

Tuberculosis: Revisión Actualizada de Patología, Diagnóstico, Tratamiento y Prevención

Pedro Morales Baeza

Recibido: 26 de marzo de 2023

Aceptado: 5 de mayo de 2022

Resumen

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa de gran relevancia a nivel global, causante de alta morbilidad y mortalidad, y presenta desafíos tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. Este artículo revisa los aspectos claves de la TB, incluyendo su patología, diagnóstico, tratamiento, epidemiología, prevención y las posibles complicaciones que pueden surgir. Se destaca la necesidad de un enfoque multifacético e integrado para combatir eficazmente la TB, considerando tanto aspectos médicos como sociales. Se discuten las nuevas técnicas de diagnóstico y los avances en el tratamiento, pero también se enfatiza la necesidad de mejorar el acceso a estas herramientas en áreas de alta prevalencia. El control y la prevención de la TB sigue siendo un desafío significativo que requiere esfuerzos y compromisos globales sostenidos.

Palabras clave: tuberculosis, tratamiento, prevención, epidemiología

Abstract

Tuberculosis (TB) is a significant global infectious disease, causing high morbidity and mortality, and poses challenges in both diagnosis and treatment. This paper reviews key aspects of TB, including its pathology, diagnosis, treatment, epidemiology, prevention, and potential complications that may arise. The need for a multifaceted and integrated approach to effectively combat TB is highlighted, considering both medical and social aspects. New diagnostic techniques and advances in treatment are discussed, but the need to improve access to these tools in high-prevalence areas is also emphasized. The control and prevention of TB remains a significant challenge that requires sustained global efforts and commitment.

Keywords: tuberculosis, diagnosis, treatment, prevention, epidemiology.

Introducción

La tuberculosis (TB) es considerada una de las enfermedades más antiguas que existe.

La historia de la TB se estima que comienza hace miles y miles de años. Ya era conocida en la antigua Grecia con el nombre de "phtisis" (posteriormente conocida en la Edad Media como Tisis) y en la antigua Roma como "tabes".

Por el año 1.700 a la tuberculosis se la conocía como "la plaga blanca", ya que a todos aquellos que enfermaban se les palidecía la piel. En 1.800 era llamada "consunción" o "Capitán de todos los hombres de la muerte".

La tuberculosis es por tanto considerada una enfermedad infecciosa crónica causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, es una de las diez principales causas de muerte en todo el mundo y la principal causa de muerte por una sola enfermedad infecciosa. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que alrededor de 10 millones de personas contrajeron TB en 2022, y la enfermedad fue responsable de aproximadamente 1.4 millones de muertes ese mismo año (1). A pesar de los avances significativos en su control, la TB sigue representando una considerable carga de enfermedad en todo el mundo, con problemas particulares en las regiones de Asia y África. La creciente resistencia a los medicamentos, las altas tasas de coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la persistente falta de sensibilización y comprensión en torno a la enfermedad han contribuido a la persistente prevalencia de la TB.

Los esfuerzos para controlar y erradicar la TB se ven obstaculizados por varios factores clave. La naturaleza aérea de la transmisión de la TB la convierte en una enfermedad altamente contagiosa que puede ser difícil de controlar, especialmente en entornos concurridos y cerrados. Aunque la vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guérin) ofrece cierta protección contra formas graves de TB en niños, su efectividad para prevenir la TB pulmonar en adolescentes y adultos es variable y generalmente pobre (2). Además, los retos en el diagnóstico y el tratamiento de la TB, junto con la creciente amenaza de las cepas resistentes a los medicamentos, dificultan aún más el control de la enfermedad.

Los métodos de diagnóstico de la TB han evolucionado con el tiempo, desde la observación microscópica de los bacilos de la tuberculosis en las muestras de esputo hasta las pruebas de detección molecular más modernas. Sin embargo, estas técnicas avanzadas a menudo están fuera del alcance de las regiones con alta carga de TB debido a su coste y complejidad. La prueba estándar para el diagnóstico de la TB, la baciloscopia, ha sido utilizada desde el descubrimiento de la bacteria causante de la TB en 1882 (3). Sin embargo, su sensibilidad es limitada, lo que resulta en una gran proporción de casos no detectados. Las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRAs), que miden la respuesta inmunitaria a *M. tuberculosis*, también se utilizan en algunos contextos, pero no pueden distinguir entre la infección latente y la enfermedad activa, lo que limita su utilidad para el diagnóstico de la TB (4). Los avances recientes han dado lugar a nuevas herramientas diagnósticas, como el Xpert MTB/RIF, que no sólo detecta la presencia de la bacteria, sino también su resistencia a la rifampicina, uno de los principales medicamentos utilizados en el tratamiento de la TB (5).

El tratamiento de la TB también ha evolucionado con el tiempo. La terapia estándar para la TB activa es una combinación de cuatro antibióticos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) administrados durante un período de seis meses (6). Sin embargo, la larga duración del tratamiento y los efectos secundarios a menudo llevan a problemas de adherencia, lo que puede resultar en la emergencia de cepas resistentes a los medicamentos. La tuberculosis multirresistente (TB-MDR), definida como la TB resistente al menos a la isoniazida y la rifampicina, es un problema creciente, con un estimado de 206,030 casos en 2022 (1). En respuesta a estos desafíos, la investigación reciente ha estado explorando nuevos regímenes de tratamiento más cortos y con menos efectos secundarios, así como el desarrollo de nuevos medicamentos para la TB-MDR (7).

Este artículo proporciona una visión general de los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de la TB, abordando tanto los desafíos actuales como los progresos significativos que se están realizando. Los avances recientes en el diagnóstico, incluyendo el uso de técnicas moleculares rápidas y precisas, están cambiando el paisaje del diagnóstico de la TB, permitiendo la detección temprana y precisa de la enfermedad y de la resistencia a los medicamentos. En el tratamiento, los nuevos regímenes y medicamentos están siendo investigados y desarrollados para mejorar la eficacia del tratamiento, reducir la duración del mismo y combatir la creciente amenaza de la TB-MDR.

El objetivo de esta revisión es proporcionar a los profesionales de la salud y a los investigadores una actualización sobre los últimos avances en el diagnóstico y tratamiento de la TB, y resaltar las áreas en las que se necesita más investigación y desarrollo para superar los desafíos actuales y mejorar aún más los resultados para los pacientes con TB.

Desarrollo de la patología

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica que afecta principalmente a los pulmones, aunque también puede afectar a otros órganos del cuerpo. Es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo aeróbico que se propaga a través de gotas en el aire cuando una persona con TB pulmonar tose, estornuda o habla (7).

Patogénesis de la Tuberculosis

La patogénesis de la TB comienza cuando las bacterias de la TB son inhaladas y depositadas en los alvéolos pulmonares. Las bacterias son ingeridas por los macrófagos alveolares, que son una parte integral del sistema inmunitario del cuerpo. Estos macrófagos intentan destruir las bacterias a través de la fagocitosis. Sin embargo, *M. tuberculosis* tiene la capacidad de resistir estos mecanismos de defensa y puede sobrevivir y replicarse dentro de los macrófagos (8). Esto es en gran parte debido a la pared celular única de *M. tuberculosis*, que es rica en lípidos y puede inhibir la fusión de los lisosomas con los fagosomas, lo que permite a las bacterias escapar de la degradación (9).

Después de la infección inicial, el sistema inmunitario responde y puede contener la replicación bacteriana. Las células T juegan un papel crucial en la respuesta inmunitaria a *M. tuberculosis*. Reconocen y se unen a los antígenos de la TB presentados por los

macrófagos a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (9). Una vez activadas, las células T liberan citoquinas, que activan a otros macrófagos para matar a las bacterias. Esto conduce a la formación de granulomas, que son colecciones de células inmunes que rodean y contienen las bacterias, evitando que se propaguen (10).

Sin embargo, a pesar de la formación de granulomas, las bacterias pueden persistir en un estado latente durante muchos años. Se estima que alrededor de un tercio de la población mundial tiene infección latente por TB, en la que las personas están infectadas por la bacteria pero no tienen síntomas activos y no pueden transmitir la enfermedad (7).

La enfermedad puede reactivarse en cualquier momento si el sistema inmunitario se debilita, ya sea por la edad avanzada, la coinfección con el VIH, la diabetes, el tabaquismo, la malnutrición o el uso de medicamentos inmunosupresores (8). Cuando se reactiva, las bacterias comienzan a multiplicarse y los granulomas pueden desintegrarse, permitiendo que las bacterias se propaguen a otros tejidos y órganos, causando la enfermedad activa (9).

En la TB activa, los síntomas pueden incluir tos persistente, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga y, en algunos casos, hemoptisis. El daño pulmonar causado por la TB puede ser extenso y puede resultar en la formación de cavidades en los pulmones, que pueden verse en las radiografías de tórax y son un signo característico de la enfermedad (10).

La TB también puede diseminarse a otros órganos fuera de los pulmones, una condición conocida como TB extrapulmonar. La TB extrapulmonar puede afectar a varios órganos y tejidos, incluyendo los ganglios linfáticos, el sistema nervioso central, el sistema genitourinario, los huesos y las articulaciones, y el sistema gastrointestinal (11).

Resistencia a los Medicamentos

Un problema importante en el tratamiento de la TB es la creciente resistencia a los medicamentos antituberculosos. La resistencia a los medicamentos puede ser adquirida o primaria. La resistencia adquirida se desarrolla cuando los pacientes no toman sus medicamentos de manera consistente o dejan de tomarlos antes de que la infección esté completamente curada. Esto permite que las bacterias que sobreviven se multipliquen y se conviertan en resistentes a los medicamentos. La resistencia primaria se produce cuando una persona se infecta inicialmente con una cepa de TB resistente a los medicamentos (12).

La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) es resistente al menos a la isoniazida y la rifampicina, los dos medicamentos más potentes utilizados en el tratamiento de la TB. La TB extremadamente resistente a los medicamentos (TB-XDR) es una forma de TB-MDR que también es resistente a cualquier fluoroquinolona y al menos a uno de los tres medicamentos antituberculosos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina) (13).

La TB resistente a los medicamentos es más difícil de tratar y requiere medicamentos de segunda línea que son más costosos, tienen más efectos secundarios y deben ser tomados por un período de tiempo más largo. Además, las tasas de éxito del tratamiento para la TB-MDR y la TB-XDR son mucho más bajas que para la TB susceptible a los medicamentos (14).

Diagnóstico de la Tuberculosis

El diagnóstico temprano y preciso de la tuberculosis (TB) es esencial para el control efectivo de la enfermedad. El diagnóstico de la TB puede ser un desafío, debido a la variabilidad en la presentación clínica y las limitaciones de las herramientas de diagnóstico disponibles (15). El diagnóstico de la TB se realiza típicamente a través de una combinación de evaluación clínica, pruebas de detección de TB latente, pruebas de laboratorio, pruebas de imagen y, en algunos casos, biopsia.

Evaluación Clínica

La evaluación clínica inicial de una persona sospechosa de tener TB incluye una historia médica detallada y un examen físico. La historia médica debe incluir preguntas sobre los síntomas de la TB (como tos persistente, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso), la exposición previa a la TB, los factores de riesgo para la TB (como la infección por el VIH, la diabetes, el uso de medicamentos inmunosupresores), y cualquier historial de tratamiento previo para la TB (16).

Pruebas de Detección de TB Latente

Las pruebas de detección de TB latente incluyen la prueba cutánea de tuberculina (TST) y las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRAs). La TST implica la inyección de una pequeña cantidad de proteína purificada derivada de la TB (PPD) en la piel. Si una persona ha estado expuesta a la TB, su sistema inmunitario reaccionará formando una induración en el sitio de la inyección. Sin embargo, esta prueba tiene limitaciones, ya que puede dar resultados falsos positivos en personas que han recibido la vacuna BCG o que han estado expuestas a otras micobacterias no tuberculosas (17).

Las IGRAs son pruebas de sangre que miden la respuesta del sistema inmunitario a los antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Son más precisas y no se ven afectadas por la vacunación BCG o la exposición a micobacterias no tuberculosas. Sin embargo, no pueden diferenciar entre infección latente y enfermedad activa (18).

Pruebas de Laboratorio

Las pruebas de laboratorio para la TB incluyen la microscopía de esputo para bacilos ácido-resistentes (BAAR), el cultivo de *M. tuberculosis* y las pruebas de sensibilidad a los medicamentos. La microscopía de esputo para BAAR es una prueba rápida y de bajo costo, pero tiene una sensibilidad limitada y no puede identificar la resistencia a los medicamentos (19).

El cultivo de *M. tuberculosis* es el estándar de oro para el diagnóstico de TB. Tiene una alta sensibilidad y permite la realización de pruebas de sensibilidad a los medicamentos. Sin embargo, los cultivos pueden tardar varias semanas en dar resultados y requieren un laboratorio con infraestructura y capacidad técnica (20).

Las pruebas moleculares, como la prueba de PCR en tiempo real y la prueba de diagnóstico rápido de TB con resistencia a la rifampicina (Xpert MTB/RIF), también se están utilizando cada vez más. La prueba Xpert MTB/RIF puede detectar la TB y la resistencia a la rifampicina en unas pocas horas y ha demostrado ser una herramienta valiosa en el diagnóstico de la TB, especialmente en países con alta prevalencia de TB resistente a los medicamentos (21).

Pruebas de Imagen

Las radiografías de tórax son una herramienta importante en el diagnóstico de la TB pulmonar. Los hallazgos típicos incluyen infiltrados pulmonares, cavidades y adenopatía mediastínica o hiliar. Sin embargo, las radiografías de tórax pueden ser normales en hasta un 15% de los casos de TB pulmonar activa y no pueden distinguir la TB de otras enfermedades pulmonares (22).

Biopsia

En algunos casos, puede ser necesaria una biopsia para confirmar el diagnóstico de TB, especialmente en casos de TB extrapulmonar. La biopsia puede proporcionar material para el cultivo de *M. tuberculosis* y la histopatología puede mostrar los granulomas caseificantes típicos de la TB (23).

Tratamiento de la Tuberculosis

El tratamiento eficaz de la tuberculosis (TB) es fundamental para controlar la propagación de la enfermedad y prevenir la emergencia de cepas resistentes a los medicamentos. El régimen estándar de tratamiento de la TB en pacientes inmunocompetentes consta de una fase intensiva de dos meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de continuación de cuatro meses de isoniazida y rifampicina (24). En el caso de TB resistente a los medicamentos, se necesitan regímenes de tratamiento más largos y complejos.

En este sentido, los técnicos en cuidados auxiliares de enfermería desempeñan un papel crucial en la administración del tratamiento de la TB, proporcionando educación a los pacientes, supervisando la adherencia al tratamiento y monitoreando los efectos secundarios de los medicamentos (25). Es esencial que los técnicos en cuidados auxiliares de enfermería reciban capacitación y apoyo adecuados para desempeñar estos roles de manera efectiva.

Educación del Paciente

Una comprensión adecuada de la enfermedad y del tratamiento por parte del paciente es esencial para garantizar la adherencia al tratamiento. Los técnicos en cuidados auxiliares de enfermería deben proporcionar educación sobre la naturaleza de la TB, la importancia de la adherencia al tratamiento y los efectos secundarios de los medicamentos.

Deben asegurarse de que la información se presente de manera que sea fácilmente comprensible para el paciente, teniendo en cuenta factores como el nivel de alfabetización y las barreras del idioma (26).

Supervisión del Tratamiento

La Organización Mundial de la Salud recomienda la administración directamente observada del tratamiento (DOT) para garantizar la adherencia al tratamiento de la TB. Los técnicos en cuidados auxiliares de enfermería pueden desempeñar un papel en la DOT, observando a los pacientes mientras toman sus medicamentos y registrando su consumo. Sin embargo, la DOT puede ser desafiante de implementar y puede requerir adaptaciones basadas en el contexto local y las circunstancias individuales del paciente (27).

Monitoreo de Efectos Secundarios

Los medicamentos para la TB pueden causar una serie de efectos secundarios, que pueden variar desde molestias menores hasta reacciones graves y potencialmente mortales. Los técnicos en cuidados auxiliares de enfermería deben estar atentos a los signos de efectos secundarios y reportar cualquier problema a los médicos de inmediato. También deben proporcionar educación a los pacientes sobre los signos de efectos secundarios y alentarlos a reportar cualquier problema (28).

Epidemiología

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa global que afecta a millones de personas cada año. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2021 se estimó que 10 millones de personas desarrollaron TB y 1.5 millones murieron por la enfermedad, lo que convierte a la TB en una de las principales causas de muerte por enfermedad infecciosa a nivel mundial (29).

La TB es endémica en muchas partes del mundo, pero su prevalencia es más alta en regiones con altas tasas de pobreza y con sistemas de salud públicos débiles. Asia y África representan la mayor proporción de casos nuevos, con India, China, Indonesia, Filipinas, Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica representando casi dos tercios de la carga mundial de TB (30).

Además, la TB está estrechamente asociada con la infección por VIH. Las personas infectadas por el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar TB y la TB es una de las principales causas de muerte en personas que viven con el VIH (31). En 2020, se estima que un 16% de las personas con TB también estaban infectadas por el VIH (30).

Prevención

La prevención de la TB se basa en una combinación de estrategias, que incluyen la vacunación, la mejora de las condiciones de vida y la atención sanitaria, el tratamiento preventivo de las personas en riesgo y la detección y tratamiento temprano de los casos activos (32).

La vacunación con la Bacilo Calmette-Guérin (BCG) es una estrategia de prevención importante. La BCG ha demostrado ser eficaz para prevenir las formas graves de TB en niños, pero su eficacia para prevenir la TB pulmonar en adultos es variable (33).

La mejora de las condiciones de vida y la atención sanitaria son fundamentales para prevenir la TB. La TB está estrechamente asociada con la pobreza y las malas condiciones de vida, por lo que las intervenciones que mejoran la vivienda, la nutrición y el acceso a la atención sanitaria pueden tener un impacto significativo en la prevención de la TB (34).

En este sentido, el tratamiento preventivo con isoniazida (IPT) para las personas en riesgo, como las personas infectadas por el VIH o las personas en contacto cercano con pacientes con TB, también ha demostrado ser efectivo para prevenir el desarrollo de la TB activa (35).

Cabe destacar la importancia de la detección y tratamiento tempranos de los casos activos de TB, siendo quizás la estrategia de prevención más importante. Como hemos mencionado anteriormente, los avances en las herramientas de diagnóstico, como la prueba Xpert MTB/RIF, han mejorado la capacidad para detectar casos de TB (20, 21). Una vez detectados, es fundamental que los pacientes sean tratados de manera efectiva para prevenir la propagación de la enfermedad y la emergencia de cepas resistentes a los medicamentos (24).

Complicaciones de la Tuberculosis

La tuberculosis (TB) puede tener una serie de complicaciones graves si no se trata adecuadamente. Estas complicaciones pueden ser de naturaleza física, relacionadas con la diseminación de la enfermedad y el daño tisular resultante, o pueden estar relacionadas con las consecuencias del tratamiento, como los efectos secundarios de los medicamentos y la resistencia a los medicamentos (36).

Complicaciones Físicas

Una complicación común de la TB es el daño pulmonar. Esto puede llevar a una disminución en la función pulmonar, falta de aliento y, en casos graves, insuficiencia respiratoria (37). En algunos casos, la TB puede llevar a la formación de una cavidad en el pulmón, lo que puede predisponer a la persona a infecciones secundarias y hemorragia pulmonar (38).

Además, la TB puede diseminarse fuera de los pulmones a otras partes del cuerpo, una condición conocida como TB extrapulmonar. Los sitios comunes de TB extrapulmonar incluyen los ganglios linfáticos, el sistema nervioso central, el tracto genitourinario, los huesos y las articulaciones, y el peritoneo. Estas formas de TB pueden ser difíciles de diagnosticar y tratar y pueden llevar a una variedad de complicaciones, dependiendo del sitio de infección (39).

Complicaciones Relacionadas con el Tratamiento

Las complicaciones también pueden surgir como resultado del tratamiento de la TB. Los medicamentos utilizados para tratar la TB pueden tener una serie de efectos secundarios, que van desde náuseas y vómitos hasta daño hepático y neuropatía periférica (40). Además, el uso inadecuado de medicamentos para la TB puede llevar a la emergencia de cepas resistentes a los medicamentos, lo que puede hacer que la TB sea mucho más difícil de tratar (41).

Conclusiones

La tuberculosis (TB) es una enfermedad de importancia mundial que, a pesar de los esfuerzos y avances significativos en su control, continúa causando una gran morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención han proporcionado herramientas valiosas para combatir la enfermedad, pero también han resaltado la complejidad y los desafíos asociados con el control y la eliminación de la TB (42).

La patología de la TB es multifacética y puede ser complicada por diversos factores, incluyendo la coinfección con el VIH, la resistencia a los medicamentos, y la diseminación de la enfermedad fuera de los pulmones. Estos factores, junto con los desafíos en el diagnóstico y el tratamiento, destacan la necesidad de una atención continua a las estrategias integradas de control de la TB, que incluyan tanto los aspectos médicos como los sociales y estructurales de la enfermedad (8, 43).

Los avances en las técnicas de diagnóstico, incluyendo la prueba Xpert MTB/RIF, están mejorando nuestra capacidad para detectar la TB y guiar el tratamiento (20). Sin embargo, el acceso a estas pruebas puede ser limitado en los entornos más pobres, donde la carga de la TB es a menudo la más alta. Asimismo, las pruebas para detectar la resistencia a los medicamentos son fundamentales para guiar el tratamiento y prevenir la propagación de cepas resistentes a los medicamentos (21, 41).

El tratamiento de la TB ha avanzado significativamente en las últimas décadas, con regímenes más efectivos y más cortos disponibles. Sin embargo, la TB sigue siendo una enfermedad difícil de tratar, con complicaciones que pueden surgir tanto de la enfermedad como del tratamiento (24, 40). Además, la necesidad de una adhesión estricta al tratamiento para prevenir la resistencia a los medicamentos plantea desafíos significativos, tanto para los pacientes como para los sistemas de salud (25).

La prevención de la TB es una estrategia crucial en el control de la enfermedad. Las intervenciones de prevención, como la vacunación con BCG, la mejora de las condiciones de

vida y la atención sanitaria, y el tratamiento preventivo de las personas en riesgo, tienen un impacto significativo en la reducción de la carga de la TB (33, 34, 35). Sin embargo, la eficacia de estas intervenciones puede ser limitada por varios factores, incluyendo la pobreza, la falta de acceso a la atención sanitaria y la coinfección con el VIH.

La TB es una enfermedad compleja que requiere una respuesta multifacética. El compromiso sostenido y el esfuerzo global son fundamentales para lograr el objetivo de la eliminación de la TB. Es vital que sigamos mejorando nuestras herramientas y estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención, y que aseguremos que estas intervenciones estén disponibles para las poblaciones más vulnerables, donde la carga de la TB es a menudo la más alta.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: WHO, 2023.
2. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, Beynon R, Mangtani P, Sterne JA, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess.* 2013;17(37):1-372, v-vi.
3. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(9):570-81.
4. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3-20.
5. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010;363(11):1005-15.
6. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease7. World Health Organization. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO, 2018.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis (TB) - Risk Factors. Atlanta: CDC, 2020.
9. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:475-527.
10. Sharma SK, Mohan A. Tuberculosis: From an incurable scourge to a curable disease - journey over a millennium. *Indian J Med Res.* 2013;137(3):455-93.
11. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1350-7.
12. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(7):415-30.
13. World Health Organization. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) 2023 Update. Geneva: WHO, 2023.

14. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(4):291-360.
15. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16076.
16. World Health Organization. Early detection of tuberculosis: An overview of approaches, guidelines and tools. Geneva: WHO, 2011.
17. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):3-20.
18. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med.* 2011;8(3):e1001012.
19. Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(9):570-81.
20. Lawn SD, Mwaba P, Bates M, Piatek A, Alexander H, Marais BJ, et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(4):349-61.
21. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010;363(11):1005-15.
22. Van Dyck P, Vanhoenacker FM, Van den Brande P, De Schepper AM. Imaging of pulmonary tuberculosis. *Eur Radiol.* 2003;13(8):1771-85.
23. Bhalla AS, Goyal A, Guleria R, Gupta AK. Chest tuberculosis: radiological review and imaging recommendations. *Indian J Radiol Imaging.* 2015;25(3):213-25.
24. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines. 4th ed. Geneva: WHO, 2010.
25. Salifu Yendork J, Kenu E, Bandoh DA. Role of community health workers in improving TB detection on the path to ending TB: a case study in Northern Ghana. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):1001.
26. Naidoo P, Theron G, Rangaka MX, Chihota VN, Vaughan L, Brey ZO, et al. The South African Tuberculosis Care Cascade: Estimated Losses and Methodological Challenges. *J Infect Dis.* 2017;216(suppl_7):S702-S13.
27. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD003343.
28. Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, Wash PA, Smith P, Gumbo T. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis.* 2013;208(9):1464-73.
29. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO, 2022.
30. World Health Organization. Tuberculosis. Key facts [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2023 July 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
31. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2015;29(15):1987-2002.

32. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: Guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: WHO, 2012.
33. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med.* 2011;8(3):e1001012.
34. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med.* 2009;68(12):2240-6.
35. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD000171.
36. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2013;368(8):745-55.
37. Allwood BW, Myer L, Bateman ED. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respiration.* 2013;86(1):76-85.
38. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):e147-e95.
39. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120(4):316-53.
40. Pasipanodya JG, McIlleron H, Burger A, Wash PA, Smith P, Gumbo T. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis.* 2013;208(9):1464-73.
41. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: WHO, 2010.
42. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. Geneva: WHO, 2023.
43. Atun R, Weil DE, Eang MT, Mwakyusa D. Health-system strengthening and tuberculosis control. *Lancet.* 2010;375(9732):2169-78.
44. Reid MJ, Arinaminpathy N, Bloom A, Bloom BR, Boehme C, Chaisson R, et al. Building a tuberculosis-free world: The Lancet Commission on tuberculosis. *Lancet.* 2019;393(10178):1331-84.
45. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.