



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY



TUBERCULOSIS: Epidemiología, Métodos diagnósticos y Tratamiento

Metodología Científica II - Octubre 2015

**Participantes: Analía Florio Derquín, Victoria Laneri Scivoli,
Rosina Lindner López, Alicia Magurno Salgueiro, Carolina
Pais Molina**

Orientadora: Dra. Gabriela Algorta

Índice de contenidos

Resumen	página 3
Introducción	página 4
Objetivos	página 6
Epidemiología en Uruguay y América	página 7
Epidemiología Uruguay	página 10
Métodos diagnósticos	página 12
1- Radiología y técnicas de imagen	página 12
2- Métodos indirectos	página 12
Prueba de derivado proteico purificado (PPD)	página 12
Interferon Gamma Release Assays (IGRA)	página 13
Inmunodiagnóstico con Adenosina Deaminasa (ADA)	página 13
3- Métodos directos. Microscopía y cultivo	página 14
Baciloscopía	página 14
Métodos de cultivo	página 14
4- Métodos moleculares	página 15
5- Nuevos métodos no moleculares	página 15
Discusión de métodos diagnósticos	página 16
Tratamiento	página 18
Principios básicos del tratamiento antituberculoso	página 18
Drogas antituberculosas de primera línea	página 19
Tratamiento de la tuberculosis en Uruguay	página 19
Conclusiones y perspectivas	página 23
Referencias bibliográficas	página 24
Agradecimientos	página 32
Anexos: Tablas y figuras	página 33

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa producida por *Mycobacterium tuberculosis*. Representa la segunda causa infecciosa mundial de mortalidad, después del Sida. Su principal vía de transmisión es la respiratoria.

Un individuo puede infectarse y mantenerse asintomático durante décadas y con el transcurso del tiempo puede desarrollar la enfermedad sintomática (TB activa). La clínica de la enfermedad es variable, puede presentarse con síntomas respiratorios y/o sistémicos inespecíficos.

En América, la tendencia en los últimos 20 años ha sido el descenso de la incidencia de la enfermedad debido a la implementación de políticas de salud pública. Sin embargo, en algunos países como El Salvador, México, Nicaragua y Uruguay la tasa de incidencia está en ascenso. Haití es el país con mayor tasa de incidencia, seguido por Perú. Los países que tienen tasa más baja de incidencia en América son Estados Unidos y Canadá. En Uruguay, se ha observado un aumento marcado de la incidencia desde el año 2011.

La magnitud del problema mundial de la TB ha conducido a la necesidad de mejorar los métodos diagnósticos como una de las estrategias para el control de la enfermedad. Los nuevos métodos incluyen pruebas moleculares para la detección directa, medios de cultivo rápidos y novedosos procedimientos de identificación. Para la detección directa de micobacterias se dispone hoy de pruebas basadas en la amplificación de los ácidos nucleicos, cuya sensibilidad supera a la de la baciloscopía y es cercana a la de los cultivos.

El tratamiento de la TB impide que el sujeto infectado evolucione hacia la enfermedad clínicamente manifiesta y potencialmente contagiante. Sus principios básicos son un tratamiento combinado, continuado, prolongado y supervisado, En Uruguay, se realiza según normas nacionales publicadas por Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLAEP) desde 1982 y aprobadas por el Poder Ejecutivo a través del Ministerio de Salud Pública.

INTRODUCCIÓN

La TB es una enfermedad infecto-contagiosa producida por el bacilo de Koch, cuyo principal reservorio en la naturaleza es el hombre. El bacilo de Koch es también llamado *Mycobacterium tuberculosis*.

La TB representa la segunda causa infecciosa mundial de mortalidad, después del Sida. En el año 2013, 9 millones de personas enfermaron de TB y 1.5 millones murieron por su causa. ⁽¹⁾

Dr. Rodríguez de Marco perteneciente a CHLAEP escribe: “Un paciente con TB pulmonar, localización más frecuente de la enfermedad, a través de la tos, el estornudo y otros movimientos respiratorios similares, distribuye a su alrededor pequeñas gotas llamadas gotitas de Pflügge. Al ser expulsadas al exterior, las gotas grandes caen por acción gravitatoria, en tanto las más pequeñas permanecen mayor tiempo en el aire y son transportadas por las corrientes. Esto permite la evaporación del agua, lo que a su vez deja en suspensión los llamados núcleos de Wells. Estos núcleos contienen uno o más bacilos. Ellos pueden alcanzar a otro individuo, cuando son transportados por el aire inspirado a los alvéolos pulmonares”. ⁽²⁾

Es importante destacar que el tiempo de exposición influye en el contagio, aumentando este cuando el contacto es prolongado. La transmisión por otras vías es excepcional, puede darse en otros tipos de TB como en la TB bovina, producida por *Mycobacterium bovis*, que puede contraerse por vía oral al tomar leche no pasteurizada proveniente de una vaca infectada. ⁽²⁾

Se puede diferenciar la infección tuberculosa de la enfermedad. La infección ocurre cuando los bacilos superan los mecanismos de defensa bronco-pulmonares, alcanzan los alvéolos y allí se depositan. En ese lugar se desencadena una reacción de hipersensibilidad retardada, compuesta por polimorfonucleares, edema y fibrina. Dicha reacción genera una lesión de tipo exudativo, la cual puede cicatrizar o progresar. Este primer contacto con la infección se llama Infección primaria, y puede ocurrir en la infancia. Los individuos pueden permanecer con la infección latente varias décadas y nunca desarrollar síntomas o signos ni transmitir los bacilos. ⁽²⁾

La enfermedad se produce cuando aparecen síntomas y signos, que demuestran una TB activa, puede corresponder a una reactivación de su infección latente o a una reinfección. La primoinfección tuberculosa es a menudo asintomática.

Según el Dr. Julio Mérola de CHLAEP, la forma más frecuente de TB pulmonar en el adulto se da por reinfección, esta forma es la más contagiosa y principal causa de muerte por TB. La misma se presenta con clínica variable, siendo asintomática al inicio del cuadro, agregando síntomas respiratorios y sistémicos inespecíficos progresivamente. Dentro de los síntomas sistémicos se puede hallar el síndrome toxibacilar (astenia, adinamia, adelgazamiento, fiebre prolongada y sudoración nocturna) y dentro de los síntomas respiratorios se puede encontrar tos

irritativa a productiva, expectoración-mucosa-mucopurulenta-purulenta, expectoración hemática-hemoptisis, dolor por compromiso pleural, disnea variable, insuficiencia respiratoria, pudiendo simular otras patologías infecciosas como bronquitis prolongada, neumonía aguda comunitaria, etc. Al examen físico se observa deterioro del estado general y adelgazamiento. Los signos respiratorios al inicio son escasos, pudiendo agregar en la evolución foco de estertores, síndrome en menos y soplo cavitario. ⁽³⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda inmunización en todos los neonatos con *Calmette-Guerin* (BCG), cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, en todos los países donde la TB es endémica. Esta vacuna proporciona protección contra la enfermedad diseminada de la TB, pero no protege contra su desarrollo posterior. ⁽⁴⁾ En nuestro país se vacunan antes del alta médica a todos los recién nacidos sanos que pesan más de 2000 gr de manera obligatoria.

OBJETIVOS

- Investigar y analizar la epidemiología de la tuberculosis en Uruguay y resto de América.
- Conocer los nuevos métodos diagnósticos de la enfermedad y su aplicación en nuestro país.
- Conocer planes terapéuticos en nuestro país en vistas de una posible reevaluación de los mismos en un futuro.

EPIDEMIOLOGÍA EN URUGUAY Y LAS AMÉRICAS

Según el informe de La tuberculosis en la Región de las Américas de la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) y la OMS de 2012, en América la tendencia general en los últimos 20 años ha sido el descenso de la incidencia de la enfermedad. En el 2011, dos tercios (67%) de todos los casos nuevos de TB tuvieron lugar en América del Sur, 17% en México y Centroamérica; 11% en el Caribe y 5,1% en América del Norte. La carga de TB en relación con la población fue más alta en el Caribe. (Anexos, Figura 1) ⁽⁵⁾

Dentro de América, se pueden clasificar los países en dos grupos, los de alta prevalencia de TB y los de baja prevalencia, que son los países con tasas de prevalencia inferiores a 50 casos por 100 mil, incidencia cercana a 20 casos por 100 mil habitantes, con programas de control de la TB bien establecidos y un DOTS ("*Direct Observed Treatment Short-course*" o en español Tratamiento bajo Observación Directa de corta duración), implementado con una cobertura superior al 90% de la población. ⁽⁶⁾

La resistencia a drogas antituberculosas y específicamente la multiresistencia en casos nunca antes tratados ha sido ampliamente estudiada en la Región y representa un problema para el control de la TB. ⁽⁷⁾

En la mayoría de los países se ha observado una tendencia a la disminución de la incidencia de TB, debido a la implementación de políticas de salud pública que promueven la detección precoz y la prevención de la enfermedad. Sin embargo, existen países en los que la tasa de incidencia está en ascenso en los últimos años, tal como México, Uruguay, El Salvador y Nicaragua. ⁽⁵⁾

Desde el año 2006 los países de Centroamérica han reportado disminución en el número de casos y en la mortalidad por esta enfermedad, a pesar de ello se hace evidente la detección cada vez mayor de pacientes con multidrogoresistencia (MDR) y con coinfección TB/VIH. El financiamiento de las intervenciones para el control de la enfermedad en algunos países de la región ha sido a través de proyectos provenientes de donantes externos y del Fondo Mundial para la lucha contra la TB, la Malaria y el VIH/Sida. ⁽⁸⁾

Cabe destacar que pese al descenso en la tasa de incidencia, Haití presenta el valor más alto respecto a los demás países del continente, con 206/100.000 hab, seguido por Perú con una tasa de 124/100.000 hab. Los siguientes países en orden de incidencia tienen un valor marcadamente más bajo. ⁽⁹⁾

(Anexos: Cuadro 1)

Los países que presentan la menor incidencia son **Estados Unidos** y **Canadá**, presentando tasas menores a 5/100.000 hab. ⁽⁵⁾ Estas tasas aumentan en las poblaciones de extranjeros, aborígenes, etc. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ Canadá es hace 30 años uno de los países con menor prevalencia del mundo de TB. ⁽¹²⁾ Su tasa de incidencia se ha mantenido estable en la última década. ⁽¹³⁾ En Estados Unidos, la enfermedad estuvo a punto de erradicarse pero tuvo un leve aumento al comenzar la epidemia de VIH en la década del 80. Luego a partir de 1992 la incidencia ha ido en descenso. ⁽¹⁴⁾ El VIH sigue estando relacionado con la TB, tanto que el 88% de los diagnosticados en 2013 fueron VIH positivos. ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

(Anexos: figura 2)

México ha trabajado intensamente para disminuir las tasas de incidencia de TB, ya que hasta 1997 constituyó un reto de Salud Pública, momento en el cual comenzó a disminuir. En 2008 se revirtió la tendencia y desde ese momento las tasas han ido aumentando. ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

El Salvador tuvo una tasa de incidencia fluctuante año a año hasta 1997, luego de este año disminuyó, hasta el 2004 donde comenzó a observarse un incremento. ⁽¹⁹⁾

Nicaragua es otro de los países que ha mostrado un aumento en la tasa de incidencia de TB. ⁽⁹⁾

Honduras y Panamá, sin embargo, han tenido una tendencia general al descenso en la tasa de incidencia de TB en las últimas décadas. ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾ En **Costa Rica**, en las últimas décadas la tendencia de incidencia y mortalidad de TB ha sido constante hasta el 2004, en donde lograron un descenso. ⁽²³⁾

En **Cuba**, la asociación de la infección por VIH y TB no se ha vinculado con el incremento de esta última en el país, a diferencia de otros países de América. Desde 2010 la tasa de incidencia se ha mantenido constante en el país. ⁽⁹⁾⁽²⁴⁾

Jamaica ha tenido tasas elevadas de coinfección de VIH/TB por encima del promedio mundial de 5%, y la coinfección repercute de forma marcada sobre las tasas de letalidad. La tasa de incidencia se ha mantenido constante en la última década. ⁽²⁵⁾

Haití tiene la tasa más alta de TB de las Américas, sin embargo se estima que cerca del 40% de los enfermos con TB no están diagnosticados. También hay preocupación sobre el aumento de la resistencia a las drogas antituberculosas, estimada por la OMS en el 2% de los casos nuevos y 12% en los segundos tratamientos. La tendencia en los últimos 20 años indica que la incidencia de TB aumentó en Haití hasta el 2003, pero que ahora está disminuyendo, a pesar de mantenerse en los niveles absolutos más altos del continente. ⁽²⁶⁾

En **República Dominicana** la TB constituye un importante problema de salud pública, ya que en la actualidad, es uno de los países con mayor incidencia en el continente, además es considerado prioritario por la elevada prevalencia de resistencia a los medicamentos. ⁽²⁷⁾ A pesar

de los altos valores (igualmente muchos más bajos que los de Haití), la tasa de incidencia ha venido disminuyendo en los últimos años. (28)

Belice tiene una de las más altas tasas de VIH de América, lo que ha influido en las tasas epidemiológicas de TB. La tasa de cura de TB ha mejorado considerablemente, siendo 83% en 2008, por lo que ha avanzado hacia la meta de detener la propagación de TB. (29)

Dentro de las pequeñas islas del Caribe, en **San Cristóbal y Nieves** se observó una disminución notable en las tasas, lo que se corresponde con un gran esfuerzo nacional para combatir la enfermedad. (30) Lo mismo se observa en **Granada**, donde en los últimos años la tasa de incidencia ha disminuido, también se destaca por su baja prevalencia en comparación al resto de las Islas. (31) En **Antigua y Barbuda y Dominica** no se observa una tendencia en las tasas, sino que los valores son fluctuantes año a año. (32)(33)(9)

En **Trinidad y Tobago**, se ha observado un aumento en la tasa de incidencia de TB desde 1997, junto al aumento en la incidencia de VIH. (34)

(Anexos: figura 3 y figura 4)

En América del Sur hay marcadas diferencias entre los países:

En **Colombia**, la tasa de incidencia de TB se ha mantenido casi constante desde 2010, pero se destaca una disminución de más del 40 % en la mortalidad. (35)

En **Venezuela** la tasa de incidencia de TB desde 2005 a 2013 se mantuvo constante. Se destaca en este país la marcada diferencia de tasas de incidencia entre los diferentes estados del país. (36)

En **Ecuador** se registró una reducción en la mortalidad de esta enfermedad, así también como de la tasa de incidencia, gracias a la aplicación de importantes políticas gubernamentales sanitarias. (37)

Perú tiene la segunda tasa de incidencia más alta en América, a pesar de que esta ha ido disminuyendo en las últimas dos décadas. Según la página web del Ministerio de Salud de Perú, la TB, desde el plano más general, es considerada como una prioridad sanitaria nacional. Los grupos de edad más afectados son los comprendidos entre los 15 y 54 años. (38)

La TB en **Bolivia**, ha tenido un descenso significativo en cuanto a casos registrados, debido al cumplimiento del Rol Normativo de Lucha Contra la TB y las políticas actuales en salud. La tasa de incidencia de TB pulmonar cada 100.000 habitantes disminuyó de 66.6 en 2005 a 52.6 el 2014. (39)

En **Brasil**, la TB es un grave problema de salud pública, con profundas raíces sociales. Brasil ocupa el lugar 17 entre los 22 países responsables del 80 % de todos los casos de TB en el mundo. Durante las últimas dos décadas, la TB se redujo un 38,7 % en la tasa de incidencia y 33.6% en la tasa de mortalidad. La tendencia a la baja en ambos indicadores se está acelerando

año tras año en un esfuerzo nacional. Según datos divulgados por el Ministerio de Salud, la tasa de incidencia de la enfermedad en el país cayó 20,3% en la última década. (40)

Paraguay logró una reducción significativa de 40% de casos de TB. En el 2013 el mayor porcentaje se dio en poblaciones vulnerables: indígenas y privados de libertad. (41)

Chile es actualmente un país de baja prevalencia de TB, habiendo superado en el 2000 el umbral de eliminación de la enfermedad con menos de 20 casos nuevos cada 100.000 habitantes al año, tendencia que se ha mantenido. (42) El éxito en el control de la enfermedad está dado principalmente porque Chile adoptó, hace más de 40 años, las medidas de control de la TB que actualmente propician las principales organizaciones internacionales y, sin conocerla con ese nombre, ha aplicado desde el comienzo lo que ahora se denomina Estrategia DOTS. (43)

En **Argentina**, si bien la tasa de notificación ha registrado un leve descenso con respecto a lo observado en años anteriores, se destaca que continúa existiendo una considerable brecha entre las diferentes jurisdicciones del país, con elevada concentración de casos en determinadas provincias como Salta, Jujuy y Formosa cuyas tasas duplican prácticamente la media nacional; a su vez, la provincia de Buenos Aires y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires notifican la mitad de los casos de todo el país. (44)

(Anexos: figura 5)

URUGUAY

Con respecto a nuestro País, podemos decir que desde 1980 hasta mediados de la década del noventa se registró un descenso constante en el número de casos de TB, a partir de esa fecha el país vivió una situación de estabilidad hasta el año 2011 donde se registró un marcado aumento en el número de casos que se mantiene en los años posteriores. (45)

(Anexos: Figura 6)

En el año 2011 se presentó un aumento de 16,1% de casos respecto al año anterior. En 2013 se vio un aumento del 3,9% de casos respecto al 2012. (46) Esto indica que la incidencia de la enfermedad ha ido en aumento en nuestro país. Por este motivo es una de las prioridades para el Ministerio de Salud Pública durante el año 2015, en el cual se vienen realizando fuertes campañas para lograr la consulta precoz. Los departamentos que tienen mayor tasa de TB de todas sus formas son Montevideo, Canelones y Maldonado. La distribución de los casos por edades, muestra un aumento ya observado desde hace años, en el grupo de 15-24 y muy especialmente de 25-34 años. Esta característica de las tasas de incidencia por edad, muestran la presencia de transmisión activa de TB en la comunidad especialmente en población joven, explicable, al menos en parte por el diagnóstico tardío. (46)

Uruguay estaba catalogado como país de baja prevalencia, pero no ha logrado el descenso esperado, debido al leve ascenso que ha tenido desde 2006. En los últimos años la situación de

la TB en el país se ha deteriorado y estamos transitando de una baja prevalencia a una media. Este ascenso se puede deber al aumento de los casos de co-infección de VIH-TB y además porque la TB actualmente es difícil de combatir en el sector “duro” de la población, que son las comunidades cerradas o semi-cerradas como colonias psiquiátricas o cárceles, inmigrantes o tener algún tipo de déficit socio-económico-cultural como estar en situación de calle, desocupado, desnutrido, ser alcoholista o adicto a drogas ilícitas, especialmente pasta base de cocaína. Según declaraciones del Dr. Rodríguez de Marco, “entre las personas privadas de libertad y los infectados por el virus del VIH se encuentra el 25 % de los casos de TB en nuestro país”. (47) Los trabajadores de la salud presentan mayor riesgo de infectarse debido a la mayor exposición a pacientes infectados.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

La magnitud del problema mundial de la TB y su potencial incremento han conducido a la necesidad de mejorar los métodos diagnósticos como una de las estrategias conducentes al control de la enfermedad. Los nuevos métodos incluyen pruebas moleculares para la detección directa, medios de cultivo rápidos y novedosos procedimientos de identificación. Para la detección directa de micobacterias se dispone hoy de pruebas basadas en la amplificación de los ácidos nucleicos, cuya sensibilidad supera a la de la baciloscopia y es cercana a la de los cultivos, pero con mayores costos que los procedimientos tradicionales. (48)

1. Radiología y técnicas de imagen

Se utilizan en la TB pulmonar y torácica. Los hallazgos en la radiografía (Rx) y la tomografía computada (TC) torácicas, aunque inespecíficos, son un fiel reflejo de las alteraciones estructurales del pulmón y del resto del tórax, lo que permite sospechar la existencia de TB. (49)

La TC de alta resolución es más sensible que la radiografía de tórax para la detección de TB y puede ser útil en niños y en algunas situaciones dudosas. (3) Aunque la Rx simple presenta una buena sensibilidad para el diagnóstico de enfermedad pulmonar activa, no es útil para diferenciar lesiones antiguas de TB reactivada. La TC convencional es superior a la Rx simple en detectar cambios radiográficos sugestivos de actividad de la enfermedad.

En pacientes inmunocompetentes, los hallazgos radiológicos habituales en el niño, adolescente y adulto joven suelen ser los propios de la TB primaria, mientras que en adultos y ancianos son los de la TB postprimaria. En los pacientes inmunodeprimidos, como sucede en la infección por el VIH, los hallazgos varían en función del grado de depresión: en pacientes con cifras normales de CD4+ son similares a los descritos para el individuo inmunocompetente, pero cuando la depresión inmune es intensa, la Rx puede incluso ser normal. En estos casos, la TC puede detectar lesiones no visualizadas en la Rx de tórax simple, como adenopatías, engrosamiento peribronquial, cavidades en el seno de una consolidación, enfermedad miliar o afección pericárdica. (49)

2. Métodos indirectos de diagnóstico etiológicos

Prueba de derivado proteico purificado (PPD)

PPD o Método de Mantoux, se compone por más de 200 antígenos diferentes de *Mycobacterium tuberculosis*. Se utiliza para medir la respuesta inmunológica a las proteínas de la bacteria. (50)

La prueba cutánea de la tuberculina se realiza inyectando intradérmico 0.1 ml de derivado proteico purificado de la tuberculina. La reacción a la prueba cutánea debe revisarse entre 48 y 72 horas después de administrada, y debe medirse la induración en milímetros. (49)

La reacción es positiva para la mayoría de las personas cuando la induración es mayor a 15mm. Existen excepciones, ya que se considera positiva cuando la induración es mayor a 10mm en personas con prueba previa conocida de los últimos dos años que haya sido negativa, personas en situación económica deficitaria, residentes de comunidades cerradas o semi-cerradas, trabajadores de la salud, niños menores de 4 años, inmigrantes recientes de zonas de alta tasa de TB, personas adictas a drogas intravenosas y personas que tengan una comorbilidad que aumente el riesgo de TB. Es positiva cuando la induración es mayor a 5mm en infectados por VIH y otros pacientes inmunosuprimidos o personas con alteraciones radiográficas de tórax compatibles con TB no tratada previamente (lesión fibrótica de más de 2cm² en el lóbulo superior sin contar engrosamiento pleural o granuloma calcificado aislado). (51)

PPD se indicaba para medir el índice de infección de una comunidad (actualmente desaconsejado), es útil como herramienta auxiliar en el diagnóstico de la enfermedad, sobre todo en niños y para el diagnóstico de infección en diferentes grupos de sujetos con alto riesgo de contagio, especialmente a los contactos de un paciente con TB diagnosticada. (50)

Interferon Gamma Release Assays (IGRA)

El IGRA consiste en un estudio de sangre en el que se aplica técnica de ELISA para cuantificar “in vitro” la respuesta inmune celular, que consiste en la liberación de interferón γ en respuesta a antígenos tuberculosos específicos.

El Quantiferón TB-gold (QFT-GIN) mide la cantidad de interferón γ liberado (50), siendo esta una molécula fundamental para el control de la infección tuberculosa.

ELISPOT, es una prueba T-spot que mide el número de células T formadoras de manchas (células mononucleares activadas por los antígenos específicos que liberan interferón γ , apareciendo estas como puntos negros (“spots”). (50)

Inmunodiagnóstico con Adenosina Deaminasa (ADA)

Adenosindeaminasa (ADA) es una enzima derivada del metabolismo de las purinas, cuya cantidad se encuentra elevada en los exudados provenientes de pleuresías, peritonitis y meningitis tuberculosa e incluso en suero de enfermos con TB activa. La aplicación más útil de esta técnica es en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa y en el diagnóstico diferencial entre pleuresías tuberculosas y neoplásicas, aunque ADA también está elevada en el líquido

pleural de los empiemas, artritis reumatoidea y algunos linfomas, estas últimas condiciones son más fáciles de diferenciar clínicamente. (52)

Dra. Cecilia Coitinho, Directora del Laboratorio Clínico de la CHLAEP, explica que la dosificación de ADA con valor mayor a 70 U/lit es muy sugerente de TB, entre 40 y 70 U/lit es sugerente y menor a 40 U/lit se considera negativo.

3. Métodos directos. Microscopía y cultivos

Baciloscopía

La coloración de Ziehl Neelsen o tinción ácido-alcohol resistente utiliza carbolfucsina, ácido alcohol y azul de metileno. Este método se basa en que las paredes celulares de ciertos parásitos y bacterias contienen ácidos grasos (por ejemplo, el ácido micólico) de cadena larga que les confieren la propiedad de resistir la decoloración con alcohol-ácido, después de la tinción con colorantes básicos. Utilizando esta coloración, las micobacterias se tiñen de rojo, lo cual permite establecer la presunción diagnóstica. Tanto la baciloscopía como el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* en medio Lowestein Jensen han sido y son el arma básica de diagnóstico. (52)

Uno de los problemas para el manejo individual es que la persona debe tener concentraciones suficientes para que la tinción sea positiva (mayor de 100 bacilos por cm³ de esputo), por lo que una baciloscopía negativa no descarta la enfermedad. (53)

Tinción fluorescente Cuando se realiza tinción con los fluorocromos auramina-O ó auramina-rodamina, los bacilos se ven como bastoncillos amarillos fluorescentes. Para observarlos se utilizan microscopios de fluorescencia con luz halógena y un sistema especial de filtros. Uno de los inconvenientes de esta técnica es que produce mayor cantidad de artefactos. Por consiguiente se deben confirmar las baciloscopías positivas re-coloreando el mismo frotis teñido con fluorocromo por la técnica de Ziehl Neelsen. En cambio, los frotis coloreados mediante la técnica de Ziehl Neelsen no pueden ser re-teñidos con fluorocromos. (54)

Métodos de cultivo

Tradicionalmente se han utilizado tres tipos distintos de medios de cultivo: los basados en huevo como el de Lowenstein Jensen, los basados en agar como Middlebrook 7H11 y 7H10 y los líquidos como Middlebrook 7H9. El crecimiento de la bacteria en los medios basados en agar es más rápido que en los basados en huevo, pero estos últimos tienden a ser más sensibles. El crecimiento en los medios líquidos es más rápido que en los sólidos. (48)

Métodos automatizados:

MGIT 320/960: Es un sistema para evaluar crecimiento y susceptibilidad de micobacterias. Es seguro y se obtienen resultados rápidamente. Está compuesto por tubos de plástico, lo que

aumenta la bioseguridad. Las pruebas son totalmente automatizadas, y se puede utilizar para evaluar crecimiento y farmacosenibilidad de micobacterias en medio líquido. (55)

MB Bact: es un sistema fotocolorimétrico, totalmente automatizado que detecta la producción de CO₂ por parte de los bacilos. Utiliza un haz de luz que se refleja sobre una membrana ubicada en el fondo del frasco de cultivo que cambia de color según el tenor de CO₂ en el frasco. El cambio de color se registra y la computadora determina cuando la muestra es positiva. Permite realizar hemocultivos. Se utiliza en muestras especiales y pacientes VIH positivos. Tiene como ventaja que el resultado está de 14 a 38 días antes que el cultivo convencional. (55)

4. Métodos de diagnóstico moleculares

Dentro de estos se encuentran: BD Probe Tec ET system y Automated Q-Beta Replicase Amplification Assay amplifican diferentes secuencias de inserción del ARN ribosómico, y generan simultáneamente una reacción química que produce fluorescencia, la cual permite detectar micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. En general, los métodos de amplificación de ácidos nucleicos tienen menor sensibilidad en las muestras provenientes de pacientes con procesos clínicos y radiológicamente menos graves, así como en las muestras extrapulmonares y paucibacilares. Algunos estudios demuestran que la sensibilidad y especificidad son semejantes a las de las técnicas tradicionales. (48)

Se han aprobado al menos dos pruebas comerciales para la detección directa del *Mycobacterium tuberculosis* en muestras respiratorias: Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct test (MTD) y el AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* test. (48)

Gen Xpert MTB/RIF test: prueba molecular totalmente automatizada que detecta simultáneamente ADN del complejo *Mycobacterium* y mutaciones que provocan resistencia a la rifampicina. Provee resultados en menos de dos horas desde la recepción de la muestra, facilitando al personal de salud la prescripción de un esquema adecuado el mismo día. (55)

Ilumina: En esta tecnología, se utilizan nucleótidos marcados con moléculas fluorescentes. Además de la paralelización masiva (es decir la capacidad de realizar millones de secuencias en cada corrida), la diferencia con el método convencional es la posibilidad de eliminar la fluorescencia una vez obtenida la imagen, y desbloquear carbono 3' de modo que pueda aceptar una nueva base para continuar la reacción de secuenciación, haciendo que la incorporación de un nucleótido terminal sea reversible. (56)

5. Nuevos métodos no moleculares

FASTPlaqueTB Es un método que tarda entre 24 y 48 horas en detectar la presencia de micobacterias en muestras. Se basa en las técnicas de infección por fagos empleadas para

detectar la resistencia a medicamentos antituberculosos. Su sensibilidad en muestras de esputo está entre 64 y 87,5% y la especificidad, entre 93 y 96,9%; el VPP es de 67,5% y el VPN, de 99,1%. Su costo es mucho menor que el de las pruebas de detección de ácidos nucleicos. Su interpretación puede ser difícil si el número de placas detectadas se aproxima al punto de corte; además, se pueden presentar falsos positivos por errores de procesamiento y falsos negativos por retardo en el mismo, por un bajo número de micobacterias vivas en la muestra, o por la presencia de sustancias inhibitoras que afecten la interacción de las micobacterias con los fagos.⁽⁴⁸⁾

DISCUSIÓN DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

A modo de resumen, podemos decir que los estudios de imagen, sobre todo la Rx de tórax, constituyen el primer estudio que se le realiza al paciente. Dado que si bien son inespecíficos, son un fiel reflejo de las alteraciones estructurales del pulmón y el tórax, pudiéndose usar también durante el control evolutivo.

La PPD es también utilizada frente a la sospecha de TB, dado que tiene escaso costo económico al igual que la Rx. A pesar de ser de fácil realización, cuenta con la desventaja de ser un procedimiento invasivo y presentar baja sensibilidad y especificidad. Además tiene limitaciones como método diagnóstico dado que reduce su sensibilidad en personas con compromiso de la inmunidad celular, se desvanece con el tiempo, tiene baja especificidad en personas vacunadas con *BCG* y es una técnica compleja para administrar y leer ya que existe gran variabilidad intra- e inter-observador. Posee un efecto “booster” que consiste en el efecto que se produce en los vacunados, infectados por micobacterias no tuberculosas y en las infecciones antiguas, que con el transcurso del tiempo la sensibilidad tuberculínica puede desvanecerse al punto que la prueba puede negativizarse. Todos ellos, cuando se les practica una prueba de tuberculina, se consideran negativos, pero los antígenos inyectados estimulan la memoria inmunológica por lo que al practicar una segunda prueba, pasados unos 7 días desde la primera, la reacción es positiva y el individuo puede ser catalogado erróneamente como infección reciente. ⁽⁵⁷⁾ Cuando la sensibilización tuberculínica es provocada por una infección natural, el efecto “booster”, si bien puede observarse a cualquier edad, es más frecuente en edades avanzadas. La sensibilidad tuberculínica inducida por la vacuna *BCG* se debilita antes que la provocada por una infección natural. ⁽⁵⁰⁾

A diferencia de la PPD, los IGRA cuentan con gran especificidad (98-100%). Ninguna de las dos técnicas IGRA descritas en esta revisión es capaz de diferenciar infección de enfermedad. La especificidad de los test IGRA no es afectada por los antecedentes de vacunación, y son más

específicos que la PPD en personas vacunadas tras el primer año de vida, pero no en aquellos vacunados al nacimiento. ⁽⁵⁰⁾

La ventaja del método de la baciloscopía es que puede ser efectuada en casi cualquier lugar y que el hallazgo de bacilos ácido alcohol resistente en áreas de alta prevalencia es prácticamente confirmatorio de la presencia de la enfermedad. Múltiples estudios han demostrado el incremento de la sensibilidad, manteniendo la especificidad, si se efectúan baciloscopías seriadas, o se concentra y sedimenta la muestra de esputo, así como con el uso de microscopio fluorescente. ⁽⁵³⁾ Una ventaja es ser un método rápido, sencillo, económico y que cuenta con una gran bioseguridad.

El cultivo produce resultados tardíamente pero es más sensible que la baciloscopia. Puede evidenciar un mínimo de 10 a 100 bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) presentes en una muestra, si es realizado en forma adecuada. Permite detectar los casos antes de que lleguen a ser infecciosos. Como desventaja, es un método más costoso y necesita un mayor nivel de bioseguridad para procesar la muestra. ⁽⁵⁴⁾

En cuanto a la dosificación de ADA, como desventaja no es específica para TB, pero si su valor es alto, apoya la sospecha de la enfermedad.

En cuanto a los nuevos métodos que utilizan PCR en muestras de líquido pleural han demostrado especificidad del 98% y sensibilidad del 62%, en comparación con la sensibilidad de los otros métodos, pero esta aumenta al emplear combinaciones de INF- γ , ADA y PCR. ⁽⁴⁸⁾

Por otra parte, el uso de PCR junto con la tinción de Ziehl Nielsen en muestras de esputo o lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes con TB pulmonar permitió hacer un diagnóstico rápido en el 90% de los casos. ⁽⁴⁸⁾

El Gen Xpert test es una técnica segura y sencilla, que se realiza en solamente 2 horas. ⁽⁵⁵⁾ A pesar de ser una prueba costosa el beneficio supera el costo ya que el diagnóstico precoz permite tratamiento adecuado.

TRATAMIENTO

PRINCIPIOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

El tratamiento antituberculoso debe encararse como una medida de atención médica personal, tendiente a reintegrar la salud de la persona afectada y minimizar las secuelas, y también como una medida de salud pública, dirigida a cortar la transmisión de la infección tuberculosa en la comunidad. Además, la quimioprofilaxis de la infección tuberculosa, impide que el sujeto infectado tratado, transite hacia la enfermedad clínicamente manifiesta y potencialmente contagiante.

Desde la aparición de la estreptomina, pruebas clínicas controladas sucesivas han permitido establecer principios básicos sobre los cuales se basa la moderna quimioterapia antituberculosa:

1 – COMBINADO: los regímenes terapéuticos antituberculosos deben combinar varias drogas a las cuales los bacilos sean susceptibles

2 – CONTINUADO: el tratamiento debe ser administrado regularmente, sin interrupciones.

3 – PROLONGADO: el tratamiento debe ser administrado durante un período suficiente. A partir de la década del 70, los esquemas han podido acortarse, aunque a no menos de 6 meses.

De todas formas, el mejor esquema diseñado según estos principios, es inoperante si el paciente no lo recibe correctamente. El incentivo y monitorización de la adherencia del paciente al tratamiento, es la piedra angular de una terapéutica exitosa. Por lo tanto, hoy en día cobra mayor vigencia un cuarto principio:

4 – SUPERVISADO: el tratamiento antituberculoso debe ser estrictamente supervisado, esta estrategia se denominó originalmente (por sus siglas en español) TAES (Tratamiento Antituberculoso Estrictamente Supervisado).

En 1993, el Programa Mundial contra la TB de la OMS declaró a la TB como una emergencia mundial, rebautizó el viejo TAES y lo denominó DOTS (Directly Observed Treatment Short course).⁽⁵⁸⁾ En sentido estricto, la estrategia DOTS va más allá de la acción del tratamiento y conforma un conjunto de medidas técnicas y gerenciales cuyos componentes clave son:

1. Compromiso gubernamental con las actividades continuadas de lucha antituberculosa
2. Detección de casos por baciloscopía entre los pacientes sintomáticos que acuden espontáneamente a los servicios de salud
3. Pauta terapéutica normalizada acortada (6 a 8 meses) con tratamiento bajo observación directa
4. Suministro regular e ininterrumpido de todas las drogas antituberculosas básicas
5. Sistema normalizado de registro y notificación que permita evaluar los resultados del tratamiento en cada paciente y a escala del programa de lucha antituberculosa en general.

En definitiva, el control y la eliminación de la TB requieren la integración de una red de servicios de salud y el funcionamiento coordinado entre los distintos recursos sanitarios de la comunidad, que tienen como articulador normativo y operativo al Programa Nacional de Control de la TB.

Los contactos de un caso de TB diagnosticado bacteriológicamente deben controlarse en tres oportunidades (al inicio, a los 3 y a los 6 meses) luego del diagnóstico. La prioridad mayor la presentan los contactos convivientes. La rutina que se le realiza a los contactos consiste en prueba tuberculínica, estudio radiológico de tórax, estudio bacteriológico de esputo si tiene expectoración, entrevista con el médico tratante. ⁽⁵⁸⁾

Drogas Antituberculosas de Primera Línea

Las drogas de primera línea actualmente disponibles para el tratamiento antituberculoso son: *isoniacida (INH)*, *rifampicina (R/AMP)*, *pirazinamida (PZA)*, *etambutol (EMB)* y *estreptomina (SM)*. Son las drogas más efectivas, con un perfil de eventos adversos aceptable y relativamente baratas. INH y R/AMP son las más importantes al punto que cuando un paciente está infectado por bacilos resistentes a ambas drogas, el fenómeno se denomina multirresistencia. ⁽⁵⁸⁾

Las drogas de segunda línea (*etionamida*, *protionamida*, *kanamicina*, *cicloserina*, *capreomicina*, *ácido p-aminosalicílico*, *quinolonas fluoradas [ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina]*) son mucho menos efectivas, con un perfil de seguridad menos favorable y mucho más costosas. ⁽⁵⁸⁾

Tratamiento de la Tuberculosis en Uruguay

En nuestro país el tratamiento antituberculoso se realiza según normas nacionales publicadas por la CHLAEP, desde 1982 y aprobadas por el Poder Ejecutivo a través del Ministerio de Salud Pública. La supervisión del tratamiento se realiza desde la década del setenta y desde

1982 se aplican los regímenes acortados estrictamente supervisados en las dos fases del mismo. La cobertura de la estrategia DOTS cubre al 100% de la población. (58)

Eficacia y Eficiencia del Tratamiento - Los esquemas de tratamiento se basan en los principios analizados previamente y son eficaces 100%. La eficacia del tratamiento depende del propio esquema (asociación adecuada de drogas y administración del tratamiento durante el tiempo necesario).

$\% \text{ Eficacia} = \text{No. de pacientes curados} / \text{No. de pacientes que terminan tratamiento} \times 100$

Otro índice importante es la eficiencia; además de la eficacia, refleja el estado de dos importantes acciones del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCTBC):

1) Retención de casos hasta finalizar el tratamiento. La eficiencia se relaciona con la capacidad para mantener al paciente recibiendo la medicación hasta su curación. Esto está relacionado con la tasa de abandono, un grave problema para el manejo de la TB en muchos países del mundo.

2) La eficiencia también depende de otra acción básica del PNCTBC: la pesquisa de casos. Los objetivos fundamentales de esa acción son diagnosticar todos los casos de TB en forma precoz. Cuando más tardío se hace el diagnóstico, hay más posibilidades de que se produzca la muerte del paciente, elevando de esa forma la tasa de letalidad.

$\% \text{ Eficiencia} = \text{No de pacientes curados} / \text{No. de pacientes que iniciaron tratamiento} \times 100$

De esto se desprende que la eficiencia del tratamiento puede verse afectada por la eficacia del esquema, (si este tiene un índice alto de fracasos), y por factores asociados a las acciones del PNCTBC: retención de casos (abandonos) y diagnóstico tardío (letalidad)

Evaluación de tratamiento por cohortes - La eficacia y eficiencia del tratamiento de la TB en un determinado contexto, se evalúa a través del análisis de cohortes. Para ello se estudia la evolución de pacientes, (generalmente pulmonares confirmados bacteriológicamente), que comenzaron el tratamiento antituberculoso durante un período determinado (por ejemplo un trimestre, semestre o todo un año) y se contabilizan las siguientes posibilidades evolutivas: curados, fallecidos, abandonos y fracasos.

Las metas de la OMS son diagnosticar por lo menos el 70% de los casos de TB ocurridos en un país y curar por lo menos al 85%. En nuestro país dichas metas se cumplen desde hace años. Es de destacar la bajísima tasa de abandono, lo cual habla de una buena acción de retención de casos. Sin embargo, la tasa de letalidad es elevada, lo cual puede ser debido, entre otros

factores, a un retardo en el diagnóstico de los casos, con predominio de las formas avanzadas de la enfermedad. ⁽⁵⁸⁾

(Anexos: Figura 7)

Esquema Actual de Tratamiento – Se presenta el esquema actual de tratamiento de la TB pulmonar. El mismo tiene una duración total de siete meses. Está constituido por dos fases:

- una primera fase inicial, en la cual la medicación se administra diariamente (de lunes a sábado)
- una segunda fase de consolidación en la cual la medicación se administra dos veces por semana, por ejemplo lunes y jueves o martes y viernes. ⁽⁵⁸⁾

Las drogas administradas en la primera fase son: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. En esta fase la dosis habitual de INH en el adulto es de 5 mg/kg/día; por lo general no deben administrarse más de 300 mg por día. En la administración intermitente, dos veces por semana, la dosis es de 15 mg/kg, no es conveniente sobrepasar la dosis total de 800-900 mg. La dosis de rifampicina en el adulto en esta fase es de 10 mg/kg/día, 600 mg/día para quienes pesan 50 kg o de 450 mg/día cuyo peso es < 50 kg. En la fase de administración intermitente en adultos, R/AMP se administra a una dosis estándar de 600 mg/día independientemente del peso. La tercera droga de la fase inicial es pirazinamida. La dosis en el adulto es de 20-30 mg/kg. En los regímenes estándar se administran 1500 mg a quienes pesan < 60 kg y 2000 mg a aquellos cuyo peso es 60 kg.

Desde el 2011 se incluye el etambutol en la primera fase, en el tratamiento de TB pulmonar en pacientes no tratados previamente totalmente supervisados. ⁽⁵⁹⁾

El tratamiento debe supervisarse estrictamente en las dos fases del tratamiento. Se ha demostrado, junto a la confección de un esquema adecuado, como la estrategia más adecuada para lograr el mayor éxito en el tratamiento y control de la TB. ⁽⁵⁸⁾

En cuanto al tratamiento de los contactos (quimioprofilaxis), se administra Isoniacida a la dosis estándar de 300mg/día en adultos y 10mg/kg en niños (no superar 300mg) durante 6 meses. La Isoniacida se administrará 6 días por semana. ⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾

La quimioprofilaxis también se debe realizar en: personas con viraje tuberculínico reciente, personas con infección por VIH (con una PPD > 5mm independientemente de su condición de contacto), fibróticos pulmonares (que sugieran secuelas tuberculosas), pacientes en tratamiento con inmunosupresores. Toda persona que realice quimioprofilaxis deberá concurrir a control

con médico tratante a efectos de evaluar la adherencia al tratamiento y pesquisar la aparición de efectos adversos atribuibles a la medicación. ⁽⁶¹⁾

Siendo tanto los métodos diagnósticos como el tratamiento pilares fundamentales en la disminución de la incidencia de TB, los expusimos en esta revisión ya que en Uruguay serán reevaluados dado que se presume una falla en los mismos, debido a que la incidencia en los últimos años ha ido en aumento.

Conclusiones y perspectivas

Con esta revisión bibliográfica buscamos crear un material de consulta que reúna los datos fundamentales sobre la epidemiología de la enfermedad centrada en el continente americano, así como los métodos diagnósticos disponibles para detectarla y los planes de tratamiento que se utilizan en nuestro país.

Como hemos tratado, la TB es una enfermedad que todavía está lejos de la erradicación. Su situación en las últimas décadas ha sido variable dependiendo del país. En alguno de ellos no ha podido controlarse y ha ido en aumento, o mantiene tasas de prevalencia muy altas en comparación a la región. A nivel mundial, se han investigado nuevos métodos diagnósticos, que aplican técnicas modernas para complementar los ya existentes, algunos de los cuales tienen alto rendimiento y continúan aplicándose. El tratamiento ha ido cambiando, se han agregado fármacos y estrategias terapéuticas para lograr que sea lo más seguro y efectivo posible.

Este trabajo constituyó para nosotras un arduo trabajo la recolección de datos e información teórica sobre el tema. Creemos haber cumplido los objetivos planteados al inicio, y esperamos que sea de utilidad.

Referencias bibliográficas

- (1) Organización Mundial de la Salud. *Tuberculosis datos y cifras*. OMS. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/> (Último acceso 15-07-15)
- (2) Rodríguez De Marco J. *Tuberculosis*. Comisión honoraria para la lucha antituberculosa y enfermedades prevalentes. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/publicaciones/definicion-y-patogenia.pdf> (Último acceso 20-08-15)
- (3) Mérola J. *Curso de tuberculosis 2014*. Médico Supervisor CHLA y EP. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/presentacion-clinico-radiologica.pdf> (Último acceso 24-09-15)
- (4) Organización Mundial de la Salud. *La vacuna antituberculosa*. Disponible en: http://www.who.int/immunization/wer7904BCG_Jan04_position_paper_SP.pdf (Último acceso 23-07-2015)
- (5) Organización Panamericana de la Salud. *La tuberculosis en la Región de las Américas: Informe Regional 2013. Epidemiología, control y financiamiento*. Washington DC 2014. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=29808&lang=es (Último acceso 28-06-15)
- (6) Organización Panamericana de la Salud. *VI Reunión regional de países de baja prevalencia de la tuberculosis*. Disponible en: http://www.paho.org/chi/index.php?option=com_content&view=article&id=491:vi-reunion-regional-paises-baja-prevalencia-tuberculosis&Itemid=215 (Último acceso 05-06-15)
- (7) Organización Panamericana de la Salud. *Plan Regional de Tuberculosis 2006-2015* páginas 5-9. Washington DC 2006. Disponible en: <http://www.col.ops-oms.org/TBHIV/tb-reg-plan-2006-15.pdf> (Último acceso 14-07-15)
- (8) Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana. *Análisis de Situación de Salud Regional*: página 78. Disponible en:

<http://www.sicasalud.net/sites/default/files/ASIS%20REGIONAL%202012.pdf> (Último acceso: 11-07-15)

(9) Banco Mundial. *Incidencia de tuberculosis*. Disponible en:

<http://datos.bancomundial.org/indicador/SH.TBS.INCD> (Último acceso 10-06-15)

(10) Centros para el control y prevención de enfermedades. *Países de origen de extranjeros diagnosticados con tuberculosis en los Estados Unidos*. Última modificación 18-04-11.

Disponible en: <http://www.cdc.gov/Spanish/Datos/DiaMundialTuberculosis/> (Último acceso 18-07-15)

(11) Public Health Agency of Canada. *Tuberculosis*. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/fniah-spnia/diseases-maladies/tuberculos/index-eng.php> (Último acceso: 03-07-15)

(12) Government of Canada. *Tuberculosis*. Disponible en:

<http://www.healthycanadians.gc.ca/diseases-conditions-maladies-affections/disease-maladie/tuberculosis-tuberculose-eng.php> (Último acceso: 03-07-15)

(13) Public Health Agency of Canada. *Tuberculosis in Canada 2013 Pre-release*. Última modificación 23-03-2015. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tbcan13pre/index-eng.php> (Último acceso 03-07-15)

(14) Aidsmeds your ultimate guide to Hiv care. *Tuberculosis (TBC)*. Última modificación 12-05-2008. Disponible en: http://www.aidsmeds.com/articles/TBC_6729.shtml (Último acceso 17-07-15)

(15) Centers for Disease Control and Prevention. *Reported tuberculosis in the United States*. Setiembre 2014. Disponible en:

<http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2013/pdf/report2013.pdf> (Último acceso: 18-07-15)

(16) Centers for Disease Control and Prevention. *Trends in Tuberculosis*. 2014. Disponible en:

<http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/statistics/tbtrends.htm> (Último acceso: 18-07-15)

(17) Gobierno Federal de México. *Perfil epidemiológico de la Tuberculosis en México*: páginas 37 – 39. Disponible en:

http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/Monografias5_Tuberculosis_Mex_junio12.pdf (Último acceso 20-07-15)

(18) Gobierno Federal de México. *Estándares para la Atención de la Tuberculosis en México*:

páginas 66 – 67. Disponible en:

http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/estandares_atencion_tb_sinlogos.pdf (Último acceso 20-07-15)

(19) Ministerio de Salud Gobierno de El Salvador. *Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en El Salvador. 2011*. Disponible en:

http://www.salud.gob.sv/archivos/pdf/TUBERCULOSIS_DOC/Vigilancia_epidemiologica/Graficas_TB_ano_2011.pdf (Último acceso 12-07-15)

(20) Maldonado M. *Situación epidemiológica y operacional del control de la tuberculosis Honduras*. Secretaría de Salud Honduras. Disponible en:

http://www.bvs.hn/Honduras/UICFCM/TuberculosisHonduras_PNTB_Julio2011.pdf (Último acceso 04-07-15)

(21) Ministerio de Salud Panamá. *Situación de Salud Panamá*: páginas 100- 101. Disponible en:

http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicaciones/situacion_de_salud_panama_2013_0.pdf (Último acceso 17-07-15)

(22) Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas, Panamá*. Disponible en:

http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?id=49&option=com_content (Último acceso 9-07-15)

(23) Caja Costarricense de Seguro Social. *País logra reducción de casos de tuberculosis por intervención sanitaria*. Disponible en: <http://www.ccss.sa.cr/noticias/index/32-ccss/1386-pais-logra-reduccion-de-casos-de-tuberculosis-por-intervencion-sanitaria>

(Último acceso: 12-07-15)

(24) Ministerio de Salud Pública Cuba. *Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en Cuba* La Habana, 2009. Páginas 16-17. Disponible en:

<http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/manual.pdf> (Último acceso: 15-07-15)

(25) Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas, Jamaica*. Disponible en: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?id=46&option=com_content (Último acceso 22-07-15)

(26) Centers for Disease Control and Prevention. *DTBE in Haiti*. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/topic/globaltb/haiti.htm> (Último acceso 11-07-15)

(27) Ministerio de Salud Pública de República Dominicana. *Plan Estratégico de la respuesta nacional a la tuberculosis república dominicana 2011-2015*: páginas 22 – 23. Disponible en: <http://uep.salud.gob.do/Documentos/PlandeTB.pdf> (Último acceso 8-07-15)

(28) Ministerio de Salud Pública República Dominicana. *Plan estratégico de la respuesta nacional a la tuberculosis República Dominicana 2011-2015*. Año 2011. Páginas 22-25. Disponible en: <http://uep.salud.gob.do/Documentos/PlandeTB.pdf> (Último acceso 03-07-15)

(29) Programa de Naciones Unidas para el desarrollo. *Combatir el VIH/SIDA en Belice*. Disponible en: <http://www.undp.org/content/undp/es/home/presscenter/articles/2011/03/31/undp-manages-global-fund-hiv-grant-to-belize.html> (Último acceso: 27-08-15)

(30) Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas, Saint Kitts y Nieves*. Disponible en: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?id=53&option=com_content (Último acceso: 27-07-15)

(31) Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas, Granada*. Disponible en: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=204&Itemid= (Último acceso: 27-07-15)

(32) Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas. Antigua y barbuda*. Disponible en: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?option=com_content&view=article&id=17:antigua-and-barbuda&Itemid=18&lang=es (Último acceso: 16-08-15)

(33) Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas, Dominica*. Disponible en: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?id=33&option=com_content (Último acceso: 15-07-15)

(34) Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas, Trinidad y Tobago*. Disponible en: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?id=66&option=com_content (Último acceso 21-07-15)

(35) Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. *¿Qué es tuberculosis (TB)?* Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Tuberculosis.aspx> (Último acceso 08-07-15)

(36) Gobierno Bolivariano de Venezuela, Ministerio del Poder Popular para la Salud. *Directrices para el despistaje, diagnóstico y tratamiento de la Tuberculosis en pacientes con indicación de terapias biológicas*: página 8. 2010. Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/images/stories/pdf/directrices%20para%20el%20despistaje%20diagntico%20y%20tratamiento%20de%20la%20tuberculosis%20en%20pacientes%20con%20indicacion%20de%20terapias%20biolgicas.pdf> (Último acceso: 13-07-15)

(37) Ministerio de Salud Pública de Ecuador. *Jornada científica en conmemoración al Día Mundial de la Tuberculosis*. 2013. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/tag/tuberculosis/> (Último acceso: 18-07-15)

(38) Ministerio de Salud de Perú. *Estrategia sanitaria nacional de prevención y control de la tuberculosis*. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/> (Último acceso 8-07-15)

(39) Ministerio de Salud del Estado plurinacional de Bolivia. *Bolivia Presenta Descenso de Casos En Tuberculosis*. Disponible en: <http://www.minsalud.gob.bo/index.php/493-bolivia-presenta-descenso-de-casos-en-tuberculosis> (Último acceso 12-06-15)

(40) Laboissière P. *Casos de tuberculosis en Brasil caen el 20,3% en 10 años*. Cavalcante T, Foster N. Disponible en: <http://agenciabrasil.ebc.com.br/es/geral/noticia/2014-03/casos-de-tuberculosis-en-brasil-caen-el-203-en-10-anos> (Último acceso 20-06-15)

(41) Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de Paraguay. *Tres pasos para vencer la Tuberculosis*. Disponible en: <http://www.mspbs.gov.py/v3/tres-pasos-para-vencer-a-la-tuberculosis/> (Último acceso 8-07-15)

(42) Ministerio de Salud Gobierno de Chile. *Tuberculosis informe de situación Chile 2013*. Septiembre 2014. Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/tuberculosis/informe_tuberculosis.pdf (Último acceso 08-07-15)

(43) Farga Victorino C. *Hacia la erradicación de la tuberculosis*. Revista chilena de enfermedades respiratorias. 2006. Volumen 22. Número 1. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-73482006000100009&script=sci_artext (Último acceso 01-09-15)

(44) Ministerio de Salud de la Presidencia de la Nación Argentina. *Semana de la Tuberculosis*. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/index.php/component/content/article/46-ministerio/206-19-al-25-de-marzo-semana-de-la-tuberculosis> (Último acceso: 04-07-15)

(45) Ministerio de Salud Pública Uruguay. *Tuberculosis*. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy/publicaci%C3%B3n/tuberculosis> (Último acceso 14-07-15)

(46) Lasserra P. *Tuberculosis en el Uruguay, un problema de Salud Pública*. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/tb-situacion-actual.pdf> (Último acceso 25-06-15).

(47) Organización Panamericana de la Salud Uruguay. *Salud Pública alertó que la tuberculosis es una enfermedad aún importante en nuestro país*. Presidencia de la República. Disponible en: [http://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=820:salud-publica-alerto-que-la-tuberculosis-es-una-enfermedad-aun-importante-en-nuestro-pais-&Itemid=.](http://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=820:salud-publica-alerto-que-la-tuberculosis-es-una-enfermedad-aun-importante-en-nuestro-pais-&Itemid=) (Último acceso 25-06-15).

(48) Agudelo C, Builes L, Hernández M, Robledo J. *Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis*. Iatreia. Julio/Setiembre 2008. Volumen 21. Número 3. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-07932008000300010&script=sci_arttext (Último acceso 20-07-15).

(49) González Martín J, García García J, Aníbarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, Moreno S, Ruiz J. *Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis*. Elsevier. 2015. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-documento-consenso-diagnostico-tratamiento-prevencion-tuberculosis-13150650> (Último acceso: 04-07-15)

(50) Comisión Honoraria de Lucha Anti-tuberculosa y Enfermedades Prevalentes. *Diagnóstico de la Infección Tuberculosa Latente*. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/diagnostico-de-la-infeccion-tuberculosa-latente.pdf> (Último acceso: 25-07-15).

(51) Comisión Honoraria de Lucha Anti-tuberculosa y Enfermedades Prevalentes. *Manual para el equipo técnico de atención primaria de salud*. Página 9. Disponible en: <http://www.smu.org.uy/dpmc/pracmed/manual.pdf>. (Último acceso: 25-07-15).

(52) Instituto de Salud Pública Gobierno de Chile. *Determinación de la actividad de adenosindeaminasa (Ada) para el diagnóstico de la tuberculosis*. Página 18. Disponible en: http://www.ispch.cl/lab_sal/doc/man_tbc.pdf (Último acceso: 10-07-15)

(53) Fúnez R, Varela C. *Métodos diagnósticos en tuberculosis: lo convencional y lo nuevo*. Revista médica hondureña. volumen 74: 96-101. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2006/pdf/Vol74-2-2006-7.pdf> (Último acceso: 25-06-15)

(54) Organización Panamericana de la Salud. *Manual para el diagnóstico Bacteriológico de la tuberculosis, Normas y guía técnica, parte 2*. 2008. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/tb-labs-cultivo%5B2%5D.pdf> (Último acceso 03-08-15).

(55) Rivas Chetto C. *Nuevas técnicas de laboratorio en tuberculosis*. Departamento de laboratorio CHLA-EP. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/laboratorio-en-la-tb.pdf> (Último acceso 06-08-15).

(56) Greif G. *Métodos de secuenciación de ácidos nucleicos*. Unidad de Biología Molecular. Institut Pasteur Montevideo. Disponible en:

http://www.chlaep.org.uy/descargas/curso_tb_mico_bacterias/metodos_de_secuenciacion_de_acidos_nucleicos.pdf (Último acceso 08-08-15).

(57) Clínica pediátrica Zaragoza. *Interpretación de tuberculina y efecto booster*. Clínica pediátrica Zaragoza. Disponible en: <https://marcorived.wordpress.com/2012/01/04/interpretacion-de-tuberculina-y-efecto-booster/> (Último acceso 03-06-15)

(58) Rodríguez De Marco J. *Tratamiento de la tuberculosis*. CHLA-EP. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/publicaciones/tratamiento-de-la-tuberculosis.pdf> (Último acceso: 20-09-15)

(59) Rodríguez De Marco J. *Jornada regional de actualizaciones programáticas*. Coordinador General de CHLAEP. Disponible en: http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/4_guias_clinicas/tb/actualizacion_tuberculosis_2011_uy.pdf (Último acceso: 16-08-15)

(60) Comisión Honoraria de Lucha Anti-tuberculosa y Enfermedades Prevalentes. *Capítulo 7: Control de contactos*. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/normas/capitulo-7-control-de-contactos.pdf> (Último acceso 24-09-15)

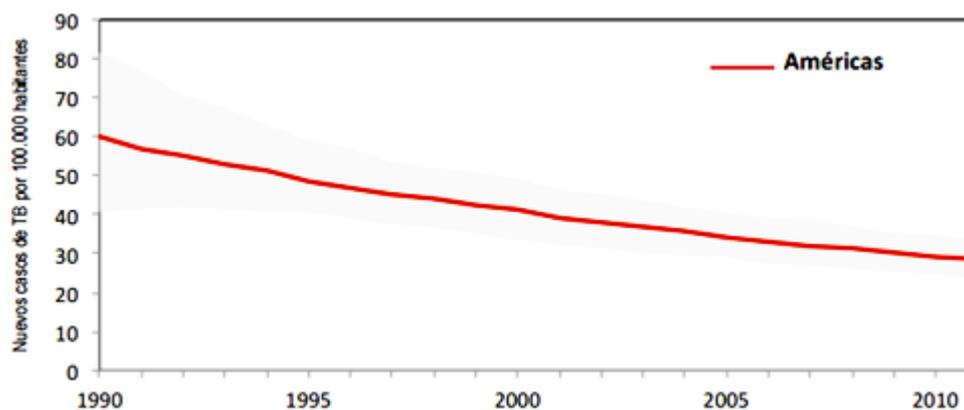
(61) Organización Panamericana de la Salud. *Capítulo 6, Quimioprofilaxis*. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/normas/capitulo-6-quimioprofilaxis.pdf> (Último acceso 10-08-15).

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Cecilia Coitinho Azevedo, especialista en Patología Clínica, Directora del laboratorio perteneciente a la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes, por su asesoramiento sobre métodos diagnósticos y tratamiento de la tuberculosis en nuestro país.

Anexos

FIGURA 1. **Tendencia de la incidencia estimada de tuberculosis en las Américas 1990-2011.** Extraído de La tuberculosis en la Región de las Américas. PAHO/WHO Informe 2012.



CUADRO 1. **Incidencia de TB por país**

País	Tasa Incidencia/100.000 hab
Canadá	4,7***
Estados Unidos	3***
México	16,8**
Guatemala	60***
Belice	37***
El Salvador	39***
Honduras	36,1**
Nicaragua	55***
Costa Rica	11,67**
Panamá	40,5**
Cuba	9***
Jamaica	6,5***
Haití	206***

Rep.Dominicana	60***
San Cristóbal y Nieves	9,2*
Antigua y Barbuda	13***
Dominica	5***
San Vicente y Granadinas	14,9**
Granada	3**
Trinidad y Tobago	21***
Colombia	32***
Venezuela	22**
Ecuador	56***
Perú	124***
Bolivia	52,6****
Brasil	35,4***
Paraguay	44***
Chile	12,5***
Argentina	24***
Uruguay	30***

Referencias: *2009 **2010 ***2013 ****2014

Figura 2. **Tendencia de la incidencia estimada de TB en los países por subregión, 1990-2011.** Extraído de La tuberculosis en la Región de las Américas. PAHO/WHO Informe 2012.

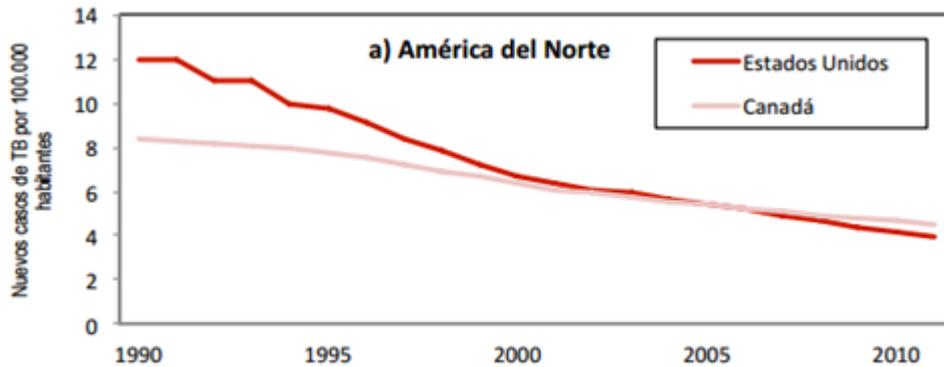


Figura 3. **Tendencia de la incidencia estimada de TB en los países por subregión, 1990-2011.** Extraído de La tuberculosis en la Región de las Américas. PAHO/WHO Informe 2012.

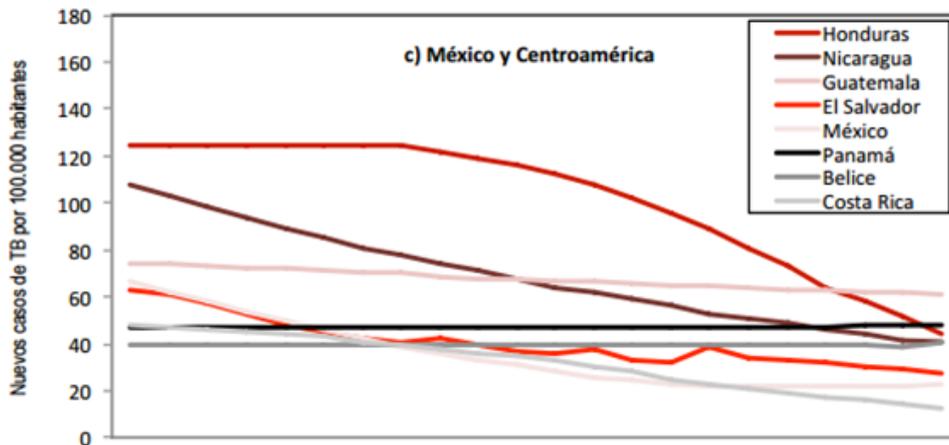


Figura 4. **Tendencia de la incidencia estimada de TB en los países por subregión, 1990-2011.** Extraído de La tuberculosis en la Región de las Américas. PAHO/WHO Informe 2012.

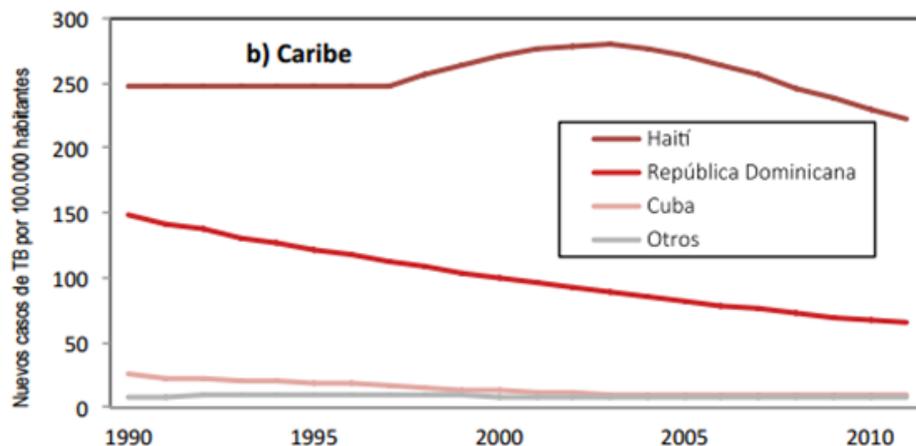


Figura 5. **Tendencia de la incidencia estimada de TB en los países por subregión, 1990-2011.** Extraído de La tuberculosis en la Región de las Américas. PAHO/WHO Informe 2012.

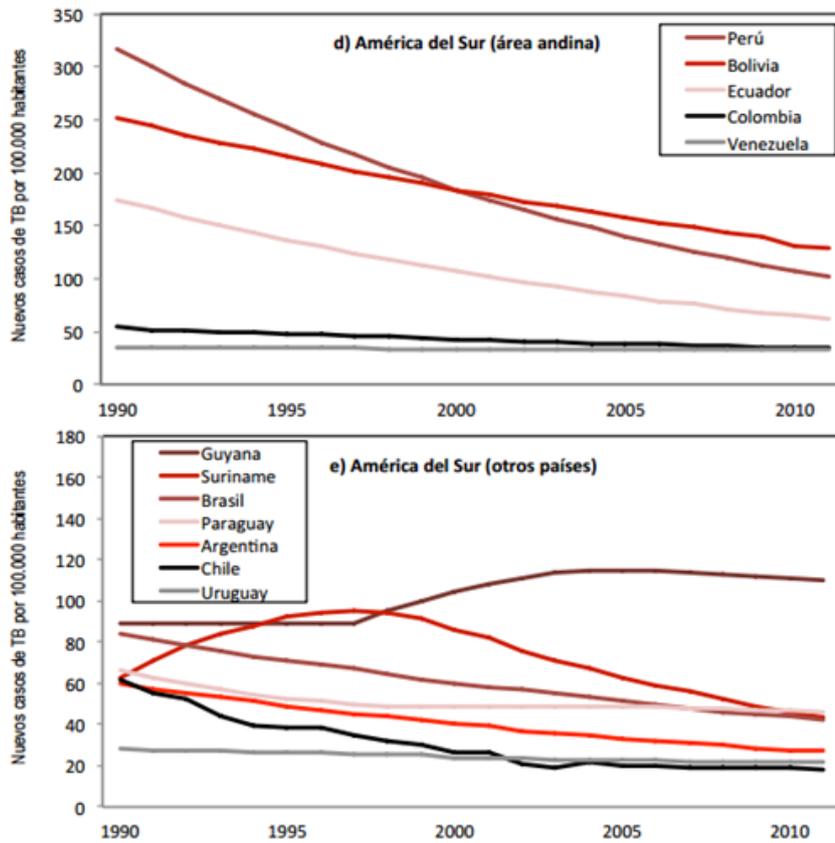


Figura 6. **Incidencia de tuberculosis, todas las formas, pulmonares, bacilíferos y extra-pulmonares. Tasas por 100000.** Extraído de Tuberculosis en el Uruguay, un problema de Salud Pública. CHLAEP.

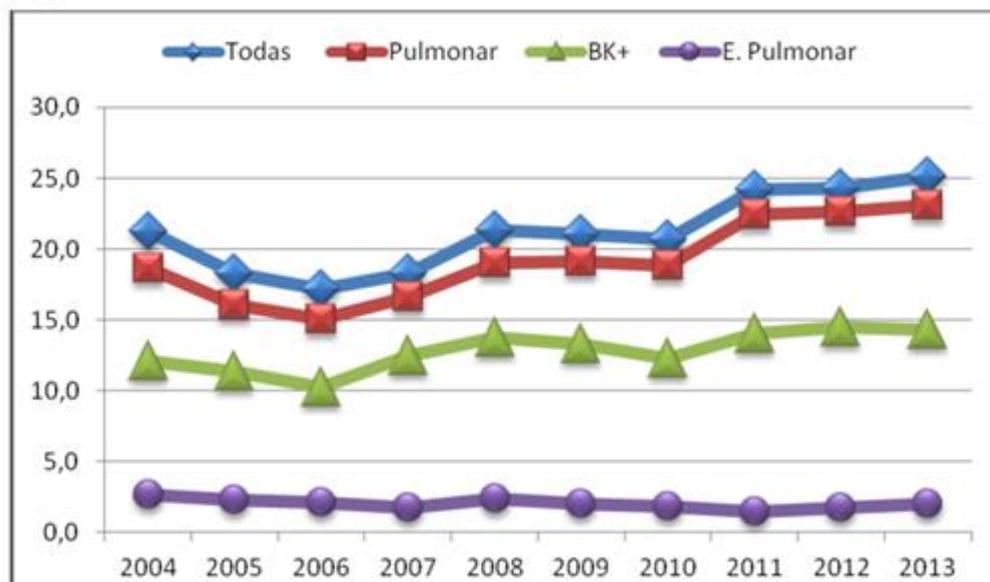


Figura 7. Resultados de tratamiento de casos nuevos de TB confirmada bacteriológicamente en Uruguay 1999-2009. ⁽⁵⁹⁾

