

Tuberculosis

¿es posible detenerla?

Autora: Dra. Isabel de J. Herrera Cabrera

Especialista de Segundo Grado en Microbiología, Profesora Asistente. Departamento de Agentes Biológicos, ELAM. Isajhc@elacm.sld.cu

Resumen

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa cuya prevalencia se ha incrementado notablemente en los últimos años. En el presente trabajo se describen las causas que han incidido en la permanencia de esta enfermedad como entidad nosológica que ha acompañado al hombre a lo largo de su historia. Se exponen las características de la interrelación entre su agente causal, el hospedero y el medio ambiente circundante. Profundiza en los aspectos de índole social que han incidido en el mantenimiento de la enfermedad, su comportamiento en el mundo actual y particularmente en Cuba. Destaca a su vez, la importancia del desarrollo de los programas de prevención y control respaldados por una férrea voluntad política que los garantice.

Palabras clave: tuberculosis, prevalencia, incidencia, programas/prevención.

Abstract

Tuberculosis is an infectious disease which has increasingly prevailed in recent years. In this paper the causes which have influenced on the presence of tuberculosis as a nosologic entity are described which have accompanied man throughout history. It also presents the characteristics of the interrelation among its causative agent, the host and the environment around it. It deepens into the facts of social origin for the permanence of this disease, describing their behaviour at present in the world and specifically in Cuba, emphasizing on the importance of Prevention and Control Programs supported by a strong policy which guarantees them.

KEY WORDS: tuberculosis, prevalence, incidence, programs/prevention

Introducción

En el año 460 a.n.e. el médico griego Hipócrates, dijo que "La tisis es la enfermedad más extendida y fatal de todos los tiempos", aseveración que mantiene plena vigencia en los albores del tercer milenio y se convierte en una desconcertante realidad.

Cuando el ser humano ha logrado importantes avances, como la exploración del espacio circunsterrestre, sustituir y/o reparar órganos vitales y adentrarse en los códigos de la vida, la tuberculosis sigue cobrando 2 millones de vidas anuales y el riesgo de infección se extiende peligrosamente a la tercera parte de la humanidad, para hacerse fuerte en la población residente en los países en vías de desarrollo, donde el agente causal tiene el principal reservorio.

En este trabajo se exponen las condiciones que propician la permanencia de la tuberculosis, su proceso histórico, características e interrelación entre el agente causal, el hospedero y el medio ambiente, al describir el comportamiento de esa entidad patológica en el mundo actual y en nuestro país en particular.

Breve reseña histórica

En la bibliografía médica consultada se recoge que el género bacteriano *Mycobacterium* existe desde hace 150 millones de años (1), lo que hace suponer que pudo preceder al origen de los primates, incluido el *Homo sapiens* (2).

Cada día se acepta más que el *Mycobacterium tuberculosis* evolucionó de otros microorganismos más primitivos, dentro del propio género *Mycobacterium*, y según estimados su antigüedad oscila entre 15 300 a 20 400 años, lo que se comprobó por análisis de su ADN, caracterizado por una baja tasa de mutaciones (3).

Es probable que el ancestro saprofito de las especies patógenas de este género, con su hábitat natural en el agua y la tierra, por presiones ambientales selectivas, incluyendo a las relaciones ecológicas determinadas por la cadena alimentaria, estuviera condicionado a cambios en el reservorio de las mismas, parasitando primariamente a los animales y luego al hombre, debido fundamentalmente a la domesticación de los animales en el período neolítico, hace unos 10 000 años (2) (4-7) y a la estrecha convivencia de ambos, condiciones que aún persisten en áreas de mayor desventaja social en los países en vías de desarrollo.

Siguiendo un pensamiento lógico se plantea que *Mycobacterium bovis* debe haber sido la primera especie del Género que realizó el "salto de las especies" de los animales al hombre y que por evolución de ésta surge *Mycobacterium tuberculosis* como patógeno humano. Con el decursar del tiempo esta especie ha expresado sus formidables mecanismos de adaptación, muy similares a los demostrados por sus ancestros filogenéticos, lo que explica que aun en este milenio sea el patógeno humano que produce el mayor número de muertes (8).

Evidencias concretas de la antigüedad de esta especie son los hallazgos de deformaciones en la columna vertebral, causadas por la tuberculosis, encontradas en una momia correspondiente a la XXI dinastía egipcia en el año 1000 a.n.e. (9). También en la momia de un niño peruano que vivió en el año 700 d.n.e. (conservada en el museo de Ica en Perú) se encontraron deformaciones en la columna vertebral y daño visceral debido a la tuberculosis,

en la que incluso fue posible aislar bacilos ácido-alcohol resistentes (10). Con este último hallazgo se difiere que la tuberculosis precedió al menos 800 años a la llegada de los colonizadores españoles al continente americano (11).

El hallazgo de una momia, identificada como perteneciente a un sacerdote de Amón, correspondiente a la XXI dinastía egipcia, en el año 1000 a.n.e., con deformaciones en la columna vertebral debidas a la tuberculosis, conocidas como el Mal de Pott, es una evidencia concreta acerca de la antigüedad del *Mycobacterium* (9).

También en la momia de un niño peruano, que vivió en el año 700 d.n.e. que se conserva en el Museo de Ica, en Perú, se aprecian deformaciones en la columna vertebral y daño visceral. Los investigadores pudieron aislar bacilos ácido-alcohol resistentes (10), lo que demuestra que la tuberculosis apareció en el continente americano unos 800 años antes de la llegada de los colonizadores españoles a ese territorio, pero aún no se ha precisado si esa enfermedad que padecían los habitantes originarios de América fue similar o no, a la tuberculosis pulmonar común del mundo moderno (11).

La forma pulmonar de la tuberculosis se potencializa en el continente europeo a partir del siglo XVIII debido a las relaciones socioeconómicas derivadas de la llamada Revolución Industrial, caracterizada por la creación de grandes empresas en áreas geográficas reducidas, lo que trajo como consecuencia una mayor urbanización y con ello los procesos migratorios de las zonas rurales hacia las urbanas, con el consiguiente desnivel social, debido a la profundización de la brecha entre los dueños de los medios de producción y la creciente masa de trabajadores, incapaces de mejorar sus condiciones laborales (12)(13), situación que aún prevalece en nuestros días y se refuerza con la globalización, que agudiza la desigualdad económica (14).

El carácter infeccioso de la tuberculosis se planteó desde tiempos muy remotos. En el periodo comprendido en los años 450 a.n.e. y 1780, médicos griegos e italianos como Isócrates, Morgagni y Montano se basaron en hechos clínicos que así lo demuestran. Por su parte Laënnec en el siglo XIX reconoció a las lesiones cavitarias en los pulmones y a los pequeños nódulos grises localizados en diferentes órganos, como parte de un mismo proceso (15).

Su carácter transmisible se estableció por primera vez en 1868, cuando durante sus experimentos, Villemín provocó en conejos una enfermedad semejante a la tuberculosis humana, con la inoculación de un material procedente de lesiones tuberculosas del hombre. Sin embargo, la causa de éstas no se reconoció hasta el descubrimiento del bacilo tuberculoso humano, por el científico alemán Robert Koch, que lo dio a conocer a la Sociedad Fisiológica de Berlín, el 24 de marzo de 1882. (15) (16).

La tuberculosis es una de las patologías infecciosas más estudiadas, pues ha sido causa de enfermedad prolongada y muerte, que provoca altas cifras de muerte, que afecta con frecuencia a la población en las edades de mayor vitalidad. En el plano social, las malas condiciones de vida y trabajo de las grandes masas, han favorecido la propagación y el contagio por esa enfermedad.

La era de la quimioterapia antituberculosa comenzó en 1943, con el descubrimiento de la estreptomycin, realizado por Waksman, (10). A esta paulatinamente se le han

incorporado nuevas drogas hasta llegar a los esquemas actuales de tratamientos dirigidos a evitar la selección de las mutantes resistentes.

La estrategia DOTS/TAES (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado, conocido por las siglas en inglés/español DOTS/TAES), recomendada por la Organización Mundial de la Salud, OMS, (17) es hoy la más eficaz para luchar contra la epidemia de tuberculosis y consta de cinco componentes claves:

- * El compromiso gubernamental con las actividades continuadas de lucha antituberculosa.
- * La detección de los casos por baciloscopia de la extensión de esputo, entre los pacientes sintomáticos, que acuden espontáneamente a los servicios sanitarios.
- * Una pauta terapéutica normalizada, de seis a ocho meses de duración como mínimo, para todos los casos de baciloscopia positiva, con tratamiento bajo observación directa (DOT) por lo menos durante los dos primeros meses.
- * El suministro regular e ininterrumpido de todas las drogas antituberculosas fundamentales
- * Un sistema normalizado de registro y notificación que permita evaluar los resultados del tratamiento en cada paciente y a escala del programa de lucha antituberculosa en general.

Interrelación agente causal, hospedero y medio ambiente

Para que ocurra un proceso que afecte la salud humana se requieren múltiples factores, a partir del concepto que indica que el hombre es una unidad bio-psico-social en estrecha interrelación con el ambiente que lo rodea (18).

El epidemiólogo norteamericano Milton Terris, dio a conocer en 1988, su nuevo concepto de salud cuando expresó: "La salud es un punto de encuentro. Ahí confluyen lo biológico y lo social, el individuo y la comunidad, la política social y la económica. Además de su valor intrínseco, la salud es un medio para la realización personal y colectiva.

Constituye, por tanto, un índice del éxito alcanzado por una sociedad y sus instituciones de gobierno en la búsqueda del bienestar que es, a fin de cuentas, el sentido último del desarrollo" (19).

La progresiva difusión de la tuberculosis, considerada en su momento como la enfermedad social por excelencia, estrechamente vinculada en sus inicios con el desarrollo industrial capitalista y actualmente con la globalización neoliberal, ha puesto de manifiesto la valía del enfoque multicausal del proceso de salud-enfermedad, en el que algunas de las causas pueden actuar inmediatamente en el tiempo, otras pueden haber actuado y estar aún actuando desde mucho antes de producirse el proceso conocido como enfermedad (20) que, en el caso de las enfermedades transmisibles, no es más que la expresión clínica (signos y síntomas) de un proceso que la antecedió: el proceso infeccioso.

Se denomina como tal a la penetración, establecimiento, multiplicación y/o diseminación de un agente biológico en el hospedero, aunque no haya señal de su desarrollo, lo cual explica el alto número de portadores asintomáticos que se constituyen en reservorios y por ende en "eternizadores" de estos agentes en el medio ambiente.

Tanto en la tuberculosis, como en otras enfermedades transmisibles, consideradas como verdaderos azotes de la humanidad, la interacción agente causal -medio ambiente-hospedero definirán el desarrollo del proceso salud-enfermedad.

Agente Causal

El *Mycobacterium tuberculosis* posee características que lo convierten en un agente altamente patógeno y virulento. Su pared celular la constituyen lípidos complejos que representan más del 35% de su peso seco y le confieren características de resistencia que le permiten sobrevivir a eventos externos, tan drásticos como la desecación y las bajas temperaturas.

Algunas cepas poseen un elemento de virulencia denominado "factor cuerda" que lo capacitan para sobrevivir en el interior de los macrófagos, propiciándole así la diseminación en el hospedero. Los macrófagos son las células dianas principales de *M. tuberculosis* y de su competencia inmunológica dependerá que el desarrollo del proceso infeccioso conlleve o no a la enfermedad.

Hospedero

El hombre es su hospedero y a la vez su reservorio, por lo que es susceptible a la infección de este agente en cualquier momento de su vida, pues la vacunación BCG sólo evita las formas graves de la enfermedad.

Los individuos con un sistema inmunológico poco competente: niños pequeños y ancianos, inmunodeprimidos de cualquier etiología (VIH, tratamiento inmunosupresor), diabéticos, desnutridos, drogodependientes (alcohólicos, fumadores y otros), son especialmente susceptibles a contraerla, de ahí que el estado de salud del hombre decidirá el evento que tiene lugar después de ponerse en contacto con *M. tuberculosis*.

Medio ambiente

La transmisión aérea de su forma clínica más frecuente (pulmonar) y su puerta de entrada al hospedero (vías respiratorias) comporta a que los ambientes con poca ventilación, húmedos, hacinados y con poca higiene potencialicen el proceso infeccioso. Higiene precaria y condiciones de hacinamiento favorecen el proceso infeccioso.

Lo antes expuesto valida la caracterización social de la enfermedad y explica su prevalencia y alta incidencia en países subdesarrollados, donde las condiciones de marginalidad y pobreza conducen a la desnutrición crónica y hacinamiento, que predomina entre las grandes masas de la población.

Las premisas para la permanencia de la tuberculosis están dadas por el avance de la globalización neoliberal que lleva aparejado el de la pobreza y la desigualdad social (21).

Tanto es así, que se plantea que los propósitos de la OMS de eliminar la tuberculosis como problema de salud para el año 2050 peligran, pues la meta inicial para alcanzarlo consistente en lograr para el 2005 detectar el 70% de los casos y curar al 85% mediante la implementación de la estrategia DOTS/TAES no se cumplirá, según el 7mo. Informe sobre la Situación Mundial de la Tuberculosis, realizado en el 2003: "las deficiencias existentes en

materia de personal e infraestructura sanitaria retrasarán el avance hacia los objetivos mundiales. Actualmente los programas nacionales contra la tuberculosis están subestimando considerablemente lo que costaría remediar esas deficiencias" (22).

"Actualmente están influyendo una serie de factores en el incremento global de la tuberculosis tales como: el incremento de la pobreza, el VIH-SIDA, la multidrogorresistencia, el crecimiento poblacional, las migraciones y las iniquidades de todo tipo, particularmente aquellas que limitan el acceso a los servicios de salud" (23).

Situación actual en el mundo

Durante la segunda mitad del siglo XX la tuberculosis se volvió rara en las naciones desarrolladas y su incidencia disminuyó ligeramente en los países en desarrollo, pero ha evolucionado desfavorablemente en todo el mundo, como expresión del deterioro social, cultivado en su más aguda manifestación a partir de la década de los '80 del pasado siglo, debido a la pérdida del control de los programas de lucha contra la tuberculosis, a las nefastas consecuencias que se derivan del desarrollo acelerado de la epidemia del SIDA y a la aparición de cepas resistentes, que afectan por igual a los habitantes de países subdesarrollados como a los industrializados (25) (26).

La incidencia mundial de tuberculosis aumenta aproximadamente un 0,4% al año, pero lo hace con mayor rapidez en el África Subsahariana y en los países de la antigua Unión Soviética (22).

La OMS atribuye las causas del incremento de la endemia a diferentes factores (10), entre ellos, la pobreza y desigualdad económica; 1/3 de la población mundial vive en estado de pobreza absoluta, 20% de los habitantes del mundo pasa hambre y cada vez se profundiza más la franja entre ricos y pobres.

El actual orden económico internacional no sólo es un obstáculo para el desarrollo, sino una amenaza para la vida en el planeta, que provoca más muertes, pobreza y enfermedades curables que muchas guerras. Cada año mueren 12 millones de niños por enfermedades prevenibles o curables y existen en el mundo 826 millones de hambrientos (27).

Kofi Annan en su mensaje al mundo por el Día Internacional de la Pobreza expresó: "Aproximadamente 1 200 millones de personas tratan de sobrevivir en la extrema pobreza. Un estimado de 840 millones sufren de los dolorosos retorcijones del hambre, y al menos 24 000 personas, muchas de ellas niños, mueren cada día como resultado de ello. Las personas con hambre son más vulnerables a las enfermedades y ven disminuida consecuentemente su capacidad de trabajo... No hay tiempo que perder si es que vamos a alcanzar las Metas de Desarrollo del Milenio -acordadas por todos los países del mundo- de reducir para el 2015 la proporción de personas que viven en la extrema pobreza y la proporción de personas que padecen hambre" (28).

Infección por VIH: La coinfección VIH-TB potencializa la aparición de nuevos casos de tuberculosis al multiplicar por 110 el riesgo de la enfermedad (10). La mayor incidencia de estas dos epidemias se localiza en el África subsahariana y en los países de la Europa del este pertenecientes a la ex Unión Soviética (25).

Inmigración masiva de países con endemia elevada:

En su gran mayoría los inmigrantes están infectados, pero desarrollan la enfermedad en el país al que emigran, debido a las condiciones de precariedad a las que se enfrentan (hacinamiento, desnutrición).

Crecimiento demográfico de la población:

Consecuente al subdesarrollo y marcadamente ostensible por el flujo migratorio hacia áreas urbanas.

Mala o nula aplicación de los Programas de Control:

La estrategia DOTS está implementada en 155 de los 210 países donde debe aplicarse. A fines del año 2001, el 61% de la población mundial vivía en naciones que suministraban tratamiento DOTS, notificando 2,4 millones de casos nuevos de tuberculosis, de los cuales, la mitad presentaba frotis positivo, los que representan sólo el 32% de la incidencia estimada con un ritmo de detección de casos no mucho mayor, que la media observada desde 1995.

En ese año se diagnosticó y trató a más de 10 millones de pacientes en los programas DOTS pero en el ámbito mundial, éstos tendrían que tratar a 360 000 personas con frotis positivo adicionales al año, para poder detectar el 70% de los casos a fines del 2005. En general, los programas DOTS de los 22 territorios que presentan una alta carga, no están aproximando la detección de casos a la meta del 70%, en las áreas designadas para aplicar DOTS (22).

Según fuentes de la OMS, sólo el 7% de la población mundial vive en países con baja prevalencia de tuberculosis ; el 26% reside en naciones que no adoptan estas estrategias y la gran mayoría (64%) habita en lugares que desarrollan parcialmente esas recomendaciones (24).

Se estima que la tercera parte de la humanidad, 1,900 millones de personas, han sido infectadas por el M. tuberculosis y actualmente se calcula en 16 millones el número de enfermos. Cada año fallece un estimado de 2 millones de personas (5,000 por día), el 98% procedentes de países en vías de desarrollo; el 80% de los casos nuevos (calculados en 8,2 millones) ocurren en los 22 países clasificados como de "alta carga" debido a la incidencia y prevalencia de esta afección (10) (22).

En Cuba

En nuestro país, la evolución de la enfermedad en el período de 1971 a 1991, mostró una tendencia descendente, en respuesta al esfuerzo desplegado en la lucha contra la tuberculosis, al fortalecimiento del Sistema Nacional de Salud y a las transformaciones económicas ocurridas (29).

La tuberculosis se incrementó en el período de 1992 a 1994, de 5 x 100 000 habitantes en 1991 a 14,3 x 100 000 habitantes en 1994 (30) (31).

La reemergencia de la tuberculosis en Cuba no respondió a los patrones de este evento en el mundo desarrollado, potencializada por la coinfección VIH/TB, debida a la emergencia del SIDA en los años '80 del pasado siglo, ni a la aparición de cepas resistentes, pues a pesar de todas las limitaciones, los medicamentos siempre han estado garantizados y su

administración ha sido estrictamente controlada en la atención primaria de salud desde 1971 (31).

Las causas del incremento de la incidencia de la tuberculosis en nuestro medio obedecieron a otras condiciones: al inicio de la década de los años '90. el progreso experimentado por la política social de nuestro Estado orientado hacia el bienestar pleno del hombre mejoró ostensiblemente el cuadro de salud y la tuberculosis, dejó de ser un problema, alejándose por ello del pensamiento clínico-epidemiológico del médico de asistencia.

Esta estabilidad se interrumpió por la crisis económica más grave en la historia de Cuba, debido al proceso de desintegración del sistema económico socialista y de la Unión Soviética, país con el que sosteníamos casi todas nuestras relaciones económicas, situación acentuada por la estadounidense Ley Torricelli, "que cortó abruptamente el comercio de medicinas y alimentos que Cuba mantenía con subsidiarias de compañías estadounidenses asentadas fuera del territorio norteamericano" (32), lo que reforzó el bloqueo económico impuesto por el Gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica.

La contracción económica tuvo su reflejo en las condiciones de vida y en la incidencia de enfermedades transmisibles (33) (34).

En Cuba la desnutrición como fenómeno social se había eliminado desde la década de los años '60, del siglo XX. A partir de esa fecha y hasta 1989, se produjo un aumento sostenido del suministro energético, como parte de un consumo balanceado de alimentos, pero a partir de ese año la alimentación fue uno de los renglones más afectados en las condiciones de vida, por la crisis y el bloqueo económico, que redujo de 3 130 calorías consumidas en 1990 a 1 863 en 1993, equivalente al 78% de las necesidades medias. (33)

Esta nueva situación incidió en el incremento de la ocurrencia de la enfermedad (35) debido a la reactivación endógena de individuos de la tercera edad (producto de infecciones con el bacilo adquiridas en edades tempranas de la vida) por la incidencia sobre su capacidad inmunológica, lo que propició además el aumento de susceptibles, potencializado por el incremento de la transmisibilidad, debido al abandono de la prioridad del programa de control, con demoras en la localización de casos que favorecieron la transmisión en la comunidad (31).

El Estado trabajó intensamente por mejorar y recuperar los niveles nutricionales, mediante la búsqueda de fuentes alternativas (recordar los programas alimentarios, la agricultura urbana, etc.). La capacidad de respuesta del Sistema Nacional de Salud, para enfrentar y controlar con éxito esta nueva situación epidemiológica permitió que se le identificara como un problema principal de salud, comenzando desde finales de 1993 a modificar y perfeccionar el programa nacional de control, con el objetivo de recuperar su prioridad y los indicadores alcanzados.

Los primeros resultados se lograron en 1995, cuando se detiene el incremento de la tuberculosis y se inicia el proceso de recuperación gradual de los indicadores operacionales del programa. Al cierre de 1997, la tasa registrada de 12,2 por 100 000 habitantes, refleja el proceso de reducción de la incidencia iniciada en 1994, que al cierre del 2003 era de 7.49 por 100 000 habitantes. En las últimas décadas los indicadores de salud de la población cubana muestran una mejoría gradual y constante, hasta alcanzar los niveles actuales que permitieron que Cuba se mantenga entre los países de mejor situación entre los del Tercer

Mundo, en importantes indicadores de salud e incluso, que pueda comparar sus resultados con los de más alto nivel de desarrollo económico y tecnológico (33).

En 1997, cuando se aproximaba el Día Mundial de la Tuberculosis, la Unión Internacional de la Lucha Contra la Tuberculosis (UICTER) divulgó una nota informativa internacional, que destacaba los éxitos del Programa Cubano de Prevención y Control de la tuberculosis, encaminándonos hacia la eliminación de esta enfermedad como un problema de salud (con tasas inferiores a 5 x 100 000 habitantes) al plantear que "es necesario hacer mención a un país que, a pesar de los limitados recursos económicos de que ha dispuesto en las últimas décadas, ha demostrado que con la aplicación y cumplimiento de un buen Programa Nacional de Lucha contra la Tuberculosis (PNT), se puede aspirar a la ELIMINACIÓN de esta enfermedad en un futuro muy cercano ... a pesar de las limitaciones económicas, Cuba ha reportado en 1996 una tasa de casos bacilíferos de 7,5 por cada 100 000 habitantes, cifra claramente inferior a la comunicada por la mayoría de los países industrializados, con mucho mejores recursos. Además, en base al buen funcionamiento del PNT y a los cambios que progresivamente va efectuando, en la actualidad se aspira a obtener decrecimientos anuales de la endemia del 10%, porcentaje perfectamente alcanzable. De ser así y partiendo de la tasa actual, la República de Cuba podría llegar a alcanzar la ansiada fase de ELIMINACIÓN de la TB en 20 años, o sea, en el año 2016. El hecho de poder obtener la ELIMINACIÓN de la tuberculosis en un país de escasos recursos económicos, avala el que esta meta se puede alcanzar con la aplicación de buenos PNT y siempre que las naciones consideren la lucha antituberculosa como una prioridad. Constituiría, por lo tanto, un éxito sin precedentes al nivel mundial que debe alentar al resto de los países". (36)

Conclusiones

1.- La situación socioeconómica mundial caracterizada por la globalización neoliberal y un capitalismo feroz incide cada vez más en el empeoramiento de las condiciones de vida de los sectores menos favorecidos de los países en vías de desarrollo, lo que impide la aplicación de la Estrategia DOTS/TAES y el logro de la metas propuestas para el control de la tuberculosis.

2.- La experiencia cubana ha demostrado que es posible detener la tuberculosis:

*Aplicando una política socioeconómica que permita mejorar las condiciones de vida de la población, eliminando la pobreza y con ella la desnutrición y el hacinamiento.

* Implementando políticas de salud con una fuerte orientación social, que permitan la ejecución de Programas Nacionales de Control de la Tuberculosis viables y eficientes, garantizando la accesibilidad a los servicios médicos y la asequibilidad terapéutica

Bibliografía

1. Hayman J. *Mycobacterium ulcerans*: an infection from Jurassic time? *Lancet* 1984; 2: 1015-1016.
2. Daniel TM. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out?. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (5): 395-400.
3. Kapur V, Whittam TS, Musser JM. Is *Mycobacterium tuberculosis* 15000 years old?. *J Infect Dis* 1994; 170:1348-1349.
4. Stead WW, Eisenah KD, Cave MD, Beggs ML, Templeton GL, Thoen CO, et al. When did *Mycobacterium tuberculosis* infection first occur in the new world?. An important question with public health implications. *Am J Respir Crit Care med* 1995; 151: 1267-1268.
5. Hare R. The antiquity of diseases caused by bacteria and viruses. A review of the problem from a bacteriologist's point of view. In: Brothwell D, Sandison AT, eds. *Diseases in antiquity. A survey of the diseases, injuries and surgery of early populations*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1967: 115-131. (Idem)
6. Bates JH, Stead WW: The history of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin N Am* 1993; 77: 1205-1217.
7. Haas F, Haas SS. The origins of *Mycobacterium tuberculosis* and the notion of its contagiousness. In: Rom WN, Garay SM, eds. *Tuberculosis*. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1996: pp 3-19.
8. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control. WHO Report 1999*. World Health Organization, Geneva 1999.
9. *Mycobacterium tuberculosis y Tuberculosis En : Microbiología de Zinsser T. I Cap XXIX, p 595. Edición Revolucionaria. 1980.*
10. *Curso monográfico de actualización en tuberculosis para médicos especialistas.CD-ROM. PNCT. OPS. UICTER. 2000.*
11. McNeill J. Intercambio pre-colombino. En: *Ensayos históricos. Encarta.*
12. Breve historia del desarrollo de la ciencia. Sección Histórica. *ACIMED* 4(3):38-41, sep-dic, 1996 En: <http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso: 27 feb 04).
13. Stearns P.N. Influencia mundial de la Revolución Industrial. En: *Ensayos históricos. Enciclopedia Encarta 2004.*
14. Más P, Valdivia A, Diez M, Los retos de la epidemiología en la era de la globalización *Rev Cub Hig Epidem* 1998; 36 (3): 185-89 Formato PDF En: <http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso: 26 feb 04).
15. Agramonte A. En: *Cuadernos de historia de la Salud Pública. No 92/ 02 Versión electrónica* <http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso: 26 feb 04).
16. *Tuberculosis En: Mycobacterium cap35 pag. 868 Tratado de Microbiología. Davis B,D, Dulbecco R, EisenH,N, Ed.Salvat. 2da ed. Barcelona, 1978.*
17. Organización Mundial de la Salud. ¿Qué es la estrategia DOTS/TAES? *WHO/CPC/TB/99.270*
18. El hombre como unidad bio-psico-social. En: *Introducción a la Medicina General Integral. Tema II p 40. Colectivo de Autores. Ed. Ciencias Médicas. Centro Nacional de Ciencias Médicas. Ciudad de la Habana. 2001.*
19. La historia del desarrollo de la medicina como ciencia sociobiológica. Tema I En: <http://www.grm.sld.cu/bvirtual/libros> (Acceso: 27 feb 04).
20. Calvo M. *Tuberculosis Pulmonar. Consideraciones Éticas. 2000 doc Word.* En: <http://www.infomed.sld.cu> (Acceso: 24 feb 04).
21. Las repercusiones de la crisis económica de los ochenta en la Salud de Centroamérica. Documento aprobado por los Ministros de Salud de Centroamérica. Reunión Cumbre de los Presidentes Centroamericanos. En:*Rev Cub Hig Epidem* 1998; 36(3): 185-89 Formato PDF <http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso: 26 feb 04).
22. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control:Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2003. Geneva, Switzerland, WHO/CDS/TB/2003.316 Reprint* En: <http://www.who.int/gtb> (Acceso 12 feb 04).
23. Fernández R. Iniquidades y Tuberculosis En: *Bol Epidem Sem IPK Vol 12 No 7/02 Formato electrónico* <http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso:11 feb 04).
24. Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A. A global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-6.
25. Horsburgh C, Pozniak A. Epidemiology of tuberculosis in the era of HIV. *AIDS* 1993;7(Suppl):S109-14.
26. Cuba. Ministerio de Salud Pública. *Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología. La Habana, 1999:15.*
27. Martínez O. El sistema financiero mundial: Arma de destrucción masiva. *Cuba Socialista. 2003 3ra época No 27:2.*
28. Annan KA. El Secretario General: Mensaje Por el Día Internacional de la Pobreza. En: <http://www.infomed.sld.cu/aldia> (Acceso: 17 oct 03).
29. Armas L. Y cols Localización de casos y vigilancia de los focos de tuberculosis en Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 1998; 38(2):137-46 En: <http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso 11feb 04).
30. Borroto S, Armas L, González E. Revisión crítica de trabajos inéditos sobre tuberculosis, Cuba, 1984-1994. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 1997; 35(2):74-84 En: <http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso: 11feb 04).
31. Marrero A. Tuberculosis: una reflexión necesaria *RESUMED* 1998; 11(4):163-6. En:<http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso: 11feb 04).

32. Informe de Cuba al Secretario General sobre la Resolución 57/11 de la Asamblea de las Naciones Unidas. Suplemento Especial. Juventud Rebelde. 17 set 2003.
33. Rojas F. Situación, Sistema y Recursos Humanos en Salud para el Desarrollo en Cuba. Rev Cubana Salud Pública 2003; 29(2):157-69 Formato PDF En: <http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso: 27 feb 04).
34. Riverón R L. Enfermedades emergentes y reemergentes: un reto al Siglo XXI Rev Cubana Pediatr 2002; 74(1):7-22 En: <http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso: 11 dic 03).
35. Terazón O, Prego M. Enfoque de riesgo en la tuberculosis Rev Cubana Med 1998; 37(1):18-21 En:<http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso 11 feb 04).
36. UICTER. 24 de marzo, Día Mundial de la Tuberculosis. Nota informativa. Rev Cubana Hig Epidemiol 1997; 35(1): 42 En: <http://www.infomed.sld.cu/revistas> (Acceso: 11 feb 04).