

Una visión evolutiva de la tuberculosis en las poblaciones humanas

Víctor Acuña-Alonzo,⁽¹⁾ Florencia Rosetti,⁽²⁾ José Rodrigo Barquera,⁽¹⁾ Julio Granados⁽²⁾

julgrate@yahoo.com

RESUMEN

Las evidencias más recientes y enfoques teóricos han enriquecido el conocimiento de la evolución e historia de la tuberculosis (TB) en humanos. En primer lugar se reconoce la antigüedad de la presencia de TB en poblaciones humanas, remontándose al origen de nuestra especie. En América, además, se reconoce la presencia de la micobacteria y de la enfermedad antes del contacto de las poblaciones amerindias con poblaciones europeas y africanas. En consecuencia es necesario cambiar la explicación de la alta prevalencia de TB en poblaciones amerindias como consecuencia de falta de resistencia por exposición reciente al agente infeccioso, en su lugar se ha construido un panorama mucho más complejo basado en la interacción dinámica entre agente infeccioso/huésped en distintos escenarios ambientales. Así, parece mucho más probable la presencia de TB desde periodos prehistóricos hasta la actualidad, en distintos niveles de incidencia según las características inmunogenéticas de las poblaciones, sus entornos ecológicos y socioculturales y la coevolución de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Por otra parte, el panorama actual de la epidemia de la TB en el mundo lleva a considerarla como un enfermedad reemergente y, las condiciones en que esto se produce, a que debemos pensar en que el diseño y el uso de las vacunas y los antibióticos deben ajustarse dinámicamente.

Palabras claves: *Tuberculosis, visión evolutiva, inmunogenética de poblaciones humanas, enfermedades reemergentes.*

SUMMARY

The most recent evidence and theoretical approach have enriched the knowledge of the tuberculosis (TB) history and evolution in human beings. In the first place it is recognized the antiquity of the TB presence in human populations going back to our species origin. Besides, in America the disease microbacteria presence is recognized even before the encounter of the Amerindian population

with African and European population. Therefore it is necessary to change the explanation of high prevail of TB in Amerindian population as a consequence of lack of resistance for recent exposure to the infectious agent, instead a much more complex panorama has been built based in the dynamic interaction between the guest/infections agent in different environment. Thus, it seems much more probable the TB presence from ancient times to the current times in different levels of incidence in accordance to immunogenetic characteristics of the population, their sociocultural and ecological environment and the breed coevolution of mycobacterium tuberculosis (MTB). On the other hand, the epidemic current panorama of the TB in the world leads it to be considered as a re-emerging disease and consequently that we have to think about the design and use of vaccines so that the antibiotics must dynamically be adjusted.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis constituye una de las enfermedades infecciosas de mayor interés como objeto de estudio biomédico y bioantropológico:

- 1) Es una enfermedad reemergente que constituye un serio problema de salud pública a nivel mundial, siendo la principal causa de muerte debida a un sólo agente infeccioso.
- 2) Se ha propuesto que la TB constituyó en algunas sociedades una fuerte presión selectiva que habría condicionado la diversidad genética del sistema inmune.
- 3) Es una de las patologías mejor estudiadas a nivel histórico (por ejemplo, en restos óseos y momias de periodos coloniales, prehispánicos e incluso prehistóricos) y una de las pocas cuyo diagnóstico paleopatológico se ha confirmado por análisis de DNA.
- 4) La amplitud geográfica y temporal de la presencia de Mtb hace pensar en una “coevolución” con el *Homo sapiens sapiens*, en la que el agente infeccioso y su huésped se han adaptado a eventos biológicos de sus contrapartes (por ejemplo: Mtb se habría vuelto resistente a medicamentos

⁽¹⁾Laboratorio de Genética Molecular. Escuela Nacional de Antropología e Historia. INAH.

⁽²⁾Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

mientras que el ser humano habría desarrollado un sistema inmune eficaz frente a la infección por Mtb).

En este artículo revisamos los datos más recientes sobre su larga historia de coevolución con nuestra especie.

Mycobacterium tuberculosis y Homo sapiens: una relación muy antigua

Hasta hace poco tiempo, la explicación “tradicional” y más aceptada del origen de la TB era que se trataba de una enfermedad no muy antigua (evolutivamente) y que Mtb surgió como una variedad de *Mycobacterium bovis*. Un estudio publicado recientemente,¹ que compara genéticamente variedades de Mtb encontradas en el Este de África, sugiere que éstas y el resto de cepas estudiada de Mtb comparten un ancestro común, de hace unos 3 millones de años. Este dato parece indicar que la TB pudo ser una de las enfermedades más antiguas de nuestro linaje, afectando a los primeros homínidos y que su expansión pudo coincidir con las olas de migraciones de *Homo sapiens* desde África hace unos 200 mil años.²

Otros estudios genéticos de 20 regiones variables en 100 variedades de Mtb, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium microti* y *Mycobacterium bovis*³ así como de DNA antiguo de micobacterias encontradas en momias egipcias^{4,5} van en la misma dirección pues sugieren que Mtb puede ser una derivación de *Mycobacterium africanum*.

Un tema de gran importancia para estudiar la coevolución de *Mtb* y *Homo sapiens* es el posible impacto del agente infeccioso en las variaciones genómicas (principalmente en la diversidad inmunogenética) de poblaciones humanas a través de la selección de aquellos individuos que sobreviven exitosamente a periodos de epidemias. Para aceptar esto habría que probar que la infección por Mtb genera mortalidad principalmente antes y durante el periodo reproductivo.

El caso más antiguo de TB reportado en humanos está fechado en 5000 AC y está descrito como mal de Pott dorsal en un esqueleto de Heidelberg, Alemania. Sin embargo, como muchos otros, en este caso no hay una confirmación microbiológica o genética del diagnóstico por lo que pudiera ser cuestionado.

La tecnología del DNA y los hallazgos paleopatológicos en momias han permitido confirmar casos en otras poblaciones, por ejemplo, en Egipto. DNA antiguo de Mtb fue extraído en 19 restos óseos egipcios de 2120 AC-500 AC y 2 de 3000 AC⁵ y en 25 momias egipcias de 2050 AC-500 AC.⁴ Algunas de estas muestras pudieron ser tipificadas y se observaron patrones de Mtb o de *Mycobacterium africanum* pero nunca

de *Mycobacterium bovis* lo que sugiere mayores probabilidades de que Mtb se originara de un complejo precursor relacionado a *Mycobacterium africanum*.

Las diferencias en la susceptibilidad a TB en poblaciones humanas a nivel temporal y geográfico (por ejemplo: la disminución de TB en Norteamérica y Europa en el periodo 1830-1950 y la menor susceptibilidad en europeos y sus descendientes) pareciera sugerir claramente una adaptación de estas poblaciones. Sin embargo, la cuestión es compleja y se ha señalado que la selección natural por TB (en el caso de las epidemias en Europa) no explica per se el menor grado de susceptibilidad en europeos y sus descendientes.⁶

La convivencia entre Mtb y *Homo sapiens* ha sido tan antigua y tan íntima que podemos encontrar algunas evidencias asombrosas, una de ellas es la correspondencia entre poblaciones humanas y cepas de Mtb. Se ha demostrado⁷ una fuerte asociación entre cepas de Mtb y sus poblaciones huésped humanas a pesar de la migración y consecuente dispersión de las cepas de Mtb: “... en conjunto con los datos epidemiológicos, las filogenias revelan tres regiones filogeográficas mayores. La región de origen del huésped predice la cepa de Mtb y su asociación perdura incluso cuando la transmisión ocurre en un centro urbano cosmopolita fuera de la región de origen (...) Así la asociación entre el huésped y el patógeno parece ser muy estable”.⁷

Por otra parte la dispersión de algunas variedades de Mtb (como la familia Beijing/W) sugiere que la vacunación anti-TB ha ejercido una presión selectiva ante la cual la estructura poblacional de Mtb se está modificando favoreciendo ciertos genotipos. Este probable fenómeno evolutivo es preocupante a nivel de salud pública porque parece ser que la familia seleccionada está compuesta por una alta proporción de cepas multirresistentes e hipervirulentas.⁸ Otro estudio reciente ha llegado a realizar una hipótesis bien fundamentada acerca de la correlación de la filogeografía de la cepa Beijing con la de algunas poblaciones asiáticas y amerindias, lo cual parece fortalecer la idea de que la coevolución de variedades de Mtb y poblaciones humanas es un fenómeno importante y que tiene como consecuencia la covariación en su estructura genética. Lo que esto implica es que no sólo el patrimonio genético de nuestra especie ha sido influenciado por un agente infeccioso poderoso, sino que Mtb también debió adaptarse a sus hospederos. Una relación tan antigua, íntima y dinámica que difícilmente se puede cambiar radicalmente en un instante (en términos evolutivos).

Tuberculosis en América en época prehistórica

Al igual que en otras enfermedades el origen de la TB en el Nuevo Mundo fue asunto de gran polémica. Hasta hace dos

décadas los argumentos se basaban en evidencias no muy contundentes como materiales arqueológicos con expresiones artísticas que quizá representan individuos afectados por TB. Además había evidencia más sólida, la paleopatología de restos óseos y momias, sin embargo, el diagnóstico de la TB en el esqueleto implica una probabilidad de error considerable ya que las lesiones se pueden atribuir a diversas patologías incluso si es afectada la espina dorsal. Por otra parte, sólo un 7% de los casos de tuberculosis desarrollan lesiones de ese tipo por lo que la paleoepidemiología de esta enfermedad es muy difícil de establecer.¹⁰

Aún admitiendo que las lesiones observadas en esqueletos de fechas precontacto se debían a una infección tuberculosa, era imposible determinar si esta se debió a *Mtb* u otra micobacteria como *Mycobacterium bovis*. Una autoridad escéptica al respecto era Morse,¹¹ quien revisó 15 casos de posible TB en restos óseos prehistóricos de América y consideró que sólo 4 podrían considerarse como típicos de TB espinal y que incluso en éstos otra enfermedad pudo ocasionar la misma apariencia. Morse concluye que con la evidencia revisada sería poco probable la existencia de la TB en América en época prehistórica.

El estancamiento en el debate se superó cuando se detectaron bacilos en tejidos de restos momificados y aún más con el análisis genético que comprobó la presencia de *Mtb*. El descubrimiento en 1973 del bacilo en una momia peruana hizo que la mayoría de los paleopatólogos aceptaran que la TB era endémica de algunas poblaciones americanas.¹² La presencia de *Mtb* en casos prehistóricos diagnosticados como TB ha sido confirmado mediante estudios de DNA antiguo de *Mtb*.^{13,14,15}

La existencia de TB en periodos prehistóricos en el Nuevo Mundo puede explicarse mediante dos formas: 1) por la introducción a través de grupos cazadores-recolectores a través de Asia y/o en migraciones posteriores (esta opción implica continuidad en niveles bajos de infección hasta el desarrollo urbano); 2) la “adquisición” independiente en ambientes de América, supondría una mutación “paralela” y coincidente a la que ocurrió en el Viejo Mundo, esta opción es poco probable.

La comprobación de la presencia de TB en América época prehistórica solucionó un problema pero añadió algunos más y de gran complejidad. Las características de las poblaciones donde se han encontrado casos hace pensar que la incidencia de TB fue mayor en las poblaciones con mayor densidad y sedentarismo (lo cual es acorde con la idea de que las patologías óseas encontradas se pueden atribuir con mayor confianza a *Mtb* que a otras micobacterias que no se transmiten frecuentemente de huésped a huésped).

Este razonamiento se basa en la evidencia de Perú y Chile, donde Lombardi y García Cáceres¹⁶ a partir del estudio de 1000 momias han propuesto niveles de pandemia de TB hacia el año 900 DC en la costa del sur de Perú y que esta alta incidencia habría tenido continuidad hasta el presente (actualmente la costa sur de Perú tiene niveles de prevalencia muy altos). Sin embargo, este no es el caso de Mesoamérica donde los casos reportados son realmente escasos, 8 casos de lesiones óseas identificadas como TB,¹⁷ si tenemos en cuenta la densidad demográfica en algunos sitios arqueológicos y la cantidad de restos óseos encontrados hasta el momento. Obviamente esto no implica necesariamente no hubiera TB en Mesoamérica (porque el estado de conservación de los esqueletos es diferente) pero sí sugiere una incidencia menor que en Perú.

La gran susceptibilidad de algunos grupos amerindios a la TB tras el contacto, motivó la idea de que la población indígena era virgen a *Mtb* y que por ello carecía de resistencia a la enfermedad.¹² Con la evidencia microbacteriológica y molecular de que hubo *Mtb* y TB en la prehistoria de América, la explicación se vuelve mucho más difícil y podrían haber varias propuestas acerca de la incidencia de TB antes del contacto: a) la TB afectó de maneja desigual a distintos grupos amerindios, los que estuvieron en contacto habrían desarrollado cierta inmunidad, b) las cepas europeas de TB habrían sido suficientemente diferentes y violentas para generar una mortalidad inusitada, c) lo que realmente incrementó la mortalidad fue la crisis desatada por la conquista. Desde luego estas hipótesis no son totalmente excluyentes.

Si hubo TB antes de 1492 en América, ¿cuál es la causa de la alta mortalidad y morbilidad de algunos grupos indígenas por TB?, ¿se debe en mayor medida a factores genéticos o ambientales?, ¿pudo tratarse de otras variedades de micobacterias?

La aplicación de modelos más complejos para entender la evolución de la TB humana (basados en la comparación de las interacciones adaptativas huésped/patógeno en contextos sincrónicos-diacrónicos) permite suponer que la incidencia de TB es mayor en momentos de crisis en distintas poblaciones del mundo, desde este punto de vista la alta morbilidad y mortalidad de poblaciones amerindias se explicaría en buena parte por el estrés biológico y social ejercido sobre estas poblaciones tras la conquista y no por un bajo nivel de resistencia genéticamente determinado a consecuencia de la falta de exposición a *Mtb*.¹² El hecho de que en la actualidad la mortalidad de la TB sea mucho mayor en países en vías de desarrollo apoya este razonamiento.

Algunas poblaciones indígenas sudamericanas parecen

haber estado libres de Mtb hasta hace muy poco, ya que presentan bajos porcentajes de reacción a la prueba de la tuberculina. Salzano y Callegari-Jacques¹⁸ hicieron una compilación de varios estudios de la incidencia de TB en indígenas de Sudamérica y observan que existe un gradiente que relaciona la prevalencia de reacciones con el grado de contacto con población no-indígena.

Recientemente, se ha reportado¹⁹ que en poblaciones Yanomamo de Brasil una exposición muy reciente (1965) ante Mtb ocasionó una prevalencia muy alta de TB (6.4%). En esta primera exposición de una población hasta entonces “ingenua” frente al agente infeccioso se habría producido en individuos con una respuesta inmunológica deficiente. El mismo fenómeno se ha descrito para los Panará de Brasil Central²⁰ y los Aché de Paraguay.²¹ El efecto de la mortalidad a consecuencia de la TB sobre estas poblaciones indígenas es terrible ya que debido a su reducido número están en el límite de la extinción.

El contraste de esta evidencia con la comprobación de la presencia de Mtb en América en restos prehistóricos lleva a sugerir algunas explicaciones de por qué existe una deficiencia en la reacción inmune en estas poblaciones. Una respuesta posible es que antes de la llegada de europeos y africanos, al igual que en el presente, hubiese un gradiente respecto de contacto y aislamiento respecto a las poblaciones tenían contacto con el agente infeccioso. Otra posible explicación es que la virulencia de las epidemias esté asociada al contacto con cepas nuevas ante las cuales estas poblaciones aisladas no serían capaces de dar una respuesta inmune eficiente.

Ideas para el escenario actual

Las grandes migraciones históricas, la colonización europea, la diáspora africana y otros eventos demográficos produjeron que las últimas 20 generaciones hayan sido protagonistas del mestizaje biológico a gran escala y de la mundialización epidémica. En este proceso se produce el trasplante de poblaciones humanas a distintas regiones geográficas, pero también de agentes infecciosos, produciendo la interacción de todos ellos en contextos ambientales diferentes.

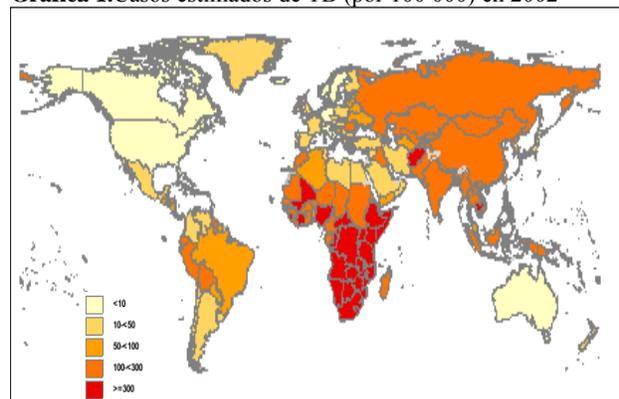
Desde que en 1890 Robert Koch y Emil Von Behring presentan el primer tratamiento contra la TB, las poblaciones humanas contaron con nuevas defensas contra la infección y en consecuencia una ventaja adaptativa que resulta no de la naturaleza biológica humana sino de su desarrollo cultural. En 1921 se inició la aplicación de la vacuna de BCG, la cual se utiliza hasta la fecha en la prevención de formas graves de TB en la infancia. A partir de 1944 se inició la quimioterapia

anti-TB con la administración de la estreptomocina y posteriormente el ácido p-aminosalicílico en 1949, la isoniazida en 1952, la pirazinamida en 1954, la cicloserina en 1955, el etambutol en 1962 y la rifampicina en 1963.²²

A pesar del éxito inicial de la aplicación de la vacuna de BCG y los fármacos, actualmente se reconoce a la TB como enfermedad infecciosa reemergente y causa de un problema de salud pública a nivel mundial que provoca casi 2 millones de muertes por año y para el cual ni las campañas de prevención y vacunación ni las nuevas estrategias terapéuticas han logrado los resultados esperados. Existen diferentes obstáculos para su control y erradicación: a) La evidencia epidemiológica señala una fuerte asociación de TB con condiciones de vida derivadas principalmente de marginación social; el 98% de las muertes por TB ocurren en países en desarrollo.²³ b) Creciente asociación de TB y VIH (un problema crítico en África); y c) Aumento de la incidencia de TB como consecuencia de la multirresistencia a las drogas antituberculosas, la cual se ha detectado en 63 de los 72 países encuestados.²³ Es sorprendente que, tan sólo 6 décadas después de que se empezaron a utilizar los tratamientos farmacológicos, en algunos países no hay opción de tratamiento para algunas cepas multirresistentes.²² (ver Gráfica 1 y Tabla 1)

En América se estima que ocurrieron 370,000 nuevos casos en 2002, los países con mayor incidencia son Haití, Perú y Bolivia. La prevalencia de infección por VIH en pacientes con TB es especialmente alta en el Caribe Inglés (más de 30% en promedio) y en ciudades como Nueva York y Rio de Janeiro (más del 25%). La farmacoresistencia anti-TB es mayor en República Dominicana, Guatemala, Ecuador y Perú (entre 3 y 7%).²³ (ver Tabla 2)

Gráfica 1. Casos estimados de TB (por 100 000) en 2002



Fuente: Who Stop TB, mapa elaborado mediante el Atlas of Infectious Diseases.

Tabla 1. Incidencia y mortalidad estimada de TB.

Región	Número de casos (miles)		Casos por 100,000		Muertes from TB (incluye muertes por TB en pacientes infectados por HIV)	
	Casos totales	Smear-positivo	Casos totales	Smear-positivo	Número (miles)	Per 100 000 population
Africa	2354	1000	350	149	556	83
Ámerica	370	165	43	19	53	6
Mediterráneo occ.	622	279	124	55	143	28
Europe	472	211	54	24	73	8
Sudeste asiático	2890	1294	182	81	625	39
Pacífico occidental	2090	939	122	55	373	22
Global	8797	3887	141	63	1823	29

Fuente: 2002 (WHO Tuberculosis Fact Sheet).

Tabla 2. TB en algunos países de América en el año 2002.

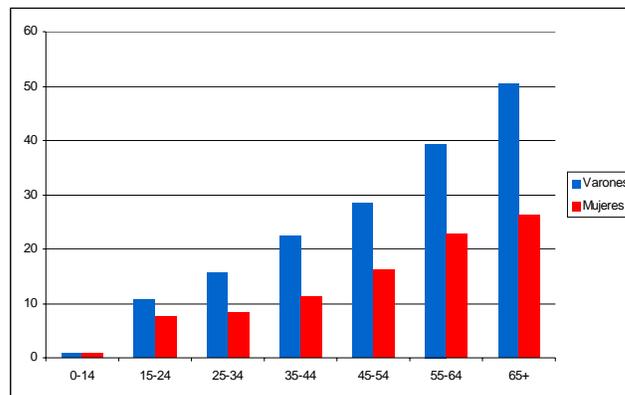
País	Población (millares)	Casos	
		Número	Tasa
Argentina	37 981	11 546	30
Belice	251	135	54
Bolivia	8 645	10 201	118
Brazil	176 257	81 436	46
Canadá	31 271	1 556	5
Chile	15 613	2 448	16
Colombia	43 526	11 376	26
Costa Rica	4 094	543	13
Cuba	11 271	896	8
República Dominicana	8 616	4 040	47
Ecuador	12 810	5 829	46
El Salvador	6 415	1 550	24
Guatemala	12 036	2 909	24
Guyana	764	590	77
Haití	8 218	12 066	147
Honduras	6 781	4 579	68
Jamaica	2 627	106	4
México	101 965	17 790	17
Nicaragua	5 335	2 092	39
Panamá	3 064	1 514	49
Paraguay	5 740	2 107	37
Perú	26 767	36 092	135
Puerto Rico	3 859	129	3
Uruguay	3 391	536	16
USA	291 038	15 055	5
Venezuela	25 226	6 204	25
Región (incluye otros países latinoamericanos)	856 915 543	233 648	27

Fuente: Global TB Control, WHO report 2004

Si bien en México la incidencia no es muy alta en comparación con otros países, el número de casos es considerable en zonas afectadas con marginación social, por ejemplo existe

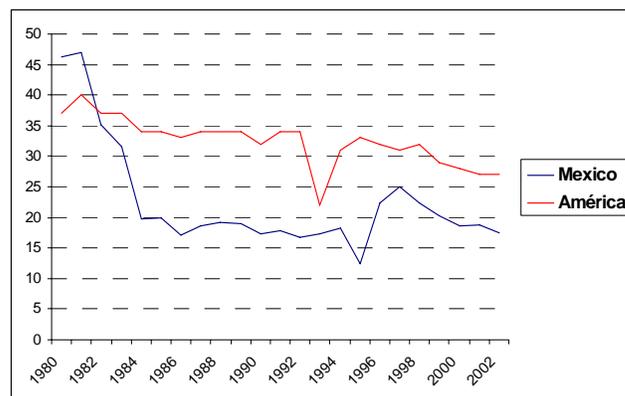
una mayor incidencia en la TB en municipios con un alto porcentaje de población indígena, constituyendo la tercera causa de muerte prevenible en este sector de la población.²⁴ La tasa de incidencia de la TB en México ha disminuido en los últimos años y es mayor en los varones y en los grupos de edad avanzada. (Gráficas 2,3,4)

Gráfica 2. Tasas de incidencia de TB en México por sexo y edad en el año 2002.



Fuente: Global TB Control, WHO report 2004.

Gráfica 3. Tasas de incidencia de TB en México y América 1980-2002.



Fuente: Global TB Control, WHO report 2004.

La historia de la TB humana, las condiciones de su reemergencia y la situación étnica y social de México llevan a pensar que la TB no se controlará fácilmente a corto plazo. La infección por tuberculosis es un fenotipo multifactorial, poligénico y dinámico: la infección y la forma en que se presenta la enfermedad depende de factores ambientales y genéticos tanto del agente infeccioso como del huésped. El componente genético humano implica la interacción de varios genes;²⁷ la forma en que se presenta la enfermedad varía

entre individuos de manera dinámica en función de la interacción de los factores; pero además la incidencia de la enfermedad varía entre y dentro de las poblaciones siendo claramente mayor en los países del tercer mundo y en los sectores sociales más desfavorecidos.

Para conocer mejor su distribución, procesos patológicos y causalidad es necesario aumentar la investigación de la interacción de un conjunto amplio de factores con el objetivo de diseñar políticas de salud pública más eficientes basadas en modelos predictivos. Los estudios de epidemiología molecular podrían aportar información más precisa para desarrollar esos modelos, algunos de los factores importantes a considerar son los siguientes:

a) Características del agente infeccioso: caracterización de la variante de Mtb y su resistencia a fármacos.

b) Características del huésped: *Socioculturales:* etnicidad, prácticas de higiene, hacinamiento, nivel económico, condiciones de la vivienda, acceso a servicios de salud, conductas de riesgo (tabaquismo, alcoholismo, etcétera), ideas acerca de la TB y aspectos prácticos del tratamiento.

Biológicas: estado nutricional, exposición al agente, enfermedades asociadas (VIH), tratamiento con inmunosupresores, tratamientos previos con drogas anti-TB, variables genéticas involucradas en el éxito de la respuesta inmune a Mtb.

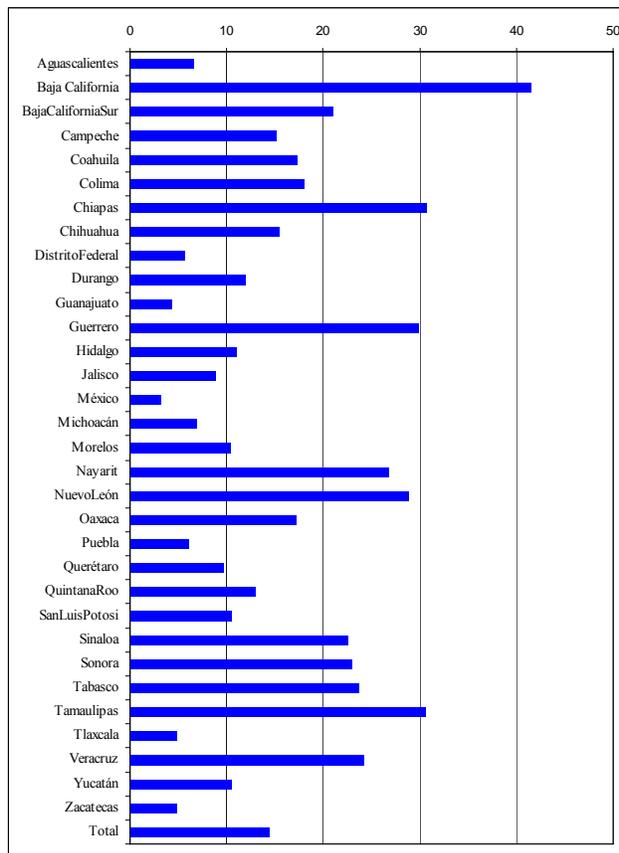
c) Factores ambientales: altitud, temperatura y otras condiciones particulares de los ambientes y espacios sociales que pueden ser relevantes; condiciones particulares de los servicios de salud.

CONCLUSIÓN

Si bien podemos confiar en que la biotecnología desarrollará nuevos fármacos y vacunas (lo cual es necesario), la principal estrategia para reducir la mortalidad por TB debe estar centrada en una mayor justicia social en los servicios de salud, acompañada por una optimización y un gran rigor en la administración y observación de los tratamientos. En el caso de México los datos epidemiológicos no son alarmantes pero el principal problema está la injusticia social que agrava los efectos de cualquier epidemia.

La revisión de la historia y distribución de la TB en humanos contribuye a plantear que hay una gran afinidad y dinámica en la relación de cepas de Mtb y poblaciones humanas lo que lleva a pensar en la necesidad de hacer específicas las vacunas y los fármacos, pero sobre todo a administrarlas de acuerdo a las condiciones específicas de cada población. Desde luego estas estrategias deben evaluarse continuamente y actualizarse.

Gráfica 4. Tasa de incidencia de TB pulmonar en México por Estado en el año 2003.



Fuente: Dirección General de Epidemiología/SSA.

REFERENCIAS

- Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omay's B, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 2005; 1(1): e5.
- http://pathogens.plosjournals.org/static_sites/plospathogens/
- Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Cole ST, et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002; *USA* 99:3684-3689.
- Zink AR, Sola Ch, Reischl U, Grabner W, Rastogi N, Nerlich AG, et al. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping. *J Clin Microbiol.* 2003; 41 (1): 359-367.
- Zink AR, Haas CJ, Reischl U, Szeimies U y Nerlich AG. Molecular analysis of skeletal tuberculosis in an ancient Egyptian population. *J. Med. Microbiol.*, 2001; 50: 355.
- Lipsitch M y Sousa A. Historical Intensity of Natural Selection for Resistance to Tuberculosis. *Genetics.* 2002; 161: 1599-1607.

7. Hirsh AE, Tsolaki AG, DeRiemer K, Feldman MW y Small PM. Stable association between strains of Mycobacterium tuberculosis and their human host populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(14):4871-4876.
8. Grode L, Seiler P, Baumann S, Hess J, Brinkmann V, Kaufmann SHE, et al. Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin mutants that secrete listeriolysin J. *Clin. Invest.*, Aug 2005; 10.1172/JCI24617.
9. Mokrousov I, Ly HM, Otten T, Lan NN, Vyshnevskiy B, Hoffner y Olga Narvskaya. Origin and primary dispersal of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: Clues from human phylogeography. 2005. *Genome Res.*, 15: 1357-1364.
10. Kelley MA y Micozzi MS. Rib lesions in chronic pulmonary tuberculosis. 1984. *Am J Phys Anthropol.* 65(4): 381-6.
11. Morse D. Tuberculosis. En *Diseases in Antiquity*, edited by D. Brothwell, W. Dawson. 1967. Springfield.
12. Clark GA, Clark MA, Grange JM y Hill C. The Evolution of Mycobacterial Disease in Human Populations. *Current Anthropology*, 1987; 28(1):45-62
13. Salo WL, Aufderheide AC, Buikstra J y Holcomb TA. Identification of Mycobacterium tuberculosis DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91:2091-2094.
14. Arriaza BT, Salo W, Aufderheide AC y Holcomb TA. Pre-Columbian tuberculosis in northern Chile: molecular and skeletal evidence. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1995. 98:37-45.
15. Konomi N, Lebowitz E, Mowbray K, Tattersall I y Zhang D. Detection of Mycobacterial DNA in Andean Mummies. *Journal of Clinical Microbiology.* 2002. 40 (12): 4738-4740.
16. Lombardi GP y García Cáceres U. Multisystemic tuberculosis in pre-Columbian Peruvian mummy: four diagnostic levels, and a paleoepidemiological hypothesis. *Chungara, Revista de Antropología Chilena.* 2000; 32 (1) 55-60.
17. Jaén MT. La paleopatología en el México prehispánico. En: López Alonso Sergio, Serrano Sánchez Carlos y Márquez Morfín Lourdes. *La antropología física en México. Estudios sobre la población antigua y contemporánea.* 1996. IIA. UNAM.
18. Salzano FM y Callagheri-Jacques. *South American Indians: A Case Study in Evolution.* 1988. Oxford: Clarendon Press.
19. Sousa AO, Salem JI, Lee FK, Vercosa M, Cruaud P, David HL, et al. An epidemic of tuberculosis with a high rate of tuberculin anergy among a population previously unexposed to tuberculosis, the Yanomami Indians of the Brazilian Amazon (antimycobacterial antibodies/tuberculin skin test/genetic selection/cell-mediated immunity). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. 94: 13227-13232.
20. Baruzzi RG, de Barros VL, Rodrigues D, Medeiros de Souza AL y Pagliaro H. Saúde e doença em índios Panará (Kreen-Akarôre) após vinte e cinco anos de contato com o nosso mundo, com ênfase na ocorrência de tuberculose (Brasil Central). *Cad. Saúde Pública.* 2001. 17 (2).
21. Hurtado AM, Hill KR, Rosenblatt W, Bender J y Scharmen T. 2003. A Longitudinal Study of Tuberculosis Outcomes among Immunologically Naïve Aché Natives of Paraguay. *Am J Physic Anthropol.*
22. Ospina S. La tuberculosis, una perspectiva histórico-epidemiológica. *Infectio* 2001; 5(4): 241-250.
23. Organización Panamericana de la Salud. Situación epidemiológica de la TB en las Américas, 2004.
24. Torres JL, Villoro R, Ramírez T, Zurita B, Hernández P, Franco F, et al. La salud de la población indígena en México. En: *Caleidoscopio de la Salud, de la investigación a las políticas, y de las políticas a la acción.* Fundación Mexicana para la Salud. México. 2003.
25. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing.* WHO Report. 2004. Geneva, Switzerland.
26. World Health Organization. *Tuberculosis Fact Sheet.* Página web: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
27. Zuñiga Ramos JA, Pérez LE, Quiroz V, Vargas-Alarcón G, Selman M et al. Aspectos inmunogenéticos de la tuberculosis pulmonar. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2000. 13 (4): 240-247.

INGRESAN AL SISTEMA INSTITUCIONAL DE SALUD

El Programa de Ingreso y Promoción de Investigadores tiene como propósito favorecer el crecimiento y desarrollo de la comunidad científica de la Secretaría de Salud, bajo la responsabilidad de la Dirección General de Políticas de Investigación en Salud y en Coordinación con la Comisión Externa de Investigación en Salud.

Durante la promoción 2005 ingresaron como investigadores en Ciencias Médicas el Dr. Rubén M. Álvarez Solís, Dra. Haydee

Virginia Basto Alvarez, Dr. Gustavo E. Beauregard Ponce, Dr. David P. Bulnes Mendizábal, Dr. José F. García Rodríguez y Dra. Hilda Santos Padrón. Recibiendo en el mes de diciembre su constancia de ingreso firmada por el C. Secretario de Salud Dr. Julio Frenk Mora en manos del C. Secretario de Salud del Estado de Tabasco Dr. Jaime Mier y Terán Suárez, hecho que llena de orgullo a la comunidad médica tabasqueña.

Fuente: Departamento de Investigación, Dirección de Calidad y Enseñanza en Salud.