oportuno, antes que aparezcan manifestaciones clínicas. Si el médico espera la confirmación mediante los resultados de laboratorio, se continuará evolucionando de la infección hacia la enfermedad antes de poder intervenir. El médico debe sentir la confianza de ponerse en contacto con las instituciones locales de salud para preguntar cualquier aspecto especial acerca de la exposición a la TBC, infección o enfermedad. No todas las situaciones clínicas pueden ser previstas por las normas y en algunos casos se requieren estrategias poco habituales.

Se calcula que cerca de un millón de niños en Estados Unidos se encuentran infectados por *Micobacterium tuberculosis*⁴, en Colombia no existen estimados. El principal objetivo de detectar y tratar no sólo a los pacientes con la enfermedad sino también a los infectados consiste en evitar futuros casos de TBC. La realización frecuente o periódica de la prueba cutánea previene muy pocos casos de TBC. El principal objetivo de realizar pruebas de detección en niños y adultos es evitar casos a futuro de TBC. El período de incubación para la TBC infantil es de semanas a meses, por lo que llevar a cabo pruebas cada año no previene muchos casos. La mejor forma de prevenir la TBC es mediante la investigación

oportuna de contactos basada en adultos con sospecha de TBC en etapa contagiosa. Este tipo de pesquisa tiene una precisión promedio de 30 a 50% entre los contactos domiciliarios de niños infectados, además de permitir encontrar a los individuos de mayor importancia, es decir, aquellos con infección reciente que se encuentran en una etapa en donde hay mayor riesgo de desarrollar TBC sintomática. La actividad más importante en la comunidad es prevenir los casos de TBC mediante la detección de contactos y comunicándolos al departamento de salud pública.

Si se llevan a cabo pesquisas de contactos en condiciones ideales y todos los niños provenientes del extranjero que ingresan a Estados Unidos se sometieran a la prueba cutánea con tuberculina, prácticamente no habría razón para realizar pruebas cutáneas en ningún otro niño porque se detectarían todos aquellos infectados. Resulta evidente que estas dos actividades no se llevan a cabo de manera idónea y que es conveniente realizar las pruebas en algunos grupos específicos de individuos. Los Centros de Control de Enfermedades y la Asociación Americana de Pediatría (AAP) han modificado y precisado sus recomendaciones sobre la realización de prueba cutánea con tuberculina en niños varias veces desde 1980. La AAP sigue enfatizando la necesidad de llevar a cabo prueba cutánea con tuberculina de manera rutinaria en todos los niños, incluyendo aquellos en nivel escolar que representan poblaciones de bajo riesgo, en donde es baja la proporción de resultados positivos y conlleva un gran número de resultados falsos positivos, lo que representa una estrategia ineficiente de aplicar los recursos de salud. Los niños sin factores de riesgo específicos que vivan en regiones de baja prevalencia de la TBC no necesitan someterse a la prueba cutánea con tuberculina de manera de rutinaria. Los programas de detección a nivel escolar sólo resultan convenientes en niños con factores de riesgo específico⁴⁰.

Deben considerarse como de mayor riesgo si se encuentran en alguna de las siguientes situaciones: nació o vivió en un país con alta frecuencia de TBC (Latinoamérica, África y Europa), antecedente familiar de TBC (en varias de las últimas generaciones), contacto con adulto infectado por el VIH/SIDA que ha permanecido en su hogar, antecedente de algún adulto en la cárcel que haya permanecido en su hogar, niños en adopción y niños que pertenezcan a un grupo identificado en la comunidad por tener mayor riesgo de infección por TBC por ejemplo, familias de trabajadores inmigrantes, indigentes, o en algún vecindario⁵.

La atención prestada a la prueba cutánea con tuberculina debiera orientarse a la identificación de los

factores de riesgo en el niño para averiguar si pertenece a un grupo con alta prevalencia a la infección. Aunque ciertos factores de riesgo se pueden aplicar en todo el país, las autoridades de salud a nivel local deben identificar aquellos factores de riesgo que son propios de cada región. Los médicos y las organizaciones que trabajan de manera estrecha con las autoridades de salud a nivel local deben establecer quiénes deben someterse a pruebas de detección y quiénes no. Las autoridades de salud deben informar a las autoridades escolares acerca de los programas de detección con prueba cutánea en el ámbito escolar que son más apropiados y cómo deben desarrollarse. Obviamente puede haber problemas políticos y sociales cuando se deciden llevar a cabo programas selectivos de detección. Lo que puede ser correcto desde el punto de vista de salud pública quizá no sea tan sencillo de traducir hacia una política de aceptación general y fácil de aplicar. Los médicos a nivel local pueden ser muy útiles para los departamentos de salud cuando se trata de aplicar políticas de control de la TBC prudentes y razonables, sobre todo cuando participan otras dependencias públicas o del gobierno.

CONCLUSIONES

La Tuberculosis es una enfermedad que acompaña al hombre desde la historia antigua, es hoy luego de una lucha de varios siglos, un enemigo en contra de su salud a pesar de contar con estrategias efectivas para su erradicación, es la enfermedad infecciosa que causa mayor mortalidad, altamente prevalente y que acarrea importantes costos en salud, por tanto se hace prioritario implementar todos los recursos disponibles para lograr que no sea parte de nuestra historia futura.

SUMMARY

TUBERCULOSIS: Epidemiology and public health.

Justification. The *Micobacterium tuberculosis* is the main causal microorganism of the tuberculosis, is nowadays the infectious agent who causes more death in the world. Goal. Give answer to the following questions: how has done it during as long time?, how has been able to escape of the eradication strategies?, which is the situation in our country? and how affects the health?, with a structured review, Material and Methods. A search was made in MedLine and Scielo using the term «tuberculosis», additionally reviewed Literature in books and another type of publications like information of committees it considered for the topic, Conclusions. It made a review of first-rate aspects in public health and epidemiology of the TBC, besides to make recommendations in the matter of prevention and control of this disease, for children's and adults. MEDICAS UIS 2006;19(3):211-7.

KEY WORDS: Tuberculosis. Epidemiology. Public health.

BIBLIOGRAFÍA

- Ospina S. La tuberculosis, una perspectiva histórico-epidemiológica. *Infectio* 2001;5:241-50.
- Dutt A, Stead W. Epidemiología y factores del huésped. En: *Tuberculosis e infecciones por micobacterias*. 1ª ed. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2000. p.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Control Surveillance, Planning, Financing. [en línea] diciembre 2003 URL disponible en: <http://www.who.int/gtb>
- Markowitz N, Hansen NL, Hopewell PC, Glassroth J, Kvale PA, Mangura BT, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. *Ann Med* 1997;126:123-32.
- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society/ Centers For Disease Control And Prevention/Infectious Diseases Society Of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
- Neil W, William N. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*;157:679-91.
- World Health Organization. Contribución de la comunidad a la atención de la tuberculosis: una perspectiva Latinoamericana. [en línea] noviembre de 2002. URL disponible en: <http://www.who.int/gtb>
- Organización Panamericana de la Salud. Informe de la Segunda Reunión stop TB en las Américas. [en línea] octubre de 2002. URL disponible en: <http://www.paho.org>
- Ministerio De Salud de Colombia. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud Pública 1999.
- Chaparro PE, García I, Guerrero M, León C. Situación de la tuberculosis en Colombia. *Biomédica* 2004; (Supl):102-14.
- Cáceres FM, Flores NS, García MH, Ortega MN, Téllez LE. Características epidemiológicas de los pacientes con tuberculosis en Bucaramanga, 1990 a 1999. *Médicas UIS* 2001;15:89-98.
- Starke Jeffrey. Tuberculosis en lactantes y niños. En: *Tuberculosis e infecciones por micobacterias*. Ed. México: Mc Graw Hill interamericana; 2000. p.
- Zumla, Malon, Henderson, Grange JM. Impact of HIV infection on tuberculosis. *Postgrad Med J* 2000;76:259-68.
- Fine PEM, Small PM. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999;41:1226-7.
- Havir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Eng J Med* 1999;340:367-73.
- Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S, Bozon MV, Uglialoro AM, Turbay D, et al. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA*.1998;279:226-8.
- Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, Yunis JJ, Morton ED, Bhol K. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1*0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U SA*. 1996;93:8569-71.
- Clavijo OP, Delgado JC, Yu N, Fraser PA, Yunis EJ. HLA-Cw1701 is associated with two sub-Saharan African-derived HLA haplotypes: HLA-B*4201, DRB1*03 and HLA-B*4202 without DRB1*03. *Tissue Antigens* 1999;54:303-6.
- Boussiotis VA, Tsai EY, Yunis EJ, Thim S, Delgado JC, Dascher CC, et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. *J Clin Invest* 2000;105:317-25.
- Friedman LN, Williams MT, Sing TP, Frieden TR. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med* 1996; 334:828-33.
- Fine PEM. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995;346:1339-45.
- Rook GAW, Hernandez-Pando R, Baker R. Human and murine tuberculosis as models for immuno-endocrine interactions. En: Rook GAW, Lightman S, eds. *Steroid hormones and the T cell cytokine profile*. London: Springer; 1997. p. 193-220.
- World health organization. Strategic framework to decrease the burden of TB/HIV. Stop TB department and department of HIV/AIDS. [en línea] diciembre de 2002. URL disponible en: <http://www.who.int/gtb>
- Ash SM, London AS, Barnes PF, Gelberg L. Testing for human immunodeficiency virus infection among tuberculosis patients in the angeles. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:378-81.
- Katz DJ, Hall WN, Keon NB, Crane LR. HIV Testing in patients with tuberculosis: physician response to national recommendation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1283-6.
- Archibald LK, McDonald LC, Nwanyanwu O, Kazembe P, Dobbie H, Tokars J, et al. A Hospital-Based Prevalence Survey of Bloodstream Infections in Febrile Patients in Malawi: Implications for Diagnosis and Therapy. *J Infect Dis* 2000;181:1414-20.

27. UNAIDS, Panorama Mundial de la Epidemia. [en línea] diciembre de 2002. URL disponible en: <http://www.unaids.org>.
28. Van Der Sande MA, Schim Van Der Loeff MF, Bennett RC, Dowling M, Aveika AA, Togun TO, et al. Incidence of tuberculosis and survival after its diagnosis in patients infected with HIV-1 and HIV-2. *AIDS* 2004;18:1933-41.
29. Kennedy SB, Campbell J, Hester RA. HIV-associated tuberculosis among a cohort of heterosexual discordant couples in Lusaka, Zambia. *J Health Popul Nutr* 2002;20:281-4.
30. Delay CL, Smal PM, Schecter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992;326:231-5.
31. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Eng J Med* 1993;328:1137-44.
32. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli Esposti A, Marchetti G, Molteni C, et al. Molecular Epidemiology Study of Exogenous Reinfection in an Area with a Low Incidence of Tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001;39:2213-8.
33. Fine PEM, Small PM. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999;341:1226-7.
34. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-35.
35. Whalen C, Okwera A, Johnson J, Vjecha M, Hom D, Wallis R, et al. Predictor of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis: The Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1977-81.
36. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS* 1997;11:455-60.
37. Kirschner D. Dynamics of co-infection with *M. tuberculosis* and HIV- Theoretical Population Biology 1999;55:94-109.
38. Bryt AB, Rogers DE. HIV and TB: An analysis and a course of action. *Bull NY Acad Med* 1994;71:18-36.
39. Markowitz N, Hansen NL, Hopewell PC, Glassroth J, Kvale PA, Mangura BT, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. *Ann Med* 1997 126:123-32.
40. Mohle-Boetani JC, Miller B, Halpern M, Trivedi A, Lessler J, Solomon SL, et al. School-based screening for tuberculous infection: A cost benefit analysis. *JAMA* 1995;274:613.
41. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study *The Lancet* 2005;365:9454.
42. Moreira CA, Hernandez HL, Arias NL *et al.* Resistencia inicial a drogas antituberculosas en Buenaventura, Colombia. *Biomédica* 2004;24:1:73-9.