

LA TUBERCULOSIS EN EL MUNDO

Incidencia de la enfermedad

Nuria Jorge Maciá

09/05/2017



ÍNDICE

1. Abstract	2
2. Introducción	3
3. Objetivos	4
4. Materiales y métodos	4
5. Resultados y discusión	4
5.1 Factores de riesgo	4
5.1.1 Edad	5
5.1.2 Hacinamiento	5
5.1.3 Tabaco	6
5.1.4 Alcohol	6
5.1.5 Ambiente laboral	7
5.2 Co-infección con VIH	8
5.3 Tuberculosis multirresistente	8
5.4 Tuberculosis ultrarresistente	9
5.5 Discusión	10
6. Conclusiones	13
7. Bibliografía	14

1. Abstract

Tuberculosis is a disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, a strict gram-positive aerobic bacillus, which almost always affects the lungs. The cell wall of mycobacteria, unlike the rest, are thicker and contain large amounts of lipids which highlight mycolic acids, a unique structure in this bacterial genus and whose unusual composition could determine the resistance it presents to antimicrobial compounds .

The infection is transmitted from one person to another and the contagion is through the air through particles of respiratory secretions that carry bacilli (drops of Flügge) that are suspended up to several hours in the air. The large particles are trapped in the mucous membranes and are removed by the action of the cilia of the respiratory tree. However, small particles can reach the alveolus, and it's sufficient for a person to inhale a few expelled bacilli to contract the infection.

At this point, two types of conditions can be distinguished: latent tuberculosis and "true" tuberculosis.

It's estimated that one-third of the world's population is suffering from latent tuberculosis, that is, bacteria live in the host without becoming sick or present symptoms and can't transmit the infection. On the contrary, when bacteria multiply in the host, we would speak of tuberculosis disease in which symptoms manifest themselves and the ability to be transmitted to others.

In 2015, 10.4 million people became ill with tuberculosis and 1.8 million died from tuberculosis (including 0.4 million with HIV) [1].

Although the incidence of tuberculosis began to increase with the epidemic of HIV infection, this fact can't be attributed exclusively to such an epidemic. Other factors such as those associated with the change in socioeconomic conditions should be considered: demographic growth, greater numbers of people without housing, abuse of drug use or greater immigration from areas with a high prevalence [2][3]. More than 95% of tuberculosis deaths occur in low-income countries.

The worldwide incidence has steadily declined after the introduction of the first effective antibiotics against the disease, but it's estimated that one-third of the total population is infected and at least 3 million people die every year because of 26% of cases could be avoided.

2. Introducción

La tuberculosis es una enfermedad producida por *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo gram positivo aerobio estricto, que casi siempre afecta a los pulmones. La pared celular de las micobacterias, a diferencia del resto, son más gruesas y contienen gran cantidad de lípidos en la que destacamos los ácidos micólicos, una estructura única en este género bacteriano y cuya composición inusual podría determinar la resistencia que presenta a los compuestos antimicrobianos.

La infección se transmite de una persona a otra y el contagio es a través del aire por medio de partículas de secreciones respiratorias que vehiculizan bacilos tuberculosos (gotas de Flügge) que quedan suspendidas hasta varias horas en el aire. Las partículas grandes quedan atrapadas en las mucosas y son eliminadas por la acción de los cilios del árbol respiratorio. Sin embargo, las partículas pequeñas pueden llegar hasta los alveolos, y basta con que una persona inhale unos pocos bacilos expulsados para contraer la infección.

En este punto se pueden diferenciar dos tipos de afecciones: la tuberculosis latente y la "verdadera" tuberculosis.

Se calcula que una tercera parte de la población mundial padece tuberculosis latente, es decir, que las bacterias viven en el huésped sin que llegue a enfermar, ni presente sintomatología, ni pueda transmitir la infección. Por el contrario, cuando las bacterias se multiplican en el huésped, hablaríamos de la enfermedad de tuberculosis en la cual se manifiestan los síntomas y la capacidad de transmitirse a los demás.

En 2015, 10.4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1.8 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos, 0.4 millones con VIH) [1].

Aunque la incidencia de la tuberculosis comenzó a aumentar con la epidemia de la infección por VIH, no es posible atribuir este hecho exclusivamente a tal epidemia. Deben de considerarse otros factores como los vinculados con el cambio en las condiciones socioeconómicas: crecimiento demográfico, mayor número de personas carentes de vivienda, abuso en el empleo de drogas o la mayor inmigración desde zonas con una alta prevalencia [2][3]. Más del 95% de las muertes por tuberculosis se producen en países de ingresos bajos.

La incidencia mundial ha disminuido de manera constante después de la introducción de los primeros antibióticos eficaces frente a la enfermedad, pero se calcula que un tercio de la población total está infectada y cada año mueren al

menos 3 millones de personas debido a ello, de los cuales un 26% de los casos se podrían evitar.

3. Objetivos

La tuberculosis sigue siendo en la actualidad un problema de salud pública global y es la segunda causa de muerte por una enfermedad infecciosa en el mundo, solo por detrás del SIDA.

Mucho se conoce y se ha estudiado sobre la tuberculosis, por ello, nos proponemos analizar las características, los factores que hacen que aumente la incidencia de la enfermedad, las posibles complicaciones de la misma y repasar las alternativas que existen para poder erradicarla por completo.

4. Materiales y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica incluyendo bases de datos como PubMed, Medline, Science Direct, diferentes revistas científicas tanto americanas como europeas, además del portal de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la red nacional de vigilancia epidemiológica del Instituto Carlos III y libros académicos.

Los términos de búsqueda generales fueron "tuberculosis", "tuberculosis epidemiology", "multidrug-resistant tuberculosis".

5. Resultados y discusión

5.1 Factores de riesgo

Clínicamente cualquier persona puede verse afectada por la tuberculosis, pero aquellas con alto riesgo normalmente son los que presentan los siguientes condicionantes:

- La capacidad infectante del caso origen, determinada a su vez por la extensión de la enfermedad y por tanto por el número de bacilos disponibles para la transmisión.
- La intensidad y duración de la exposición, que explica el mayor riesgo de infección en el entorno más íntimo del paciente
- El estado inmunitario del sujeto receptor, es decir, la capacidad bactericida innata de cada sujeto y la capacidad de desarrollar una inmunidad celular adecuada.

De este último hecho se desprende la gran vulnerabilidad que presentan los pacientes con infección VIH frente al bacilo de Koch.

El principal factor que determina el paso de infección a enfermedad es la calidad de la respuesta inmune celular del huésped, por eso, los factores que ayudan a la propagación de la enfermedad son:

5.1.1 Edad

La enfermedad puede afectar a todas las edades, pero la tendencia es que haya una alta incidencia con el aumento de la edad. El máximo riesgo se produce durante los primeros cuatro años de vida; el 80% de las infecciones se producen antes de los 15 años y solo un 5% se infectan entre los 25-50 años, de ahí la importancia del estudio y tratamiento preventivo en los menores de 20 años.

Esto se podría relacionar con el estado del sistema inmunológico de cada individuo [4], pues se sabe que en los niños el sistema inmune aún no se encuentra totalmente desarrollado, mientras que en los adultos ya es maduro. Además, con la edad la respuesta inmune se vuelve más lenta, eso conlleva que su capacidad para detectar y corregir defectos celulares disminuya. Todo ello aumenta el riesgo de enfermarse.

5.1.2 Hacinamiento

En general, la tuberculosis se propagó principalmente a las capas poblacionales cuya vida se caracterizaba por la pobreza, las malas condiciones de higiene, de vivienda y una alimentación deficiente.

El incremento del número de gente pobre y malnutrida que padece situaciones de hacinamiento y falta de higiene facilita la transmisión de la tuberculosis [5], y ésta aparece allí donde existe la desnutrición y la carencia de atención médica cualificada, entre ellos, podemos encontrar casos que se vuelven crónicos y casos con tratamientos ineficaces.

Existen argumentos convincentes para mejorar el acceso de los pobres a las intervenciones contra la tuberculosis. El primero es moral, basado en el concepto de equidad. El segundo es uno de la eficiencia para hacer un uso óptimo de los recursos limitados. Medir e informar sobre las disparidades de riqueza en la tuberculosis, seguido por el desarrollo y la implementación de intervenciones que favorezcan a los pobres, puede capacitar a los países para desarrollar estrategias de control de la tuberculosis más éticas, más eficientes y más efectivas.

5.1.3 Tabaco

Los fumadores tienen el doble de tasa de mortalidad que los tuberculosos que no fuman porque hay una fuerte relación dosis-respuesta y esto podría explicarse por el daño pulmonar que produce el tabaco [6] ofreciendo un caldo propicio para *M. Tuberculosis*, en el cual hay una neutralización en el TNF- α de los macrófagos pulmonares por las sustancias tabáquicas. Lo que ocurre es que la IL-12 que dirige la maduración celular de los linfocitos se ve afectada, por lo que la suprime en los ganglios linfáticos y altera la emigración de estas células hacia el pulmón porque los receptores CMH-I y CMH-II disminuyen su expresión, de forma que se proliferan linfocitos CD-4 sustancialmente atenuados.

En conjunto, la evidencia sugiere que el fumador es más susceptible a una progresión de la enfermedad a partir de una infección por tuberculosis latente, e incluso de desarrollar formas más severas de la misma y por lo tanto, un mayor riesgo de fallecer por esta causa.

Se calcula a nivel mundial más del 20% de los casos de tuberculosis son atribuibles al tabaquismo [7].

5.1.4 Alcohol

Los clínicos señalan con frecuencia una asociación entre el consumo de alcohol y la incidencia de la enfermedad debido a la alteración de los mecanismos inmunitarios que conllevan a la inmunodeficiencia por un desequilibrio de las citoquinas, aumentando la susceptibilidad de la enfermedad.

Los mecanismos esenciales se ven afectados porque el abuso de alcohol inhibe la expresión de factores de crecimiento pulmonares, interviniendo en la fagocitosis y en la muerte intracelular de la micobacteria por los macrófagos. Es capaz de alterar las funciones de los tres tipos de linfocitos: NK, células T y

células B [8], ya que reducen su capacidad de matar por la alteración de la citoquina INF- γ que estimula la inmunidad mediada por este tipo de células.

El consumo crónico de alcohol puede modular los antígenos, que se requieren para activar cualquier respuesta inmunológica. Además de presentar grandes cantidades de IL-10 (citoquina inflamatoria) incrementando la formación de lesiones cavitarias en los pulmones.

Los ensayos preclínicos sugieren que los suplementos nutricionales ricos en antioxidantes pueden prevenir el estrés oxidativo pulmonar inducido por el alcohol, permitiendo la depuración mucociliar y las funciones de los macrófagos alveolares.

5.1.5 Ambiente laboral

El lugar de trabajo aún en sociedades relativamente modernas puede ser potencialmente peligroso para la salud humana. Cada año se informan más de 100 millones de casos en enfermedades relacionadas con el trabajo alrededor del mundo.

Los riesgos ambientales también contribuyen al resurgimiento de enfermedades infecciosas y acarreadas por portadores, tal es el ejemplo de la tuberculosis en centros hospitalarios [9] donde el personal sanitario expuesto de forma potencial es muy susceptible de sufrir infecciones nosocomiales y el control de ese tipo de transmisión es un elemento clave en la reducción de los brotes de la enfermedad. Los protocolos deben mejorar en el aislamiento y manejo de los pacientes, minimizando las fugas de los respiraderos para optimizar la protección y seguridad ambiental.

Las tasas de infección a menudo también son elevadas en ambientes donde la gente permanece apiñada, con una ventilación escasa y una luz solar débil, puesto que el bacilo es vulnerable a la radiación UV e impide la transmisión en espacios abiertos o locales iluminados ya que generalmente se transmite de noche. Es lo que suele suceder en las prisiones [10] donde es necesario la aplicación de políticas específicas tanto en la detección de casos como en el tratamiento de los presos, pues será beneficioso para los afectados (encarcelados y los que regresan a la sociedad) y para reducir el reservorio de la enfermedad en la cárcel y en la comunidad en general.

5.2 Co-infección con VIH

La doble epidemia supone la combinación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con la enfermedad de la tuberculosis, que es letal puesto que la una favorece la evolución de la otra.

El momento óptimo para iniciar el tratamiento antirretroviral en pacientes coinfectados es relativamente complejo [11] por el riesgo de morbilidad y mortalidad en la enfermedad muy avanzada. Las directrices de la OMS recomiendan empezar lo antes posible antes de las primeras 8 semanas de comenzar el tratamiento antituberculoso, y en las primeras 2 semanas para aquellas personas con recuentos <50 células/mm³ de CD4, puesto que supone una mayor deficiencia inmunitaria. En estos casos, siempre será prioritario el tratamiento de la tuberculosis, recibiendo el régimen estándar, como mínimo la misma duración y dosis diaria que los pacientes no infectados por el VIH.

En cuanto a la terapia antirretroviral se puede iniciar independientemente del recuento de células CD4. La rifampicina es un potente inductor enzimático que al asociarse con distintos tipos de antirretrovirales, como por ejemplo inhibidor de proteasas o inhibidores de transcriptasa inversa, producen significadas interacciones [12]. En cambio, la rifabutina induce su actividad en menor proporción, y puede ser una alternativa más apropiada para la coadministración con fármacos antirretrovirales. Sin embargo, este fármaco no se encuentra disponible en muchos países con recursos limitados.

En 2015, aproximadamente un 35% de las muertes registradas en personas VIH positivas fueron consecuencia de la tuberculosis. Se estima que en ese mismo año se registraron unos 1.2 millones de nuevos casos de la enfermedad en personas VIH (+) y el 71% de ellos en África [13].

5.3 Tuberculosis multirresistente

La farmacorresistencia surge debido a una mala utilización de los fármacos, ya sea a través de su prescripción inadecuada o por la mala calidad de los medicamentos o por la interrupción prematura del tratamiento por parte de los pacientes.

De esta manera, se originan mutaciones espontáneas [14] de distintas cepas de la bacteria y que no responden al tratamiento antituberculoso de primera línea más eficaz del que se dispone, como son isoniacida, rifampicina, pirazinamida o etambutol. En todos los países estudiados, se ha comprobado la existencia de cepas salvajes que presentan resistencia al menos a un medicamento antituberculoso. El más sensible de todos es la isoniacida ya que presenta un mayor número de mutaciones conocidas, cuyos genes son:

- Gen *katG* que codifica la catalasa-peroxidasa
- Gen *inhA* que codifica a un análogo de la reductasa en la síntesis de los ácidos micólicos
- Gen *ahpC* que codifica la hidropoxidasa-reductasa
- Gen *kasA* que codifica la sintetasa de los transportadores de proteínas

El resto de mutaciones validadas para resistencia a otros fármacos son:

- RIFAMPICINA: Gen *rpoB* que codifica la subunidad de la ARN polimerasa
- PIRAZINAMIDA: Gen *pncA* que codifica la pirazinamidasa
- ETAMBUTOL: Gen *embB* que codifica la arabinosiltransferasa
- ESTREPTOMICINA: Gen *rpsL* que codifica la proteína 16S del ARNr
- FLUOROQUINOLONAS: Gen *gyrA* que codifica la subunidad A de la ADN girasa

La forma multirresistente se puede tratar y curar con medicamentos orales de segunda línea como son etionamida y cicloserina. Sin embargo, esta opción es más limitada y requiere quimioterapia de larga duración con fármacos que además de ser caros, son tóxicos. El tiempo estimado es de 18 a 24 meses pero depende de los medicamentos utilizados y de la extensión de la enfermedad.

5.4 Tuberculosis ultrarresistente

Esta forma es aún más grave que la anterior ya que es provocada por bacterias que no responde a los antituberculosos más comunes (isoniacida y rifampicina), además de los antituberculosos inyectables de segunda línea más eficaces [14] como son amicacina, capreomicina, estreptomicina o kanamicina. Esta complicación deja a muchos pacientes sin otras alternativas de tratamiento.

Solamente un 28% de las personas afectadas recibían un tratamiento adecuado. Dado este hecho, recientemente la OMS ha aprobado el uso de un régimen normalizado para pacientes que se encuentren en esta situación, y es el empleo de fármacos antituberculosos de tercera línea como linezolida, clofazimina y moxifloxacino. Este régimen terapéutico, que varía entre los 9 meses y los 2 años, es mucho menos caro que los tratamientos convencionales contra la farmacorresistencia que presenta la tuberculosis, y a los que se puede añadir uno de los nuevos fármacos descubiertos como son la bedaquilina y delamanida [15]. La primera molécula pertenece al grupo de diarilquinolonas e inhibe específicamente a la ATP sintasa micobacteriana, una enzima esencial para la generación de energía en la bacteria. La segunda molécula bloquea la síntesis de ácidos micólicos, impidiendo que se forme la pared celular de *Mycobacterium tuberculosis*. Ambos fármacos producen efectos bactericidas frente a los bacilos tuberculosos.

En un esfuerzo por mejorar la eficacia de dichos terapias, 70 países han introducido la bedaquilina [16] y 39, la delamanida [17] a finales del año 2015.

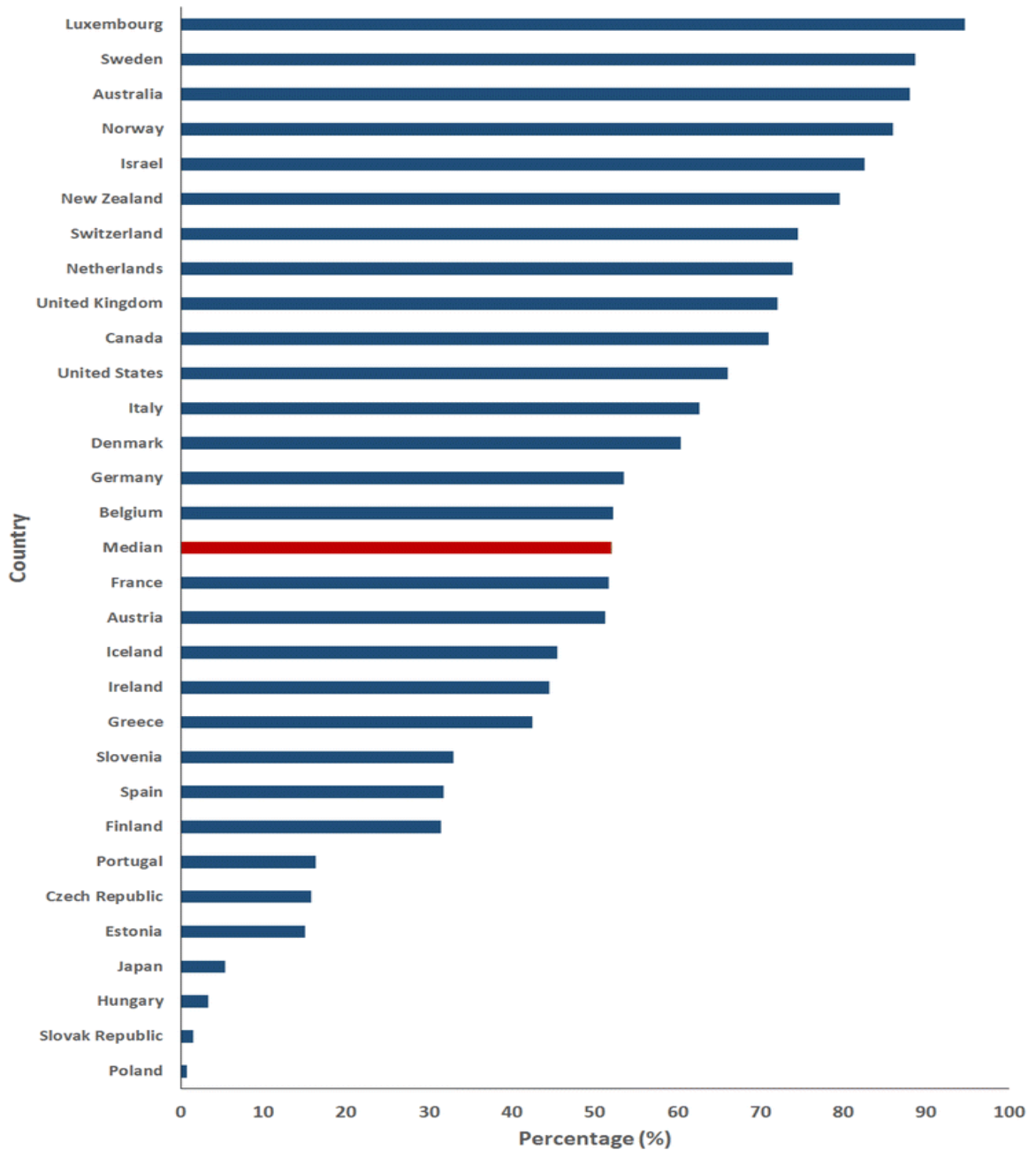
5.5 Discusión

De acuerdo con lo establecido en la base de datos de la OMS [18], encontramos que los países más afectados por la tuberculosis son africanos, además de destacar a Corea y Papúa Nueva Guinea.

De igual manera podemos constatar que algunos de los mismos países citados, muestran una prevalencia por la co-infección con VIH, como es el caso de Sudáfrica. Aunque no existen datos concretos de que esto siempre ocurra, sí podemos intuir que en aquellas zonas donde el SIDA está presente, la tuberculosis no disminuye, sino todo lo contrario, que se potencia.

A nivel global, son las regiones desarrolladas las que presentan una mayor incidencia en las formas resistentes de la enfermedad. Esto puede deberse a las nuevas oleadas de epidemia, como consecuencia de la importante migración que sucede en la actualidad [3], personas procedentes de países con alta incidencia de tuberculosis, como por ejemplo regiones africanas o del sudeste asiático, representan un nuevo problema epidemiológico en la atención y control de la misma en áreas geográficas donde la enfermedad había disminuido en las últimas décadas [2]. La siguiente figura muestra el porcentaje de

notificaciones de tuberculosis en personas extranjeras en los países desarrollados:



La OMS denuncia la fuerte carencia que hay en inversión, ya que los recursos son escasos para lograr cumplir los objetivos establecidos junto con la Sociedad Respiratoria Europea (ERS). Dichos organismos han propuesto en los últimos años [19], eliminar la tuberculosis en aquellos países en los que la enfermedad tiene una baja incidencia. En el proyecto se define una fase inicial de pre-eliminación que

pretende reducir los casos nuevos de tuberculosis a menos de 10 por 1.000.000 hab/año para 2035, pues cuentan con los medios necesarios para reducirlo drásticamente; y posteriormente, para 2050, conseguir una eliminación completa, es decir, una incidencia de menos de 1 caso por 1.000.000 hab/año. Principalmente, se ponen de manifiesto la integración de ocho intervenciones, en un conjunto coherente de actuaciones para incidir en los países seleccionados:

- Garantizar la financiación y la rectoría para planificar y poder conseguir servicios de gran calidad.
- Abordar los grupos más vulnerables e inaccesibles.
- Abordar las necesidades especiales de los migrantes; cuestiones transfronterizas.
- Llevar a cabo pruebas de detección de tuberculosis activa y de infección de tuberculosis latente en grupos de alto riesgo y ofrecer un tratamiento adecuado; gestionar las epidemias.
- Mejorar la prevención y atención de la tuberculosis multirresistente.
- Garantizar la vigilancia continuada y la evaluación y supervisión del programa.
- Invertir en investigación y en nuevos instrumentos.
- Apoyar el control mundial de la tuberculosis.

Esta iniciativa supone una adaptación de la nueva estrategia mundial de la OMS contra la tuberculosis.

En cuanto al tratamiento, la tuberculosis es una enfermedad que tiene cura y que se puede prevenir.

La terapia farmacológica recomendada actualmente por la OMS exige que el paciente cumpla un mínimo de 6 meses de terapia combinada con 3 o 4 fármacos antituberculosos y acompañado de la pertinente supervisión del paciente por parte de un profesional sanitario. Se necesita un tratamiento prolongado porque el microorganismo crece con mucha lentitud o se encuentra en un periodo de latencia, y muchos antibióticos solo son eficaces contra aquellas células que muestran crecimiento activo. Por eso, es necesario contar con uno o más fármacos que reduzcan el tiempo de tratamiento a menos de 3 meses, destruyan a los bacilos persistentes que puedan reactivarse después y sean activos contra las cepas resistentes a múltiples fármacos.

En la actualidad hay 10 medicamentos aprobados por la FDA, entre ellos, los fármacos de primera línea que componen los principales esquemas posológicos de tratamiento y son los siguientes: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

Tabla. Dosis recomendadas para el tratamiento de la tuberculosis

Formas de administración	
Fármacos Intermitente diaria 2 veces/semana	
Isoniacida (H)	5 mg/kg (máximo 300 mg) 15 mg/kg (máximo 900 mg)
Rifampicina (R)	10 mg/kg (máximo 600 mg)* 10 mg/kg (máximo 600 mg)
Pirazinamida (Z)	30 mg/kg (máximo 2.000 mg) 60 mg/kg (máximo 3.500 mg)
Etambutol (E)	15-25 mg/kg (máximo 1.500 mg)** 50 mg/kg (máximo 3.000 mg)

* 450 mg en pacientes con menos de 50 kg de peso.

** 25 mg/kg los dos primeros meses y posteriormente 15 mg/kg.

*** 750 mg en pacientes con menos de 50 kg de peso o edad superior a 50 años.

Muchos pacientes no cumplen fielmente este régimen, especialmente hablamos de la falta de continuidad en los países menos desarrollados, lo que aumenta la probabilidad de resistencia.

La BCG o vacuna derivada del bacilo de Calmette y Guérin [20] existe desde hace 80 años y es ampliamente utilizada en países donde la tuberculosis es endémica, en los cuales forma parte del programa nacional de inmunización infantil ya que se administra a más del 80% de los neonatos y lactantes.

Sin embargo, continúa siendo un asunto controvertido, pues hay datos contradictorios acerca de su eficacia porque protege a niños pequeños pero ya en niños más mayores e incluso en adultos, los ensayos de campo dan un rango de protección que va de 0% a 80% y no se conoce con certeza la causa de esta variabilidad. Esta limitación hace que su uso vaya en descenso, de hecho, esta vacuna nunca ha sido aplicada de forma sistemática, y que no haya ninguna efectiva provoca que un componente clave en la lucha contra la tuberculosis sea el desarrollo de vacunas mejoradas que sean inocuas y prueben una alta eficacia.

6. Conclusiones

1) La enfermedad de tuberculosis sigue jugando un papel primordial en la salud mundial. La principal razón de que se mantenga como una de las enfermedades con mayor mortalidad es la pobre financiación económica que se recibe para su erradicación. A pesar de ello, se calcula que hasta la fecha se han salvado más de 50 millones de vidas gracias al diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

2) Los programas mundiales para el control de la tuberculosis dependen en gran medida de la tasa de notificación de casos. El valor de recopilar y clasificar tales datos permite a los programas evaluar el progreso en la tuberculosis y proyectar la necesidad de una mayor inversión de recursos. Sin embargo, regiones pobres requieren más recursos para lograr el mismo impacto que en un entorno con una incidencia equivalente pero con menos disparidades económicas.

3) La terapia simultánea del VIH y la tuberculosis es esencial para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. De hecho, pacientes infectados por el VIH que son diagnosticados con tuberculosis activa y reciben el tratamiento antituberculoso y antirretroviral, conducen a una terapia integrada eficaz y exitosa.

7. Bibliografía

World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2016*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016

Murray R. Patrick, Rosenthal S. Ken, Pfaller A. Michael. *Microbiología médica*. Editorial Elsevier, 2013; 7^o edición

<http://www.who.int/tb/country/data/profiles/es/>

<http://www.nature.com/search?order=relevance&q=tuberculosis>

<http://www.monografias.com/trabajos93/factores-prevalencia-tuberculosis-pulmonar/factores-prevalencia-tuberculosis-pulmonar.shtml>

<http://datos.bancomundial.org/indicador/SH.TBS.INCD?end=2015&start=2015&view=map>

<http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/country-work>

<http://www.vademecum.es/principios-activos-bedaquilina-J04AK05>

[1] World Health Organization. *Descriptive note*. OMS; Geneva, Switzerland: 2017

- [2] Pareek M, Greenway C, Noori T, Munoz J, Zenner D. The impact of migration on tuberculosis epidemiology and control in high-income countries. *BMC Medicine*, 2016 Mar
- [3] Sotgiu G, Dara M, Centis R, Matteelli A, Solovic I, Gratziau C, Rendon A, Battista Migliori G. Breaking the barriers: migrants and tuberculosis. *La Presse Medicale*, 2017 Mar; 46(2):5-11
- [4] Heemsherk D, Caws M, Marais B, Farrar J. *Tuberculosis in Adults and Children*. Springer of London, 2015
- [5] Andrews JR, Basu S, Dowdy DW, Murray MB. The epidemiological advantage of preferential targeting of tuberculosis control at the poor. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2015 Apr; 19(4):375-380
- [6] Loddenkemper R, Brönnecke M, Castell S, Diel R. Tuberculosis and tobacco smoking. *Pneumologie of Stuttgart*, 2016 Jan; 70(1):17-22
- [7] Hassmiller KM. The association between smoking and tuberculosis. *Salud Pública de Mexico*, 2012 Mar; 48:201-216
- [8] Simet SM, Sisson JH. Alcohol's effects on lung health and immunity. *Alcohol Research*, 2015; 37(2):199-208
- [9] Punjabi CD, Perloff SR, Zuckerman JR. Preventing transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health Care settings. *Infectious disease clinics of North America*, 2016 Dec; 30(4):1013-1022
- [10] Biadglegne F, Rodloff AC, Sack U. Review of the prevalence and drug resistance of tuberculosis in prisons: a hidden epidemic. *Cambridge Core*, 2015 Apr; 143(5):887-900
- [11] Manoshuti W, Wiboonchutikul S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and tuberculosis. *AIDS research and therapy*, 2016 May
- [12] Montales MT, Chaudhury A, Beebe A, Patil S, Patil N. HIV-associated TB syndemic: a growing clinical challenge worldwide. *Frontiers in public health*, 2015 Dec; 3:281
- [13] Nagu TJ, Aboud S, Mwiru R, Matee MI, Rao M, Fawzi W, Zumla A, Maeurer MJ, Mugusi F. Tuberculosis associated mortality in a prospective cohort in Sub Saharan Africa: association with HIV and antiretroviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, 2017 Mar; 56:39-44

- [14] Francis J Curry. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. National Tuberculosis Center, 2009; 2:36-65
- [15] Battista Migliori G, Pontali E, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S, Tadolini M, Esposito S. Combined use of Delamanid and Bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. International Journal Molecular Science, 2017 Feb; 18(2):341
- [16] World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of multidrug-resistant tuberculosis. OMS; Geneva, Switzerland: 2013
- [17] Otsuka Pharmaceutical Co. Otsuka wins European marketing authorization for Deltyba (delamanid). Press release. April 30, 2014
- [18] World Health Organization. Annexes TB database: Global Tuberculosis Report 2016. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016
- [19] Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. European Respiratory Journal, 2015; 45:928-952
- [20] Centers for Disease Control and Prevention. Descriptive page about BCG vaccine. CDC; Atlanta, USA: 2012 Apr