



Recepción: 07 / 10 / 2018

Aceptación: 20 / 11 / 2018

Publicación: 20 / 01 / 2019



Ciencias de la salud

Artículo de Revisión

## *Estrategias frente a la reaparición de la tuberculosis*

### *Strategies for the reappearance of tuberculosis*

### *Estratégias para o reaparecimento da tuberculose*

Krissia K. Saltarén-Pérez<sup>IV</sup>  
[kksaltaren@hgsd.gob.ec](mailto:kksaltaren@hgsd.gob.ec)

Jean C. Delgado-Macías<sup>V</sup>  
[jcdelgado@hgsd.gob.ec](mailto:jcdelgado@hgsd.gob.ec)

Lauren E. Zambrano-Carranza<sup>VI</sup>  
[lszambran@iess.gob.ec](mailto:lszambran@iess.gob.ec)

María J. Álava-Villafuerte<sup>I</sup>  
[mjalava@salud.gob.ec](mailto:mjalava@salud.gob.ec)

Doris F. Gualpa-Lema<sup>II</sup>  
[dfgualpa@salud.gob.ec](mailto:dfgualpa@salud.gob.ec)

Alexandra A. Figueroa-Parrales<sup>III</sup>  
[aafigueroa@hgsd.gob.ec](mailto:aafigueroa@hgsd.gob.ec)

Correspondencia: [mjalava@salud.gob.ec](mailto:mjalava@salud.gob.ec)

- I. Médico General de Primer nivel de Atención; Ministerio de Salud Pública; Centro de Salud Jambi Huasi, Ecuador.
- II. Médico General de Primer nivel de Atención, Ministerio de Salud Pública; Centro de Salud Jambi Huasi, Ecuador.
- III. Médico General en Funciones Hospitalarias; Ministerio de Salud Pública; Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio; Hospital del Día Santo Domingo, Ecuador.
- IV. Médico en Funciones Hospitalarias; Ministerio de Salud Pública; Hospital General Santo Domingo, Ecuador.
- V. Médico General en Funciones Hospitalarias; Ministerio de Salud Pública; Hospital Gustavo Domínguez Santo domingo, Ecuador.
- VI. Médico Residente; Instituto de Seguridad Social del Ecuador; Hospital General IESS Santo Domingo, Ecuador.

## Resumen

Mirando el capítulo sobre "historia natural" en cualquier libro de referencia de tuberculosis (TB), hay una especie de certeza sobre la tuberculosis en adultos. Ese es el concepto de TB post-primaria descrito como la reactivación de bacilos latentes ocultos en una vieja lesión desarrollada durante la infancia por un tipo de inmunosupresión local. Curiosamente, este concepto implica en al menos dos incertidumbres importantes: ¿cómo pueden permanecer los bacilos latentes durante un período tan largo, casi toda una vida, en una lesión antigua, teniendo en cuenta el dinamismo del granuloma; y ¿que tipo de la inmunosupresión local es la que facilita la reactivación? La recurrencia de la tuberculosis (TB) se convierte en un reto diagnóstico debido a que en diversos pacientes el sistema inmune pudiera estar con cambios como es el caso de las inmunodeficiencias. Existe otro escenario en el cual una cepa distinta de la *Mycobacterium tuberculosis* puede ser adquirido desde el medio ambiente y ocasionar la enfermedad una vez mas en el paciente, sin importar la condición de su estado inmune, siendo el caso más frecuente en pacientes inmunocompetentes. La tasa de reinfección con la condición inmunosupresora de la persona infectada tiene que ver con el desarrollo de prevalencia e incidencia de la enfermedad; con relación al VIH cuanto mayor es la prevalencia superior es la incidencia de la tuberculosis, por lo cual se habla de coexistencia de la infección. El reto actual alerta a tener una mayor sospecha frente a ciertos casos que merezcan estudiarse de manera profunda a través de otras técnicas, buscando si se trata de una reactivación o de una reinfección, teniendo en cuenta el impacto clínico y socioeconómico que esto conlleva.

**Palabras claves:** Reinfección; Tuberculosis; Diagnostico; Inmunosupresión Local.

## Abstract

Looking at the chapter on "natural history" in any reference book on tuberculosis (TB), there is a kind of certainty about tuberculosis in adults. This is the concept of post-primary TB described as the reactivation of latent bacilli hidden in an old lesion developed during childhood by a type of local immunosuppression. Interestingly, this concept involves at least two important uncertainties: how can latent bacilli remain for such a long period, almost a lifetime, in an old lesion, taking into account the dynamism of the granuloma; and what type of local immunosuppression is the one that facilitates the reactivation? The recurrence of tuberculosis (TB) becomes a diagnostic challenge because in several patients the immune system could be with changes as is the case of immunodeficiencies. There is another scenario in which a different strain of *Mycobacterium tuberculosis* can be acquired from the environment and cause the disease once more in the patient, regardless of the condition of their immune status, being the case more frequent in immunocompetent patients. The rate of reinfection with the immunosuppressive condition of the infected person has to do with the development of prevalence and incidence of the disease; In relation to HIV, the higher the prevalence, the higher the incidence of tuberculosis, which is why the infection coexists. The current challenge alerts to have a greater suspicion in front of certain cases that deserve to be studied in a deep way through other techniques, looking for if it is a reactivation or reinfection, taking into account the clinical and socioeconomic impact that this entails.

**Keys words:** Reinfection; Tuberculosis; Diagnosis; Local Immunosuppression.

## **Introducción.**

Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis* (TB), es una enfermedad bacteriana que infecta notablemente los pulmones de sus víctimas, pero posiblemente casi cualquier otra parte del cuerpo. La transmisión se produce cuando las gotitas de agua cargada de bacterias exhaladas por una persona infecciosa se respiran por otra persona. La transmisión puede llevar a activar enfermedad de inmediato o la infección podría ser contenida en el sistema inmune y permanecer en un estado latente durante muchos años, a veces décadas, posiblemente reactivándose eventualmente cuando el sistema inmune de la víctima se debilita.

La incidencia (número de casos nuevos en la población por año) de tuberculosis encontrada en varias regiones del globo oscila entre casi cero y más de 600 casos por 100 000 personas por año (OMS, 2006). La incidencia del doble de esta tasa también ha sido reportada por pocas comunidades incluyendo algunas en Sudáfrica (OMS, 2006). Un importante factor contribuyente a estas altas tasas de incidencia es, sin duda, el fenómeno de infecciones repetidas que conducen a nuevos episodios de enfermedad. De hecho, las infecciones mixtas que implican diferentes cepas de TB en un gran número de individuos de una población se ha reportado una región de alta incidencia y el fenómeno de la reinfección que resulta en segundo se han documentado episodios de enfermedad en pacientes (van Rie, Warren, & Richardson, 1999). En un ambiente holandés con baja incidencia de tuberculosis aproximadamente una de cada seis nuevas enfermedades en pacientes con tuberculosis previa, infección o enfermedad puede ser atribuible a reciente reinfección (de Boer, 2003).

No se sabe por qué algunas personas experimentan más de un episodio de la enfermedad de la tuberculosis, pero se cree que varios factores pueden jugar un papel por ejemplo, una persona experimentando un segundo episodio de TB puede ser simplemente demostrando que tiene mayor

susceptibilidad, ya sea congénita o debido a las condiciones ambientales. También es posible que un episodio de TB en realidad hace que el paciente sea más susceptible a la infección o es probable que se enferme. Por otro lado, un efecto que interfiere con la relación efecto causa real es la posibilidad de que un primer episodio de TB imparte cierta medida de inmunidad contra la infección de tuberculosis.

La reinfección es, por lo tanto, un evento importante con razones y consecuencias desconocidas, por ejemplo, Se puede especular que las exposiciones múltiples pueden incluso desencadenar la progresión a la enfermedad. Sería razonable esperar, sin embargo, que en las comunidades donde hay una alta prevalencia, la tasa de reinfección será correspondientemente alto, simplemente debido a la mayor Riesgo de exposición. Esta mayor tasa de reinfección de hecho se observa, pero la relación con la incidencia no es directa. Los estudios epidemiológicos sugieren que la proporción de casos que se pueden atribuir a la reinfección se correlaciona con el logaritmo de la incidencia (Wang & LN., 2007). A modo de ilustración, este indica que una duplicación en la tasa de incidencia, es decir, un Incremento del 100%, se correlaciona con un incremento en el tasa de reinfección por una cantidad de sólo el 69%.

Investigaciones teóricas han revelado que el fenómeno de la infección repetida es impulsado por la condición que el riesgo de una segunda infección, causante de enfermedad para una persona que se ha recuperado de un episodio de la enfermedad es aproximadamente  $7 (\pm 4)$  veces mayor que el riesgo de una infección por primera vez que lleva a la enfermedad (Cardona, 2010). Esta estimación está en estrecho acuerdo con estimaciones reales mínimas basadas en datos de una comunidad con alto grado de incidencia. Dos posibles explicaciones para este mayor riesgo son: Una mayor susceptibilidad innata de origen genético y condiciones ambientales y socioeconómicas específicas al paciente. Pero cualesquiera que sean las razones, es evidente que debido a su elevado

riesgo los casos de TB necesitan un seguimiento y esto es particularmente en las comunidades donde la incidencia de la TB es alta.

En vista de este riesgo elevado, se sugiere que los casos de TB requieren un seguimiento regular, y que este debería ser más intenso durante los primeros 3 años después de un episodio, pero que aún después, se indica seguimiento. La logística de tales protocolos de seguimiento podría ser relativamente fácil de implementar y la estrategia sería hacer una contribución considerable a la reducción de la incidencia de la tuberculosis. El análisis costo-beneficio indica una mejora importante de los programas de control de la tuberculosis en costo mínimo adicional.

### **Metodología.**

La revisión se ha centrado en textos, documentos y artículos científicos publicados disponibles en la web, considerando que aquella herencia de la globalización nos permite acceder a mayor y mejor información a través de las herramientas tecnológicas. Los criterios de inclusión se basaron en publicaciones del habla hispana e inglesa y visible en bases de datos que nos aportaron en la historia y evolución de investigación. El motor de búsqueda ha sido herramientas académicas de la web que direccionan específicamente a archivos con validez y reconocimiento científico, descartando toda información no confirmada o sin las respectivas referencias bibliográficas.

### **Resultados.**

Después de una infección primaria, hay un retraso en la respuesta inmunitaria, y por lo tanto, el volumen bacilar que alcanza los ganglios linfáticos de drenaje es mayor que en presencia de una respuesta inmunitaria previa. Además, el ganglio linfático no es homogéneo en absoluto; de hecho, hay un sitio proximal donde los macrófagos están infectados y se desarrolla una infección real y hay

un sitio distal donde las células dendríticas se ven afectadas, generando los linfocitos específicos. Afortunadamente, estos linfocitos no van directamente al sitio infectado de la linfa; alcanzan la vena cava, el corazón derecho y el pulmón de nuevo donde se sienten atraídos por los sitios infectados y activan aún más los macrófagos infectados. Una vez que hay un control de estas lesiones, y hay un "exceso" de linfocitos, llegan al sitio infeccioso de los ganglios linfáticos. Gracias a este mecanismo, se controla la carga bacilar más temprano en el pulmón que en el órgano que genera la protección, el ganglio linfático. Mientras tanto, la infección de la linfa puede abrumar su capacidad, y algunos de los bacilos pueden también llegar al corazón derecho y generar nuevas lesiones en el corazón y pulmones (Vilaplana & Prats, 2014).

La presencia de lesiones extrapulmonares (distintas del pulmón y ganglios linfáticos) requiere una derivación directa hacia el capilar arterial. Esta es la única manera de llegar a la aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y los vasos sistémicos. Requiere una gran lesión y la inducción de un importante proceso de neovascularización, como sucede con los tumores, también hay una red linfática que rodea la neovascularización que drena los bacilos al ganglio linfático nuevamente; sin embargo, los nuevos capilares de sangre son más permeables y frágiles que los regulares, incrementando las posibilidades de que los bacilos alcancen sitios extrapulmonares de hecho, se ha demostrado recientemente que *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) es un gran inductor de la neovascularización. Por otro lado, la diseminación en los pulmones también beneficia el desarrollo de lesiones mayores. Ha sido muy bien demostrado en el modelo de pez cebra que difunde los bacilos tienden a llegar a los sitios que ya están infectados por el aumento de la perfusión debido a la inflamación y también debido a la calidad de la red capilar que aumenta la frecuencia de acumulación de partículas.

En conclusión, la diseminación es más probable que ocurra en personas con una respuesta inmune retrasada, como niños o personas inmunodeprimidas, donde tiene la particularidad de afectar a los ganglios linfáticos, contrariamente a lo que ocurre en personas inmunocompetentes. Esto se ha demostrado recientemente utilizando la epidemiología molecular y comparando con parámetros radiológicos típicos (Geng, Kreiswirth, & Burzynski, 2005). Aun así, sigue siendo ampliamente aceptado que estos patrones están vinculados a primaria y posprimaria (es decir, después de una reactivación de una lesión antigua) formas de tuberculosis, respectivamente.

Los bacilos latentes de las lesiones de TB se drenan hacia los bronquios superiores con el líquido alveolar y de allí hacia la faringe y el estómago donde se destruyen. La evidencia más clara de esto es el uso de lavado gastrointestinal en niños para detectar bacilos, incluso cuando sufren de lesiones pulmonares no tuberculosas por tuberculosis. Esto ha sido uno de los argumentos utilizados para defender la "hipótesis dinámica" (es decir, la reinfección endógena constante que mantiene la infección latente) (Cardona, 2010).

Mtb no es la única bacteria que puede resistir y persistir en condiciones de estrés. De hecho, esto ocurre a través del espectro completo de bacterias, y por lo tanto, no es poco común. Lo peculiar es que la quimioterapia isoniazida (INH), que solo está activo contra el crecimiento de bacilos, tiene alguna actividad contra los bacilos latentes, los responsables del mantenimiento de la infección latente. La única explicación aquí nuevamente proviene de la "hipótesis dinámica" basados en el drenaje constante de bacilos. En consecuencia, como ha sido probado experimentalmente, existe la posibilidad de reinfectar el parénquima mediante la producción de aerosoles infecciosos del fluido alveolar infectado teniendo en cuenta que INH muestra su actividad máxima durante los primeros 15 días de tratamiento debido a su capacidad para matar bacilos de crecimiento activo (Jindani, Aber, & Edwards, 1980). La única explicación de un período tan

prolongado de administración de INH sería evitar el proceso de reinfección endógeno manteniendo constantes los niveles bactericidas para matar el crecimiento de bacilos que pueden inducir lesiones secundarias.

(Stead, 1967) no reconoció este drenaje discreto de lesiones "controladas"; solo consideraba el drenaje local de material infeccioso procedente de lesiones grandes y aparentes, como consecuencia, no podía imaginar que en "Lesiones latentes" como las de los lóbulos superiores, hay una constante drenaje de los bacilos latentes; por lo tanto, el riesgo de reactivación se reduce con el tiempo, además estas lesiones tienden a calcificar, reduciendo drásticamente su carga bacilar.

Stead también basó su teoría en datos de animales experimentales. En este caso, el tamaño es muy importante. Ratones, cobayas, o los conejos tienen una superficie pulmonar muy pequeña, una de las consecuencias es que la detección de nuevas lesiones por parte del sistema inmune es mucho más fácil en ellos que en los grandes mamíferos, como Humanos, donde el área de superficie es equivalente a una cancha de tenis y donde las distancias entre las diferentes lesiones pueden ser enormes. Esto hace que el establecimiento constante más probable de nuevas lesiones, especialmente teniendo en cuenta que la protección contra la TB requiere al menos una respuesta Th1 celular conservado, como la epidemia de SIDA ha demostrado dramáticamente. Al contrario de lo que sucedería con la inmunidad protectora mediada por anticuerpos, las lesiones deben ser encontradas por linfocitos, y esto requiere la inducción de una respuesta local inflamatoria para atraerlos. Como la respuesta inflamatoria local requiere algo de tiempo en el caso de la infección por Mtb, los bacilos tienen la oportunidad de reinfectarse constantemente, por lo tanto, las lesiones de TB se pueden encontrar en varias etapas de progresión.

Otra evidencia proviene del riesgo principal de adquirir TB activa: estar en contacto cercano con un paciente, esta significa al menos  $> 6$  h al día durante un período que depende del retraso en el diagnóstico, alrededor de 60-90 días. ¿Esto significa que la inducción de la infección es rara o por el contrario, esto significa que durante este período, el contacto se infecta en múltiples ocasiones y, en consecuencia, es más probable que induzca TB activa? Asimismo, lo que sucede en países con una alta incidencia, la República de Sudáfrica, por ejemplo? significa que las personas con TB activa se han infectado solo ¿una vez? ¿O que se están reinfectando constantemente y, por lo tanto, tienen una mayor probabilidad de desarrollar TB activa? El papel mostrando a los niños que desarrollaron TB sensible, aunque estaban en estrecho contacto con sus padres que padecían la TB multirresistente es solo una ilustración de esta complejidad, también vinculado a la virulencia relativa de la cepa (Shah, Yuen, & Heo, 2014). Ignorar este factor ha llevado a un fenómeno curioso, por ejemplo, en el diseño de nuevas vacunas: están diseñadas contra solo un desafío. En este sentido, otros autores han comenzado a trabajar en el concepto de múltiples infecciones consecutivas y se está tratando de entender, por ejemplo, la ineficacia de la vacuna contra el bacilo Calmette – Guérin (BCG) en países con un alto riesgo de infección. También es importante tener en cuenta que la infección confiere cierta protección, similar a la que se obtiene por vacunación con BCG, al menos en términos de control de la carga bacilar, como ha sido demostrado por el modelado experimental. Este es un punto interesante a considerar en el contacto estratégico de rastreo. Buscar TST puede tener un valor limitado para la predicción de la TB activa en grupos con una alta prevalencia de TST

+ Una vez más, en este sentido, TST tiene sólo un poco de valor predictivo en los convertidores.

El tratamiento como quimioprolifaxis ofrece una eficacia del 90% después de 9-12 meses de tratamiento (Comstock, 1999). Se puede interpretar que durante este tiempo, el 90% de los bacilos latentes han sido drenados de las lesiones, e INH ha evitado la posibilidad de lesiones secundarias

inducidas y causantes de TB activa. En este sentido, se puede considerar que el tratamiento con INH acelera la proporción de drenaje después de la primera matanza de bacilos en crecimiento. (hasta un 90% de la carga bacilar), lo que reduce considerablemente este período si se compara con el proceso de drenaje natural. Teniendo en cuenta los datos del MRC [37], se necesitan aproximadamente 3 años para drenar el mismo porcentaje de bacilos latentes. Aunque el "modelo de los tres riesgos" ha sido refinado por otros autores, ninguno de ellos ha considerado la incidencia. "TB residual", en aquellos pacientes que han sufrido TB y no se han tratado adecuadamente con quimioterapia. En estos casos los pacientes tienen lesiones grandes sin fibrosis y calcificación definitivas y con un alto porcentaje de bacilos latentes viables susceptibles de ser drenados y de causar TB mucho tiempo después de sufrir su primer episodio. Esta es probablemente la razón para un exceso del porcentaje de reactivación en estos modelos.

La reinfección es, por lo tanto, un evento importante con consecuencias desconocidas; por ejemplo, se puede especular que las exposiciones múltiples pueden incluso precipitar la progresión a enfermedad. Así, la influencia de la incidencia sobre la reinfección. La tasa parece ser un tema fundamental.

#### *Estudio de recurrencia: recaída versus reinfección*

Los pacientes tratados adecuadamente todavía tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar recurrente (definida como un episodio de TB) siguiendo la cura de un episodio anterior. Estimaciones recientes para la tasa de recurrencia de TB en diferentes regiones apunta a un promedio de 2290 casos / 100,000 personas / año 12 meses después de la finalización del tratamiento. En regiones de alta incidencia, la tasa promedio de recurrencia de TB puede llegar a 7,850 / 100,000 persona / año (Gomes, Aguas, & Lopes, 2012).

La cuestión de si o no un primer episodio de TB imparte alguna medida de la inmunidad a nuevas infecciones de tuberculosis no ha sido inequívocamente establecido, pero puede tener un impacto. Por otro lado, un potencial efecto de confusión es que un paciente que experimenta un segundo episodio de TB simplemente esté demostrando que tiene una mayor susceptibilidad, ya sea innato o debido a las condiciones ambientales. Eso También es posible que un episodio de TB en realidad haga que la paciente más susceptible a la infección o con probabilidad de enfermarse.

El estudio de recurrencia ha aportado nuevas evidencias sobre el papel de la reinfección como huella dactilar de ADN puede usarse para evaluar la homología entre la cepa que causó el primer episodio y el recurrente. Sin embargo, este concepto puede ocultar un porcentaje importante de reinfecciones por cepas que son muy frecuentes en la comunidad y no se pueden distinguir de la obtenida en el primer episodio. A pesar de esta limitación, pronto se apreció que la reinfección exógena puede ser el origen de una mayoría (hasta 90%) de casos de enfermedad en regiones con alto riesgo de infección (Wang & LN., 2007).

Aun así, la reinfección exógena tiende a estar relacionada con regiones con alta incidencia; por lo tanto, no se está considerando en aquellos con una baja incidencia. Esto ha llevado al uso de modelos de red de transmisión de TB donde la población no es homogénea, y por lo tanto, teniendo en cuenta que los individuos tienen más probabilidades de estar en contacto con aquellos con quienes comparten un hogar, una escuela o un lugar de trabajo que con aquellos con los que no tienen ningún contacto particular (Cohen, Colijn, & Finklea, 2007). Este enfoque ha demostrado que en grandes comunidades con baja incidencia de TB, mezcla no aleatoria de la población significa que la reinfección puede desempeñar un papel más importante en la enfermedad dinámica que lo reconocido previamente. Este resultado no depende de la inclusión explícita de subpoblaciones con inmunidad comprometida o riesgo de enfermedad distintivo. Contacto prolongado o intenso, como

las interacciones que ocurren en entornos cerrados como hogares, lugares de trabajo y hospitales, generalmente se considera necesario para la transmisión de Mtb.

Es bien sabido que algunos grupos tienen un riesgo mucho mayor de adquirir una infección y desarrollar una enfermedad que la mayoría de la población: presos encarcelados, personas que viven con VIH y puntos de acceso geográficos dentro de entornos urbanos entre otros. Se ha demostrado que en un entorno de alta incidencia cerca Ciudad del Cabo, Sudáfrica, la tasa de reinfección de la enfermedad de TB después de la cura de un episodio anterior de la enfermedad de la tuberculosis es de aproximadamente cuatro veces mayor que la tasa de la tuberculosis por primera vez. No lo es saber si esta tasa elevada es causada por una tasa de reinfección alta debido a, por ejemplo, circunstancias de vida o un alto tasa de progresión a enfermedad específica de los pacientes, o ambos.

### **Conclusión.**

El apoyo a la reactivación como principal fuente de TB son los adultos al tener una serie de puntos débiles. Habiendo analizado esto, esta revisión concluye que la reinfección exógena junto con las infecciones primarias parecen ser las principales fuentes de reinfección en adultos, al contrario de lo que se suele citar en los libros de referencia de TB. Según los datos mostrados, la TB activa se desarrolla durante los primeros 2 años después de la infección o incluso después de la recurrencia. Es casi imposible que ocurra después de 5 años. Esto es explicado por el drenaje constante de los bacilos latentes de las lesiones y la progresiva destrucción de las persistentes con calcificación. Este proceso puede acelerarse con la quimioprofilaxis con INH, con el sacrificio inicial de cultivo de bacilos y evitando la inducción de otras lesiones secundarias, reduciendo la probabilidad de desarrollar TB después de 9-12 meses de tratamiento hasta el 10%; El proceso

natural requiere un período de 3 años. La reinfección es posible porque el tipo de respuesta inmunitaria requerida, inmunidad mediada por células, necesita una cierta respuesta inflamatoria local para localizar lesiones. Este hecho es fácil de percibir con la presencia de lesiones en diferentes etapas de progresión en el mismo individuo.

Los datos sobre huellas dactilares de ADN en recurrencia también apuntan hacia la mayor importancia del proceso de reinfección, teniendo en cuenta la presencia de diferentes huellas dactilares entre las cepas de la enfermedad inicial y las posteriores. Aun así, este proceso es incapaz de identificar con precisión las cepas mas prevalentes, que deben ser las que tienen una mayor incidencia en el proceso inicial y naturalmente en el siguiente, incluso si puede ser cierto que la reactivación es posible, hay otro factor, que previamente no se ha considerado y generalmente no se registra, es decir, la prevalencia de TB espontáneamente curada (sin quimioterapia), porque de la gran área afectada, que probablemente se comporta como residual o TB silenciosa y que eventualmente puede recrudarse en edades avanzadas. Esto se observa precisamente en países con baja incidencia. En general, la impresión es que la reinfección debe considerarse como la principal fuente de TB en adultos en países de alta incidencia, y junto con la enfermedad primaria, en países de baja incidencia. Este concepto debería ayudar al desarrollo de mejores estrategias para el control de la TB.

### **Bibliografía.**

- Cardona, P. (2010). Revisiting the natural history of tuberculosis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 58(1), 7-14.
- Cohen, T., Colijn, C., & Finklea, B. (2007). Exogenous re-infection and the dynamics of tuberculosis epidemics: local effects in a network model of transmission. *J R Soc Interface*, 4(14).
- Comstock, G. (1999). How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis.*, 3(10), 847-50.

- de Boer, A. (2003). Exogenous re-infection as a cause of recurrent tuberculosis in a low-incidence area. *Send to*, 7(2), 145-52.
- Geng, J., Kreiswirth, B., & Burzynski, J. (2005). Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis. *JAMA.*, 293(22), 2740-5.
- Gomes, M., Aguas, R., & Lopes, J. (2012). *¿Cómo la heterogeneidad del anfitrión rige la reinfección de la tuberculosis?*
- Jindani, A., Aber, V., & Edwards, E. (1980). *The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis.*
- OMS. (2006). *Control global de la tuberculosis.* Washington: Organización Mundial de la Salud.
- Shah, N., Yuen, M., & Heo, S. (2014). *Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis.*
- Stead, W. (1967). *Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of residuals of the primary infection or exogenous reinfection?*
- van Rie, A., Warren, R., & Richardson, M. (1999). *Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment.*
- Vilaplana, C., & Prats, C. (2014). *To achieve an earlier tuberculosis infection in mice.*
- Wang, J., & LN., L. (2007). *Prediction of the tuberculosis reinfection proportion from the local incidence.*