**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIEGO DE ÁVILA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CIEGO DE ÁVILA**

**XXXII FÓRUM NACIONAL DE ESTUDIANTES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS**

**VILLA CLARA 2023**

**Artículo de Revisión**

**Tuberculosis**: Una Enfermedad Re-emergente

Autores: Héctor David Jiménez Barrio1

María Caridad Cabrera Pérez1

1Estudiante de 2do año de Medicina. Número de teléfono

**RESUMEN**

Actualmente, la tuberculosis (TB) es un problema de salud pública que está presente en todas las regiones del mundo y sigue siendo una de las enfermedades transmisibles más mortales. Esta investigación se realizó con el objetivo de describir la relación que existe entre comportamiento de la incidencia de la TB en el mundo y en especial en Cuba, las características del patógeno, los principales factores de riesgo, signos y síntomas asociados a la misma y los métodos fundamentales de diagnóstico, tratamiento y prevención para lograr su erradicación. Se revisaron 50 artículos científicos que se ajustaban al objetivo. Aunque en la actualidad se conocen bien las características del agente causal, los factores de riesgo de propagación de la misma y se cuenta, en ocasiones, con efectivas combinaciones de diagnóstico y tratamiento, la TB continúa siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo. Esto sugiere la necesidad urgente de programas eficientes, así como el gran compromiso de tomar en serio el tema, especialmente a la luz de la actual recesión económica mundial.

**Palabras clave:** Diagnóstico, Epidemiología; *Mycobacterium tuberculosis*; Prevención Sintomatología; Tratamiento; Tuberculosis.

***INTRODUCCIÓN***

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa de origen bacteriana que afecta al hombre desde los albores de la humanidad y representa un serio problema de salud a nivel mundial.(1,2) Habitualmente la enfermedad se localiza en los pulmones, lo que lleva al síndrome clásico de TB pulmonar (TBp)., aunque puede hacerse extensiva prácticamente a cualquier órgano del cuerpo humano entre estos los ganglios linfáticos, el cerebro, los riñones y la columna vertebral, pueden verse afectados en un trastorno llamado TB extrapulmonar (TBep). (3)

Es una enfermedad de evolución aguda, subaguda o crónica, siendo esta última la forma más frecuente debido a su prolongado periodo de latencia entre la infección inicial y las manifestaciones clínicas, y que se caracteriza por la formación de granulomas que pueden afectar, como se mencionó anteriormente, a distintos órganos (25% de los pacientes pueden presentar TBep), siendo la neumopatía (TBp) la que predomina en 80 al 85% de los casos, por lo que la manifestación más frecuente es la presencia de tos acompañada de expectoración mucopurulenta de más de 15 días de duración.(4) Es causada por un grupo de bacterias de la familia *Mycobacteriaceae*. El agente causal más frecuente es *Mycobacterium tuberculosis*, el cual es un miembro del complejo del género *Mycobacterium* (que comprende más de 50 especies) y que abarca *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii* y *M. canetti* que pueden causar TB en el humano.(5)

Las micobacterias se caracterizan por ser bacilos de 0.2 a 0.6 × 1-10 μm de tamaño, aerobios inmóviles de división lenta, no formadores de esporas, sensibles a la luz solar, ultravioleta y al calor. La constitución de la pared celular de *M. tuberculosis* es una de las más complejas entre los microorganismos conocidos. Es dos veces más gruesa y fuerte que la de los gérmenes Gram negativos y constituye una verdadera coraza lipídica, difícilmente penetrable, lo que otorga a la micobacteria su típica resistencia a la acción del ácido-alcohol (su pared es hidrofóbica) así como a la desecación.(6) Hoy en día, la TB representa una de las infecciones más letales y antiguas que afecta al ser humano y, junto con la malaria y el VIH/SIDA, ha tenido el impacto socioeconómico más significativo en la humanidad. (7) En recientes investigaciones se hace referencia a la TB como la peor epidemia del siglo XXI, demuestran la mortalidad mundial que ocasiona esta enfermedad, asociada en ocasiones a la aparición de cepas multidrogoresistentes a los fármacos tradicionalmente empleados en su tratamiento y a la presencia del VIH/SIDA.(8)

Según el Informe Mundial sobre la Tuberculosis de 2021 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente el 25 % de la población mundial tiene evidencia inmunológica de infección previa por *Mycobacterium tuberculosis* según lo determinado por las pruebas de vigilancia, y en 2020, 10 millones de personas desarrollaron la forma activa de la TB (TBA). Los datos de mortalidad más actualizados indican que en 2020, 1,4 millones de personas murieron de TB (entre ellas 214 000 personas con VIH). En todo el mundo, la TB es la decimotercera causa de muerte y la enfermedad infecciosa más mortífera después de la COVID-19 (por encima del VIH/Sida). Se estima que en 2020 enfermaron de TB 9,9 millones de personas en todo el mundo:

5,5 millones de hombres, 3,3 millones de mujeres y 1,1 millones de niños. (9)

Desde el punto de vista epidemiológico, la distribución entre países es diferente. Se estima que cerca del 80 % de la población de algunos países asiáticos y africanos resultan positivos en las pruebas de la tuberculina, mientras que, en Estados Unidos, resultan positivos entre el 5 y el 10 %. (10) En Cuba, la prevalencia de TB es baja, como consecuencia directa de las transformaciones socioeconómicas operadas en las últimas décadas, en el país y del fortalecimiento de su Sistema Nacional de Salud (SNS) (11) El país tiene como línea de trabajo para el futuro la eliminación de la TB, como problema de salud pública. Según Pacheco González y colaboradores en 2014 esta perspectiva precisa de nuevos enfoques en la reorientación del programa, con ajustes de sus objetivos, en función de las características epidemiológicas y socioeconómicas de cada territorio. (12) Monitorizar el comportamiento y las tendencias de la TB, conocer los principales factores de riesgo, signos y síntomas más sugerentes de la enfermedad, así como los métodos fundamentales de diagnóstico y tratamiento oportuno adquieren gran realce, en el contexto actual ya que se precisa conocer el estado actual de la enfermedad y su posible dinámica en el futuro, para su erradicación. Precisamente el problema científico de la presente revisión bibliográfica sería:

¿Cómo se relacionan el monitoreo constante de la incidencia y prevalencia de la TB, las características del agente causal, los principales factores de riesgo, signos y síntomas descritos con los métodos diagnósticos y de tratamiento para lograr la erradicación de la enfermedad?

En concordancia con lo expresado, se desarrolla la presente investigación, con el objetivo de describir la relación que existe entre comportamiento de la incidencia de la TB en el mundo y en especial en Cuba, las características del patógeno, los principales factores de riesgo, signos y síntomas asociados a la misma y los métodos fundamentales de diagnóstico, tratamiento y prevención.

***DISEÑO METODOLÓGICO***

Se realizó una revisión bibliográfica en abril-mayo del 2023. La evaluación incluyó páginas web así como artículos de revistas. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos SciELO, PUBMED, ScienceDirect, ELSEVIER y Medline, así como en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed. La consulta se realizó bajo los términos (según los Descriptores de Ciencias de la Salud, DeCS) de incidencia y prevalencia; factor de riesgo; tuberculosis pulmonar y extrapulmonar; signos y síntomas; tratamiento, diagnóstico y prevención. De los artículos científicos recuperados se seleccionaron 50 para el desarrollo de la investigación ya que se ajustaban al objetivo de la misma, 75% de los últimos 8 años, lo que demuestra la vigencia de la investigación.

***DESARROLLO***

La TB ha tenido diferentes denominaciones a lo largo del tiempo: tisis, escrofulosis, la gran plaga blanca o peste blanca, enfermedad del mal de vivir, proceso fímico, consunción o enfermedad de agotamiento, asociándose desde la antigüedad con la pobreza, la promiscuidad y la ignorancia. Es una de las enfermedades más antiguas que posee estrecha relación con una larga historia como la del hombre mismo, y que ha estado marcada por constantes progresos en el conocimiento sobre la etiopatogenia, la inmunoprevención y el tratamiento con fármacos altamente eficaces.(13) Se cree que la TB humana se desarrolló en Europa y Cercano Oriente en el periodo Neolítico (de 6,000 a 8,000 años a.C.). Existe evidencia que desde 3,700 años a.C., las antiguas civilizaciones padecieron TB como lo demuestran las momias egipcias e incas (de más de 1,000 años de antigüedad), en las que se han observado lesiones vertebrales características del llamado «Mal de Pott» así como la demostración de la presencia de bacilos de Koch mediante pruebas de PCR en lesiones pulmonares, al igual que en el frotis realizado al absceso del psoas en un niño inca momificado. (4)

La TB a lo largo del desarrollo humano ha estado presente, causando innumerables muertes y el hombre, por su parte, señala la historia con eventos transcendentales en su afán de conocerla y combatirla. Un impacto científico importante lo constituye el descubrimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. El 24 de marzo de 1882, en Alemania, el científico Robert Koch describe el agente patógeno de esta enfermedad infecciosa. Su descubrimiento lo hace público en un discurso pronunciado en el Instituto de Higiene, en Berlín. Por este motivo recibe en 1905 el Premio Nobel. En 1982 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la TB y las Enfermedades del Pulmón; proclamaron el 24 de marzo, el Día Mundial de la TB, el cual se celebra cada año en el mundo. (14,15)

Otro eslabón en el desarrollo de la ciencia y en el conocimiento de la enfermedad, fue el descubrimiento de los Rayos-X por Wilhelm Conrad Roentgen. En la historia de la TB este descubrimiento constituye un elemento de trascendental importancia para el diagnóstico no solo de la TB, sino de prácticamente todos los procesos que afectan a diferentes regiones del organismo. En este sentido, la literatura también hace referencia al descubrimiento de la vacuna antituberculosa

BCG (Bacilo Calmette-Guerin) por los franceses Albert Leon Charles Calmette y Camille Guérin a principios del siglo XX. (16) La que en 1921 Weill Hallé aplica por primera vez en el ser humano, y al descubrimiento por Selman Waksman de la estreptomicina, primer antibiótico con acción efectiva contra el bacilo de Koch, a partir del cual cambia el pronóstico de la enfermedad. (14,16)

Muchos avances de la ciencia se ponen de manifiesto al consultar la historia de esta enfermedad y la humanidad. A pesar de esto, la TB a través de los tiempos representa un grave problema de salud.

(17) Es causa importante de muerte en poblaciones de bajo nivel socioeconómico y de preocupación en países desarrollados. Representa un fuerte prejuicio o estigma social, con diferentes características o matices según la sociedad y la cultura de que se trate. Predomina, donde existe pobreza, afecta a personas de cualquier región, edad, nivel socioeconómico y cultural. (18) La TBp se presenta en forma desproporcionada entre personas en poblaciones con desventajas, como desnutridos, desvalidos y los individuos que habitan aglomerados en hogares con condiciones deplorables. (19) El enfrentamiento a la progresiva extensión territorial de la TBp por la pobreza, la creciente desigualdad, programas de control inadecuados, el incremento de la población mundial y el impacto de la pandemia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), llevó a que la OMS decretara en 1993 el estado de emergencia global. (20) **ll. Agente etiológico de la tuberculosis, sintomatología y epidemiología.**

*M. tuberculosis* se transmite por tres vías principalmente: a) Aérea mediante la inhalación de gotas microscópicas en aerosoles (95% de los casos). Sólo transmiten la infección las personas que padecen TBp. Al toser, estornudar, hablar o escupir, expulsan al aire los gérmenes de la enfermedad, conocidos como bacilos tuberculosos. Basta inhalar una pequeña cantidad de bacilos para contraer la infección. b) Ingesta de alimentos contaminados, *M. bovis* se transmite de forma directa mediante la exposición con animales infectados (zoonosis) y de forma indirecta al consumir lácteos no pasteurizados, produciendo inicialmente lesiones intestinales y/o faríngeas, y c) Por inoculación directa a través de heces fecales, orina y esputo.(4) De acuerdo a lo anterior, las principales puertas de entrada del bacilo, son el sistema respiratorio (forma más común de contagio), el tejido linfoide bucofaríngeo, el intestino y la piel.

Un enfermo de TBp activa que no recibe tratamiento puede infectar entre 10 y 15 personas en el transcurso de un año. Sin embargo, no todos los sujetos infectados por el bacilo de la TB necesariamente desarrollan la enfermedad, de éstos entre 10 y 55% pueden desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida. El agente causal es liberado por pacientes con TBp bacilífera activa hacia el ambiente, como se ha mencionado previamente cuando se tose, estornuda, escupe, canta o incluso conversa. Las gotas que se generan se evaporan rápidamente, convirtiéndose en aerosoles de pequeñas partículas (de 1 a 3 μm y contienen aproximadamente tres bacilos/partícula), las cuales por su tamaño permanecen en suspensión y pueden ser transportadas por el flujo del aire. Cuando una persona sana inhala una mínima parte de esta carga bacilar dispersada en el aire, su pequeño tamaño facilita que algunos de estos bacilos lleguen a los alveolos pulmonares. Luego de la exposición, sólo 5% de los infectados desarrollarán la enfermedad en los dos años siguientes y otro 5% adicional en los años venideros. Al conjunto de fenómenos biológicos que tienen lugar cuando un individuo entra en contacto por primera vez con el bacilo tuberculoso se le denomina primoinfección tuberculosa. Durante la primoinfección, el 95 % de los pacientes permanecen asintomáticos (o con síntomas mínimos que recuerdan un episodio gripal) y solamente un 5 % desarrollan la enfermedad aparente. (4,22) Los mecanismos de defensa de las vías aéreas superiores (tos, sistema mucociliar) evitan la llegada de las partículas superiores a 5 m al parénquima pulmonar, de una forma inespecífica. Se considera que deben llegar al menos 10-200 para que tenga lugar la infección. La zona de llegada preferente es, la zona mejor ventilada del pulmón y corresponde a la región subpleural del lóbulo inferior. La protección contra *M. tuberculosis* se debe principalmente a la respuesta inmunitaria celular mediante la intervención de los macrófagos que provocan la muerte del bacilo por medio de fagocitosis así como por otros mecanismos como la producción de óxido nítrico y enzimas lisosomales, al igual que por la acción de los linfocitos CD4+ y CD8+, los cuales ejercen actividad bactericida por medio de la producción de perforinas, granzimas, granulosinas citosinas (IFN-γ, IL-12, IL-6, TNF-α), promoviendo la transmigración de los linfocitos T y Natural Killers(NK) hacia los sitios de inflamación, lo que activa las funciones de los macrófagos. (21,23)

La formación del característico granuloma caseoso (antes conocido como complejo de Ghon) se debe a la formación de un infiltrado como respuesta a la infección por parte de macrófagos alveolares, linfocitos, neutrófilos y otras células inmunes como células epiteloides y de Langhans (células gigantes multinucleadas). El granuloma o tubérculo puede sanar por calcificación y/o fibrosis o puede progresar por diseminación linfática hacia los ganglios hiliares constituyendo lo que se denomina complejo de la primoinfección. Si la carga antigénica es pequeña, la respuesta inmunitaria controla la infección siendo el daño tisular mínimo; por el contrario, si la concentración antigénica es elevada, se origina una necrosis tisular dada la compleja respuesta inmunitaria. Si los bacilos llegan a sobrevivir a esta primera línea de defensa, se multiplicarán de forma activa en los macrófagos, a partir de los cuales invadirán las células epiteliales y endoteliales cercanas, difundiéndose a otros órganos mediante dos vías: linfática o hematógena teniendo como consecuencia la TBep. Existen evidencias de que los bacilos pueden persistir en órganos, tejidos y células que no tienen relación directa con el sitio de la infección primaria. En este estado «durmiente» pueden permanecer por largos periodos, ya que el bacilo reduce su metabolismo a la mínima expresión; sin embargo, existen otros metabólicamente activos, los cuales son eliminados por el sistema inmunitario induciendo a las células de memoria.(4,21) Los bacilos que se mantienen de forma quiescente o en fase durmiente en cualquiera de los órganos referidos, por alguna circunstancia desfavorable, pueden entrar en actividad metabólica y dar motivo a la ocurrencia de la TB secundaria de reactivación endógena. El 90% de las personas tendrán controlados los bacilos en estado latente para toda la vida, por medio de sus defensas inmunes. Un 5% presentará TB primaria progresiva y el otro 5% presentará la enfermedad en estados tardíos de la vida, en lo que se denomina TB de reactivación. Esta situación cambia radicalmente en el SIDA, donde se estima que el 50-60% de los infectados por *M. tuberculosis* acabarán padeciendo TB activa a lo largo de su vida. A las personas portadoras de alguna situación que incremente la probabilidad de padecer TB se les considera pertenecientes a grupos de riesgo. Por todo lo expuesto, es necesario tener en cuenta que todo infectado es un enfermo en potencia y hace que el estado de mayor protección frente a *M. tuberculosis* es el de la persona que nunca se ha infectado. (22,23) **ll.1. TB latente**

En 90% de los casos, *M. tuberculosis* puede persistir, como se ha mencionado previamente, por muchos años dentro del sujeto en un estado conocido como infección tuberculosa latente, es decir son aquellas personas sin antecedentes de vacunación que presentan respuesta inmunitaria persistente a los antígenos del bacilo de Koch, adquiridos con anterioridad y en quienes no se puede demostrar la presencia de enfermedad, ya que no presentan signos ni síntomas. A medida que los macrófagos van drenando este tejido, los bacilos latentes se confunden con esta necrosis y son drenados hacia el espacio alveolar, dónde pueden reactivar su crecimiento de nuevo. De esta manera se mantiene la infección durante años. Clínicamente, la infección tuberculosa latente no genera síntomas. Su diagnóstico se basa actualmente en el test cutáneo de Mantoux. Los individuos con esta infección no pueden infectar a nadie. Sin embargo, en algunos casos, el control de la concentración bacilar se pierde, se reanuda el crecimiento y se puede generar una TBA, o enfermedad tuberculosa propiamente. Es por ello que debe tratarse, sobre todo aquellos pacientes recientemente infectados. El tratamiento representa la administración de isoniazida durante 9 meses. Se estima que entre 5 y 23% de estas personas presentan reactivación de la infección de latente a forma activa, lo cual ocurre en la gran mayoría de los casos durante los primeros dos años, lo que se asocia principalmente a factores que afectan el estado inmunológico del paciente para que esto suceda. (23,24, 25) **ll.2. Factores de riesgo**

La TB es exacerbada por varios factores que tradicionalmente se asocian con la adquisición de la infección, y que se refiere a tópicos relacionados con varios factores sociales y económicos, tales como la pobreza, desnutrición, hacinamiento, migración, deficiencias en la ventilación e iluminación de la vivienda, abuso de alcohol, tabaco y otras drogas de abuso, embarazo, tratamiento prolongado con corticosteroides, falta de acceso a los servicios de salud además de la presencia de otros padecimientos asociados como diabetes mellitus (DM). A esta larga lista se le ha sumado la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual se ha asocia en 10% de los casos (algunos estudios evidencian que los pacientes VIH+ tienen de 21 a 34 veces más probabilidades de adquirir la infección que en aquellos individuos VIH-). La TB es más común en

hombres que en mujeres, afectando principalmente a los adultos en edad económicamente activa.

(28,30)

La coexistencia de enfermedades transmisibles y crónicas no transmisibles aumenta el riesgo de padecer TB debido al efecto de una sobre la otra. En años recientes en varios estudios se ha mostrado que la relación entre DM tipo 2 y TB se asocia a mayor riesgo de desarrollo de TB activa, falla al tratamiento (alta tasa de recaída) y muerte (riesgo de 6.5 a 6.7 veces más que en pacientes con sólo TB).(11,25) El hecho que relaciona a la DM tipo 2 como un factor de riesgo de infección y desarrollo de TB es la presencia de importantes alteraciones inmunológicas como la inhibición del sistema del complemento (C3), cuya función es potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis, la lisis celular así como la disminución de las células CD4+ y CD8+. Por otra parte, la TB acelera la evolución de la infección por VIH, lo que incluso puede llevar a la muerte al paciente, sobre todo en aquéllos que presentan recuento celular bajo y sin terapia antirretroviral. (23)

Además, la TB debe ser considerada una enfermedad ocupacional o profesional en aquellas personas que la contraen a causa de su trabajo y que puede generar efectos adversos en los trabajadores que cuidan la salud, en otras palabras, cuando la TB afecta al trabajador que está en contacto directo y frecuente con enfermos con TB sin que se demuestre otra forma de contagio no laboral, debe ser considerada como una enfermedad profesional. En la etapa pretratamiento antituberculoso, el riesgo estimado de infección anual era de 80% del personal de salud. En la era postratamiento y durante la existencia de brotes el riesgo oscila entre 14 y 55% para infección latente y entre 2.2 y 8.4% para TB clínica, por lo que desde la década de 1950 la TB empezó a considerarse una amenaza para el personal de salud. Se ha evidenciado el incremento de reporte de casos de trabajadores de la salud que se contagian con cepas farmacorresistentes, lo que dificulta el tratamiento de la enfermedad. Entre los factores que intervienen en el riesgo de infección o desarrollo de TB en el personal de salud depende el grado y tiempo de contacto con el bacilo, dentro de los que se encuentran: volumen de pacientes atendidos al año con TB, estado clínico del paciente, la función u ocupación del personal, lugar de trabajo, el retraso en el diagnóstico del paciente, la aplicación o no de medidas de aislamiento para aerosoles, el uso de barreras de protección personal así como la existencia o no en el personal de salud de condiciones de inmunosupresión.

**ll.3. Principales signos y síntomas de la enfermedad. Cuadro Clínico**

La TB carece de síntomas específicos, hallazgos exploratorios, o datos analíticos propios que permitan diferenciarla con claridad de otras enfermedades respiratorias. El comienzo es, la mayoría de las ocasiones, insidioso y poco alarmante, por lo que pueden pasar varios meses hasta que se llegue al diagnóstico. De ahí la importancia de que el médico ponga en marcha las exploraciones complementarias ante la más mínima sospecha clínica y signos sugestivos de la TB, hecho que conllevará a un diagnóstico más precoz de la enfermedad. La TB puede presentar cualquier síntoma o signo en cualquier parte del organismo. Así, en el diagnóstico diferencial de cualquier síndrome clínico es posible incluir la TB, independientemente de su localización y de su presentación. O sea que cualquier síntoma o signo, en cualquier localización, puede corresponder a TB. Sin embargo, como la forma más frecuente de presentación y la que conlleva mayor capacidad de contagio es la pulmonar, y los síntomas más frecuentes de esta afección son la tos y la expectoración prolongada, a efectos de intentar incrementar la detección de casos y de disminuir la demora en el diagnóstico, se debe sospechar TB en todo paciente que presente tos y/o expectoración durante más de 2-3 semanas, a los que se denominará sintomáticos respiratorios. En estos pacientes, y en todos aquellos en los que se presenten síntomas y signos sugestivos de TB deben realizarse baciloscopías seriadas de esputo. Aparte de la afección pulmonar, las localizaciones extrapulmonares más frecuentes son, por este orden, pleural, linfática, urogenital, osteo-articular y meníngea, aunque, como ya se ha expuesto, cualquier órgano o tejido del organismo puede ser afectado. Además de los síntomas locales, la TB presenta, con frecuencia, síntomas y signos generales, de entre los que se destacan la febrícula, sudoración profusa, astenia, anorexia, pérdida de peso, etc., todos ellos en relación con lo que es una enfermedad infecciosa crónica. Un aspecto especial a considerar es el de los casos de TB con infección por VIH. Si estos no han desarrollado todavía inmunodeficiencia importante, los síntomas suelen ser similares a los observados en los demás pacientes. Sin embargo, en el enfermo inmunodeprimido por SIDA, el cuadro clínico inicial acostumbra a ser inespecífico, con predominio de síntomas generales (fiebre nocturna, astenia, pérdida de peso, adenopatías periféricas, etc.), con un elevado porcentaje de casos con prueba de tuberculina negativa y con una elevada tasa de localizaciones extrapulmonares. Es por ello que en todo enfermo de SIDA siempre se debe realizar una búsqueda activa de casos o infectados de TB.(23,26,27,28,29) **ll.4. Diagnóstico**

Se considera que existe una baja detección de enfermos, lo que indudablemente contribuye a la propagación de la infección, ya que: a) Aproximadamente, sólo 2/3 partes de los casos se reportan, b) Hasta aproximadamente el 50% de los pacientes con TB activa no tratados morirán durante los primeros cinco años después de contraída la infección y c) Un enfermo con TB puede transmitirla entre 10 y 15 personas en un año. (4,21,23,30)

Se puede establecer el diagnóstico sobre la infección (prueba de tuberculina) o de la enfermedad (identificación de *M. tuberculosis*) mediante tinciones, cultivos, estudios anatomopatológicos o estudios radiológicos; sin embargo, la confirmación de la TB es principalmente un procedimiento dependiente de laboratorio. (23,31) **ll.4.1. Diagnóstico de la infección tuberculosa *in vivo:* prueba de tuberculina**

Técnica desarrollada por Koch y descrita por Mantoux en 1912. Constituye el pilar fundamental en el diagnóstico de la TB infantil y es el Standard Internacional (OMS) aunque no debe realizarse como único criterio diagnóstico. Esta prueba es una intradermorreacción inmunológica (parecida a las pruebas de alergia) en la cual se aplican 0.1 mL de proteína purificada (PPD) de *M. tuberculosis* (extracto de cultivo de bacilos tuberculosos) en la cara anterior antebrazo, lo que induce una reacción de hipersensibilidad cutánea manifestada por eritema e induración visible de 48 a 72 horas. Esta prueba se utiliza para el diagnóstico de la infección, así como de la enfermedad; sin embargo, ésta es negativa en 10 al 30% de los enfermos con TB demostrada. La lectura debe realizarse una vez que aparezca la induración visible y palpable (midiendo sólo la zona indurada y no la de hiperemia). Se considera positiva si la pápula tiene un diámetro ≥5 mm. La vacunación con BCG puede interferir con la interpretación de la prueba de tuberculina. La infección reciente con micobacterias no tuberculosas también puede ofrecer reacciones cruzadas y malinterpretar los resultados de la prueba. Por otra parte, es importante recordar que el periodo de incubación de la TB es de dos a 10 semanas (considerando el periodo desde el ingreso del bacilo al organismo y el desarrollo de positividad a la prueba de tuberculina). Los resultados falsos negativos pueden deberse a: a) *factores dependientes del huésped*: edad (< 6meses y ancianos), infecciones (VIH, sarampión, varicela, parotiditis),comorbilidades (insuficiencia renal crónica, desnutrición grave), vacunación con virus vivos (sarampión, parotiditis, poliomielitis) y tratamientos que produzcan inmunosupresión (corticoterapia prolongada, quimioterapia y cualquier medicamento inmunosupresor), periodo de ventana en la positivización y TB diseminada o con afectación de las serosas (miliar, meningitis), y b) *factores relacionados con la técnica*: administración y lectura defectuosas, exposición de la tuberculina a la luz o al calor o desnaturalización por

caducidad).(22,26,28,32,33) **ll.4.2. Diagnóstico de la infección tuberculosa *in vitro.***

En los últimos años apareció una nueva tecnología capaz de medir la respuesta inmunitaria en forma más específica denominada IGRAS (por sus siglas en inglés, *Interferon G Release Assays*), que mide la liberación del interferón γ por los linfocitos al ser expuestos a los antígenos propios del bacilo, los cuales no se encuentran en *M.bovis* utilizados en la vacuna. Estos ensayos requieren de controles positivos y negativos, presentando como ventaja el que sólo se requiere una muestra de sangre, por lo que no se requiere de una segunda visita del paciente como ocurre en el caso del PPD para su lectura. Los IGRAS parecen ser más específicos que el PPD, no así en la sensibilidad, la cual es similar. También es importante señalar que tanto los IGRAS como el PPD no discriminan entre infección o enfermedad, ya que sólo miden la respuesta inmunitaria contra el bacilo de Koch.

(22,23,28,32,33)

**ll.4.3. Diagnóstico microbiológico. Tinción directa y cultivo**

Se incluyen la baciloscopia y los cultivos, los cuales se realizan a partir de la toma de una muestra de esputo. La baciloscopia con tinción directa, generalmente mediante la técnica de Ziehl-Neelsen, es un método simple, barato y rápido, tiene una especificidad cercana al 100%; sin embargo, su sensibilidad es baja, variando entre 34 y 80% dependiendo si se toma una o tres muestras respectivamente, esta baja sensibilidad se debe a que deben existir más de 10,000 bacilos/mm de producto (de 30 a 50% de los pacientes no son bacilíferos), por lo que una baciloscopia negativa nunca descarta la presencia de la enfermedad, además de que sólo se demuestra la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) sin diferenciar entre el *M. tuberculosis* de otras micobacterias no tuberculosas, tampoco detecta la presencia de resistencia a los fármacos. La demostración microbiológica de *M. tuberculosis* mediante el cultivo se constituye como el estándar de oro para el diagnóstico, ya que detecta de 20 a 30% de los casos que no se diagnostican por baciloscopia.(22,28,33,34) Existen diferentes medios de cultivo (sólidos o líquidos), los cuales presentan una alta sensibilidad, ya que es capaz de detectar entre 10 y 100 bacterias/mL de muestra para que resulte positivo, pero son más costosos en comparación con la baciloscopia, obteniéndose los resultados entre cuatro a ocho semanas (debido al lento crecimiento de las micobacterias), dependiendo del medio utilizado, lo que lo hace una prueba segura para el diagnóstico, además de que permiten conocer la sensibilidad-resistencia de las cepas así como la respuesta al tratamiento, siendo su único inconveniente la demora para obtener los resultados. Diferentes estrategias se han incorporado al laboratorio con la finalidad de acortar los tiempos de diagnóstico respecto al cultivo tradicional en el medio Löwenstein-Jensen. Dentro de estas estrategias se incluyen los medios líquidos de cultivo automatizados, los cuales permiten detectar el crecimiento bacteriano entre siete y 10 días antes que los medios sólidos, así como el uso de nuevas técnicas microscópicas y técnicas moleculares. (35,36,37) Dentro de las pruebas moleculares se incluye a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual se basa en la amplificación de fragmentos genéticos específicos en las muestras clínicas, así como pruebas específicas de ADN contra ARN 16S ribosomal de diferentes especies de micobacterias, las cuales son más rápidas y sensibles comparadas con el cultivo.

(28,32,34,37)

**ll.4.3.1. Antibiograma.**

El resurgimiento de la TB con características epidémicas y la aparición de cepas multirresistentes hacen imperativo el diseño de estrategias de diagnóstico y estudios de susceptibilidad a drogas que permitan obtener resultados inmediatos. El estudio de sensibilidad del *M. tuberculosis* se basa en la detección en el cultivo de un porcentaje superior al 1% de bacterias resistentes en comparación con un control de crecimiento sin antibiótico. El mercado actual dispone de varios sistemas comerciales estandarizados, lo que permite realizar esta prueba de forma relativamente sencilla; no obstante, debe ser realizado por laboratorios con elevada carga de trabajo y que sometan de forma repetida a diversos controles de calidad tanto internos como externos. Se recomienda realizar antibiograma a fármacos de primera línea a todas las muestras iniciales de pacientes nuevos o tratados previamente con el objetivo de conocer la respuesta al tratamiento y ajustarlo cuando sea necesario. En caso de presentarse resistencias, siempre deben confirmarse, ya sea repitiendo el ensayo o remitiendo el aislado a un centro de referencia. (28,38) **ll.4.4. Pruebas radiológicas**

La radiografía de tórax es uno de los estudios que proporciona mayor información, ya que los hallazgos aislados o combinados relacionados con la TB primaria son: a) infiltrados u opacidades parenquimatosas correspondientes a un foconeumónico, b) la presencia de adenopatías mediastinales o parahiliares con o sin compromiso de la vía aérea es el hallazgo más frecuente y c) atelectasia segmentaria debido a compresión ganglionar de la luz bronquial o por TB endobronquial, lo que condiciona bronquiectasias. Los principales hallazgos radiológicos en la reactivación de la TB, secundaria o postprimaria son: a) condensación de tipo bronconeumónico, b) cavitaciones únicas o múltiples de diversos tamaños con o sin nivel hidroaéreo, c) derrame pleural secundario a fístula broncopleural, d) diseminación miliar, e) tuberculomas y f) fibrosis. La tomografía axial de tórax con contraste es más objetiva y precisa para la detección de adenopatías y está indicada en las formas complicadas de la enfermedad, mientras que la resonancia magnética está indicada en aquellos pacientes con TB meníngea o de columna vertebral. (28,32,35)

**lll. Tratamiento y prevención lll.1. Tratamiento**

Como se ha mencionado previamente, la TB continúa siendo un grave problema de salud pública. En la actualidad, muchos países que habían logrado disminuir de manera considerable el número de casos mediante la implementación de programas enérgicos, han presentado incremento en el número de casos. Este cambio epidemiológico puede atribuirse, en parte, al fracaso en la supervisión del tratamiento, lo que lleva al abandono del mismo y a la aparición de cepas infectantes resistentes. La tasa de mortalidad de esta infección es alta si no se trata, ya que aproximadamente 84% de los pacientes que ingresan al tratamiento se curan, 2.5% mueren y 13.5% fracasa o abandona el tratamiento. El cumplimiento del tratamiento es prioritario en el programa de prevención y control del padecimiento; algunos autores indican que el tratamiento no debe iniciarse si no es posible asegurarse de que el paciente lo complete. El mejor tratamiento será el formado por fármacos que tengan un alto poder bactericida y esterilizante, con bajo número de recidivas, buena aceptación y tolerancia, pocos efectos secundarios, administrados simultáneamente y en preparados que contengan todos los fármacos combinados; mientras que el éxito en el control de TB se basa en la implementación de la estrategia DOTS *Direct Observed Treatment Short-Course* (tratamiento bajo observación directa) que tiene por objeto la identificación rápida y precisa de todas las formas de TB. El tratamiento para los casos de TB fármaco-sensible consiste en cuatro fármacos de primera línea durante seis meses: isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. (28,39) La aparición y diseminación de cepas resistentes a los principales fármacos disponibles para el tratamiento de la TB constituyen un problema para el control de la enfermedad debido al aumento de casos de TB multirresistente (TB-MDR) de aquéllos causados por *Mycobacterium* con resistencia *in vitro* a isoniacida y rifampicina. En 2006 la OMS en la primera reunión del comité especial sobre TB extremadamente resistente (TB-XDR) se optó por definirla como aquel caso producido por una cepa de *M. tuberculosis* con resistencia demostrada a por lo menos: isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona (ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino o moxifloxacino) y una droga parenteral de segunda línea (los aminoglucósidos: kanamicina y amikacina, o el polipéptido capreomicina). Esta misma organización estima que anualmente aparecen 650,000 casos de TB multirresistente al menos a isoniacida y rifampicina, 50% de los cuales se registran en India, China y Rusia, mientras que más de 50,000 casos de TB-XDR surgen cada año como resultado de una mala adhesión al régimen terapéutico. Los tratamientos de la TB multirresistente incluyen medicamentos más costosos (cada curso del tratamiento tiene un costo por paciente de 4,000dólares) que causan más reacciones secundarias, deben emplearse un tiempo más prolongado y son menos efectivos. Se ha descrito una nueva forma de TB denominada totalmente resistente a los medicamentos (TDR), la cual se ha definido como aislados de *M. tuberculosis* resistentes a todos los fármacos de primera y segunda línea, lo que constituye una grave amenaza para el control mundial de la TB. (40-43) **lll.2. Prevención**

La vacuna actual BCG (Bacilo Calmette-Guérin, un microorganismo bovino atenuado) presenta una eficacia limitada (de 0 al 80%), ya que protege a los niños de meningitis tuberculosa, así como de TB diseminada, pero no protege a los adultos de la TB pulmonar ni tampoco evita la TB latente. Esta variación de la eficacia se ha atribuido a diversos factores: geográficos, pérdida de genes necesarios para el desarrollo de inmunidad, pérdida de inducción en la respuesta de los linfocitos CD8+, exposición a micobacterias ambientales o por infección de helmintos previo a la vacunación. La evidencia estadística indica que después de la vacunación con BCG se presenta un aumento en la resistencia por un periodo limitado. En Cuba, se vacuna con BCG a todo recién nacido antes del alta del hospital materno. Hoy en día no existe una vacuna que presente mejores resultados que la BCG. (26)

Es por ello que deben mejorarse las condiciones sociales, como el hacinamiento, que aumentan el riesgo de adquirir la infección; educación a la población respecto al modo de transmisión y métodos para controlar la enfermedad. Deben proporcionarse facilidades médicas, de laboratorio y radiológicas para el examen de los pacientes, contactos y sospechosos. El tratamiento pronto y eficaz de pacientes con TB activa, y el seguimiento cuidadoso de sus contactos con pruebas de tuberculina, rayos X y tratamiento apropiado, constituyen las bases fundamentales de los Programas Nacionales de Control de la TB.

Por otra parte, se puede aplicar la quimioprofilaxis que consiste en la administración controlada de isoniacida a personas con alto riesgo de desarrollar TB, una vez que exista la seguridad de ausencia de enfermedad tuberculosa activa. Esta quimioprofilaxis puede ser administrada a personas no infectadas, (PPD negativas) para prevenir la infección o a personas infectadas (PPD positivas) para evitar que enfermen.

Los programas nacionales de lucha contra la TB deben contribuir a las estrategias generales encaminadas a promover los sistemas de financiación, planificación, gestión, información y suministro, así como la introducción de métodos innovadores para ampliar la prestación de servicios. Los proyectos de atención comunitaria de la TB han demostrado que las personas y las comunidades pueden realizar algunas tareas esenciales de lucha contra la TB. Estas redes pueden movilizar a la sociedad civil, además de garantizar el apoyo político y la sostenibilidad a largo plazo de los programas de lucha contra la TB.Si bien los instrumentos actuales permiten luchar contra la TB, el perfeccionamiento de las prácticas y la ulterior eliminación de esta enfermedad dependerán de las innovaciones en materia de métodos de diagnóstico, medicamentos y vacunas. Por otro lado, las acciones de promoción son también muy importantes en la prevención, las cuales deben ir dirigidas fundamentalmente a la educación de la población.

Con su estrategia “Alto a la tuberculosis” y su apoyo al Plan Mundial para Detener la Tuberculosis, la OMS pronosticó una disminución radical de la carga de esta enfermedad y una reducción a la mitad su prevalencia y mortalidad para el año 2015, lo cual no se logró. (44) Según el informe de la OMS sobre la situación mundial de la TBp, para el año 2020 existió una disminución en el reporte de casos de TB en el mundo, de otro lado la pandemia de un nuevo coronavirus trajo consigo un retroceso histórico en el cumplimento de metas hacia la eliminación de la TB como problema de salud. (45)

La estrategia “Alto a la Tuberculosis” de la OMS, adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2014, es un instrumento que incluye una serie de metas de impacto a nivel mundial que, por un lado, prevén reducir las muertes en un 90 % y los nuevos casos en un 80 % entre 2015 y 2030, y por otro, evitar que ninguna familia tenga que hacer frente a costos catastróficos debidos a esta enfermedad. (46)

Acabar para 2030 con la epidemia de TB es una de las metas relacionadas con la salud incluida en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). Voluntad política y rendición de cuentas, recursos financieros, participación de los diversos sectores y apropiación del tema en las comunidades resultan aspectos claves para cumplir con el compromiso de la campaña de 2023 que tiene por lema **"*Sí, podemos poner fin a la tuberculosis"***, y trata de infundir esperanza e inspirar el liderazgo al más alto nivel, el aumento de las inversiones y la aplicación de las nuevas recomendaciones de la OMS sobre la TB.

En Cuba, desde el distante año 1962, el sistema de salud de la isla cuenta con el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Los éxitos por combatirla son visibles en la tendencia descendentes de las cifras de contagios que ha mostrado el país durante todas estas décadas de intensa labor. L a tasa de incidencia de TBp en 1980 fue de 10.3 por cada 100 000 habitantes, en 1990 tuvo una reducción a 4.5, sin embargo, para el 2005 presentó un ligero ascenso a 5.8 y para el 2019 se logra una reducción a 4.9, esta cifra está a nivel de países desarrollados y se logra por las estrategias desarrolladas mediante el programa. (47)

En el anuario estadístico de Cuba del año del 2020 se reportó una incidencia de 532 casos de TB (tasa de 4,7 por cada 100 000 habitantes). De los notificados, la mayoría (523 pacientes) se corresponde entre las edades de 15 años y más con una mayor tasa de incidencia (tasa de 5,6 por cada 100000 habitantes). (48)

En el año 2019 la provincia Ciego de Ávila se notificaron 41 pacientes, una de las tasas más elevada del país con un (9,4 por cada 100 000 habitantes) y a su vez la prevalencia mayor con 8,6 por cada 100 000 habitantes. En el año 2020 se notificaron 53 pacientes, con la tasa más elevada del país (12,1 por cada 100 000 habitantes). (48) La TB en la provincia Ciego de Ávila ha mantenido una tendencia ascendente por lo cual constituye grave problema de salud dentro de las enfermedades trasmisibles, siendo el hacinamiento, el estado nutricional, el alcoholismo y ex recluso las variables que tienen mayor asociación, y aun continua de la misma forma por ser de las provincias más incididas en los últimos años. (49,50)

Teniendo en consideración que existen metas por cumplir para el 2030, se puede plantear la importancia de conocer la incidencia y prevalencia de la enfermedad, las características del patógeno, los signos y síntomas descritos, los factores de riesgo que más inciden en la aparición de esta, así como los métodos de diagnóstico, tratamiento y prevención que resultan en la aplicación adecuada de estrategias de control de la TB como las recomendadas por la OMS.

***CONCLUSIONES***

La tuberculosis es una enfermedad muy antigua y a pesar del avance científico y social alcanzado, continúa siendo un inminente peligro para la salud. Constituye un compromiso político de todas las naciones mejorar y desarrollar programas y servicios de salud para el mejor desempeño en la lucha contra esta enfermedad. Aunque en la actualidad se conocen bien las características del agente causal, los factores de riesgo de propagación de la misma y se cuenta, en ocasiones, con efectivas combinaciones de diagnóstico y tratamiento, la TB continúa siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo. En las últimas décadas, el repunte de casos a nivel mundial se debe principalmente a la ausencia de serias campañas de prevención y control contra esta enfermedad, al desmantelamiento de los servicios de salud pública y crisis económicas, al deterioro de los niveles de vida de las poblaciones, a la presencia del SIDA y de cepas MDR, a las migraciones masivas a nivel mundial debido a guerras y desastres naturales así como a la percepción cultural o estigmas que tienen los diferentes grupos sociales con respecto a esta enfermedad, lo que impacta significativamente en la relación social, familiar y conyugal de la persona afectada.

Por lo que, indudablemente hay una necesidad urgente de programas eficientes y mejoras en la infraestructura de los laboratorios, así como el compromiso de tomar en serio estos temas, especialmente a la luz de la actual recesión económica mundial. Contar con estudios epidemiológicos y tener conocimiento sobre el marco social donde ocurre el fenómeno, lograr un diagnóstico rápido de la TB, así como el inicio oportuno de la terapia farmacológica permiten romper la cadena de transmisión de la enfermedad y evitan que el paciente progrese hacia formas más crónicas o la muerte.

***REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

1. Cárdenas García R, Rivero Álvarez E, Quirós Hernández JL. Tuberculosis: un reto para la atención primaria de salud. Medicentro Electrónica [Internet]. 2014 [citado:

30/5/2023].18(1):42-43. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1029-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432014000100009&lng=es)

[30432014000100009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432014000100009&lng=es)

1. Debapriya B, Ved Prakash D, Mamoudou M, Mariama M, Luc Van K, Bishai WR, Gobardhan D.Small Molecule-directed Immunotherapy against Recurrent Infection by *Mycobacterium* Biol Chem [Internet]. 2014. [citado: 30/5/ 2023]; 289(23). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711459>

1. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *NatRev Dis Primers*. [Internet]. 2016.

[citado: 30/5/ 2023] 2:16076.

1. Barba EJR. Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. [Internet] 2020 [citado: 30/5/ 2023] 67 (2): 93-112. doi: 10.35366/95554
2. Pérez-Barragán E et al. Tuberculosis por *Micobacterium bovis*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. [Internet] 2017 [citado: 30/5/ 2023];55(5):635-40
3. Huaman MA, Sterling TR. Treatment of latent tuberculosis infection-an update. Clin Chest Med. [Internet]. 2019. [citado: 30/5/ 2023]; 40:839–848.
4. Kathryn C. Rahlwes, Beatriz R.S. Dias, Priscila C. Campos, Samuel AlvarezArguedas & Michael U. Shiloh Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*,Virulence

[Internet] 2023 [citado: 30/5/ 2023] 14:1, 2150449, DOI: 10.1080/21505594.2022.2150449 ***8.*** Peloquin CA, Davies GR. The treatment of tuberculosis.Clin Pharmacol Ther. [Internet]. 2021. [citado: 30/5/ 2023];110:1455–1466.

1. Organización Mundial de la salud. Tuberculosis. [Internet] 2021 [citado: 30/5/ 2023] Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detais/tuberculosis>
2. Barreto Argilagos G, Rodríguez Torrens HC. Doszoonosis ancestrales reemergen y se complementan. Camagüey. Rev. Prod. Anim. [Internet] 2019 [citado: 30/5/ 2023] 31(1):5557
3. González Ochoa E, Torres Delís Y, Armas Pérez LA, Rodríguez Gómez Y, Hernández Caballero A, Elejalde Larrinaga AR, et al. Atención integral a la tuberculosis y enfermedades respiratorias. Guías de Prácticas Clínicas [Internet]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri; 2009. [citado 31 de mayo de 2023] Disponible en: <http://www.files.sld.cu/ipk/files/2011/05/ipkguiaspal120511.pdf>
4. Pacheco González JD, Gaimatera Castillo C, Morffi García IC, Delgado Pérez M, Cabrera Álvarez EN. Análisis y predicción de la incidencia de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva en Cienfuegos. Cienfuegos. Medisur. [Internet] 2014 [citado: 30/5/ 2023] 12(5). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2868/1580>
5. Paneque Ramos E, Rojas Rodríguez LY, Pérez Loyola M. La Tuberculosis a través de la Historia: un enemigo de la humanidad. Rev haban cienc méd [Internet]. 2018 [citado 30/5/2023];17(3):[353-363]. Disponible en:

http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2058

1. Cartes Parra JC. Breve historia de la tuberculosis. Rev méd Costa Rica y Centroamerica [Internet]. 2013[citado: 30/5/2023];(605):145-150.Disponible en:

[https://www.google.com/search?q=Cartes++Parra+JC.+Breve+historia+de+la+tuberculos is+revista+m%C3%A9dica+de+Costa+Rica+y+Centroamerica.+2013%3B+%28605%29](https://www.google.com/search?q=Cartes++Parra+JC.+Breve+historia+de+la+tuberculosis+revista+m%C3%A9dica+de+Costa+Rica+y+Centroamerica.+2013%3B+%28605%29%3A+145-150.&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-)

[%3A+145-150.&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b](https://www.google.com/search?q=Cartes++Parra+JC.+Breve+historia+de+la+tuberculosis+revista+m%C3%A9dica+de+Costa+Rica+y+Centroamerica.+2013%3B+%28605%29%3A+145-150.&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-)

1. Cruz M Edgardo. Conferencia Héctor Orrego Puelma 2005: Ancestros de la Neumología. Rev. chil.enferm. respir. [Internet]. 2006 Mar [citado: 30/5/2023]; 22(1):37-44. Disponible en:[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S071773482006000100006&lng=es.](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482006000100006&lng=es)
2. Carcellera A, Lebela MH. Prevenciòn de la tuberculosis en España en el siglo XXI. An Pediatr. [Internet]. 2005 [citado: 30/5/2023];62(3):207-209.Disponible

en:[http://analesdepediatria.elsevier.es/en/prevenciontuberculosis-espana-elsiglo/articulo/13071833/](http://analesdepediatria.elsevier.es/en/prevenciontuberculosis-espana-el-siglo/articulo/13071833/)

1. Alvarez-Cabrera Nadine, Fernández-CastilloSonsire, Serpa-Almaguer Daymí, SerranoHernándezDaily, Zayas-Vignier Caridad, Cabrera-Arias Rubén Adonis et al . Avances en la caracterización de un proteoliposoma derivado de *Mycobacterium bovis* BCG como candidato vacunal contra la tuberculosis.Vaccimonitor [Internet]. 2014. Dic [citado:

30/5/2023];23(3):110-116. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1025-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2014000300005&lng=es)

[028X2014000300005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2014000300005&lng=es)

1. World Health Organization. Global TuberculosisControl: a short update to the 2009 report

[Internet] 2009 [Citado: 30/5/2023]. Disponible en:

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44241/9789241598866\_eng.pdf;jsessionid

=07AA3441022522AC24E2BA296A7779F1?sequence=1

1. OMS. Sculier D, Getahun H, Granich R, Lienhardt C, Zignol M. Cuestiones prioritarias enmateria de investigación sobre la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos derecursos limitados donde la infección por el VIH es prevalente. [internet] 2011 [citado el13 de mayo 2022]. Disponible enhttp://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789243500300\_spa.pdf.
2. Vicente Peña E. Diagnóstico y tratamiento en medicina interna. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, [Internet]. 2012. [citado: 30/5/ 2023]
3. Toledano GP, Lafargue MD, Montero MM, Curi QS, Campos MM. Tuberculosis: tendencia, pronóstico y factores de riesgo afines enla provincia de Santiago de Cuba (2004-

2014). MEDISAN. [Internet]. 2016. [citado: 30/5/ 2023] 20(4):452-458

1. Aránzazu CA, Martínez SL. Tuberculosis y embarazo, más allá de una infección. Arch Med. [Internet] 2016 [citado: 30/5/ 2023] 16 (1): 155-166.
2. Rodríguez DJ. Tuberculosis. Rev Med Clin Condes. [Internet] 2014 [citado: 30/5/ 2023] 25 (3): 547-552
3. González HY, Sada DE, Escobar GA, Muños TM, Torres RM. Asociación de tuberculosis y diabetes mellitus: Mecanismos inmunológicos involucrados en la susceptibilidad. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. [Internet] 2009 [citado: 30/5/ 2023]; 22 (1): 48-55.
4. Elías LD, Elías LA, Mehta RP, Aguilar SC. Impacto del vínculo diabetes mellitustuberculosis en la salud pública de México. Rev ALAD.2015; 5: 161-171
5. Alcivar SL, Vinces ST, Arteaga IM, Macías AE, Cando SM, CevallosGW. Factores que inciden para la presencia de tuberculosis. DomCien. [Internet] 2018 [citado: 30/5/ 2023]; 4 (4): 69-97.
6. Cruz MO, Muñoz SA. Estudio bibliométrico sobre tuberculosis en trabajadores de la salud.

Med Segur Trab. [Internet] 2012 [citado: 30/5/ 2023]; 58 (229): 303-320

1. González MJ, García GJ, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquet R et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. [Internet] 2010 [citado: 30/5/ 2023]; 46 (5):255-274.
2. Ferradas F, Rocha G, Thea M, Uez JL. Tuberculosis intestinal, caso clínico quirúrgico y revisión bibliográfica. Rev Posgrado de la VIaCátedra de Medicina. [Internet] 2014 [citado:

30/5/ 2023]; 216: 14-21.

1. Rodríguez RM, Aguilar AL, Galván BA, Hernández SR, Castro LM,Rodríguez F. Epidemiología de la tuberculosis y enfermedades asociadas en los escalones del Servicio de Sanidad Militar en el periodo 2007-2011. Rev Sanid Milit Méx. [Internet] 2014 [citado: 30/5/ 2023]; 68 (5): 245-250.
2. Purohit1 MR, Sharma M, Rosales KS, Stålsby Lundborg C.“Multiple-test” approach to the laboratory diagnosis of tuberculosis-perception of medical doctors from Ujjain, India. BMC InfectiousDiseases. [Internet] 2015 [citado: 30/5/ 2023]; 15: 322-330.
3. Moreno PD, Andrés MA, Altet GN, Baquero AF, Escribano MA,Gómez-Pastrana DD et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española deInfectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de NeumologíaPediátrica (SENP). An Pediatr (Barc). [Internet] 2010 [citado: 31/5/ 2023]; 73

(3): 143.e1-143.e14.

1. Fajardo DG, Reyes GO, Varela VD, Medina RK. Tuberculosis pulmonar y métodos diagnósticos laboratoriales actuales. Rev Fac Cienc Med. [Internet] 2018 [citado: 30/5/ 2023]: 35-44.
2. Fica CA, Cifuentes DM, Ajenjo HC, Jemenao PI, Zambrano GA, Febré VN et al. Tuberculosis en el personal de salud. Rev Chil Infect. [Internet] 2008 [citado: 30/5/ 2023]; 25 (4): 243-255.
3. Macías PM. Tuberculosis pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex. [Internet] 2017 [citado: 31/5/ 2023]; 74 (1): 1-2.
4. Vázquez RJ, Acosta GC, Miranda NM, Fuentes PY, Labra ZM,Pacheco RD et al. Análisis de una serie de casos de tuberculosis en pacientes pediátricos atendidos en un hospital de tercer nivel. Bol Med Hosp Infant Mex. [Internet] 2017 [citado: 31/5/ 2023]; 74 (1): 27-33
5. Bourgi K, Patel J, Samuel L, Kieca A, Johnson L, Alangaden G.Clinical impact of nucleic acid amplification testing in the diagnosisof *Mycobacterium tuberculosis*: a 10 year longitudinal study. OpenForum Infect Dis. [Internet] 2017 [citado: 31/5/ 2023] ; 4 (2): 1-5.
6. Ramírez BL, Chamorro OJ. Tuberculosis multirresistente. Rev ColomNeum. [Internet] 2013 [citado: 30/5/ 2023]; 25 (3): 170-173.
7. Purohit1 MR, Sharma M, Rosales KS, Stålsby Lundborg C.“Multiple-test” approach to the laboratory diagnosis of tuberculosis-perception of medical doctors from Ujjain, India. BMC InfectiousDiseases. [Internet] 2015 [citado: 31/5/ 2023]; 15: 322-330
8. Alvis ZN, Carrasquilla MA, Jhajaira GV, Robledo J, Alvis GN, Hernández JM. Precisión diagnóstica de tres pruebas moleculares para detectar la tuberculosis multirresistente. Biomédica. [Internet] 2017 [citado: 31/5/ 2023]; 37: 397-407.
9. Marrero RH, Quintero SS. Factores de riesgo de la tuberculosis pulmonar en pacientes timorenses. MEDISAN. [Internet] 2018 [citado: 31/5/ 2023]; 22 (1): 57-64.
10. Brigden G, Nyang’wa BT, du Cros P, Varaine F, Hughes J, Rich M etal. Principles for designing future regimens for multidrug-resistanttuberculosis. Bull World Health Organ. [Internet] 2014 [citado: 31/5/ 2023]; 92: 68-74.
11. Llerena C, Medina R. Descripción de las mutaciones de Mycobacterium tuberculosis que confieren resistencia a rifampicinae isoniacida detectadas mediante GenoType®

MTBDRplus V.2 en Colombia. Biomédica. [Internet] 2017 [citado: 31/5/ 2023] ; 37: 2833

1. Casas I, Domínguez J, Rodríguez S, Matllo J, Altet N. Guía para la prevalencia y controlde la tuberculosis en el personal sanitario. Rev Medicina Clínica de Barcelona, [Internet] 2015 [citado: 31/5/ 2023]; 145(12):534.e1–534.e13. Disponible en:

[http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.06.018.](http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.06.018)

1. OMS. Informe de evento Tuberculosis año 2021 [internet] 2021[citado 31/5/ 2023]. Disponible

enhttp://www.minsalud.gov.co/sites/rid/list/bibliotecadigital/RIDE/VS/PP/ET/comportam iento-tuberculosis-2020.pdf

1. León Cabrera P, Pría Barros MC, Perdomo Victoria I, Ramis Andalia R. Aproximaciónteórica a las desigualdades sociales en la tuberculosis como problema de salud. RevCubana Salud Pública [Internet]. 2015 [citado 31/5/ 2023]; 41(3):532546.Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S086434662015000300011&lng=es
2. Álvares Sintes R,Hernandez CabreraGV,Garcia Nuñez RD,BarcosPina I,Báster MoroJC.Medicina General Integral;[internet] .4. ed.T.2.Vol .1.Principales afeccciones en loscontextos famiiar y social. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, [Internet] 2022 [citado: 31/5/ 2023] p. 104-108.Disponible en: [http://www.bvscuba.sld.cu/libro/medicinageneral-integral-tomo-iiPrincipales-afecciones-en-los-contextos-familiar-y-social-vol-14ta-ed.](http://www.bvscuba.sld.cu/libro/medicina-general-integral-tomo-iiPrincipales-afecciones-en-los-contextos-familiar-y-social-vol-1-4ta-ed)
3. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección de registros médicos y estadísticas desalud. Anuario estadístico de salud 2020. [Internet] La Habana: MINSAP; 2020 [Citado 31/5/2023].Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-decuba o <http://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
4. Artigas SJR, Hernández LM, Posada FPE, et al. Tuberculosis en la provincia Ciego deÁvila. Enfoque de riesgo .Mediciego.2011,17(suppl: 2) [Citado 31/5/2023].Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=48066>
5. Sotolongo M., Velázquez Y., Isaac M., Sobrado D. Factores de riesgo asociados a la tuberculosis pulmonar. Policlínico Sur, municipio Ciego deÁvila, 2019-2021. II Jornada Virutual Internacional y XI Presencia de Medicina Familiar. [Internet]. Mayo 2023 [citado 31/5/ 2023]