

Yolanda Monserrath Jacobo-Delgado<sup>1a</sup>, Luis Adrián De Jesús-González<sup>1b</sup>, Bruno Rivas-Santiago<sup>1c</sup>

### Resumen

La tuberculosis es una enfermedad ancestral que ha acompañado a la humanidad por los últimos tres mil años, y es considerada la enfermedad infecciosa más antigua que aún existe. El bacilo de *Mycobacterium tuberculosis* fue esparcido por todo el mundo gracias a las migraciones humanas, y existe evidencia arqueológica de casos de tuberculosis espinal en momias de Egipto y en la región andina, así como textos que atribuyen la enfermedad a factores sociales, antes de sospechar su carácter infeccioso. Durante toda su historia, el humano ha lidiado con esta patología, desarrollando terapias inusuales poco efectivas, lo cual llevó a un aumento importante de la mortalidad de la enfermedad. En el siglo pasado se introdujeron los primeros antibióticos y con ellos la esperanza de erradicar a esta enfermedad, sin embargo, la presión evolutiva ha hecho surgir cepas con multirresistencia a los fármacos. Hoy en día, el desarrollo de técnicas informáticas, como la inteligencia artificial, nos ha dado nuevas esperanzas para la generación de fármacos y posibles terapias inmunomoduladoras. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el hombre que no conoce su historia está condenado a repetirla. En la presente revisión hacemos un resumen de la historia de la tuberculosis, analizando desde las teorías de su posible origen hasta su descubrimiento, la creación de los primeros tratamientos empíricos, vacunas, y surgimiento de nuevos antibióticos, así como la forma en la que la micobacteria crea rápidamente resistencia.

### Abstract

Tuberculosis is an ancient disease that has accompanied humanity for the last three thousand years and is considered the oldest infectious disease that still exists. The *Mycobacterium tuberculosis* bacillus was spread worldwide due to human migrations, and there is archaeological evidence of spinal tuberculosis cases in Egyptian and Andean mummies, as well as texts that attributed the disease to social factors before suspecting its infectious nature. Throughout its history, humans have dealt with this pathology by developing unusual and ineffective therapies, leading to a significant increase in the disease's mortality. In the past century, the first antibiotics were introduced, bringing hope to eradicate this disease. However, evolutionary pressure has led to the emergence of multi-drug-resistant strains. Today, the development of computational techniques, such as artificial intelligence, has given us new hope for generating drugs and potential immunomodulatory therapies. However, it is essential to remember that those who do not know their history are doomed to repeat it. In this review, we summarize the history of tuberculosis, analyzing theories of its possible origin, its discovery, the creation of the first empirical treatments, vaccines, the emergence of new antibiotics, and how the mycobacterium quickly develops resistance.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1 Dr. Emilio Varela Lujan, Unidad de Investigación Biomédica. Zacatecas, Zacatecas, México

ORCID: 0000-0003-2174-6277<sup>a</sup>, 0000-0003-1415-6260<sup>b</sup>, 0000-0002-1521-1519<sup>c</sup>

#### Palabras clave

*Mycobacterium tuberculosis*  
Farmacorresistencia Bacteriana  
Historia  
Antituberculosos

#### Keywords

*Mycobacterium tuberculosis*  
Drug Resistance, Bacterial  
History  
Antitubercular Agents

Fecha de recibido: 07-06-2024

Fecha de aceptado: 03-07-2024

#### Comunicación con:

Bruno Rivas Santiago  
rondovm@gmail.com  
492 92 260 19

**Cómo citar este artículo:** Jacobo-Delgado YM, De Jesús-González LA, Rivas-Santiago B. Tuberculosis: análisis de la historia y generación de múltiple resistencia a antibióticos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(6):e6281. doi: 10.5281/zenodo.13306769

## Introducción

La tuberculosis se encuentra entre las causas más comunes de muerte debidas a un único agente infeccioso. Es causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), que se transmite a través de aerosoles liberados por personas con la enfermedad activa y, generalmente, daña los pulmones. En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis una emergencia global y se estima que una cuarta parte de la población tiene tuberculosis latente y del 5 al 10% serán infecciosas en algún momento de su vida.<sup>1</sup> En México, la tasa de incidencia reportada para el 2021 fue de 15.7 y, aproximadamente, el 2.5 % de los casos reportados en ese mismo año fueron de cepas resistentes.<sup>2</sup>

La evidencia epidemiológica resalta la necesidad de crear nuevas vacunas y fármacos que la conviertan en un padecimiento del pasado. No obstante, esto resulta difícil por la alta persistencia y rápida transmisión del bacilo, en conjunto con el surgimiento de cepas resistentes. Además, la falta de implementación de medidas de control agrava aún más el problema. La presente revisión tiene como objetivo describir cómo el bacilo de la tuberculosis ha cambiado evolutivamente dejando huella en la historia de la humanidad, y revisar los cambios genéticos que han conducido a la generación de organismos resistentes.

## Origen de la tuberculosis

La tuberculosis es una vieja enfermedad que ha afectado a la humanidad a lo largo de su historia; la causa, *M. tuberculosis*, es un bacilo ácido-alcohol resistente que puede haber matado a más personas que cualquier otro patógeno. Análisis filogenéticos sugieren que su progenitor temprano estaba presente en África del Este hace tres millones de años infectando a nuestros ancestros homínidos, pudiendo ser más vieja que la fiebre tifoidea o la malaria.<sup>3</sup> Es muy probable que los miembros del complejo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. pinnipedii* y *M. caprae*) surgieron de un ancestro común llamado *M. prototuberculosis* hace aproximadamente 15,000 a 35,000 años. Este grupo de micobacterias son altamente clonales, pero difieren en términos de su tropismo, fenotipo y patogenicidad.<sup>4,5</sup> Durante este tiempo han emergido las preguntas acerca de la organización genética del ancestro común, en cuál huésped vivió, así como cuáles eventos pudieron haber contribuido al origen de nuevas especies de micobacterias.

A través de estudios filogenéticos basados en establecer relaciones de proximidad evolutiva entre especies se ha tratado de dar solución a estas cuestiones, evidenciando que

las cepas de *M. prototuberculosis* experimentaron intercambio de material genético (transferencia horizontal de genes), dando origen a un genoma parchado con variabilidad en genes (mosaicismo).<sup>6</sup> Ese proceso tal vez ayudó a su adaptación y, debido a presiones evolutivas (variaciones en temperatura, carencia de factores nutricionales, etc.) en ese mismo ambiente, se produjo el surgimiento de las micobacterias del complejo tuberculosis sin la capacidad de llevar a cabo eventos de recombinación de DNA. Asimismo, en este punto las micobacterias comenzaron a perder regiones genómicas y a conservar genes necesarios para la sobrevivencia del complejo, generando un linaje único.<sup>7</sup>

En este sentido, el genoma de *M. tuberculosis* parece ser un conjunto de partes intercambiadas de su propio genoma con otras cepas ancestrales antes de su expansión clonal, lo que sirvió de forma crucial en la adaptación del patógeno a su huésped. También, los polimorfismos de un solo nucleótido y deleciones de secuencias ayudaron en la evolución de la especie tuberculosa, mismos que hoy en día permiten determinar susceptibilidad a antibióticos a través de técnicas de secuenciación.<sup>6</sup>

Análisis de regiones genómicas han identificado a la *M. canettii* como la especie más cercana al ancestro común que se separó del linaje mucho antes que otras micobacterias del complejo. Esto por la conservación de regiones de diferenciación específicas de *M. tuberculosis*, en contraste con especies modernas que no las preservaron.<sup>8</sup> Con estos análisis fue posible descartar la hipótesis que plantea que la *M. tuberculosis* evolucionó de *M. bovis* por su asociación con la domesticación del ganado. Especulación emergida por la identificación de la enfermedad primero en animales y después en vestigios humanos. Lo anterior implicaba que la bacteria cruzó la línea de especies diferenciándose en *M. tuberculosis*.<sup>9</sup> Por lo tanto, es muy probable que los humanos hayan infectado a sus ganados y otros animales, por lo que el uso de animales no fue una fuente de infección pero sí pudo facilitar la transmisión del bacilo.

El bacilo ancestral pasó de África del Este a Mesopotamia por las migraciones humanas, y posteriormente a Asia, África y Europa, dejando rastro en los diferentes asentamientos hasta llegar a América. Existe evidencia arqueológica que indica que, en Egipto, la tuberculosis fue documentada hace más de 5000 años, descubriendo anomalías esqueléticas características de tuberculosis espinal (mal de Pott) en momias egipcias. Al este del Mediterráneo identificaron hallazgos de restos humanos de la era Neolítica (hace 9000 años) mostraron rastros de la misma enfermedad.<sup>10</sup>

Hay textos antiguos donde se describe la tuberculosis en China hace 2300 años y en India hace 3300 años, en este

último lugar la enfermedad era atribuida a excesivas preocupaciones, fatiga, hambruna y embarazo. La tuberculosis ósea fue también identificada en el continente americano. En México y Centroamérica se han encontrado vestigios arqueológicos de la civilización Maya, principalmente figuras de terracota de individuos con deformidades en la espalda. A la fecha, la evidencia temprana de la tuberculosis en América viene de la región andina en Sudamérica, especialmente de Perú y Chile. En Chile se han reportado bacilos ácido-alcohol resistentes en lesiones cavitatorias pulmonares en momias, quedando abundante evidencia de que la enfermedad ocurrió desde la llegada del primer explorador europeo.<sup>8,11</sup>

## Primeros tratamientos

La tuberculosis fue conocida en la Grecia clásica como "*Phthisis*" que significa "*consumación*". Hipócrates reconoció la tuberculosis como una enfermedad hereditaria y describió sus manifestaciones clínicas. Los esfuerzos por curarla en ese tiempo se basaron en el ensayo y error, con búsqueda de remedios inusuales. Los médicos romanos recomendaban bañarse en orina humana y comer hígados de lobo. Posteriormente, el médico griego Galeno sospechó de su naturaleza contagiosa y recomendó aire puro, leche fresca, viajes al mar, paseos a caballo y descansos en ambientes secos de elevada altitud. Durante la Edad Media la tuberculosis fue conocida como *escrófula* (o "*Mal del Rey*"), una infección de nódulos linfáticos del cuello.<sup>12</sup>

En el siglo XVIII la tuberculosis fue asociada al vampirismo, ya que, al ocurrir la muerte por consumación, los contactos cercanos perdían lentamente la salud. Se le atribuía al reciente deceso, en la cual la persona había retornado para drenar la vida de los sobrevivientes, quienes en torno desarrollaban una enfermedad similar. Quienes tenían tuberculosis exhibían síntomas considerados como rasgos de vampiro, tales como hinchazón en los ojos, sensibilidad a la luz, piel pálida y tos productora de sangre.<sup>12,13</sup>

En 1821, Rene Laennec, inventor del estetoscopio, en su trabajo *D'Auscultation Mediate* describió la patogénesis de la tuberculosis. Así, el entendimiento moderno de la tuberculosis comienza con el tratado de Laennec.<sup>14</sup> Alrededor de los pacientes con tuberculosis, médicos y científicos luchaban para encontrar su etiología.

La tuberculosis se sugirió por primera vez como infección en 1790, cuando Benjamin Marten atribuyó la enfermedad a especies de *animalcula* o diminutas partículas vivientes. Posteriormente, el cirujano francés Jean-Antoine Villemin demostró su naturaleza infecciosa en 1865, cuando inoculó un conejo con una pequeña cantidad de líquido purulento

de una cavidad tuberculosa removida de una autopsia de un individuo que había muerto de tuberculosis.<sup>13,15</sup>

La historia de la tuberculosis cambió el 24 de marzo de 1881, cuando Robert Koch hizo su presentación *Die Aetiologie der Tuberculose* a la Sociedad Fisiológica de Berlín, en la que introdujo al bacilo que había identificado, y propuso sus *Postulados de Koch*, para la demostración de la etiología. Estos postulados consistían en encontrar el agente causal en tejido enfermo, aislarlo en un cultivo y, a partir de este, generar la misma enfermedad en animales susceptibles. El primer aislado que obtuvo fue en 1881, de un trabajador que había muerto de tuberculosis, del cual se realizaron pases de cultivo. Comprobado más recientemente, el aislado de Koch fue alguna cepa de *M. tuberculosis* que presentaba en términos evolutivos similitudes a los aislados modernos.<sup>16,17</sup>

En 1890, Koch presentó una sustancia del bacilo tuberculoso que podría hacer inofensiva a la bacteria sin poner en desventaja al huésped en la Décima Conferencia Médica Internacional de Berlín. Llamó a esta sustancia *tuberculina*, cuya inyección vendría como tratamiento para la tuberculosis. Koch se inyectó 0.25 cm<sup>3</sup> del concentrado y desarrolló un ataque de fiebre aguda. Concluyó que la tuberculina puede ser de uso diagnóstico, pero por ensayos clínicos se comprobó que no era tan efectiva, causando más muertes que curaciones en individuos que recibieron la aplicación.<sup>17,18</sup>

Para los años de 1880, en diversas partes de Europa y Norteamérica la propuesta terapéutica fue de programas de aislamiento de pacientes en sanatorios, "*lugares inmunes*" alejados de la infección de las ciudades, donde recibían tratamiento de aire fresco combinado con estricto descanso, buena alimentación y ejercicio. Dentro de estos sanatorios el tratamiento con baños de sol era indispensable por sus propiedades desinfectantes, por ello contaban con suficientes ventanas. En 1897 el médico noruego Niels Finsen describió que la tuberculosis de piel podía ser curada irradiando directamente el área afectada con luz ultravioleta de una lámpara de arco de carbón conocida como lámpara de Finsen. Posteriormente, Finsen obtuvo el premio Nobel en 1903 por sus estudios en este campo que después ayudarían a mostrar como la enfermedad podría ser tratada con vitamina D, inductora de moléculas del sistema inmune.<sup>19,20,21</sup>

En 1907, Clemens von Pirquet usó una lanceta para introducir una pequeña cantidad de tuberculina diluida intracutáneamente. Dos años después publicó un estudio extensivo de las reacciones a la tuberculina en la cual expuso un punto de corte de 5 mm y notó que las reacciones positivas reflejaban tuberculosis latente (término que él introdujo) en niños que no manifestaron síntomas. Charles Mantoux introdujo el uso de una aguja canulada para inyectar

intracutáneamente tuberculina en 1908, y Florence Seibert desarrolló un derivado proteico purificado (PPD).<sup>22</sup>

Mientras el conocimiento sobre la tuberculosis avanzaba, la gravedad de la enfermedad disminuía. La mejora de las condiciones de vida y nutrición, y la múltiple inmunidad resultado de la selección natural han sido ofrecidos como hipótesis, pero ninguno de estos parece adecuado para explicar totalmente la disminución observada. Por otra parte, el uso de las terapias pulmonares para esterilizar el esputo comenzó a ser popular. En 1888 Carlo Forlanini creó el primer neumotórax artificial, llenando la cavidad pleural con nitrógeno. Años más tarde, en 1908, Christian Saugmann introdujo un sistema simplificado logrando un procedimiento de rutina seguro. En 1914, con el alza de la tuberculosis durante la Gran Guerra, incrementaron las terapias de neumotórax y sus variaciones, como la toracoplastia. Alrededor de los siguientes 25 años, la técnica del neumotórax se volvió la más frecuentemente practicada, además del descanso.<sup>17</sup>

En 1896, el bacteriólogo Theobald Smith demostró que la tuberculosis bovina no es causada por el bacilo de Koch, sino por otra especie, *M. bovis*. Doce años más tarde, Albert Calmette y Camille Guerin en el Instituto Pasteur aislaron y crecieron la misma variante bovina, y realizaron pasajes de manera indefinida, originando nuevos cultivos. Con este principio, observaron en el pasaje 39 un cambio morfológico que resultó avirulento en distintos modelos animales y el cual confirió protección inmunológica contra *M. tuberculosis*. Después de trece años obtuvieron el pasaje 231, variante que en 1921 fue administrada por primera vez a humanos, como un intento de inmunización en un recién nacido de una madre víctima de tuberculosis. Con resultados positivos, la vacuna pronto se volvió popular y se utilizó en el resto de Europa, con aplicación principalmente a niños, combatiendo las formas más dañinas de la enfermedad, tales como la tuberculosis miliar y la meningitis. Actualmente es conocida como vacuna BCG (Bacilo Calmette-Guerin) con aplicación profiláctica intradérmica.<sup>23</sup>

## Surgimiento de los primeros antifímicos

Hasta antes de la terapia con fármacos, todas las medidas terapéuticas solo eran capaces de fortalecer el cuerpo humano, sin embargo, un ataque directo a la bacteria no había sido posible. El tratamiento con fármacos de infecciones no tuberculosas había comenzado algunos años antes con la introducción de las sulfonamidas y la penicilina, estas sustancias probaron ser inefectivas contra la tuberculosis y, en el caso de la terapia con altas dosis, resultaron ser tóxicas. El descubrimiento del ácido paraaminosalicílico

por Jörgen Lehmann en 1943 y de la tiosemicarbazona por Gerhard Domagk en 1945 produjeron los primeros agentes eficaces para el tratamiento de la tuberculosis, sin embargo, ambos desilusionaron por ser bacteriostáticos. En 1944 Albert Schatz, Elizabeth Bugie y Selman Waksman reportaron el aislamiento de la estreptomina de *Streptomyces griseus*, primer antibiótico y agente bactericida efectivo contra *M. tuberculosis*. Siguió la isoniazida en 1952, el primer fármaco oral junto con pirazinamida, rifampicina en 1957 y continuando los siguientes años con la aparición de los restantes fármacos antituberculosos usados en la actualidad. Estos antibióticos se volvieron indispensables, pero pronto se desarrollarían las primeras cepas resistentes conduciendo a la emergencia actual de problemas como la múltiple y extrema resistencia.<sup>24,25</sup>

## Surgimiento de la farmacoresistencia

Actualmente, los problemas de resistencia a antibióticos se han vuelto frecuentes, aunque su estudio es complejo. Darwin reconoció que la variación es la materia prima para la selección natural, y que la frecuencia con la que se produce un cambio evolutivo puede fluctuar. La acumulación de mutaciones genéticas promueve esta variación, y la habilidad de adaptación está bien ilustrada con la aparición de farmacoresistencia.<sup>26</sup> Cada antibiótico representa para la bacteria un nuevo desafío, es decir, condiciones adversas de crecimiento, y ellas, consistentemente, han superado el conjunto de retos.

Inicialmente las bacterias que portan mutaciones de resistencia pueden ser menos aptas que los organismos silvestres, pero es un fenómeno temporal, y mutaciones compensatorias limitan el efecto negativo de las mutaciones de resistencia. En algunos casos, los mutantes resistentes con mutaciones compensatorias pueden ser más aptos que las bacterias susceptibles con la misma mutación compensatoria, lo cual puede explicar porque alguna resistencia mutacional es mantenida en ausencia de presión selectiva, es decir, uso de antibióticos.<sup>26</sup>

Un evento mutacional en la copia de un gen es insuficiente para conferir resistencia, en estos casos, la recombinación intracromosomal es necesaria para distribuir estas mutaciones a múltiples alelos. Aunque la resistencia mutacional no es el único mecanismo que existe en especies bacterianas, en *M. tuberculosis* es la principal causa. Adicionalmente *M. tuberculosis* posee otros mecanismos de resistencia, tal como su pared celular altamente hidrofóbica que resulta casi impermeable, así como sistemas de eflujo y enzimas degradadoras o inactivantes de fármacos.<sup>26,27</sup>

## Mycobacterium tuberculosis resistente a antibióticos: conceptos de resistencias

Las *cepas resistentes* tienen capacidad de crecer en presencia de antibióticos. En contraste, las *cepas susceptibles* son aquellas que no han sido expuestas a los antituberculosos, por lo que no crecen o mueren en su presencia. Asimismo, las *cepas silvestres* son aquellas que tampoco han estado en contacto con los antituberculosos y pueden resultar ser *cepas naturalmente resistentes* o *naturalmente susceptibles*.<sup>28</sup>

La resistencia puede ser a un solo antibiótico (*monorresistencia*), o bien a isoniazida y rifampicina con o sin resistencia a otros antituberculosos, designadas como cepas con *múltiple resistencia* (MDR-TB); mientras que las cepas con *extrema resistencia* (XDR-TB) son resistentes a isoniazida y rifampicina en adición a cualquier fluoroquinolona (ofloxacino, ciprofloxacino o levofloxacino) y a alguno de los tres aminoglucósidos (amikacina, capreomicina o kanamicina).<sup>29</sup> Fenómenos que a nivel mundial se han vuelto un tema preocupante al elevar enormemente el riesgo de morir entre pacientes.

## Causas potenciales de la resistencia a antibióticos

El predictor más poderoso de cepas MDR-TB es una historia de tratamiento incompleto o inadecuado, fallas en identificar preexistencia de resistencia, no apego al tratamiento, o terapia preventiva inapropiada con isoniazida, además de las variaciones en la biodisponibilidad del antituberculoso. Se ha descrito que factores demográficos como edad, sexo, estatus marital, nivel de educación y estatus socioeconómico no tienen correlación con el grado de adherencia al tratamiento. Aunque, por otro lado, ciertos factores como padecimientos psiquiátricos, alcoholismo y drogadicción sí se asocian a este problema (cuadro I).<sup>30</sup>

## Discusión

Después de más de 50 años en espera de nuevos fár-

macos antituberculosos, por primera vez existen novedosos componentes o moléculas con actividad potencial probada contra el bacilo que aún siguen en investigación enfrentando varios obstáculos para poder ser empleados en la terapéutica. Se espera que estos acorten la duración del tratamiento y que sean de bajo costo.<sup>27,31,32</sup>

Dentro de las proyecciones farmacológicas futuras se encuentran moléculas de origen sintético, como las fluoroquinolonas, que han mostrado actividad *in vivo* esterilizante contra la micobacteria. Además, en pacientes tratados con estos nuevos fármacos en combinación con el régimen estándar se encontró conversión del esputo más rápidamente en comparación con solo la terapia convencional. Las fluoroquinolonas se encuentran en ensayos clínicos de fase II y III, siendo los agentes micobacteriales más avanzados en investigación. Otros grupos de antituberculosos que le siguen son las diarilquinolonas (TMC207) y nitroimidazoles (OPC67683 y PA824) en fase II, los pirroles (LL3858) y etilendiaminas (SQ109) en fase I, entre otras. Muchos de estos exhiben actividad contra cepas con múltiple resistencia y manifiestan un buen desempeño farmacocinético.<sup>33</sup> Otros antibióticos emergentes son los péptidos antimicrobianos, pequeñas moléculas catiónicas y anfipáticas con poder de destruir la bacteria tuberculosa. Estos péptidos se encuentran formando naturalmente parte de la inmunidad innata de organismos superiores, capaces de eliminar al patógeno principalmente por alteración de la membrana. Nuestro grupo desde hace tiempo ha estudiado y destacado el papel que juegan estas moléculas en la defensa de la enfermedad tuberculosa.<sup>27,32,34</sup>

Finalmente, se ha propuesto la inteligencia artificial<sup>35</sup> para diseñar nuevas moléculas o reposicionar las ya existentes para que no solo tengan actividad antimicrobiana, sino que también puedan estimular la respuesta inmune del huésped y servir como adyuvantes a la terapia. Usando estas mismas herramientas es posible generar antígenos ideales para la creación de vacunas (figura 1).

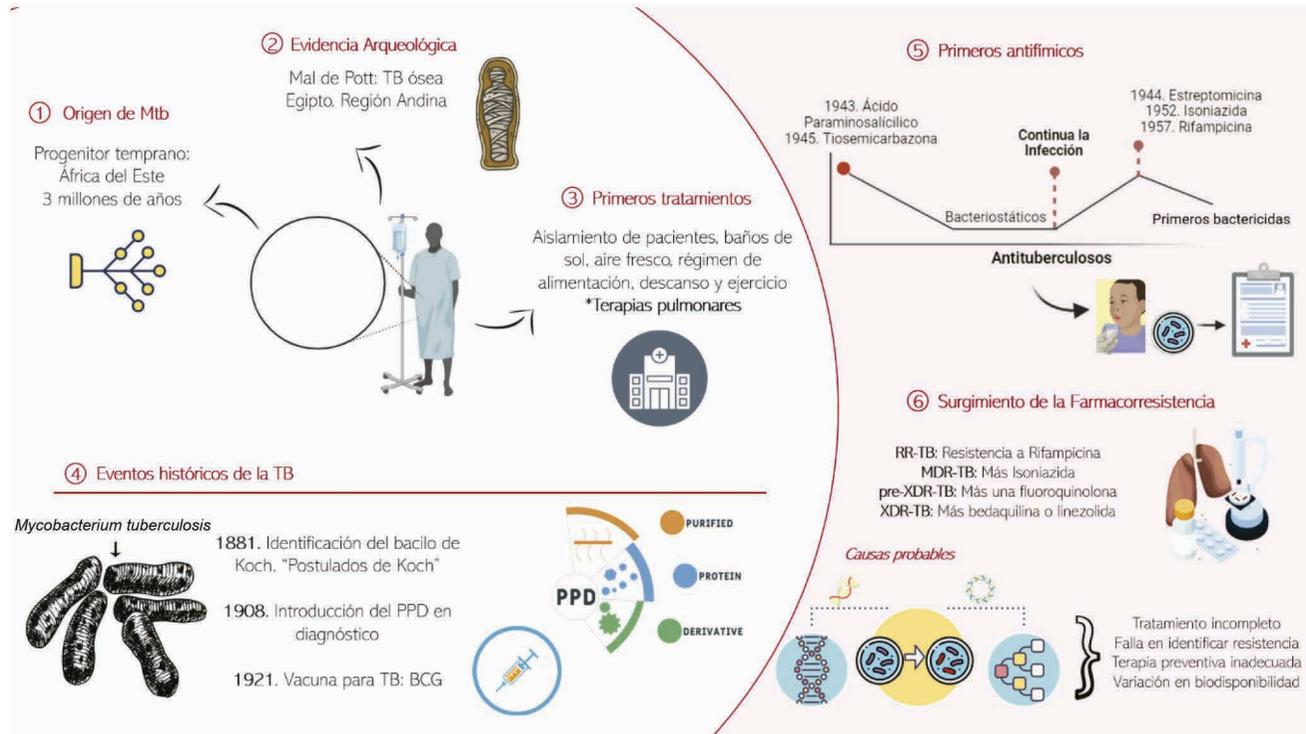
## Conclusiones

Después de recorrer la historia es evidente que el binomio humanidad y *M. tuberculosis* será difícil de romper. Es nece-

Cuadro I Causas de un tratamiento inadecuado

Causas	Descripción
Política responsable	Falta de promoción en todos los niveles de salud. Apoyo estructural y financiero insuficiente dedicado al cuidado de la tuberculosis
Programas	Incumplimiento o ausencia de lineamientos establecidos. Pobre capacitación del personal. No monitoreo del tratamiento
Antibióticos	No disponibilidad de antibióticos. Malas condiciones de almacenamiento. Dosis o combinaciones erróneas
Pacientes	Pobre adherencia al tratamiento. Información insuficiente. Abandono por efectos adversos. Abuso de sustancias

**Figura 1** Historia del binomio TB-Humanidad



1) Probable origen de Mtb identificado tras análisis filogenéticos. 2) Evidencia arqueológica tras el descubrimiento del bacilo en momias egipcias y de la región andina. 3) Establecimiento de los primeros tratamientos eficaces. 4) Eventos históricos clave para la comprensión y manejo de la TB. 5) Línea del tiempo de los primeros antibióticos efectivos contra Mtb. 6) Clasificación de la farmacoresistencia en TB. Se sugiere que las causas probables generan mutaciones en el genoma de Mtb que le confiere la resistencia  
Fuente: elaboración propia

sario aprender del pasado, reflexionar el presente y hacemos de más y mejores herramientas para el desarrollo de nuevos antibióticos, inmunomoduladores, vacunas y técnicas diagnósticas tanto de la tuberculosis latente como activa.

**Agradecimientos:** Agradecemos al Dr. Lucas Rivas por sus recomendaciones y su arduo trabajo en la revisión del presente manuscrito.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. World Health Organization; 2023.
- Situación Epidemiológica en México: "Trabajando unidos para poner fin a la tuberculosis". Secretaría de Salud; Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades; 2021.
- Shuaib YA, Utpatel C, Kohl TA, et al. Origin and Global Expansion of Mycobacterium tuberculosis Complex Lineage 3. Genes (Basel). 2022;13(6):13.
- Orgeur M, Sous C, Madacki J, et al. Evolution and emergence of Mycobacterium tuberculosis. FEMS Microbiol Rev. 2024;48(2):48.
- Sabin S, Herbig A, Vågene Å J, et al. A seventeenth-century Mycobacterium tuberculosis genome supports a Neolithic emergence of the Mycobacterium tuberculosis complex. Genome Biol. 2020;21(1):201.21.
- Madacki J, Orgeur M, Mas Fiol G, et al. ESX-1-Independent Horizontal Gene Transfer by Mycobacterium tuberculosis Complex Strains. mBio. 2021;12(3):12.
- Atavliyeva S, Aугanova D, Tarlykov P. Genetic diversity, evolution and drug resistance of Mycobacterium tuberculosis lineage 2. Front Microbiol. 2024;15:1384791.
- Sarojini S, Mundayoor S. An ancestral genomic locus in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from India hints the genetic link with Mycobacterium canettii. Int Microbiol. 2020;23(3):397-404.

9. Kanipe C, Palmer MV. Mycobacterium bovis and you: A comprehensive look at the bacteria, its similarities to Mycobacterium tuberculosis, and its relationship with human disease. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020;125:102006.
10. Matur AV, Mejia-Munne JC, Plummer ZJ, et al. The History of Anterior and Lateral Approaches to the Lumbar Spine. *World Neurosurg*. 2020;144:213-21.
11. Mulholland CV, Shockey AC, Aung HL, et al. Dispersal of Mycobacterium tuberculosis Driven by Historical European Trade in the South Pacific. *Front Microbiol*. 2019;10:2778.
12. Riccardi N, Canetti D, Martini M, et al. The evolution of a neglected disease: tuberculosis discoveries in the centuries. *J Prev Med Hyg*. 2020;61(1 Suppl 1):E9-e12.
13. Sabbatani S, Fiorino S. Pestilence, riots, lynchings and desecration of corpses. The sleep of reason produces monsters. *Infez Med*. 2016;24(2):163-71.
14. Dar JA, Srivastava KK, Mishra A. Lung anomaly detection from respiratory sound database (sound signals). *Comput Biol Med*. 2023;164:107311.
15. Koegelenberg CFN, Schoch OD, Lange C. Tuberculosis: The Past, the Present and the Future. *Respiration*. 2021;100(7):553-6.
16. Fellag M, Loukil A, Drancourt M. The puzzle of the evolutionary natural history of tuberculosis. *New Microbes New Infect*. 2021;41:100712.
17. Michaleas SN, Protopogou AD, Sipsas NV, et al. The Anti-tuberculosis Battle in Greece in the 1800s and 1900s. *Cureus*. 2022;14(6):e26023.
18. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, et al. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2020;67(3):295-311.
19. Liebert A, Kiat H. The history of light therapy in hospital physiotherapy and medicine with emphasis on Australia: Evolution into novel areas of practice. *Physiother Theory Pract*. 2021;37(3):389-400.
20. Santos-Mena A, González-Muñiz OE, Jacobo-Delgado YM, et al. Shedding light on vitamin D in tuberculosis: A comprehensive review of clinical trials and discrepancies. *Pulm Pharmacol Ther*. 2024;85:102300.
21. Zwick ED, Pepperell CS. Tuberculosis sanatorium treatment at the advent of the chemotherapy era. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):831.
22. Pahal P, Pollard EJ, Sharma S. PPD Skin Test. StatPearls Publishing LLC.; 2024.
23. Lange C, Aaby P, Behr MA, et al. 100 years of Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):e2-e12.
24. Bendre AD, Peters PJ, Kumar J. Tuberculosis: Past, present and future of the treatment and drug discovery research. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100037.
25. Bi K, Cao D, Ding C, et al. The past, present and future of tuberculosis treatment. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022;51(6):657-68.
26. Cohen KA, Manson AL, Desjardins CA, et al. Deciphering drug resistance in Mycobacterium tuberculosis using whole-genome sequencing: progress, promise, and challenges. *Genome Med*. 2019;11(1):45.
27. Jacobo-Delgado YM, Rodríguez-Carlos A, Serrano CJ, et al. Mycobacterium tuberculosis cell-wall and antimicrobial peptides: a mission impossible? *Front Immunol*. 2023;14:1194923.
28. Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, et al. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat Microbiol*. 2019;4(9):1432-42.
29. Prasanna A, Niranjana V. Classification of Mycobacterium tuberculosis DR, MDR, XDR Isolates and Identification of Signature Mutation Pattern of Drug Resistance. *Bioinformatics*. 2019;15(4):261-8.
30. Papadimou D, Malmqvist E, Ancillotti M. Socio-cultural determinants of antibiotic resistance: a qualitative study of Greeks' attitudes, perceptions and values. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1439.
31. Rodríguez-Carlos A, Jacobo-Delgado Y, Santos-Mena AO, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors- based drugs are effective to control Mycobacterium tuberculosis infection and promote the sensibility for rifampicin in MDR strain. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2023;118:e230143.
32. Rodríguez-Carlos A, Valdez-Miramontes C, Marin-Luevano P, et al. Metformin promotes Mycobacterium tuberculosis killing and increases the production of human  $\beta$ -defensins in lung epithelial cells and macrophages. *Microbes Infect*. 2020;22(3):111-8.
33. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387(9):810-23.
34. Jacobo-Delgado YM, Torres-Juarez F, Rodríguez-Carlos A, et al. Retinoic acid induces antimicrobial peptides and cytokines leading to Mycobacterium tuberculosis elimination in airway epithelial cells. *Peptides*. 2021;142:170580.
35. Aguilera-Puga MDC, Cancelarich NL, Marani MM, et al. Accelerating the Discovery and Design of Antimicrobial Peptides with Artificial Intelligence. *Methods Mol Biol*. 2024;2714:329-52.