

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de medicina

VALOR DIAGNÓSTICO DEL GENEXPERT MTB/RIF EN EL LAVADO
BRONCOALVEOLAR EN PACIENTES CON SOSPECHA DE TUBERCULOSIS
PULMONAR CON BACILOSCOPIA NEGATIVA EN EL HOSPITAL GENERAL DE
LA PLAZA DE LA SALUD EN EL PERIODO AGOSTO 2018 -ENERO 2019.



Trabajo de grado presentado por Emely Almánzar Montero, para la obtención
del grado de: **DOCTOR EN MEDICINA**

Distrito Nacional: 2019

CONTENIDO

| | |
|---------------------------------------|----|
| Agradecimiento | |
| Dedicatoria | |
| Resumen | |
| Abstract | |
| I. Introducción | 8 |
| I.1. Antecedentes | 9 |
| I.2. Justificación | 12 |
| II. Planteamiento del problema | 13 |
| III. Objetivos | 14 |
| III.1. General | 14 |
| III.2. Específicos | 14 |
| IV. Marco teórico | 15 |
| IV.1. Tuberculosis | 15 |
| IV.1.2. Historia de la tuberculosis | 15 |
| IV.1.3. Definición de la tuberculosis | 19 |
| IV.1.4. Etiología | 21 |
| IV.1.5. Clasificación | 24 |
| IV.1.6. Fisiopatología | 27 |
| IV.1.7. Epidemiología | 30 |
| IV.1.8. Diagnóstico | 33 |
| IV.1.8.1. Clínico | 35 |
| IV.1.8.2. Laboratorio | 36 |
| IV.1.8.3. Imágenes | 45 |
| IV.1.9. Diagnóstico diferencial | 46 |
| IV.1.10. Tratamiento | 46 |
| IV.1.11. Complicaciones | 54 |
| IV.1.12. Pronóstico y evolución | 57 |

| | |
|--|----|
| IV.1.13. Prevención | 59 |
| V. Operacionalización de las variables | 61 |
| VI. Material y métodos | 63 |
| VI.1. Tipo de estudio | 63 |
| VI.2. Área de estudio | 63 |
| VI.3. Universo | 63 |
| VI.4. Muestra | 64 |
| VI.5. Criterio | 64 |
| VI.5.1. De inclusión | 64 |
| VI.5.2. De exclusión | 64 |
| VI. 6. Instrumento de recolección de datos | 64 |
| VI. 7. Procedimiento | 64 |
| VI.8. Tabulación | 65 |
| VI.9. Análisis | 66 |
| VI.10. Consideraciones éticas | 66 |
| VII. Resultados | 67 |
| VIII. Discusión | 72 |
| IX. Conclusiones | 74 |
| X. Recomendaciones | 75 |
| XI. Referencias | 76 |
| XII. Anexos | 81 |
| XII.1. Cronograma | 81 |
| XII.2. Instrumento de recolección de datos | 82 |
| XII.3. Consentimiento informado | 84 |
| XII.4. Costos y recursos | 86 |
| XII.5. Evaluación | 87 |

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia agradezco a Dios por ser mi guía durante el viaje emprendido, por brindarme la fortaleza, la sabiduría y la resiliencia necesaria para superar cada obstáculo.

A mi alma mater Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) por brindarme las herramientas necesarias para alcanzar el título de Dra. En medicina. Gracias especiales a todas las personas a cargo de la facultad de medicina que gracias a su generosidad y ayuda fueron un factor importante durante todo este camino recorrido.

Al Dr. Ramón Toribio gracias por su dedicación, interés y ayuda. Su asesoría ha sido invaluable.

A Rubén Darío Pimentel por guiarme, por el tiempo dedicado e instruirme para dar mi mejor rendimiento.

Al Hospital de la Plaza de la Salud por abrirme las puertas amablemente y por facilitarme el material esencial de este estudio.

Emely Almánzar Montero

DEDICATORIA

Al Dios todopoderoso por darme la vida y fuerza para seguir adelante. Por dotarme de los valores necesarios para recorrer los caminos de la vida.

A mis padres Marina Montero Montero y Fernando Almánzar Henríquez por darme el mejor cimiento que puede haber tenido. Por ser los pilares de mi vida, por brindarme siempre su apoyo incondicional. Agradezco, porque terminar esta carrera es un logro tanto mío como de ustedes.

A mis hermanas por su ayuda durante este proceso y por brindarme momentos de felicidad. Por complementar mis debilidades y por aportar a la persona que soy hoy en día.

A mis abuelos por trasmitirme la sabiduría que han adquirido durante los años, por darme todo su amor y por estar siempre para mí.

A mis mejores amigas, Jhanelly, Melissa, Joslyn, Carliris y Rosa por brindarme durante estos cinco años su estima. Porque es una bendición haber encontrado personas como ustedes.

A mis compañeros de Universidad, por haber contribuido a mi formación académica y por intercambiar los momentos malos en risas y carcajadas.

Emely Almánzar Montero

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de corte transversal con el propósito de determinar la utilidad de la prueba GeneXpert MTB/RIF mediante lavado broncoalveolar en la detección de Mycobacterium tuberculosis en pacientes sospechosos de tuberculosis pulmonar quienes presentan una baciloscopía negativa .

Se analizaron un total de 25 pacientes, igual cantidad de muestras analizadas, 4 (16%) de las muestras resultaron positivas, además de que todas fueron sensibles para Rifampicina. Se ha demostrado que GeneXpert es una herramienta útil, y se ha recomendado por la Organización Mundial de la Salud como una prueba diagnóstica adicional de tuberculosis luego de tamizaje con baciloscopía. En nuestro estudio identificamos que si bien los resultados positivos son menos, la prueba resulto útil para descartar la tuberculosis pulmonar en pacientes en los que se requiere una decisión clínica rápida.

Palabras clave; Diagnóstico de tuberculosis, Xpert MTB/RIF

ABSTRACT

A cross-sectional descriptive observational study was obtained with the purpose of determining the utility of the GeneXpert MTB / RIF test by means of a bronchoalveolar lavage in the detection of Mycobacterium tuberculosis in patients suspected of pulmonary tuberculosis who presented a negative smear microscopy.

A total of 25 patients were analyzed, 4 samples (16%) of the positive samples, in addition to all the sensitive responses for rifampicin. GeneXpert has been shown to be a useful tool, and has been recommended by the World Health Organization as an additional diagnostic test for tuberculosis and smear microscopy. In our study, we identified that although the positive results are less, the test is useful to rule out pulmonary tuberculosis in patients who require a rapid clinical decision.

Keywords; Diagnosis of tuberculosis, Xpert MTB / RIF

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa de distribución mundial producida por *Mycobacterium tuberculosis*. Es la enfermedad infecciosa más prevalente en el mundo y una de las más importantes causas de muerte. La OMS estimó que en el año 2016 hubo unos 10,4 millones de casos nuevos que derivaron en 1,7 millones de muertes. La República Dominicana se encuentra entre los seis países de la Región de América, con elevadas tasas de tuberculosis (TB), siendo la incidencia de 60/100,000 habitantes en 2016; Las formas pulmonares representan la forma más común en RD (21 % con Baciloscopía negativa).¹

La principal limitación de los programas de control de la Tuberculosis son las dificultades para hacer el diagnóstico temprano de la enfermedad. Tradicionalmente, la baciloscopía ha sido el método inicial para el diagnóstico de la Tuberculosis por su simplicidad, rapidez de procesamiento y bajo costo. Sin embargo, su baja sensibilidad (45-80 por ciento de los casos positivos al cultivo) limita la utilidad de esta técnica. Por otra parte, los cultivos son más sensibles, pero requieren de técnicas más complejas, que demoran entre 30 a 60 días en demostrar el desarrollo micobacteriano. Por eso, en la última década se han desarrollado nuevos métodos de diagnóstico de la Tuberculosis que intentan superar las limitaciones de la baciloscopía y del cultivo.²

El paciente con tuberculosis pulmonar activa puede no producir esputo o, cuando está disponible, bacilos ácido-alcohol resistentes puede ser negativo en 40% -60% de los casos. La tuberculosis pulmonar negativa con frotis de esputo sigue siendo infecciosa y sigue siendo un desafío de diagnóstico.³

Los casos de tuberculosis con baciloscopía negativas se definen como aquellos en los que el paciente presenta al menos dos muestras de esputo negativas, hallazgos radiológicos sugestivos de tuberculosis, ausencia de respuesta clínica al tratamiento con agentes antimicrobianos o cualquier combinación de los tres. En los casos en que es imposible recolectar esputo espontáneo o en los que los resultados de la prueba de microscopía son negativos, se puede utilizar esputo inducido o broncoscopia con recolección de

muestras de lavado broncoalveolar (BAL), con o sin biopsia transbronquial (TBB).³

La fibrobroncoscopia es útil para la detección temprana y la confirmación de la presencia de frotis de esputo negativo y esputo escaso al proporcionar muestras biológicas de alta calidad, como el lavado broncoalveolar.³

La empresa Cepheid, Inc. desarrolló el GeneXpert MTB/RIF (*Mycobacterium Tuberculosis*/ Rifampicina), que es un test automatizado para el diagnóstico de tuberculosis específicos del bacilo de Koch, con cartuchos, en cualquier muestra orgánica. Simplifica la identificación de ADN micobacteriano, integrado y automatiza los tres procesos requeridos para pruebas moleculares basadas en PCR: extracción, amplificación y detección. Reduce la complejidad de las pruebas moleculares, el riesgo de contaminación cruzada y las limitaciones de bioseguridad, detectando la presencia de *M. tuberculosis* directamente de una muestra en menos de dos horas, además de detectar la resistencia a rifampicina. El GeneXpert ha demostrado tener sensibilidad y especificidad muy elevada para muestras respiratorias en relación a otros métodos.²

En este estudio, evaluamos el papel del Gene Xpert MTB / RIF en el lavado broncoalveolar de pacientes con sospecha de tuberculosis con baciloscopia negativa.

I.1. Antecedentes.

Después del conocimiento celular y de las proteínas de los años 70 y 80, en los últimos diez años del siglo XX hubo un aumento exponencial en el conocimiento de las técnicas de biología molecular, que han evolucionado con rapidez. En este sentido una de las técnicas de biología molecular más reciente para la detección de *M. Tuberculosis* es el GeneXpert MTB/RIF.⁴

Dewald A. Barnard, Elvis M. Irusen, Johannes W. Bruwer y Danté Plekker de la Universidad de Stellenbosch, Sudáfrica realizaron un estudio en 2015 con el propósito de evaluar la eficacia diagnóstica de GeneXpert MTB / RIF realizada en lavados bronquiales en pacientes con esputo escaso / negativo con sospecha

de PTB. Se incluyeron todos los pacientes con sospecha clínica y radiológica de PTB que se sometieron a una broncoscopia entre enero de 2013 y abril de 2015. Los resultados arrojados fueron una sensibilidad del 92.3 por ciento y una especificidad del 87.7 por ciento. Con un valor predictivo positivo del 80% y un valor predictivo negativo del 95,5 por ciento.⁵

Jason P. Rice, Marva Seifert, Kathleen S. Moser y Timothy C. Rodwell del departamento de Salud Pública del Condado de San Diego realizaron un estudio retrospectivo entre Enero 2012- Enero 2016 con la finalidad de evaluar el rendimiento de *GeneXpert MTB/RIF* utilizando especímenes clínicos de esputo recolectados rutinariamente de pacientes sospechosos de tuberculosis pulmonar. Se compararon los resultados de *GeneXpert MTB/RIF* con microscopía de frotis y cultivo de micobacterias.⁶

Para la detección de *Mycobacterium Tuberculosis*, la sensibilidad de *GeneXpert MTB/RIF* fue 89.6 por ciento (97 por ciento y 74.5 por ciento en esputo baciloscopía positivo y negativo, respectivamente) y la especificidad fue 97.2 por ciento; mientras que la sensibilidad y la especificidad del frotis de fueron del 64.9 por ciento y 77.8 por ciento, respectivamente. Xpert MTB / RIF detectó 35 de 47 muestras positivas para cultivo con frotis negativo.⁶

Shui-shan Lee, Kin Wang To, Kai Man Joseph Kam y Susanna S. Ng de la Universidad China de Hong Kong en Julio del 2018 presentaron una investigación donde evaluaba la aplicación de *GeneXpert* en muestras de lavado broncoalveolar en el manejo de pacientes sospechosos de tuberculosis pulmonar. La sensibilidad y especificidad de *GeneXpert* para el diagnóstico de TB fue del 80 por ciento y 98 por ciento, respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo de la prueba fue 92.3 y 95.1 por ciento respectivamente.⁷

Arzu N. Zeka, Sezai Tasbakan y Cengiz Cavusoglu realizaron un estudio en 2015 donde determinaban el rendimiento del ensayo *GeneXpert MTB / RIF* para el diagnóstico rápido de la tuberculosis y la detección de la resistencia a la rifampicina en muestras pulmonares y extrapulmonares con baciloscopía positivo y baciloscopía negativas obtenidas de posibles pacientes con

tuberculosis. En las muestras pulmonares, la sensibilidad fue del 100 por ciento para las muestras con baciloscopía positivo y del 68,6 por ciento baciloscopía negativo, respectivamente. Tenía una sensibilidad menor con las muestras extrapulmonares: 100 por ciento para las muestras con baciloscopía positivo y 47,7 por ciento para las muestras con frotis negativo.⁸

Husseiny Sh. Moussa, Faten S. Bayoumi, y Ahmed M. Ali realizaron un estudio transversal entre octubre de 2013 y febrero de 2016 en el Cairo, Egipto. Para evaluar el rendimiento del ensayo *GeneXpert MTB / RIF* para el diagnóstico directo de la tuberculosis pulmonar. Se utilizaron muestras de esputo de cada participante para ser analizadas por GeneXpert y los resultados fueron comparados por cultivo convencional. La sensibilidad y especificidad del ensayo GeneXpert fueron de 93 por ciento y 98.3 por ciento respectivamente en comparación con una Sensibilidad del 86.4 por ciento y una especificidad 99.7 por ciento del cultivo.⁹

Nikhil C Gowda, Rayo animesh, Manish Soneja, Arjun Khanna, y Sanjeev Sinha publicaron un estudio en 2018 en India donde evaluaba el *GeneXpert MTB/RIF* en el lavado broncoalveolar en pacientes sospechosos de tuberculosis pulmonar activa con baciloscopia negativa quienes tienen un esputo escaso. El rendimiento del estudio fue comparado con el cultivo convencional. Los resultados que GeneXpert obtuvo fue de una sensibilidad del 81 por ciento y especificidad del 73 por ciento versus una especificidad del 72.5 por ciento correspondiente al cultivo.¹⁰

En relación a República Dominicana no encontramos evidencias publicadas que reporten la experiencia del GeneXpert en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, sin embargo las estadísticas del programa nacional contra la tuberculosis (PNCT) reportan que para el 2017 el 38 por ciento de los pacientes presentaron una baciloscopia negativa. En cuanto a los casos reportados de pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar en el que se usó GeneXpert como método diagnóstico en el periodo Enero-Julio 2018 fueron un total de 4,237 casos.¹¹

I.2. Justificación

A pesar de que en las últimas décadas se ha observado una disminución sostenida del número de casos, la tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública en todo el mundo. El diagnóstico precoz y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar son esenciales para reducir la propagación, la morbilidad, la mortalidad y los crecientes costos asociados con la enfermedad .¹

Esta investigación aportará al conocimiento sobre el desempeño que tiene el uso de GeneXpert en pacientes sospechosos de tuberculosis pulmonar en el ámbito de salud en la República Dominicana, en donde, cuyos datos sobre su utilidad, sensibilidad y especificidad son limitados.

Es necesario generar evidencias propias que demuestren la utilidad de la prueba en contextos nacionales, donde la carga de Tuberculosis es alta y existe la necesidad de una detección rápida.

La mayoría de las pruebas que confirman la utilidad de la recientemente respaldada por la OMS Xpert MTB / RIF se han basado en estudios realizados en muestras de esputo. La sensibilidad informada del 90.4 por ciento es significativamente más alta que la de la microscopía de frotis, que es alrededor del 28 por ciento mientras que hay datos limitados que validan el uso rutinario de GeneXpert MTB / RIF en lavados bronquiales. ¹

Realizar este tipo de investigaciones sirve para adquirir nuevos conocimientos sobre métodos automatizados para el diagnóstico de tuberculosis además de que proporcionan un mayor nivel de confianza para el profesional que refiere esta prueba. ³

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

República Dominicana es un país que diagnostica anualmente unos 4.000 casos de tuberculosis; por ello es necesario desarrollar actividades que aseguren un diagnóstico preciso precoz, así como el seguimiento y el cumplimiento de un tratamiento adecuado. La principal limitación de los Programas de Control de la Tuberculosis son las dificultades para hacer el diagnóstico temprano de la enfermedad. Por ello es necesaria la aplicación de nuevas medidas diagnósticas que logren dar resultados certeros y rápidos.¹⁴

En pacientes con tuberculosis pulmonar y baciloscopia de esputo negativa el diagnóstico es especialmente dificultoso, ya que se requieren exploraciones adicionales o bien demorar el tratamiento hasta el aislamiento del bacilo en el cultivo.¹³ Las tasas con baciloscopia negativa han aumentado en el mundo y más aun en países que cuentan con un gran número de pacientes con VIH como es el caso de República Dominicana. La mortalidad en estos pacientes se ha elevado en parte por la demora del diagnóstico.¹⁵

Las técnicas moleculares han permitido un diagnóstico más sensible y más rápido con respecto a la baciloscopia. Una de estas es el ensayo GeneXpert MTB/RIF.¹⁶

En razón de lo antes explicado se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el valor diagnóstico del GeneXpert MTB/RIF en el lavado broncoalveolar en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa en el Hospital general de la plaza de la salud, Agosto-Enero 2019?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar el valor diagnóstico del GeneXpert MTB/RIF en el lavado broncoalveolar en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa en el hospital general de la plaza de la salud, Agosto-Enero 2019.

III.2. Específicos:

1. Describir las características sociodemográficos de los pacientes con sospecha Tuberculosis pulmonar y baciloscopía negativas que acuden a la consulta de Neumología del Hospital General de la Plaza de la Salud.
2. Determinar las comorbilidades de los pacientes con sospecha Tuberculosis pulmonar y baciloscopía negativas que acuden a la consulta de Neumología del Hospital General de la Plaza de la Salud.
3. Determinar las características clínicas y radiológicas de los pacientes con sospecha Tuberculosis pulmonar y baciloscopía negativas que acuden a la consulta de Neumología del Hospital General de la Plaza de la Salud

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Tuberculosis

IV.1.1. Historia

La tuberculosis acompaña al hombre desde la antigüedad. Se han registrado sus huellas en momias egipcias e incaicas en forma de caries vertebrales características del llamado mal de Pott, es decir, tuberculosis de la columna. Más aun, se han encontrado estos bacilos en el frotis de un absceso del psoas en un niño, tan momificado como el organismo mismo, lo que ha sido confirmado con las modernas técnicas moleculares.¹⁷

Aunque ya el más antiguo código conocido, el rey de Babilonia Hammurabi, menciona una enfermedad pulmonar crónica, que probablemente sea la tuberculosis, esta afección solo aparece claramente identificada en tiempos de Hipócrates (460-370 a.C.), quien acuñó el término "tisis" o consunción. En realidad, en muchos textos clásicos, desde la antigüedad y en todas las culturas, aparecen descripciones sugerentes de esta enfermedad y en sus dibujos, esculturas y escritos, claras alusiones a ella.¹⁷

En efecto, cada vez que un gran número de individuos se ve confinado a espacios reducidos, se corta la distancia boca a boca, lo que facilita la transmisión de la infección; por otra parte, cuando empeoran las condiciones de vida, se favorece el paso de la infección a enfermedad. Este fue el caso de las civilizaciones egipcias, griegas, romanas e incaicas y el sino de las grandes ciudades del mundo desarrollado desde los inicios de la revolución industrial.¹⁸

La mayoría de los médicos antiguos creía que la tuberculosis era hereditaria, pero ya Aristóteles (384-322 a.C.) y subsecuentemente Galeno (131-201), Avicena (980-1037), Francastoro (1478-1553), Morgagni (1682-1771) y otros, pensaron que se trataba de una enfermedad infecciosa y contagiosa. Pero, fue principalmente Villemin (1834-1913) quien pudo demostrarlo, con sus brillantes experimentos a través de la inoculación de material caseoso a diferentes animales de experimentación.¹⁷

Sus hallazgos causaron grandes controversias y se nombro una comisión, que después de analizar sus experimentos concluyó que «estas ideas no se asientan sobre bases firmes». No paso mucho tiempo, sin que sus descubrimientos se confirmaran y fueran aceptados por todos.¹⁸

Sin embargo, el hombre primitivo consideraba que todos los fenómenos que no comprendía se regían por poderes sobrenaturales, de modo que la creencia que predominaba en esas épocas era que la tuberculosis, al igual que otras enfermedades, era causada por los malos espíritus y su tratamiento se basaba en rituales mágicos, variables según las distintas culturas.¹⁷

Etapa de los grandes descubrimientos

Los primeros avances científicos, verdadero inicio del camino en la conquista de la tuberculosis, comienzan a fines del siglo XVIII gracias al estudio mas sistematizado de los enfermos, al florecimiento de la observación clínica y al desarrollo de la semiología pulmonar.¹⁷

Auenbrugger (1722-1809), hijo de un posadero austriaco, veía como su padre percutía los toneles de vino para conocer su contenido, y al trasladar esta observación a los enfermos, descubrió la percusión pulmonar.¹⁷

Laennec (1781-1826), el inventor de la auscultación mediata y del estetoscopio, tuvo además el gran merito de defender la teoría unitaria de la tuberculosis, demostrando que escrófulas, tubérculos y tisis correspondían a la misma enfermedad. Separó a la tuberculosis de las demás afecciones pulmonares y en 1819 concluyo "No hay mas tisis que la tuberculosis".¹⁷

Pero la etiología de la tuberculosis no pudo aclararse hasta que en 1882, en un memorable 24 de marzo, ahora el "Día Mundial de la Tuberculosis", Robert Koch (1843-1910) presento su transcendental descubrimiento frente a la Sociedad de Fisiología de Berlín.¹⁷

Koch en pocos meses aisló el bacilo, descubrió una tinción especial para evidenciarlo, lo cultivo en medios especiales que desarrollo con tenacidad prusiana y lo inoculo a diferentes animales de experimentación.¹⁷

Como si todo fuera poco, describió el llamado Fenómeno de Koch, es decir, la reacción alérgica de tipo retratado que determina la inyección en la piel de productos del bacilo en un animal previamente sensibilizado, base de la reacción de tuberculina.¹⁷

Los progresos se sucedieron rápidamente. Con el descubrimiento de los rayos X por Roentgen (1845-1923), el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar se simplificó considerablemente. Ahora no solo podía conocer la extensión de las lesiones y seguir su evolución, sino también evidenciar las temidas cavidades tuberculosas.¹⁷

Las medidas preventivas precedieron a los primeros intentos terapéuticos. Desde mucho antes del descubrimiento del bacilo tuberculoso, se imponía la idea de que la tuberculosis era una enfermedad transmisible y que el contacto íntimo con los pacientes era peligroso. De hecho, durante siglos, en muchos países se desinfectaban las habitaciones y se enterraban o quemaban las ropas y demás pertenencias de los tísicos que morían.¹⁷

Una medida preventiva más exitosa que el aislamiento de los pacientes fue la aplicación en gran escala de la reacción de la tuberculina al ganado por parte de los veterinarios. En algunos países pudo establecerse que un alto porcentaje de las vacas estaba infectado por *Mycobacterium Bovis*, frecuente causa de transmisión por vía digestiva a los seres humanos. Con el sacrificio en gran escala del ganado infectado y posteriormente la pasteurización de la leche, la tuberculosis de esta causa ha pasado a ser rara en comunidades civilizadas. Cuando se practicaron las primeras necropsias de las vacas infectadas, se apreció que muchas de ellas no mostraban signos de la enfermedad; esta discrepancia que mostraban los estudios de las necropsias de los bovinos fue una de las primeras evidencias de la diferencia que media en tuberculosis entre infección y enfermedad.¹⁸

En 1925, el descubrimiento del bacilo de Calmette-Guerin, una forma atenuada del *Mycobacterium Bovis* por Albert León Charles Calmette y del Médico Veterinario Camille Guérin da como resultado una sustancia que se puede considerar como la primera vacuna contra la tuberculosis del siglo XX.

Partieron de la base en 1906 de que la inmunidad contra la tuberculosis sólo era posible cuando había en el organismo bacilos tuberculosos. Al principio la vacuna fue experimentada en animales, y en 1921 se hizo la primera aplicación en el ser humano.¹⁸

La era sanatorial

Cuando se demostró que la tuberculosis podría transmitirse y afectar también a las clases dirigentes, la medicina de la época reacciono con los conocimientos de que disponía y creó los sanatorios, de cuyas presuntas bondades solo pudieron beneficiarse los segmentos más pudientes de la sociedad.¹⁷

Las condiciones de vida eran tan precarias a comienzos de la revolución industrial que no era raro que el aire puro, la alimentación sana y el reposo prolongado, fueran las bases del tratamiento sanatorial. Fue así como el mundo se llenó de sanatorios, de presencia de altura, donde el aire parecía más puro, alejado de los miasmas de las grandes ciudades.¹⁷

Cuando en los albores de la medicina científica del siglo XX se hizo un seguimiento de los enfermos dados de alta después de una cura sanatorial, se encontró que más de la mitad habían muerto antes de los cinco años. Pero si las curas sanatoriales no fueron muy exitosas en mejorar a los enfermos, en cambio se obtuvieron los primeros programas de terapia ocupacional y de rehabilitación laboral, además, de las primeras terapias de grupo.¹⁸

Intentos terapéuticos

Los primeros intentos terapéuticos fueron poco satisfactorios. Además de las curas sanatoriales se empezaron a ensayar procedimientos más activos. Carlo Forlanini fue de los primeros, en 1884, en propiciar el neumotórax intrapleural como tratamiento de la tuberculosis. Se había observado que cuando el pulmón se colapsaba accidentalmente, era frecuente que las cavidades tuberculosas, principal factor de mal pronóstico, cerraran.¹⁷

Para los casos en que el neumotórax era impracticable o fracasaba, se idearon los más variados procedimientos de colapsoterapia quirúrgica de la

pared torácica. El procedimiento de colapso pulmonar que demostró mayor eficacia, la toracoplastia, consistía en el derrumbe del tórax mediante la extirpación de tres, cuatro, hasta diez arcos costales, frente a las cavidades que se pretendía cerrar. Aunque la toracoplastia tuvo baja mortalidad y mostro índices de curación en algunas series de hasta el 80 por ciento, era penoso ver circular a mujeres y hombres jóvenes con graves deformaciones torácicas.¹⁸

Wacksman era un biólogo que desde 1914 se dedico a estudiar los hongos y bacterias del suelo. En 1932, un amigo patólogo le llevo un cultivo de bacilos tuberculosos que había sido destruido por un hongo. Diez años más tarde con Shatz, un estudiante de medicina escudriñando los secretos de un nuevo hongo, el *Streptomyces griseum*, fue providencial. En 1943, una publicación sobre los efectos de este hongo sobre distintas especies bacterianas, mencionaba que in vitro inhibía el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁸

En 1944, Feldman y Hinshaw, trataron por primera vez a una mujer de 24 años portadora de una tuberculosis aguda son un extracto de este hongo, la estreptomycin, y asistieron al milagro de su curación. En rápida sucesión se fue descubriendo un número creciente de antibióticos de acción antituberculosa y se diseñaron investigaciones cada vez más científicas para conocer las mejores asociaciones para su administración.¹⁷

IV.1.2. Definición

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa, granulomatosa, que se transmite habitualmente por vía aérea según el numero de micobacterias excretadas y la duración de la exposición. Es un problema de salud pública que afecta a millones de personas, siendo la cuarta causa de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo.¹⁹

En los últimos años, algunos factores de riesgo tales como desnutrición, el tabaquismo, la inmunosupresión por la infección con el virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH), la diabetes, el alcoholismo y el bajo nivel socioeconómico han influido en el aumento de infectados con tuberculosis.¹⁷

Puede cursar con síntomas sistémicos (fiebre, sudoración nocturna, anorexia, pérdida de peso y debilidad) y específicos de localización pulmonar, en un 80-84 por ciento de los casos (tos, dolor pleural y hemoptisis) o extrapulmonar (linfática, pleural, ósea o articular). Requiere el cumplimiento de un largo tratamiento y el estudio de los contactos, lo que justifica que sea una enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO).¹⁹

Un caso de tuberculosis es entendido como un paciente con actividad infectante del bacilo tuberculoso. Se puede desarrollar como una infección latente o una enfermedad activa; la forma latente implica un estado reversible de la micobacteria en el cual las células pueden permanecer largo tiempo sin dividirse, mientras que la enfermedad activa corresponde a la forma sintomática en la que los bacilos tuberculosos se replican causando daños en los tejidos.²⁰

Es necesario definir el tipo de caso, lo cual dará información epidemiológica útil, y para clasificar los casos en categorías normalizadas para administrar tratamientos adecuados a cada categoría. La definición de casos debe considerar la localización y gravedad de la enfermedad y la evidencia microbiológica.²⁰

Contacto con tuberculosis. Se define así cuando en la historia clínica se detecta que un paciente ha tenido contacto con otra persona que tuvo el diagnóstico confirmado de tuberculosis infectante, eso es bacilífero.¹⁷

Infección. Se refiere a un caso nuevo, su definición operativa es un caso con cutáneoreacción de PPD positiva. Esto quiere decir que el sistema inmune del paciente reconoce al bacilo tuberculoso aun cuando no tenga la enfermedad activa. También se llama tuberculosis latente.¹⁷

Enfermedad. Es el caso de un paciente con tuberculosis activa que requiere tratamiento. Puede englobarse en alguna de las siguientes categorías:

Caso nuevo. Paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o solo lo recibió por menos de cuatro semanas.¹⁷

Falla terapéutica. Un paciente productor de bacilos después de cinco meses de tratamiento o de un retratamiento con régimen de ocho meses con tratamiento observado por un prestador de servicios en salud.¹⁷

Tuberculosis farmacorresistente. Caso de un paciente productor de bacilos resistentes a al menos un fármaco antituberculoso.¹⁸

Tuberculosis crónica. Producción de bacilos a pesar de un tratamiento sugerido por la OMS observado por un trabajador de la salud. Un caso crónico ha recibido al menos dos cursos de quimioterapia (completo o incompleto).¹⁸

Resistencia adquirida. Paciente con bacilos resistentes a un fármaco antituberculoso sin haber recibido fármacos al menos un mes antes. Esto quiere decir que el paciente fue contagiado en la comunidad por un bacilo que ya era resistente. Se puede inferir que un registro de casos de resistencia primaria dará idea de sus implicaciones epidemiológicas, esto es, de la resistencia a fármacos que tienen los bacilos que predominan en un área geográfica.¹⁸

Recaída. Paciente que respondió un tratamiento sugerido por la Organización Mundial de la Salud que presentó baciloscopias negativas que posteriormente se vuelven positivas.¹⁸

Bacilo multifarmacorresistente. Es un bacilo que después del cultivo en el antibiograma se ha comprobado que es resistente al menos a isoniazida y rifampicina.¹⁸

Caso crónico. Paciente que sigue presentando baciloscopia positiva tras haber terminado un régimen de tratamiento supervisado.¹⁸

IV.1.3. Etiología

Los microorganismos causantes de la tuberculosis se incluyen taxonómicamente en el orden Actinomycetales y en la familia Mycobacteriaceae. El género *Mycobacterium* está integrado por cerca de 150 especies de bacterias saprófitas y patógenas, con marcadas diferencias características de crecimiento y capacidad de producir enfermedad en humanos; a este complejo pertenecen el *Mycobacterium Tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium microti*.¹⁹

La gran mayoría de los microorganismos pertenecientes a la familia *Mycobacteriaceae* que no están integrados en el complejo *M. Tuberculosis* se encuentran en el medio ambiente y tienen escasa capacidad patógena, pero algunos pueden producir enfermedades llamadas micobacteriosis, especialmente en situaciones de inmunodeficiencia.²⁰

La tuberculosis producida por la *Mycobacterium tuberculosis* es la más importante desde el punto de vista sanitario por ser el agente más significativo y frecuente de la enfermedad en los humanos. La producida por *M. Bovis* es menos frecuente en los países industrializados debido al control de los animales y a la pasteurización de la leche, aunque sigue siendo un problema importante en países con escasos recursos económicos, donde no se ha luchado adecuadamente con el reservorio animal.²¹

Mycobacterium Tuberculosis conocido como bacilo de Koch es un bacteria delgada aerobia estricta, ligeramente curvado, de 0,5-3 um de longitud media que se tiene en forma irregular, dando un aspecto en cuentas de rosario.¹⁷

Tiene una serie de características estructurales que lo hacen poco vulnerable y lo protegen de los mecanismos de defensa naturales del huésped, en gran parte debido a que su pared celular es rico en ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga y otros lípidos que le dan una estructura con muy escasa permeabilidad; lo que contribuye a la dificultad para combatir las enfermedades micobacterianas, dotando al organismo con resistencia innata a los agentes terapéuticos a las defensas del hospedero. Otra molécula de su pared, el lipoarabinomano, favorece la supervivencia del bacilo en el interior de los macrófagos.¹⁷

Es un bacilo que resiste la decoloración con alcohol y ácidos después de haber sido teñido (bacilos ácido-alcohol resistentes o BAAR), característica que comparte con otras especies, como las nocardias y el resto de las micobacterias.¹⁷

De la estructura química de *M. Tuberculosis* forman parte proteínas, carbohidratos, vitaminas del complejo B y ciertos minerales como el fósforo, el magnesio y el calcio. El componente proteico es el sustrato fundamental del

fenómeno de hipersensibilidad retardada que se expresa en la reacción de tuberculina.²¹

El bacilo de Koch no produce toxinas, por lo que carece de toxicidad primaria. Sin embargo, tiene un componente antigénico muy complejo que determina diferentes grados de virulencia y patogenicidad y grandes variaciones en la respuesta inmunológica del huésped.¹⁹

Otra de sus características es su muy lenta capacidad de división lo que frecuentemente da origen a una clínica muy poco específica y de muy lenta instauración. El crecimiento de *M. Tuberculosis* está subordinado a la presencia de oxígeno y al pH circundante. Las condiciones ideales de multiplicación las encuentra a un pH de 7,30 a 7,40 y a una presión de oxígeno de entre 100 y 140 mmHg. Aun en las mejores condiciones, su multiplicación es muy lenta, con un tiempo de doblaje de 14 a 24 horas según el ambiente que lo rodea.¹⁷

Cuando *M. Tuberculosis* se encuentra en una situación desfavorable, como en disminución de la tensión de oxígeno y pH bajo, o acción de fármacos antituberculosos, entra en un estado latente o durmiente, pudiendo demorar en multiplicarse desde varios días hasta muchos años. Puede persistir en ese estado, en bacteriostasis en las lesiones, con un metabolismo mínimo, por un tiempo indefinido. Esta latencia es uno de los principales condicionantes de la mantención de la endemia, porque determina un gran reservorio de infectados sanos, sobre lo que es muy difícil intervenir.¹⁹

El reservorio del bacilo tuberculoso es el hombre, sano infectado, que no tiene síntomas ni signos anormales que permitan identificarlo. Esta población sana, pero infectada, suele ser portadora de bacilos vivos en fase latente en el interior de su organismo, los cuales en cualquier momento de su vida, al ser afectados por alguna baja en su inmunidad, pueden reactivarse y desencadenar la enfermedad. Éste es el reservorio potencial más importantes, aunque el más peligroso depende de los enfermos no diagnosticados y de los casos crónicos resistentes, que son las fuentes de infección reales.²⁰

El hombre sano infectado solo se convierte en fuente de infección cuando se enferma, lo que depende de la localización y de lo avanzado del proceso

patológico. La localización más contagiosa es la pulmonar, puesto que elimina más bacilo al exterior y, dentro de esta, infectan más las formas en las que hay más carga vacila, es decir, las cavitarias y, más específicamente, las que tienen una población infectante tan numerosa, que es capaz de dar positiva la baciloscopia de la expectoración.²¹

IV.1.4. Clasificación

Definiciones de caso

- Un caso de TB bacteriológicamente confirmado, es quien tenga una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo o prueba rápida (WRD como el Xpert MTB/RIF). Todos estos casos deben ser notificados, independientemente si inició tratamiento o no.¹⁹

- Un caso de TB clínicamente diagnosticado es aquel que no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado con TB activa por un médico u otro practicante médico, quien ha decidido dar al paciente un ciclo completo de tratamiento de TB. Esta definición incluye casos diagnosticados sobre la base de anomalías a los rayos X o histología sugestiva y casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio. Si estos casos clínicamente diagnosticados posteriormente resultan ser bacteriológicamente positivos (antes o después de comenzar el tratamiento) deben ser reclasificados como bacteriológicamente confirmados.¹⁹

Los casos bacteriológicamente confirmados o clínicamente diagnosticados de TB también se clasifican por: localización anatómica de la enfermedad, historia de tratamiento previo, resistencia a los medicamentos y condición de VIH.¹⁹

Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad

Tuberculosis pulmonar (TBP) se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB, que implica el parénquima pulmonar o el árbol traqueo bronquial. La TB miliar se clasifica como TBP porque hay lesiones en los pulmones. Las Linfadenopatías tuberculosas

intratorácicas (mediastínicas y / o hiliares) o derrame pleural tuberculoso, sin alteraciones radiológicas en los pulmones, constituye un caso de TB extrapulmonar. Un paciente con TB pulmonar y extrapulmonar debe clasificarse como un caso de TBP.¹⁹

La tuberculosis extrapulmonar (TBE) se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que involucra otros órganos que no sean los pulmones, por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges.¹⁹

Clasificación basada en la historia de tratamiento de TB previo

Las clasificaciones basadas en la historia de tratamiento previo de TB son ligeramente diferentes de los publicados anteriormente. Ellos se centran sólo en la historia de tratamiento previo y son independientes de la confirmación bacteriológica o localización de la enfermedad.¹⁷ Se clasifican en:

Pacientes nuevos que nunca han sido tratados por TB o que han recibido medicamentos anti TB por menos de un mes.¹⁷

Pacientes previamente tratados que han recibido un mes o más de los medicamentos anti-TB en el pasado. Se clasifican además por los resultados de su más reciente ciclo de tratamiento de la siguiente manera:

- Pacientes con recaída, han sido previamente tratados por TB, fueron declarados curados o tratamiento completo al final de su último ciclo de tratamiento, y ahora son diagnosticados con un episodio recurrente de TB (ya sea una verdadera recaída o un nuevo episodio de TB causado por reinfección).¹⁷

- Pacientes con tratamiento después de fracaso, son aquellos previamente tratados por TB y que su tratamiento fracasó al final de su tratamiento más reciente.¹⁷

- Pacientes con tratamiento después de pérdida al seguimiento, fueron tratados previamente por TB y declarados pérdida al seguimiento al final de su

tratamiento más reciente. (Estos eran conocidos previamente como pacientes tratados después de abandono).¹⁷

- Otros pacientes previamente tratados, son aquellos que han sido previamente tratados por TB, pero cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o indocumentado.¹⁷
- Pacientes con historia desconocida de tratamientos previos por TB no encajan en ninguna de las categorías mencionadas anteriormente.¹⁷

Clasificación basada en el estado de VIH

- Paciente con TB y VIH se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB y que tienen un resultado positivo de la prueba del VIH realizado al momento del diagnóstico de TB u otra evidencia documentada de inscripción a la atención de VIH.¹⁷
- Paciente con TB y sin VIH se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB y que tiene un resultado negativo de la prueba del VIH realizada al momento del diagnóstico de la TB. Cualquier paciente con TB y sin VIH que posteriormente se encuentra que tiene VIH debe ser reclasificado.¹⁷
- Paciente con TB y estado de VIH desconocido se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que no tiene ningún resultado de la prueba del VIH y no hay otra evidencia.¹⁷

Clasificación basada en la resistencia a medicamentos

Los casos se clasifican en categorías en función de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos (PSD) de los aislados clínicos confirmados como *M. tuberculosis*:¹⁷

- Monorresistencia: resistencia a solo un medicamento anti-TB de primera línea (DPL).¹⁷
- Polirresistencia: resistencia a más de una DPL anti-TB (que no sea isoniazida y rifampicina a la vez).¹⁷

- Multidrogorresistencia: resistencia al menos a la isoniazida y la rifampicina.¹⁷
- Extensamente resistente: resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), en casos con multidrogorresistencia.¹⁷
- Resistencia a la Rifampicina: detectada utilizando métodos fenotípicos y genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos anti-TB. Incluye cualquier resistencia a la rifampicina, ya sea monorresistencia, multidrogorresistencia, polirresistencia o extensamente resistente.¹⁷

IV.1.5. Fisiología

La tuberculosis se origina por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*; se transmite casi siempre de un paciente con TB pulmonar contagiosa a otras por medios de las gotitas respiratorias que la tos, el estornudo o la fonación convierten en un aerosol. Estas gotas pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas y alcanzar las vías respiratorias terminales al ser inhaladas. Las demás vías de contagio del bacilo tuberculoso como la piel o la placenta, son raras y no tienen significación epidemiológica.²⁰

Las probabilidades de entrar en contacto con un caso de TB, la duración e intimidad de ese contacto, el grado de contagiosidad y el ambiente que se comparte con la persona enferma son, todos ellos, factores importantes para la probabilidad de transmisión. En varios estudios sobre la intimidad de los contactos se ha demostrado claramente que los pacientes tuberculosos cuyos esputos contienen AF visibles con el microscopio son los que más influyen en la propagación de la infección. Uno de los factores más importantes para la transmisión de los bacilos tuberculosos es el hacinamiento en espacios mal ventilados, porque se intensifica el contacto con el enfermo.²⁰

La interacción de *M. tuberculosis* con el hospedador humano comienza cuando las gotitas infecciosas de los pacientes contagiosos son inhaladas por alguna persona. La mayor parte de los bacilos quedan atrapados en las vías

respiratorias altas y se expulsan por el barrido ciliar de las células de la mucosa, pero una parte de ellos llegan hasta los alvéolos.²⁰

La infección por *M. tuberculosis* tiene lugar cuando los macrófagos alveolares no son capaces de contener y eliminar al bacilo en su primer contacto. De este modo tiene lugar su replicación en el interior de los propios macrófagos alveolares y su posterior diseminación regional a través de los vasos linfáticos hasta alcanzar los ganglios del hilio pulmonar. Esta diseminación origina la actuación de una segunda línea de defensa constituida por la inmunidad adaptativa, mediada fundamentalmente por los linfocitos T-CD4.¹⁷

Los linfocitos T CD4 poseen números receptores en su membrana que al unirse con algún Ag del bacilo de Koch es activado, diferenciándose en tres subpoblaciones principales: linfocitos T helper1 (Th1), T helper 2(Th2) y linfocitos de memoria.¹⁷

Los linfocitos Th1 migran hasta los tejidos donde se ha asentado el bacilo y liberan diversas citocinas propias de la inmunidad celular, en tanto que los linfocitos Th2 producen mediadores relacionados con la inmunidad humoral. La desviación hacia una u otra subpoblación depende del mediador que esté actuando. En el caso de la diferenciación hacia linfocitos Th1, se requiere de la IL-12, producida por células presentadoras de Ags, macrófagos y monocitos que han migrado desde la circulación sanguínea.¹⁷

Los linfocitos Th1 actúan a través de una serie de productos de potente actividad biológica denominados quimioquinas y citoquinas. Las quimioquinas ejercen su acción quimiotáctica atrayendo nuevas células mononucleares, en tanto que las citoquinas, la principal de las cuales es el interferon gamma, son mediadores químicos que actúan a través de otras células.¹⁷

Las citoquinas atraen, activan y aglutinan a los macrófagos, haciéndolos experimentar una explosión metabólica que los transforma en agentes con gran capacidad fagocítica y destructiva frente al bacilo tuberculoso.¹⁷

Este proceso se desarrolla la necrosis caseosa, hay una respuesta inmune de tipo celular que daña a los tejidos, la lesión granulomatosa tendrá a su

centro necrosis caseosa, a su alrededor apilamiento de macrófagos y en la periferia macrófagos que fusionan sus membranas formando células gigantes que parecieran una gran célula multinucleada conocida como células de Langhans. Los bacilos atrapados en el *caseum* no pueden reproducirse; el *caseum* no está hidratado, aun cuando es altamente osmótico.²⁰

En un progreso de la necrosis caseosa el caseum se hidrata, esto promueve un medio que facilita la multiplicación del bacilo.²⁰

El foco inicial de la infección parenquimatosa se conoce como foco de Ghon. Esta lesión aumentara de tamaño a medida que progresa la enfermedad o con mucha más frecuencia evolucionara hacia la curación. En ocasiones, cuando hay diseminación de la infección de un foco inicial hasta los ganglios regionales, esto se originara a la combinación conocida como complejo de Ranke.¹⁹

Si bien la micobacteria puede sobrevivir en el interior del granuloma y de los macrófagos que lo integran durante años, su interior, su crecimiento y actividad metabólica se ven inhibidos por las condiciones de baja tensión de oxígeno y pH ácido, permaneciendo así en estado latente durante meses, años o en la mayor parte de los casos durante toda la vida del sujeto.²⁰

La enfermedad tienen lugar cuando los bacilos que permanecen latentes en el interior de los granulomas se reactivan, coincidiendo normalmente con una disminución de las defensas inmunológicas. Esta reactivación puede tener lugar en órganos distintos y, si la disminución de defensas es grave, producir una infección generalizada en forma de tuberculosis miliar. La infección por VIH constituye actualmente el principal factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis en nuestro medio. La enfermedad clínica que se desarrolla poco después de la infección se clasifica como tuberculosis primaria y es común en niños en los primeros años de vida y en individuos inmunodeprimidos.²⁰

El riesgo de pasar de infección a enfermedad depende de una serie de factores, entre los cuales destaca la historia previa de exposición al M. tuberculosis que haya tenido cada comunidad, con su efecto seleccionador de individuos.¹⁹

La tuberculosis puede manifestarse en cualquier órgano, porque *M. tuberculosis* se disemina por todo el organismo; sin embargo, la enfermedad pulmonar es la más frecuente (80-85 por ciento de todos los casos diagnosticados) debido a que el bacilo necesita abundante oxígeno para multiplicarse.²⁰

Se sabe que solo una minoría de las personas que son infectadas con el bacilo de Koch progresan a enfermedad, la mitad de las veces tempranamente, en los meses o años siguientes a la primera infección, en la llamadas tuberculosis posprimarias, y en la otra mitad de los casos lo hacen más tardíamente, muchos años después de haber sido infectados por primera vez, en la tuberculosis de reactivación endógena.²⁰

La tuberculosis primaria puede ser grave y diseminada, pero en términos generales no se asocia con alta contagiosidad. Cuando la infección se adquiere en etapas avanzadas de la vida, es mayor la probabilidad de que el sistema inmunitario maduro contenga la infección, al menos de forma temporal. Sin embargo, el bacilo inactivo puede persistir por años antes de reactivarse y producir tuberculosis secundaria (o posprimaria) que, a causa de la formación frecuente de cavitación, es más infecciosa que la enfermedad primaria. En general, se calcula que incluso 10 por ciento de las personas infectadas terminará por mostrar TB activa en algún momento de su vida, y la mitad de ese grupo lo hará en los primeros 18 meses después de la infección.¹⁹

IV.1.6. Epidemiología

La tuberculosis es la primera causa de muerte debida a un agente infeccioso único. Es una enfermedad de distribución mundial. Es considerada un problema de salud pública de primer orden (Emergencia Mundial, según la Organización Mundial de la Salud), dado que es una de las diez principales causas de mortalidad en el mundo, además que más de un tercio de la población del planeta, es decir, unos 2.000 millones de personas, están infectadas actualmente por este bacilo. Se estima, además, que cada año aparecen unos ocho millones de casos nuevos en el mundo.²¹

Hasta hace poco fallecían anualmente alrededor de dos millones de personas de una enfermedad cien por ciento curable y, lo que es más grave, se estima que aproximadamente en tercio de la población mundial, es decir, más de dos millones de personas, siguen infectadas actualmente con el bacilo de Koch. Esta población de individuos que reacciona a la tuberculina o PPD, representa del cual seguirán derivando nuevos casos de tuberculosis durante gran parte de este siglo.²¹

La edad de presentación depende de la situación epidemiológica; en países con alta prevalencia afecta más a personas jóvenes (edad media inferior a 30 años), mientras que en los de baja prevalencia afecta más a personas mayores. El sexo masculino es predominante. Se asocia con factores de riesgo como infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), alcoholismo, drogadicción, silicosis, diabetes, insuficiencia renal y neoplasias.²¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el año 2016 la incidencia global de casos nuevos de tuberculosis fue de 6,3 millones (frente a los 6,1 millones de 2015). La mayor parte del número estimado de casos incidentes correspondió a las Regiones de Asia Sudoriental (45%), África (por ciento) y Pacífico Occidental (17 %); las proporciones fueron menores en las Regiones del Mediterráneo Oriental (7 %), Europa (3 %) y las Américas (3 %).²²

La prevalencia, es decir, el número total de casos de tuberculosis del año 2016 en el mundo, se estimó en 10,4 millones. Hubo 1,3 millones de muertes por tuberculosis (en personas VIH-negativas, y de 374 000 en personas VIH-positivas. La cifra estimada de personas que contrajeron la TB ese mismo año fue de 10,4 millones: el 90 por ciento eran adultos y el 65 por ciento del sexo masculino, el diez por ciento eran personas infectadas por el VIH (74 % en África) y el 56 por ciento vivían en cinco países: India, Indonesia, China, Filipinas y Pakistán.²¹

La tasa mundial de mortalidad por TB (por 100000 habitantes) disminuyó en un 37 por ciento entre 2000 y 2016. Por Regiones de la OMS, las reducciones más rápidas corresponden a las Regiones de Europa y el Pacífico Occidental (6,0 % y 4,6 % al año, respectivamente, desde 2010).²²

Los datos reportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que aproximadamente tres mil millones de personas en el mundo tienen la infección latente de tuberculosis y solo una pequeña proporción (5- 15 %) desarrollara la forma activa de la enfermedad durante el transcurso de su vida.²²

La Republica Dominicana se encuentra entre los 6 países de la Región de América, con elevadas tasas de tuberculosis (TB), siendo la prevalencia de casos estimados en 73,1/100,000 habitantes y una incidencia de 59,6/100,000 habitantes, según datos reportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2013.¹⁵

En el país, la coinfección de Tuberculosis y VIH, estimada por la Organización Mundial de la Salud es de 14/100,000 habitantes al igual que otros países en vías de desarrollo, se ha convertido en la principal causa de coinfección, que fomenta la epidemia de tuberculosis. Los casos de coinfección TB/VIH representan el 24 por ciento de los casos nuevos de tuberculosis, lo cual se considera una muy alta de coinfección, siendo la TB la principal infección oportunista y la primera causa de muerte de los pacientes VIH/SIDA, en el país. ¹⁵

En 2016, la cobertura de las pruebas para detectar la resistencia a la rifampicina fue del 33 por ciento en los casos nuevos, del 60 por ciento en los tratados con anterioridad, y del 41 por ciento en general (frente al 31% en 2015).¹⁵

La tuberculosis farmacorresistente sigue siendo una amenaza. En 2016 hubo 600 000 nuevos casos resistentes a la rifampicina (TB-RR), el fármaco de primera línea más eficaz; 490 000 de ellos tenían TB multirresistente (TB-MR). Cerca de la mitad (47 %) de estos casos se produjo en la India, China y la Federación de Rusia. El ritmo de la disminución anual es del 3 por ciento para la tasa mundial de mortalidad y un dos por ciento para la incidencia; el 16 por ciento de los casos de TB mueren por esta causa. Estas cifras tienden a aumentar al cuatro al cinco por ciento y diez por ciento anual, respectivamente, para que se puedan alcanzar las metas fijadas para 2020 en la Estrategia Fin a la TB.²²

A principios de los noventa, la Organización Mundial de la Salud estableció la estrategia «Alto a la Tuberculosis», basada en el enfoque DOTS (del ingles, *Direct Observed Treatment Short-Course*) para abordar los principales problemas que

plantea la enfermedad y controlar la diseminación. Con la implantación de esta estrategia para el 2014, la tasa de mortalidad y prevalencia de la tuberculosis disminuyó un 47 por ciento y 42 por ciento, respectivamente, en relación a 1990. No obstante, el progreso no fue suficiente para cumplir con las metas propuestas en los Objetivos de Desarrollo del Milenio de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) para el año 2015 y 2050, donde se esperaba una reducción de la prevalencia y la mortalidad por tuberculosis en un 50 por ciento para el 2015 con respecto a 1990 y un índice de prevalencia significativamente bajo para el 2050 (menos de un caso por cada millón de personas por año).²¹

En general, el panorama más reciente se caracteriza por una carga de enfermedad que sigue siendo elevada y unos progresos que no son lo suficientemente rápidos para alcanzar las metas fijadas ni hacer grandes avances para colmar las lagunas persistentes.²²

I.V.1.7. Diagnóstico

En la agresión que la especie humana sufre por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) se pueden dar varias situaciones, dependiendo de la virulencia del bacilo y de la respuesta del sistema inmune. Así, puede que ni siquiera se produzca la infección, que el sujeto que se infecte no adquiera la enfermedad (infección tuberculosa latente), o que acabe desarrollando la enfermedad TB. Se comentará primero el diagnóstico de la infección y después el de la enfermedad.²³

Diagnóstico de la infección tuberculosa

Hasta hace escasamente 10-15 años tan solo se disponía de una herramienta para poder realizar el diagnóstico de la infección TB, la denominada prueba de la tuberculina (PT), PPD o Mantoux. Sin embargo, por los inconvenientes que tiene la PT y por su desabastecimiento en extensas zonas del mundo, se empezó a trabajar con otras técnicas basadas en la liberación de interferón-gamma (*interferon- release assays* o IGRA) frente a la exposición a antígenos específicos del *M. tuberculosis*.²³

La prueba de intradermorreacción a la tuberculina (PPD) se basa en una reacción de hipersensibilidad como respuesta al contacto con una mezcla de antígenos del complejo de bacilos tuberculosos que se adquiere, la mayoría de las veces, después de una infección por *M. tuberculosis*, aunque también puede ser ocasionado por vacunación por BCG o infección por micobacterias ambientales. En individuos infectados, aunque nunca hayan estado enfermos, la tuberculina da lugar a una reacción inflamatoria con una importante infiltración celular de la dermis que produce una induración visible en la zona, pudiéndose acompañar de edema, eritema. La positividad aparece entre dos y doce semanas después de la infección. La presencia de una induración en la zona de aplicación de más de 10 mm sugiere que los pacientes son propensos a desarrollar tuberculosis en el futuro mientras que una reacción de más de 20 mm se interpreta como enfermedad activa.²³

La PPD es una prueba relativamente fácil de implementar, además, requiere escasa tecnología, es asequible y fácil de interpretar. Es útil para identificar a individuos con alto riesgo de enfermarse con tuberculosis, como aquellos con infección por el VIH o personas que están en contacto con pacientes con tuberculosis activa. No obstante, esta prueba no es útil para el diagnóstico preciso de la enfermedad y a menudo es engañosa debido a que presenta resultados falsos negativos y falsos positivos.²³

Por otra parte, en la actualidad se están empleando dos pruebas IGRA. La primera y más usada mide, por medio de ELISA, la cantidad de interferon gamma que se libera en la sangre del sujeto al ser expuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Si el suero pertenece a un paciente previamente infectado por *M. tuberculosis*, los linfocitos T responden a esta estimulación antigénica y liberan interferon gamma. La única prueba comercializada se denomina *Quantiferon TB Gold*. Permite diferenciar aquellos individuos infectados de aquellos sensibilizados por la vacuna BCG (que perdió estos antígenos durante su elaboración) o por la mayoría de las micobacterias ambientales. Si el resultado es superior a 0,35 se considera positivo, y si es inferior es negativo. La segunda técnica, mucho menos usada y aun no comercializada, utiliza un ELISPOT

(variante de ELISA) para detectar las células monocíticas que responden a esta estimulación antigénica.²³

Las grandes ventajas de los IGRA van ligadas a su reproductibilidad y fácil interpretación, así como al hecho de que no tienen interferencia con la vacuna BCG.²³

Diagnóstico de la enfermedad

La base del diagnóstico de la TB sigue recayendo en la sospecha clínica, la radiología y las pruebas microbiológicas, aunque dentro de estas últimas ha habido grandes novedades en los últimos años, sobre todo con la aparición de técnicas moleculares rápidas.²³

Manifestaciones clínicas

Uno de los principales problemas de la TB es la poca especificidad de sus síntomas y signos, similares a los de muchas enfermedades respiratorias, incluso a los de algunas banales. El comienzo es insidioso en la mayoría de los casos. Los síntomas pueden ser locales o generales (febrícula, sudoración nocturna, disnea, fatiga, pérdida del apetito y peso).²³

Los síntomas locales van a depender del órgano afectado, la más frecuente es la común tuberculosis pulmonar; y los síntomas más comunes son la tos y/o expectoración de más de diez a quince días, aunque también la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis pueden acompañar el cuadro clínico.²³

La exploración física es inespecífica, el paciente puede tener un aspecto febril, con mejillas sonrosadas sobre un fondo pálido, y aparecer enflaquecido o francamente caquéctico. Los signos pulmonares pueden estar totalmente ausentes o ser muy sutiles. Podemos encontrar crepitantes en las partes laterales y dorsales del tórax, especialmente después de la tos. En etapas avanzadas puede evidenciarse el famoso soplo cavitario.²³

Además de los signos y síntomas antes mencionados en los niños, niñas y adolescentes menores de 15 años presentan: Signos de irritación meníngea (cefalea y vómitos persistentes, cambio de conducta y somnolencia),

adenopatías, distensión abdominal, diarreas inexplicables, hematuria y deformidades en la columna vertebral.²⁴

IV.7.2. Diagnóstico por laboratorio

Diagnóstico microbiológico

El único diagnóstico de certeza de TB es el aislamiento de *M. Tuberculosis* en una muestra del enfermo. Por ello se deben realizar todos los esfuerzos para poder obtener muestras válidas que sean analizadas para baciloscopia, cultivo y técnicas moleculares.²³

Baciloscopia. Es la prueba más ampliamente usada en el mundo para el diagnóstico de la tuberculosis, la cual detecta la presencia del bacilo mediante valoración microscópica de esputo. Sigue siendo la prueba inicial a realizar ante la sospecha de TB por su rapidez, escaso coste, sencillez y por tener clara relación con la contagiosidad del enfermo.¹⁹

La baciloscopia de esputo no es una prueba específica para *Mycobacterium tuberculosis* debido a que todas las micobacterias son bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), es decir, que tienen la propiedad de captar en su pared la fucsina fenicada (color fucsia) o auramina (color amarillo fluorescente) y retenerla aun con la acción de decolorantes como la mezcla de ácido y alcohol. La coloración de Ziehl-Neelsen en extendido o frotis es la técnica recomendada por la Organización Mundial de la Salud.¹⁹

Los dos procedimientos más comunes para la tinción resistente a ácido y alcohol son los métodos carbolfucsina, que son los procedimientos de Ziehl – Neelsen y Kinyoun, y un método fluorocromático utilizando tinciones de auramina.¹⁹

La recolección de muestra de esputo, debe ser de preferencia matutina, tres muestras durante tres días consecutivos, la cantidad apropiada es de cinco-diez mil cada una.¹⁹

Los resultados de la baciloscopia pueden ser los siguientes:

- Negativo: que quiere decir que al menos en 100 campos observados no se encontró ningún bacilo. ¹⁷

- Una cruz: que quiere decir que en 100 campos observados se encontró menos de un bacilo por campo ¹⁷
 - Dos cruces: se encontraron entre uno y diez bacilos por campo en cincuenta campos observados.¹⁷
 - Tres cruces: se encontraron más de diez bacilos por campo en veinte campos observados.¹⁷

Para que la baciloscopia sea una buena herramienta de diagnóstico y control de la enfermedad, además de la calidad técnica es necesaria la calidad de los registros, de los informes de laboratorio y a análisis de la información que produce el laboratorio.²³

Entre los inconvenientes de la baciloscopia se encuentra que tiene baja sensibilidad y la detección requiere un mínimo de carga bacilar por muestra de 5.000 a 10.000 bacilos/ml para arrojar un diagnóstico positivo. La sensibilidad de la baciloscopia es variable: 70-90 por ciento en TB con lesiones cavitadas; 50-70 por ciento en enfermos que solo presentan infiltrados en la radiografía de tórax; y menos del 50 por ciento en enfermos con nódulos pulmonares. Tampoco es capaz de discernir entre bacilos muertos o vivos. ²³

Cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*

Es el patrón de oro del diagnóstico de la TB. La técnica consiste en cultivar la muestra de los pacientes en medios de cultivos específicos como el Lowenstein-Jensen en el que, en caso de ser positiva, se debe observar el crecimiento de colonias de color blanco a crema, secas, rugosas, opacas, polimorfas y de dimensiones variables cuando el medio es sólido o turbidez si es líquido.¹⁹

Se debe indicar cultivo a los siguientes casos: Personas con VIH, privados de libertad, personal de salud, contactos de casos de tuberculosis drogoresistente, casos antes tratados de tuberculosis.¹⁹

Los métodos de cultivo tradicionales se efectúan en medio sólido, utilizando como base el huevo coagulando (Lowenstein-Jensen) o el agar (7H10 y H11 de Middlebrook). Los medios sólidos ofrecen la ventaja de su mayor sencillez, la posibilidad de contar las colonias y, sobre todo, su menor costo. En pacientes con

mala evolución bacteriológica bajo tratamiento es necesario cuantificar el número de colonias, lo que permite evaluar la posibilidad de fracaso bacteriológico.¹⁷

Es la técnica bacteriológica más sensible que existe (puede ser positivo solo con 10 bacilos por centímetro cúbico de muestra), además sobre él se puede realizar métodos de identificación de *M. Tuberculosis* que confirmen al 100 por ciento la enfermedad.²³

Su gran inconveniente es la tardanza en obtener los resultados (2-4 semanas en medios líquidos y 4-8 semanas en medios sólidos), derivada de la lenta capacidad de crecimiento del bacilo, favoreciendo la diseminación de la bacteria en el caso de pacientes activos sin tratamiento. Por otra parte, los medios de cultivo son susceptibles a la contaminación, ocasionando aun más retraso en el diagnóstico.²³

Ante estas desventajas se han planteado nuevas alternativas para sustituir los cultivos tradicionales con sistemas de radiocultivo líquido automatizado, en los cuales se emplea como única fuente de carbono el Palmitato-C. Estos sistemas funcionan detectando los desechos metabólicos gaseosos radioactivos, que se genera entre diez a quince días de cultivo, indicando el crecimiento de la bacteria.²⁵

Este método posibilita una detección más rápida, pues puede detectar crecimiento del bacilo en una semana en pacientes con frotis positivo y en dos semanas en aquellos con frotis negativo; además es un método más sensible que el cultivo tradicional (70 por ciento a 95 por ciento frente a 60 por ciento a 80 por ciento). Sin embargo, el empleo de estos sistemas se ha visto limitado por las dificultades asociadas con la disposición final de los radioisótopos generados.²⁵

En respuesta a estos inconvenientes se han generado sistemas no radiométricos tales como el sistema automatizado BacT/ALERT MB (BioMeriux, Marcy-LEtoile, Francia) y el tubo indicador de crecimiento micobacteriano y funcionan midiendo cambios en la presión de gases, el consumo de oxígeno y la producción de CO₂. De forma general, estos sistemas permiten detectar

micobacterias en 14 días y en la mayoría de las muestras hasta en 21 días. La desventaja sigue siendo el largo tiempo para establecer el diagnóstico y los altos costos, que limitan su uso en los países de mayor prevalencia de la enfermedad pero se escasos recursos.²⁵

Técnicas moleculares

Las técnicas moleculares se constituyen en los avances más recientes y validados para el diagnóstico de la tuberculosis. Estas pruebas permiten incluso la tipificación de las micobacterias en aquellas muestras donde los métodos de cultivo y otras técnicas convencionales de detección son negativas. Todas las pruebas moleculares tienen tres etapas generales para su desarrollo: a) extracción de ácidos nucleicos, b) amplificación, donde los ácidos nucleicos de la muestra son amplificados mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de forma que pueda ser detectada y c) detección, que incluye el uso de las técnicas de electroforesis, ensayos de hibridación empleando sondas y la detección en tiempo real.²⁵

El descubrimiento de secuencias específicas de las micobacterias ha hecho posible mejorar la especificidad de las técnicas moleculares y emplear sondas o sistemas de amplificación de diferentes segmentos de ADN, muchas de las cuales se encuentran disponibles en el mercado. Además, se ha implementado el uso de sondas que tienen como blanco el ARN ribosomal, las cuales son entre 10 y 100 veces más sensibles que las que utilizan el ADN; por lo tanto, se pueden utilizar directamente para la detección.²⁵

Utilizando una técnica molecular con la reacción en cadena de la polimerasa se puede obtener una sensibilidad del 95 por ciento y una especificidad del 98 por ciento para muestras de frotis positivo y una sensibilidad del 48 por ciento al 53 por ciento en las muestras de esputo con frotis negativo.²⁵

Las desventajas de las técnicas moleculares radican en la necesidad de equipos robustos y complejos, así como de personal capacitado para realizar las pruebas, lo que dificulta su uso en sitios de baja y mediana infraestructura. Este método no diferencia entre bacilos vivos y los muertos, por lo que no es un método apto para

hacer seguimiento en pacientes en tratamiento. Por otra parte, la innovación en este tipo de tecnología basada en la reacción en cadena de la polimerasa ha transformado el diagnóstico del VIH y se está aplicando, cada vez más, para el diagnóstico de la tuberculosis.²⁵

GeneXpert

Es de especial relevancia la aportación que ha supuesto en el último lustro la prueba denominada *GeneXpert*. Es una técnica sencilla y reproducible que consiste en una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; en un tiempo aproximado de dos horas puede resultar positivo hasta en el 70 por ciento de la TB con baciloscopia negativa y cultivo positivo.²³

Lo hace al detectar la presencia de ADN de *M. Tuberculosis* en la muestra, pero a la vez también identifica los cambios en el ADN que pueden producir la resistencia a la rifampicina. Por lo tanto, en menos de dos horas aporta un diagnóstico de certeza sanitario de TB y de resistencia a la rifampicina.²³

En esta prueba el procesamiento, la amplificación y la detección están integrados en una unidad independiente cerrada que es el cartucho Xpert MTB/RIF. Tiene una sensibilidad analítica para cinco copias de ADN purificado y 131UFC/ml en el esputo.²⁵ Esta sensibilidad hace posible su uso en muestras de esputo con baciloscopia negativa. No posee reacción cruzada con micobacterias no tuberculosas.²³

GeneXpert está automatizado y ni siquiera necesita de la infraestructura de un laboratorio para su realización. La OMS ha recomendado recientemente que *GeneXpert* se utilice como prueba diagnóstica inicial (antes que la baciloscopia) en pacientes con VIH con sospecha de TB, o cuando se sospeche resistencia a la rifampicina o TB-MFR. La prueba también se ha mostrado eficaz en el diagnóstico de la TB en niños de en formas extrapulmonares.²⁶

Recomendaciones para su uso

Uso de Xpert MTB/RIF para diagnóstico de TB pulmonar y resistencia rifampicina en adultos y niños (recomendación fuerte).¹⁶

La prueba debe ser usada en lugar de las pruebas convencionales (baciloscopia, cultivo y pruebas de fármaco Sensibilidad) como prueba inicial en adultos y niños con sospecha de TB-MFR o asociado a VIH (recomendación fuerte).¹⁶

Se puede usar Xpert MTB/ RIF como prueba diagnóstica adicional de TB luego de tamizaje con baciloscopia negativa y/o radiografía de tórax en pacientes sintomáticos respiratorios con anomalías sospechosas.¹⁶

Uso de Xpert MTB/RIF para diagnóstico de TB extra pulmonar y resistencia a rifampicina en adultos y niños (recomendación fuerte).¹⁶

Observaciones

Estas recomendaciones aplican para muestras de esputo, así como de lavado gástrico y aspirado de adultos y niños.¹⁶

Estas recomendaciones incluyen el uso de una única muestra de esputo para un diagnóstico, reconociendo que el procesamiento de múltiples muestras aumenta la sensibilidad de Xpert MTB / RIF, pero también tiene implicaciones adicionales.¹⁶

Niños con sospecha de tuberculosis pero con una única muestra negativa del Xpert MTB/RIF deben someterse a más pruebas diagnósticas, y los niños quienes tienen una alta sospecha clínica de tuberculosis deben ser tratadas incluso si el resultado es negativo.¹⁶

Estas recomendaciones no aplican para muestras de materia fecal, orina o sangre, dada la falta de información de utilidad del Xpert en estas muestras.¹⁶

Requerimientos del equipo para su uso

- Considerar el número de pruebas a realizar a diario para escoger el equipo con el número de módulos necesarios. La presentación del equipo puede ser de uno, dos, cuatro, dieciséis módulos.²⁷
- Suministro de electricidad estable y permanente para evitar interrupción del procesamiento de las muestras y pérdidas de resultados.²⁷
- Temperatura ambiente que no exceda los 30 grados Celsius.²⁷
- Calibración anual del instrumento.²⁷

- Área para almacenar los cartuchos y los reactivos a una temperatura entre dos a veintiochos grados Celsius. Recordar que la vida medio de los cartuchos es 12 meses.²⁷
- Personal asignado para su uso, con buenas prácticas de laboratorio, manejo cuidadoso del equipo, conocimientos básicos de computación y de registro de laboratorio.²⁷

Procesamiento de muestras

Para el diagnóstico de TB pulmonar, la prueba puede usarse directamente desde una muestra de esputo fresca o desde un sedimento de esputo el cual se obtiene después de descontaminar y concentrar el esputo. En ambos casos el material se combina con el reactivo, se mezcla manualmente o con Vortex y se incuba a temperatura por 15 minutos. Luego de la incubación, 2ml de muestra son transferidos al cartucho y se inicia la ejecución.²⁷

Xpert MTB / RIF utiliza tecnología de balizas moleculares para detectar la resistencia a la rifampicina. Las balizas de las moléculas son sondas de ácido nucleicos que reconocen e informan la presencia o ausencia de la secuencia normal del gen *ropB* de la tuberculosis tipo silvestre, susceptible a la rifampicina. Se usan cinco balizas de colores diferentes, cada una cubriendo una secuencia de ácido nucleicos separada dentro del gen *ropB* amplificado. Cuando un faro se une a la secuencia coincidente, fluoresce (o se enciende), lo que indica la presencia de una de las secuencias de genes que es característica de la TB susceptible a la rifampicina.²⁷

Si un faro no se une a la secuencia coincidente o si el enlace se retrasa, esa muestra es potencialmente resistente a la rifampicina. Por último, una vez obtenido el resultado la maquina procede a imprimir los resultados.²⁷

Para el diagnóstico de TB extrapulmonar, las muestras de líquido cefalorraquídeo, nódulos linfáticos, biopsias de otros tejidos, etc. Pueden requerir homogenización, concentración o descontaminación, previo a ser procesados por el Xpert MTB/RIF. Se realiza el mismo procedimiento que con muestras de

esputos salvo que estos se hacen dentro de un gabinete de bioseguridad y en un laboratorio de contención.²⁷

Registro de información y emisión de resultados de casos diagnosticados por Xpert

El mantenimiento de registros de laboratorio consiste en: Formulario de Solicitud del Laboratorio, Formulario de Resultado de Laboratorio y Registro de Laboratorio.²⁷

Formulario de solicitud de laboratorio.

La OMS proporciona un modelo estandarizado del formulario de solicitud de laboratorio que debe ser adaptado por los países.²⁷ Deberá incluir:

- Nombre de la Unidad de Salud
- Fecha de solicitud
- Información sobre el paciente (por ejemplo., Nombre, sexo, edad, dirección y número de registro del sintomático respiratorio/paciente)
- Número de muestras y el tipo de muestras sometidas a ensayo
- Fecha de toma (s) de la muestra (s)
- Razón para el examen (por ejemplo: para Xpert siempre será para diagnóstico)
- Firma de la persona que solicita el examen

Formulario de resultado de laboratorio

La OMS proporciona un modelo estandarizado del formulario de resultados de las pruebas para tuberculosis que debe ser adaptado por los países.²⁷

Los resultados posibles son los siguientes:

- Tuberculosis no detectada, negativo para tuberculosis
- Tuberculosis detectada, resistencia a Rifampicina no detectada
- Tuberculosis detectada, resistencia a Rifampicina detectada
- Tuberculosis detectada, resistencia a Rifampicina indeterminada

- Resultado Invalidado, no se puede determinar la presencia o ausencia de TB. El control de procesamiento de muestra no cumple los criterios de aceptación, la muestra no se ha procesado o se ha inhibido el PCR.

Formulario de registro de laboratorio

La OMS proporciona un modelo estandarizado del formulario de registro de los resultados de las pruebas para tuberculosis que debe ser adaptado por los países. Para la emisión de resultados se debe usar la leyenda de la columna titulada resultado y la nomenclatura de la columna reporte.²⁷

La nomenclatura consta de dichos resultados:

- N, tuberculosis no detecta
- T , tuberculosis detectada , resistencia a la rifampicina no detectada
- RR, Tuberculosis detectada, resistencia a Rifampicina detectada
- TI, Tuberculosis detectada, resistencia a Rifampicina indeterminada
- I, invalidado /error.

Programa de tuberculosis

Todos los casos de tuberculosis diagnosticados por Xpert y encontrados como Rifampicina susceptible, independientemente del resultado de frotis, deben registrarse como caso de Tuberculosis bacteriológicamente confirmado.²⁷

Todos los casos de tuberculosis diagnosticados por Xpert y encontrados como resistentes a Rifampicina deben ser registrados como resistentes a Rifampicina y también designado como Xpert MTB/RIF positivo con resistencia a Rifampicina. ²⁷

Alternativas novedosas en el diagnóstico de tuberculosis: El caso de los Biosensores, Dadas las necesidades actuales en el sistema de diagnóstico de la tuberculosis han sido desarrollados nuevos biosensores para responder a los retos propuestos. Estos dispositivos presentan dos cualidades importantes requeridas para el diagnóstico como: a) la rapidez de la prueba, ya que se pueden obtener resultados en un tiempo inferior a una hora, lo que implica, en el caso más favorable, que ningún paciente se pierde durante el diagnóstico y el seguimiento, y b) la portabilidad y relativa simplicidad operativa, haciéndolos muy accesibles al

sistema de salud en regiones endémicas vulnerables; que si logran sensibilidades en el diagnóstico de muestras con frotis negativo del 85 por ciento y especificidades del 97 por ciento , podrían salvar alrededor de 392.000 vidas anuales. Ésta tecnología es sencilla, rápida y pueden ofrecer una detección rápida, sensible y específica pero se deben miniaturizar para ser portables y bajar los costos.²⁷

Métodos Serológicos

Desde hace varias décadas se han realizado esfuerzos para lograr desarrollar una prueba diagnóstica para la tuberculosis activa basada en la detección de anticuerpos, aunque ninguna prueba ha alcanzado una adecuada sensibilidad y especificidad. Es un método rápido (dos-tres horas) y no requiere de un laboratorio muy sofisticado. Tiene dificultades en la interpretación de resultados por desconocimiento en la dinámica de aparición de anticuerpos y su duración.²⁵

IV.1.7.3 Diagnóstico por imágenes

Radiografía de tórax

Una radiología que muestra infiltrados y/cavitaciones de predominio en lóbulos superiores y segmento apical de lóbulos inferiores sugiere TB pulmonar. Además de nódulos, fibrosis/retracciones y calcificaciones pulmonares y ganglionares. Sin embargo, cualquier lóbulo o segmento pulmonar puede estar afectado. Tan solo en algunas formas de TB primaria y, frecuentemente en infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) con inmunodepresión grave, pueden encontrar radiografías normales.²³

La radiografía de tórax es una buena técnica para descartar TB, de forma que si un paciente inmunocompetente tiene una radiografía normal, es prácticamente seguro que no tendrá una TB pulmonar. A pesar de ser una técnica muy sensible, no es tan específica y no hay ningún signo radiológico patognomónico de TB. Por lo tanto, aunque existen lesiones radiológicas altamente sugestivas de TB en un contexto clínico y epidemiológico favorable, nunca se debe admitir el diagnóstico de la enfermedad solo por datos radiológicos aunque sean de gran ayuda.²³

Tampoco el pronóstico y la respuesta al tratamiento se deben valorar por la evolución radiológica, puesto que la regresión de las imágenes radiológicas puede demorar muchas semanas o meses e incluso puede haber un incremento paradójico de ellas en las primeras semanas de tratamiento, sin que ello implique un fracaso.²³

Otras técnicas de imagen no aportan mucho al diagnóstico de la TB, sobre todo en su presentación pulmonar. Solo la tomografía computarizada de tórax puede dar información valiosa del mediastino y de lesiones pequeñas que pasan desapercibidas en la radiografía de tórax. Por su parte la resonancia magnética puede aportar información en TB extrapulmonar.²³

IV.1.8 Diagnóstico diferencial

La tuberculosis entra en el Diagnóstico diferencial de todas las enfermedades pulmonares y de todos los cuadros sistémicos con compromiso del estado general.¹⁹ Entre ellos destacan:

- Bronquitis prolongadas
- Neumonitis
- Absceso pulmonar
- Cáncer de pulmón
- Infecciones pulmonares causadas por hongos , Ej.: Histoplasmosis
- Cuadros sistémicos con compromiso del estado general
- Cuadros infecciosos, Ej.: Fiebre de origen desconocido
- Pérdida de peso inexplicable
- Hemoptisis franca

IV.1.9. Tratamiento

Tratamiento directamente observado

El tratamiento directamente observado es la estrategia de la Organización Mundial de la Salud para un buen control en el tratamiento y administración adecuado para control de los casos de tuberculosis, y debe cumplir con los siguientes cinco pasos:²¹

- Tener un programa nacional de tuberculosis con un respaldo gubernamental
- La detección de casos con métodos como exámenes microbiológicos de expectoración en los casos sospechoso en los servicios de salud.
- Estandarizar quimioterapia de esquema acertado para al menos todos los casos bacilíferos en condiciones apropiadas de manejo
- Administración regular e interrumpida de fármacos antituberculosos esenciales
- Monitorización sistemática de un programa de supervisión y evaluación.
- La decisión de iniciar el tratamiento de la tuberculosis, como la prescripción del esquema, de tratamiento será prescrito por el personal médico, y se realizará de acuerdo a las guías de actuación y protocolos.

Farmacología de los fármacos antituberculosos

Los medios en los que se desenvuelven las micobacterias en la enfermedad pulmonar son varios, cambiando del intracelular al extracelular, y del extracelular varia de la caverna al *caseum*. Bajo condiciones tan variadas, la efectividad de los fármacos cambia por diferentes razones: a) la penetración de los fármacos es distinta en los diferentes medios; b) algunos fármacos no son eficaces en algunas poblaciones por estar semidormidos y no activos, ya que son bacteriostáticos; c) las condiciones de los diferentes ambientes pueden interferir con la biodisponibilidad del fármaco.²⁰

A continuación se mencionan los fármacos de primera línea:

1. Isoniazida (H), se considera de primera línea en todas las formas de tuberculosis; tiene actividad bactericida en células que se dividen rápidamente. Entre sus efectos adversos es el más frecuente es; la polineuritis, que es dosis dependiente, menos frecuente la toxicidad hepática e interfiere en la síntesis de algunas vitaminas del complejo B.²⁰

2. Rifampicina (R), tiene actividad contra microorganismos que se dividen rápido y también población bacilar semidormida .El efecto adverso más importante es la toxicidad hepática, mas raramente pueden aparecer manifestaciones

idiosincrásicas graves, como crisis hemolíticas, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda.²⁰

3. Pirazinamida (Z), gracias a esta el esquema acortado de seis meses, es activa en población dormida o semidormida en bacilos en los macrófagos y *caseum*. Su principal efecto adverso es la toxicidad hepática, interfiere con el metabolismo de las purinas dando como consecuencia artralgias.²⁰

4. Etambutol (E), es importante para prevenir resistencia a Rifampicina o tratar casos con resistencia primaria a Isoniazida. Su principal efecto adverso es una neuritis óptica retrobulbar, caracterizada por la disminución de la agudeza visual.²⁰

5. Estreptomycin, no se considera fármaco de primera línea, pero se asocia en casos de retratamiento. Se suele acumular en compartimientos y en tejidos, como el oído interno y los riñones, donde ejercen su acción tóxica principal. Además de parestesias acompañadas de mareos.²⁰

Protocolo de tratamiento según Organización Mundial de la Salud

La organización mundial de la salud clasifica a la tuberculosis en las siguientes categorías para normar las estrategias terapéuticas adecuadas a cada caso:

Categoría uno de la OMS (caso nuevo)

Fase inicial: dos meses Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol (2 HRZE) diariamente.²¹

Al finalizar, si la baciloscopia es negativa pasa a fase de mantenimiento. Si las baciloscopías continúan siendo positivas, la fase inicial debe prolongarse de dos a cuatro semanas. Enseguida comienza la fase de continuación, cualesquiera que sean los resultados del análisis del esputo.²¹

Fase de continuación: 4H3R3, que significa cuatro meses de isoniazida y rifampicina tres veces por semana, diario en enfermedad diseminada o neurológica.²¹

Categoría dos de la OMS (fracaso o recaída)

Fase inicial: 2HRZE/HZE que significa dos meses de Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol Y Estreptomicina diario seguida de un mes de Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol diariamente.²¹

Si las baciloscopias continúan siendo positivas, la fase inicial debe prolongarse cuatro semanas más. Si el paciente sigue presentando baciloscopias positivas, se suspende el tratamiento de dos a tres días, se cultiva y se pasa a fase de continuación.²¹

Fase de continuación: 5H3R3 cinco meses de Isoniazida y Rifampicina tres veces por semana.²¹

Categoría tres de la OMS (baciloscopia negativa con afección parenquimatosa limitada)

Fase inicial: 2HRS (dos meses de Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida diariamente) o 2H3R3Z3 (dos meses de Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida tres veces por semana).²¹

Fase de continuación: 2H3R3 (dos meses de Isoniazida y Rifampicina tres veces por semana) o 2HR (dos meses de Isoniazida y Rifampicina diariamente).²¹

Categoría 4 de la OMS (caso crónico)

Fase inicial: se realiza un análisis de los fármacos administrados. Se consideran fármacos que no tenga resistencia cruzada, siempre incluyen un aminoglucósido. Es deseable el uso de Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida, siempre que se compruebe susceptibilidad, se aplican fármacos de segunda línea, al menos tres nunca usados y de preferencia dos de primera línea a los que se demuestren sensibilidad en el cultivo.²¹

Fase de continuación: casi siempre 18 meses.

Protocolo de tratamiento de tuberculosis por el Ministerio de Salud Pública
Casos nuevos de Tuberculosis pulmonar (TBP) y extrapulmonar (TBEP)

Pacientes de 15 años o más:

– 2HRZE/4(HR)3. Administración y Uso, fase inicial :50 dosis de Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E) diario de lunes a viernes (aproximadamente dos meses), y fase de continuación: 50 dosis de Isoniazida y Rifampicina tres veces por semana (aproximadamente cuatro meses).²⁸

Casos de tuberculosis con Coinfección TB-VIH, Recuperados después de perdidos en seguimiento y Recaídas:

– 2HRZE/4HRE. Administración y Uso: 50 dosis de Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E) diario de lunes a viernes (aproximadamente 2 meses), y 80 dosis de Isoniazida, Rifampicina, y Etambutol diario de lunes a viernes (aproximadamente 4 meses).²⁸

Casos nuevos Tuberculosis pulmonar con bacteriología positiva y Casos antes tratados

Pacientes menores de 15 años

2HRZE/4HRE .Administración y Uso: 50 dosis de Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol diario de lunes a viernes (aproximadamente dos meses), y 80 dosis de Isoniazida, Rifampicina, y Etambutol de Tratamiento en dosis diaria de lunes a viernes (aproximadamente cuatro meses).²⁸

Casos nuevos Tuberculosis pulmonar con bacteriología negativa o sin confirmación bacteriológica y casos nuevos de Tuberculosis extrapulmonar:

- 2HRZE/4HR. Administración y Uso: 50 dosis de Isoniazida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida diario de lunes a viernes, (aproximadamente dos meses) y 80 dosis de Isoniazida y Rifampicina, en dosis diaria de lunes a viernes (aproximadamente cuatro meses).²⁸

Tuberculosis farmacorresistente

Por definición la tuberculosis multidrogorresistente es un caso de tuberculosis con cultivo para micobacterias positivo en el que demuestre resistencia del bacilo al menos a isoniazida y rifampicina. El manejo de un paciente con tuberculosis multidrogorresistente, polirresistente o extremadamente resistente debe realizarlo la Unidad Técnica nacional y/o regional de la TB drogorresistente. Las pautas de tratamiento de tuberculosis multirresistente deben constar de al menos cuatro fármacos a los que el paciente no ha mostrado ser resistente.¹⁹

La Organización Mundial de la Salud acepta el término tuberculosis extradrogorresistente que son casos de resistencia a fármacos de primera línea pero además a todos los miembros de la familia de los aminoglucósidos.²¹

Fármacos de segunda línea

Los fármacos de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis pueden dividirse en bactericidas, débilmente o con débil actividad bacteriostática.¹⁹

- Aminoglucósidos 15 mg/Kg. Activo en contra de microorganismos en multiplicación. Dosis mínima diaria, 750 mg; dosis máxima 1000 mg.
- Tioamidas (protionamida, etionamida), 10 a 20 mg/kg bactericida, dosis máxima 500 mg y máxima, 700 mg.
- Pirazinamida, 20 a 30 mg/kg; bactericida a pH bajo dosis mínima de 1200 y máxima de 1600mg.
- Ofloxacino, 7.5 a 15 mg/kg; débilmente bactericida. Dosis máxima para ciprofloxacino, 1000 a 1500 mg.
- Etambutol, 15 a 20kg; bacteriostático; dosis mínima de 1000 y máxima de 1200mg.
- Cicloserina, 10 a 20 mg/kg; bacteriostático; dosis mínima de 500 y máxima de 750 mg.
- Ácido paraaminosalicílico 10 a 12 mg bacteriostático, dosis mínima, 10mg, y máxima, 12 mg.

En los pacientes con tuberculosis multirresistente, se recomienda una duración mínima del tratamiento de 18 meses, siguiendo una pauta de tratamiento directamente observado.¹⁹

Manejo de la coinfección TB/VIH

- El manejo terapéutico de la tuberculosis en las personas con infección por el VIH lo debe llevar a cabo un especialista en ambas infecciones.²⁸
- La rifabutina es una opción razonable si no se tolera la rifampicina o existe riesgo importante de interacciones con otros fármacos, especialmente los antirretrovirales (como los Inhibidores de la Proteasa).
- En las pautas de tratamiento de pacientes con tuberculosis e infección por el VIH, se recomienda mantener la rifampicina, siempre que sea posible.²⁸
- Se debe realizar un seguimiento estrecho de la aparición de hepatotoxicidad, en los pacientes en tratamiento antituberculosis, especialmente con enfermedad hepática conocida.²⁸
- Se debe iniciar primero el tratamiento antituberculosis, seguido cuanto antes del tratamiento antirretroviral dentro de las primeras ocho semanas de tratamiento.²⁸
- Se debe iniciar el tratamiento antirretroviral en todos los pacientes TB/VIH, independientemente del número de linfocitos CD4.²⁸
- Se debe usar efavirenz como inhibidor preferido de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido en los pacientes que inicien el tratamiento antirretroviral mientras estén recibiendo tratamiento antituberculosis.²⁸
- Se debe administrar sistemáticamente terapia preventiva con trimetoprim sulfametoxazol (cotrimoxazol) a todos los pacientes con VIH que tengan TB activa, independientemente del número de linfocitos CD4.²⁸

Seguimiento durante el tratamiento

El seguimiento de la mayoría de los pacientes con tuberculosis pulmonar debe realizarse a nivel de atención primaria. Debe consistir en un seguimiento clínico, analítico y bacteriológico. En los casos con TBP BK (+), cada mes debe realizarse una baciloscopia de control hasta terminar el tratamiento.²⁸

En los casos con TBP BK (-) debe hacerse el control baciloscópico mensual, ya que algunos podrían tornarse positivos, sea por error en las muestras iniciales o empeoramiento de los casos.²⁸

En los pacientes con TB extrapulmonar el seguimiento generalmente es clínico. El registro mensual del peso del paciente es uno de los valores que permite monitorear la evolución de estos casos.²⁸

En los pacientes nuevos con baciloscopia positiva al segundo mes de tratamiento, se debe realizar cultivo de esputo y prueba de sensibilidad a drogas.

El uso de baciloscopia y cultivo en lugar de solo baciloscopia se recomienda solo para el seguimiento bacteriológico de pacientes con TB-MDR durante el tratamiento.²⁸

Se debe valorar la correcta adherencia al tratamiento si tras finalizar la fase inicial del tratamiento (dos meses) se detecta una baciloscopia positiva.²⁸

En los pacientes que presentan valores de las enzimas hepáticas cinco veces superiores a los valores normales, o con signos y síntomas de colestasis, se debe interrumpir toda medicación con potencial hepatotóxico y realizar un estrecho seguimiento para valorar su reintroducción o el cambio por pautas con fármacos no hepatotóxicos.²⁸

Criterios de egreso

Se considerará curado para la cohorte de tuberculosis sensible a todo paciente con tuberculosis pulmonar que inicio tratamiento con bacteriología positiva y que sale con bacteriología negativa en el último control de tratamiento y en al menos un control anterior, siempre y cuando no haya ningún control positivo a partir del cuarto mes.¹⁹

Se considerará curado para tuberculosis drogorresistente a todo paciente que al finalizar el tratamiento sin signos de fracaso presenten al menos 3 cultivos consecutivos negativos de muestras obtenidas con al menos 30 días de separación, después de la fase intensiva.¹⁹

IV.1.10. Complicaciones

Debido a que la tuberculosis es una enfermedad necrotizante, no es de extrañar que incluso cuando se cura bacteriológicamente, con frecuencia deje secuelas radiológicas. La mayoría de veces las cicatrices de la tuberculosis pulmonar son asintomáticas; pero, ocasionalmente son causa de morbilidad y de complicaciones potencialmente graves.¹⁷

Tuberculosis pulmonar inactiva

En las radiografías de tórax frecuentemente aparecen, como un hallazgo inesperado, sombras de aspecto residual en los lóbulos superiores de los pulmones, características de las cicatrices que deja la tuberculosis al curar espontáneamente o con el tratamiento.¹⁷En la clínica pueden distinguirse tres imágenes diferentes:

Cicatrices derivadas del complejo primario, consisten en un pequeño nódulo calcificado, ubicado en cualquier parte del pulmón, acompañado o no de calcificaciones hiliares o mediastínicas.

Sombras radiológicas, pequeños nodulillos a veces calcificados, “casquetes apicales” o áreas con tractos fibronodulares.¹⁷

Sombras infiltrativas o nodulares, de bordes menos precisos o de mayor extensión que aun cuando aparecen los rayos X como “quiescentes” pueden corresponder tanto a cicatrices residuales, como a tuberculosis en una etapa activa.¹⁷

Pulmón destruido

Se ha considerado como causas más importantes el diagnóstico tardío los tratamientos insuficientes. La incidencia de esta complicación se estima en alrededor del uno por ciento.¹⁷

El cuadro clínico radiológico se caracteriza por la presencia de cavidades, fibrosis pulmonar y bronquiectasias, que comprometen, retraen y destruyen todo un pulmón. Los enfermos tienen a menudo antecedentes de tuberculosis de muchos años de evolución, acompañados de deterioro de la función respiratoria y hemoptisis que pueden llegar a ser fatales.¹⁷

La actitud frente a un pulmón destruido de causa tuberculosa debe ser conservadora, a no ser que aparezcan complicaciones graves, en cuyo caso el tratamiento de elección es la neumonectomía.¹⁷

Bronquiectasias

Son las secuelas más frecuentes que deja una tuberculosis al curar, de modo que cuando un paciente consulta por primera vez con esta patología, es necesario investigar sus antecedentes tuberculosos.¹⁷

Las bronquiectasias secundarias a tuberculosis no suelen determinar mayores síntomas, porque comprometen de preferencia a los lóbulos superiores, que tienen un buen drenaje bronquial. Sin embargo, en cualquier localización pueden dar origen a complicaciones como broncorrea, infecciones respiratorias de repetición y hemoptisis.¹⁷

Un cuadro muy característico de bronquiectasia localizada es el síndrome del lóbulo medio. Su origen son adenopatías que comprimen el bronquio, determinando atelectasia del lóbulo y, en forma secundaria, bronquiectasias post obstructivas e infecciones a repetición.¹⁷

Cavidades residuales

La forma de curación abierta, en que la tuberculosis pulmonar cura bacteriológicamente, dejando una cavidad residual llamada caverna detergida,

conlleva el peligro de que puedan parasitarse por hongos como el *Aspergillus*, o infectarse secundariamente, aunque es menos frecuente.¹⁷

Los tratamientos que se han ensayado para esta complicación van desde las terapias anti fúngicas sistémicas, generalmente ineficaces, hasta la intervención quirúrgica.¹⁷

Hemoptisis masiva

Es una complicación frecuente de los pacientes tuberculosos con destrucción pulmonar asociada. Su origen es secundario a lesiones ulcerosas de las arterias bronquiales y, con menor frecuencia, de ramas de la circulación pulmonar. Frente a una hemoptisis masiva, lo prioritario es localizar con precisión el lugar del sangrado mediante fibrobroncoscopia. Se debe procurar controlar el episodio agudo a través de la embolización de las arterias bronquiales implicadas o mediante técnicas endoscópicas.¹⁷

Amiloidosis secundaria

Antiguamente eran relativamente frecuentes las amiloidosis secundarias de las tuberculosis acompañadas de supuraciones crónicas, especialmente de la cavidad pleural. Son cada vez, más raras, pero son reversibles cuando se logra curar la enfermedad.²⁰

Cáncer de pulmón

La asociación entre cáncer pulmonar y tuberculosis es relativamente frecuente, por lo que se considera que puede haber una conexión entre ambas patologías. Por otra parte las cicatrices tuberculosas pueden dar lugar a un carcinoma broncogénico, lo que ha sido descrito, aunque es más raro.²⁰

El desarrollo de la neoplasia puede explicarse por el efecto carcinogénico de la hiperplasia y metaplasia que provocan las cicatrices en la zona afectada, o por la acumulación de agentes tóxicos ligados al cáncer de pulmón en las zonas cicatriciales. Se suele tratar de una neoplasia periférica, la más de las veces de la variedad adenocarcinoma.²⁰

La presencia de un nódulo o masa pulmonar en un paciente tuberculoso obliga a descartar una neoplasia pulmonar, pero también a considerar una reactivación de la enfermedad.¹⁷

El diagnóstico, estadificación y tratamiento de este tipo de cáncer, no difiere de lo habitual.¹⁷

Hiperreactividad bronquial

Después de la curación bacteriológica, la tuberculosis también puede producir un cuadro de hiperreactividad, que puede cursar con episodios frecuentes y prolongados de tos escasamente productiva y sensación de falta de aire.²⁰

Insuficiencia cardiorrespiratoria

Las tuberculosis pulmonares muy extensas pueden determinar reducciones de la reserva funcional respiratoria y, con el correr de los años, desencadenar una severa insuficiencia respiratoria.¹⁹

Se debe tener en cuenta que el pulmón tolera grandes reducciones restrictivas sin limitaciones funcionales significativas; las alteraciones obstructivas, en cambio, producen más fácilmente alteraciones funcionales invalidantes.¹⁹

IV.1.11. Pronóstico y evolución

El pronóstico actual de la tuberculosis es muy bueno en la mayoría de los casos, incluso en los más avanzados, siempre que el enfermo tenga acceso a un buen tratamiento.¹⁷

Antes de la introducción de la quimioterapia moderna, aproximadamente la mitad de los tuberculosos bacilíferos moría dentro de los primeros dos a cinco años de su diagnóstico, un cuarto de los casos seguía un curso crónico durante mucho tiempo, a veces por toda la vida (eran los denominados buenos crónicos, aunque no tan buenos para sus contactos), mientras la otra cuarta parte eventualmente “curaba” en forma espontánea, después de un curso más

o menos tormentoso, a expensas de diversos grados de fibrosis y destrucción pulmonar. Incluso los que mejoraban estaban expuestos a reactivaciones futuras en cualquier momento, lo que hacía que los antiguos tisiólogos afirmaran que la tuberculosis era una enfermedad que no curaba nunca o, como decía Sergent «la tuberculosis es una canción que se aprende en la cuna y nos acompaña toda la vida».¹⁷

Aun ahora, en esta época de quimioterapia tan exitosa, siguen falleciendo demasiados enfermos de tuberculosis en la mayoría de los países. La letalidad por esta enfermedad varía en forma importante de unas zonas del mundo a otras. En los países más desarrollados suele oscilar en alrededor del uno por ciento al dos por ciento, aunque este porcentaje puede ser mayor, llegando incluso al tres por ciento al cinco por ciento o más en periodos concretos, habitualmente asociado a otras comorbilidades como el SIDA. La demora en el diagnóstico es también un factor fundamental en la mayor letalidad. En los países más pobres, aún con los mejores programas de control, este porcentaje raramente baja entre el tres por ciento y el cinco por ciento, sin contar los pacientes que hacen toda su evolución y fallecen sin ser conocidos por los servicios médicos. Todavía son muchos los enfermos que curan con extensas lesiones residuales, quedando con una significativa pérdida de su función respiratoria, simplemente porque no fueron diagnosticados oportunamente.¹⁷

Los factores que condicionan un peor pronóstico de la tuberculosis y que tienen un mayor riesgo de mortalidad, ya han sido analizados con detenimiento. Cabe destacar el mayor riesgo de muerte en las edades extremas de la vida, en determinadas formas de presentación en la enfermedad (miliar, meníngea, pericárdica y pulmonar muy avanzada), y en todas las situaciones que conllevan menor valencia orgánica o algún grado de inmunodeficiencia celular, entre la que destacan las asociadas a infección por el VIH.¹⁷

El factor pronóstico más importante, en estos tiempos de quimioterapia tan exitosa, depende de la oportunidad del diagnóstico y de la capacidad para obtener la cooperación de los enfermos para adherir a tratamientos muy

eficaces, pero que aún resultan demasiado prolongados para muchos de ellos.¹⁷

IV.1.12. Prevención

Como la tuberculosis es una enfermedad transmisible, la mejor prevención es evitar el contagio. Aunque esto es difícil de conseguir, igualmente se le debe indicar a los enfermos que se tapen la boca al toser o estornudar, o que usen mascarillas, por los menos durante las primeras dos semanas de tratamiento, periodo durante el cual las drogas aun no han ejercido una acción bactericida suficiente.¹⁹

Quimioprofilaxis

En tuberculosis, el manejo de los casos de tuberculosis latente es un tema que ocupa a muchos investigadores hoy en día. Las dosis recomendadas de Isoniazida para la terapia preventiva (TPI) para tuberculosis latente son:

- Menores de 5 años: 10 mg/kg/día, sin exceder los 300 mg diarios
- Adultos: 5 mg/kg/día, sin exceder los 300 mg diarios

Observaciones

Se debe tratar a las personas infectadas por el VIH y a los menores de 5 años que tienen contacto familiar o cercano con enfermos con tuberculosis y en los que, después de una evaluación clínica apropiada, se descarta la TB activa pero presentan la infección tuberculosa latente.¹⁹

En los lactantes nacidos de madre con tuberculosis pulmonar baciloscopia positiva, se sugiere la TPI durante seis meses. Además del uso de mascarilla hasta que la madre deje de ser contagiosa o la separación del recién nacido si se sospechan el desarrollo de resistencia.¹⁹

La TPI para personas con VIH no aumenta el riesgo de TB resistente a la isoniazida. Por lo tanto, la preocupación por la aparición de farmacoresistencia a la isoniazida no debe constituir una barrera para la terapia preventiva con isoniazida.¹⁹

Papel de la Organización Mundial de la Salud en la prevención de la tuberculosis

En 2014 la OMS desarrollo «La estrategia *Alto a la Tuberculosis* », adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud, la cual ofrece a los países un modelo para poner fin a la epidemia de tuberculosis, reduciendo la mortalidad y la incidencia de esta enfermedad y eliminando los costos catastróficos conexos. Este instrumento incluye una serie de metas de impacto a nivel mundial que, por un lado, prevén reducir las muertes por tuberculosis en un 90 por ciento y los nuevos casos en un 80 por ciento entre 2015 y 2030, y por otro lado, evitar que ninguna familia tenga que hacer frente a costos catastróficos debidos a esta enfermedad.²¹

Acabar para 2030 con la epidemia de tuberculosis es una de las metas relacionadas con la salud incluida en los Objetivos de Desarrollo Sostenible adoptados en 2015. La OMS ha dado otro paso más, estableciendo para 2035 la meta de reducir las tasas de mortalidad e incidencia en un 95 por ciento y un 90 por ciento, respectivamente, para situarlas en niveles similares a los actualmente imperantes en los países con baja incidencia de tuberculosis.²¹

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

| Variables | Concepto | Indicador | Escala |
|-------------------|---|----------------------------------|---------------|
| Valor diagnóstico | Determina la discriminación diagnóstica de una prueba | Valor positivo Valor negativo | Numérica |
| Tuberculosis | Enfermedad infectocontagiosa de los humanos y otras especie causada por el bacilo de Koch | Si No | Nominal |
| Baciloscopía | Prueba seriada de tres días consecutivas para detectar la presencia de bacilos en una muestra | Positiva Negativa | Nominal |
| Edad | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio | Años cumplidos | Numérica |
| Sexo | Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un | Femenino Masculino | Nominal |

| | individuo | | |
|------------------------------|--|---|---------|
| Comorbilidades | Identificación de una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud. | VIH Diabetes Asma Cardiopatía Inmunosupresión farmacológica | Nominal |
| Características clínicas | Es la integración e interpretación y síntomas aportados por la anamnesis durante la entrevista clínica con el paciente. | Tos Expectoración Fiebre Pérdida de peso Hemoptisis Astenia Anorexia | Nominal |
| Características radiológicas | Interpretación de las características normales y anormales esperadas tomando en cuenta la historia del paciente , los hallazgos clínicos y en ocasión , los resultados de otros exámenes | Consolidación Derrame pleural Infiltrado- Micronodular Infiltrado-Nodular Cavitación Calcificación | Nominal |

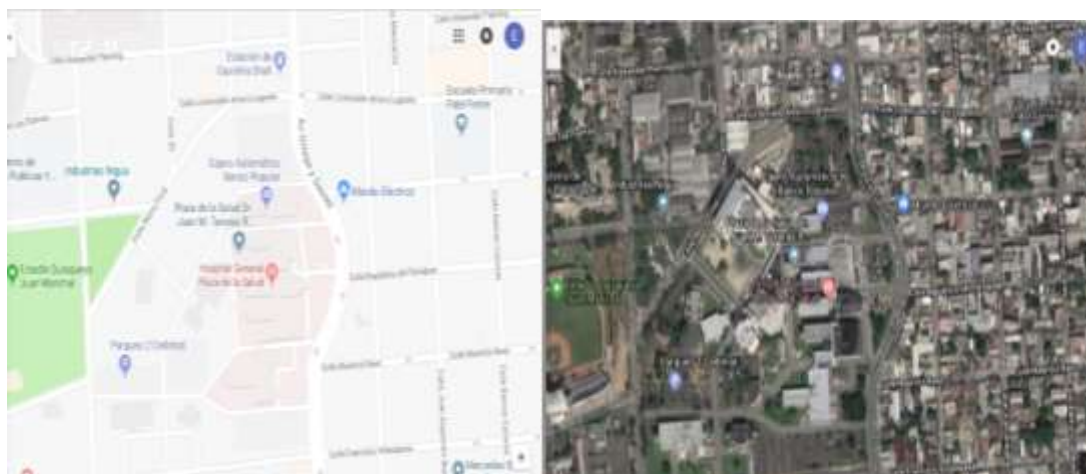
VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo, prospectivo de corte transversal, con el objetivo de determinar la utilidad de la prueba Xpert® MTB/RIF mediante lavado bronquial en la detección de *M. tuberculosis* en pacientes que acuden a la consulta de Neumología del Hospital General de la plaza de la salud. (Ver anexos XII.1.Cronograma).

VI.2. Área de estudio

El estudio tuvo lugar en el Hospital General de la Plaza de la Salud. Está localizado en Avenida Ortega y Gasset, No 205, Ensanche la Fe, Distrito Nacional, República Dominicana. Está delimitado, al norte, por la calle Pepillo Salcedo, al sur, por la calle Ortega y Gasset, el oeste, por la calle Francisco Villaespesa y este por la calle Recta final. (Ver mapa cartográfico y vista área).



VI.3. Universo

El universo del estudio fue un total 2,880 pacientes que acudieron a la consulta de Neumología del Hospital General de la Plaza de la Salud de Enero – Agosto 2019.

VI.4. Muestra

Se seleccionaron 25 Pacientes que de los que acudieron a la consulta de Neumología del Hospital General de la Plaza de la Salud con síntomas y características radiológicas sugestivas de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa a quienes se les realizará la prueba de GeneXpert en muestras obtenidas por lavado broncoalveolar.

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión

1. Pacientes con resultados positivos para tuberculosis pulmonar mediante GeneXpert
2. Adultos (≥ 18 años)
3. Ambos sexos
4. Pacientes quienes hayan firmado el consentimiento informado

VI.5.2. De exclusión

1. Negarse a participar en el estudio
2. Barrera de Idioma

VI.6. Instrumento de recolección de datos

Para recolectar la información se elaboró un instrumento que contiene ocho preguntas abiertas. Contienen datos sociodemográficos (edad y sexo), así como las comorbilidades, características clínicas, características radiológicas, resultado de la baciloscopia y resultados de la prueba GeneXpert. (Ver anexos XII.2 instrumento de recolección de datos).

VI.7. Procedimiento

Contamos con la autorización previa del Hospital General de la plaza de la Salud y de de la universidad Pedro Henríquez Ureña.

Procedimos a seleccionar los pacientes de la consulta externa de Neumología del Hospital General de la plaza de la salud. Dicha consulta se lleva a cabo en dos

consultorios de lunes a viernes. Una vez el sustentante estuvo en la consulta con la ayuda de su asesor se reclutaron pacientes mayores de 18 años o más en evaluación por características clínico-radiológicas de TBP después de tener tres baciloscopias consecutivas negativas. Quienes todavía no se le había realizado el seriado de tres baciloscopía le indicamos y esperamos el resultado del mismo; una vez tuvimos los resultados, a los que fueron negativos se pasó ofrecer al paciente la toma de una muestra por lavado broncoalveolar para ser sometida al GeneXpert para su posterior diagnóstico. Luego del paciente estar de acuerdo, se reclutó para el estudio.

Procedimos a leer el formulario del consentimiento informado, luego del paciente aceptar ser parte de nuestro estudio, pasamos a la firma del mismo.

El instrumento de recolección de datos fue llenado en una primera fase a través de una encuesta- entrevista realizada por el sustentante. En una segunda fase, el paciente fue sometido a una broncoscopia que se realizó con un broncoscopio de 6,2 mm de diámetro del tubo de inserción. Se inspeccionó la parte visible del árbol bronquial y se realizó un lavado broncoalveolar a partir de uno o varios segmentos del pulmón según los hallazgos radiográficos y la discreción de los investigadores. Después de instilar alícuotas de 50 ml de cada BAL, las muestras fueron recogidas en una botella trampa tres veces y luego se transfirieron a un tubo de Falcón, dicha muestra fueron enviadas al laboratorio, para ser sometidas al Xpert MTB/ RIF. Este proceso fue llevado a cabo de Agosto-Enero 2019. (Ver anexos XII.1. Cronograma)

VI.8. Tabulación

Los datos obtenidos fueron tabulados en el programa estadístico *Microsoft Excel*.

VI.9. Análisis

Los informaciones obtenidas se sistematizaron con el programa *Statistical Package for the Social Sciences*® para Windows, versión 20.0, en conjunto se utilizó Microsoft Excel 2010.

VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio se realizó según los principios éticos para llevar a cabo una investigación biomédica en humanos, establecidos según normas internacionales incluyendo la Declaración de Helsinki²⁹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).³⁰ El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a revisión de la Unidad de Investigación de la facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.

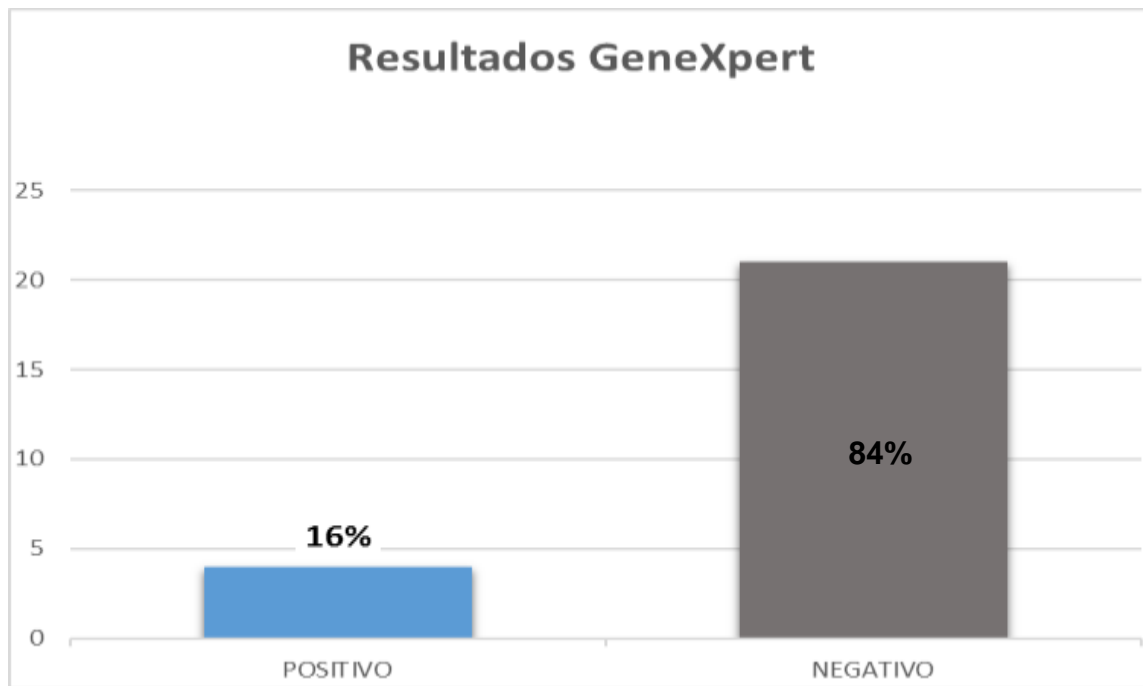
Se contó con la aprobación de la Gerencia de Investigaciones y del Comité de Ética del Hospital General de la Plaza de la Salud.

Finalmente, toda información contenida en el texto de la presente tesis, tomada de otros autores, fue justificada por su llamado correspondiente.

VII. RESULTADOS

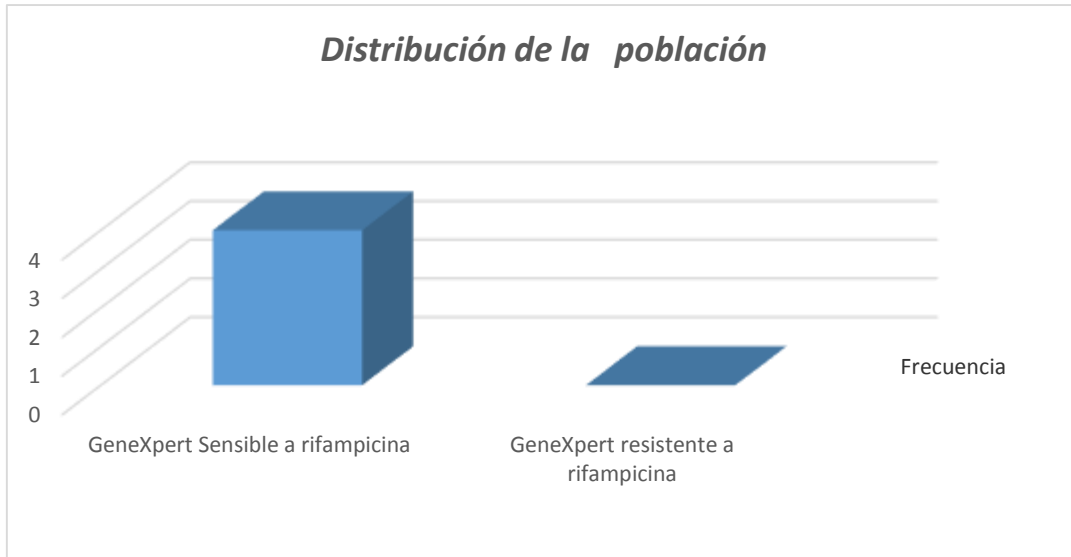
De un total de 25 pacientes, igual cantidades de muestras que fueron analizadas mediante GeneXpert para la detección de Mycobacterium Tuberculosis, 4 (16%) fueron positivas. Ninguna muestra resulto con error. (Ver figura 1).

Figura 1. Resultados del GeneXpert en pacientes sospechoso de tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa, Hospital General de la Plaza de la Salud, Agosto –Enero 2019.



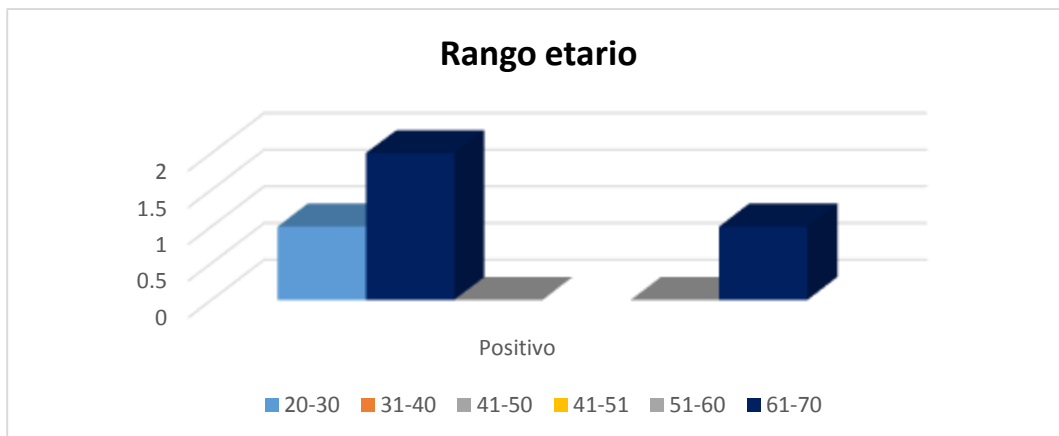
De todas las cuatro muestras positivas para Mycobacterium Tuberculosis mediante GeneXpert, 4 (100%) muestras resultaron ser sensibles para Rifampicina. (Ver Figura 2)

Figura 2. Distribución de los resultados de las muestras obtenidas de pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa, Hospital General de la Plaza de la Salud, Agosto-Enero 2019.



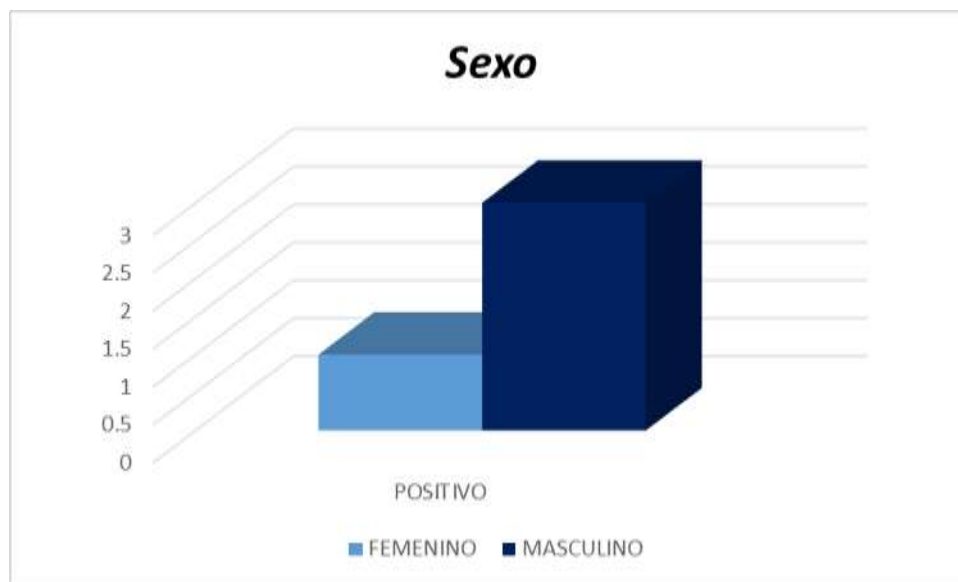
Las edades de los participantes oscilaban entre 26-64 años siendo la edad promedio 40 años. (Ver figura 3).

Figura 3. Relación entre por GeneXpert positivo y los rangos Etarios de los pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa, Hospital General de la Plaza de la Salud, Agosto-Enero 2019.



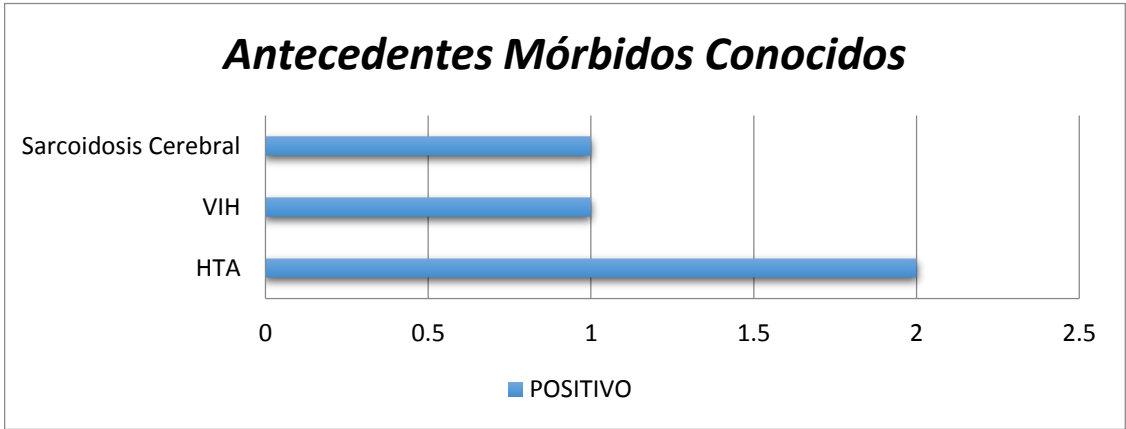
El sexo que más predominó en el estudio fue el masculino con un total de tres pacientes, mientras que el femenino obtuvo un solo paciente. (Ver Figura 4)

Figura 4. Relación entre GeneXpert positivo y sexo de los pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, Hospital General de la Plaza de la Salud, Agosto-Enero 2019.



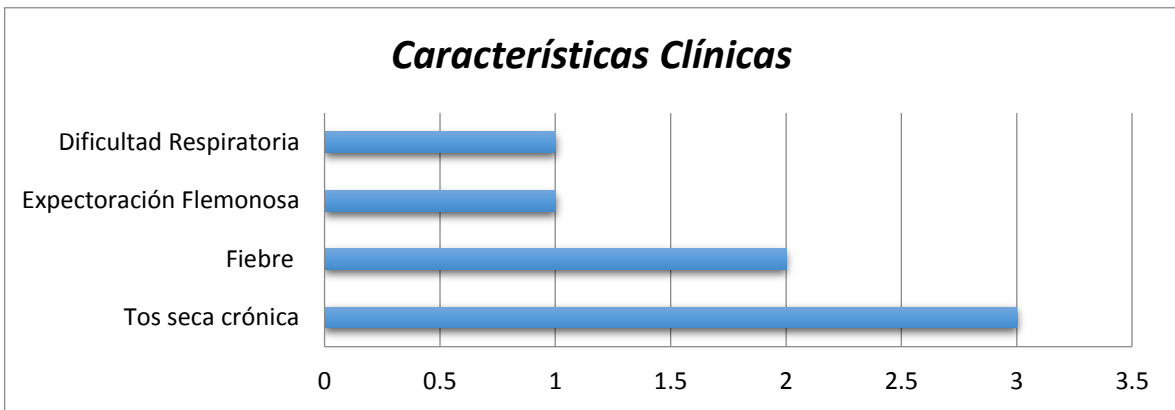
Dentro de los antecedentes mórbidos conocidos de los pacientes predominó la Hipertensión Arterial con un total de dos casos. Encontramos además como antecedentes mórbidos el Virus de inmunodeficiencia Humana (n= 1) y neurosarcoïdosis (n=1). (Ver Figura 5).

Figura 5. Relación entre GeneXpert positivo y los antecedentes mórbidos conocidos de los pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, Hospital General de la Plaza de la Salud, Agosto-Enero 2019.



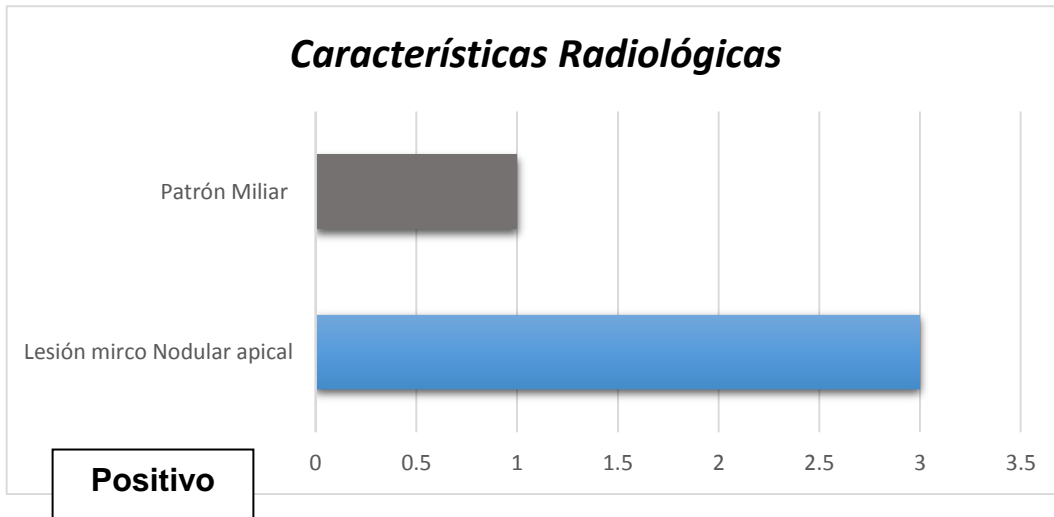
Las características clínicas de los pacientes con resultado positivo para GeneXpert fueron Tos crónica (N=3), Expectoración flemonosa (n=1), Fiebre (n=2) y dificultad respiratoria (n=1). (Ver figura 7)

Figura 7. Relación entre GeneXpert positivo y las características clínicas de los pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa, Hospital General de la Plaza de la Salud, Agosto-Enero 2019.



Las características radiológicas observadas en la población de estudio incluyeron lesión micronodular apical(n = 3) y patrón miliar (n = 1). (Ver figura 9)

Figura 9. Relación entre GeneXpert positivo y las características radiológicas de los pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, Hospital General de la Plaza de la Salud, Agosto-Enero 2019.



VIII. DISCUSIÓN

El método más simple y económico para el diagnóstico de tuberculosis sigue siendo hasta ahora la baciloscopía, pero tiene baja sensibilidad y especificidad. El cultivo de Koch, aún con medios líquidos más modernos es todavía demasiado lento en sus resultados, lo que retrasa decisiones clínicas que pueden ser de riesgo vital. El GeneXpert es un método basado en la biología molecular que detecta en menos de dos horas la presencia de bacilos tuberculosos en diferentes fluidos orgánicos, con el agregado que permite identificar la resistencia a Rifampicina.

En este estudio, evaluamos GeneXpert MTB / RIF en el lavado broncoalveolar en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa. Reclutamos pacientes quienes cumplieran con las características clínicas y radiológicas compatibles con una posible tuberculosis pulmonar. En nuestra serie de veinticinco muestras recolectadas, cuatro presentaron GeneXpert Positivo, para un dieciséis por ciento. Comparando con un estudio similar realizado por Nikhil C. *et al.*, realizado en la India en el 2015, de sesenta muestras obtenidas por lavado broncoalveolar que fueron sometidas a GeneXpert, veinticuatro resultaron positivas, para un cuarenta por ciento. Si hablamos de las características clínicas, donde la mayor fue la tos crónica y de las características radiológicas, con las lesiones micronodulares apicales; nuestro estudio coincide con el estudio mencionado.¹⁰

En cuanto a la sensibilidad a la rifampicina, todas las muestras(n=4) resultaron ser sensible a dicho fármaco. En 2017 la República Dominicana según datos reportados a la Organización Mundial de la Salud (OMS), se notificó (9%) de casos nuevos con prueba de resistencia a la rifampicina, mientras que (18%) de casos previamente tratados presentaron resistencia a la rifampicina.¹

La mayoría de la población estudiada presentaba enfermedades crónicas, condiciones que deprimen el sistema inmunológico y en donde la incidencia y la gravedad de la infección pulmonar es mayor. Es importante resaltar que dentro de los casos positivos obtenidos, se encuentra un paciente con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y afectación miliar, es conocido que estos

pacientes se caracterizan por no ser bacilíferos, sin embargo se obtuvo un GeneXpert positivo en el lavado broncoalveolar, los tres casos restantes corresponden a pacientes con tos crónica e infecciones respiratorias a repetición, donde a pesar de las baciloscopías negativas, se profundizó en el diagnóstico dada la sospecha clínica y radiológica, pudiendo diagnosticar estos casos de forma correcta y ofrecer un tratamiento oportuno, evitando así secuelas pulmonares por la progresión de la enfermedad sin tratamiento.

La alta sensibilidad, especificidad y rapidez diagnóstica del GeneXpert lo convierte en una herramienta útil en el manejo de pacientes en los que en el diagnóstico diferencial de su condición entra la tuberculosis pulmonar por su alta prevalencia en nuestra población.⁵ En nuestro estudio identificamos que si bien los resultados positivos son menos, la prueba resultó útil para descartar la tuberculosis pulmonar en pacientes en los que se requiere una decisión clínica rápida como en un caso de neurosarcoidosis, cáncer de pulmón o pacientes con infecciones respiratorias a repetición que pueden resultar altamente contagiosos y consumen muchos recursos de salud con diagnósticos negativos basados en baciloscopías pero en los que la sospecha clínica y radiológica persiste.

Nuestro estudio tiene varias limitantes tales como el costo de la prueba, la baja cobertura de la misma por los seguros médicos, la baja disponibilidad de unidades de broncoscopia diagnóstica en el país; en la ciudad de Santo Domingo a nivel público actualmente solo existen cuatro unidades funcionando con limitada capacidad, lo que condiciona que el acceso al estudio sea complejo.

La tuberculosis es una enfermedad que afecta en su mayoría a personas de escasos recursos por lo que la realización de este estudio en otro entorno social y con disponibilidad universal de la prueba podría arrojar mayor cantidad de pacientes positivos.

IX. CONCLUSIONES

El manejo de pacientes con sospecha clínica y radiológica de tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa sigue siendo un desafío para el personal sanitario.

GeneXpert ha demostrado ser eficiente en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pacientes con baciloscopía negativa, aunque la data arrojada en esta investigación es inferior de la obtenida por otros estudios. La sensibilidad a rifampicina que presentó la población fue del cien por ciento.

La mayor parte de la población analizada fue masculina. Los pacientes presentaron en su mayoría tener antecedentes de enfermedades crónicas.

Dentro de las características clínicas de la población en estudio destacó tos crónica, en lo referente a las características radiológicas reflejó un aumento las lesiones micro nodulares apicales.

A pesar de los pocos casos positivos que arrojó el estudio, concluimos:

- ✓ El método GeneXpert es un método útil en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.
- ✓ GeneXpert es un método útil cuando se sospecha de resistencia a la Rifampicina.
- ✓ Considerando el costo de este examen en nuestro medio, no debe ser indicado a todos los pacientes a quienes se le solicita una baciloscopía, sino solo a aquellos con sospecha fundada de tuberculosis en los cuales las baciloscopía sean negativas

Exhortamos a seguir los pasos de esta investigación, ya que en nuestro país contamos con un material muy limitado del aporte del GeneXpert en la tuberculosis pulmonar.

X. RECOMENDACIONES

Dado el gran apoyo que sugiere el GeneXpert en pacientes con Baciloscopia negativa y en el diagnóstico de tuberculosis en general, además de la poca data nacional disponible, elaboramos las siguientes sugerencias:

1. Realizar más estudios donde se evalué el GeneXpert en el diagnóstico de la tuberculosis en la República Dominicana ya que esta continua siendo una enfermedad de alta prevalencia en el país.
2. Facilitar el acceso a este medio diagnóstico en el país
3. Continuar con el programa de prevención que lleva a cabo El programa Nacional de Tuberculosis, donde se ha estado reduciendo poco a poco la tuberculosis.
4. Realizar el diagnóstico de tuberculosis pulmonar lo más rápido y certero posible, para comenzar con el tratamiento de una manera temprana y así reducir la cadena de transmisión.

XI. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la salud. Perfil de la tuberculosis en República Dominicana: EXTRANET [Internet]. [Consultado 6 Sep 2018]. Disponible en: <https://extranet.who.int/>
2. Patricio Vallejo v., Juan Carlos Rodríguez D, Andrea Searle M. y Victorino Farga C. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. *Rev Chil. Enferm .Respir.* 2015; 31: 127-131
3. Organización Mundial de la salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis [Internet]. Suiza: 2013. [Consultado 6 Sep 2018].Disponible en:<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/PAHO-definiciones-marco-TB-2013-Spa-1.pdf>
4. Diana Cristina Ortiz Marín y Beatriz Helena Aristizábal. Métodos diagnósticos moleculares en tuberculosis. *Medicina U.P.B.* 2013; 32 (2): 144.
5. Dewald A. Barnard, Jacobus D. Deetlefs y Coenraad F. N. Koegelenberg. La utilidad de Xpert MTB / RIF en los lavados bronquiales obtenidos en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar en un entorno de alta prevalencia. *BMC Pulm Med.* 2015; 15: 103.
6. Jason P. Rice, Marva Seifert, Kathleen S. Moser y Timothy C. Rodwell. Rendimiento del ensayo Xpert MTB / RIF para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y la resistencia a la rifampicina en un entorno de baja incidencia y alto. *PLoS One.* 2017; 12(10): e0186139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5633176/#!po=66.0000>
7. *The Chinese University of Hong Kong.* Aplicación de GeneXpert en muestras de lavado broncoalveolar en el manejo clínico de pacientes sospechosos de tuberculosis en un entorno de carga intermedia. *J. Inf.* 2017; 77 (4):103.
8. Arzu N. Zeka, Sezai Tasbaka, y Cengiz Cavusoglu. Evaluación del ensayo GeneXpert MTB / RIF para el diagnóstico rápido de la tuberculosis y la detección de la resistencia a la rifampicina en muestras pulmonares y extrapulmonares. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2014 Dec; 49(12): 4138–4141.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232962/#!po=79.1667>

9. Husseiny Sh. Moussa, Faten S. Bayoumi, y Ahmed M. Ali. Evaluación del ensayo GeneXpert MTB / RIF para el diagnóstico directo de la tuberculosis pulmonar. *Saudi Med J* [Internet] 2016 (consultado Sep 2018); 37(10): 1076–1081. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075370/#_ffn_section_title
10. Nikhil C Gowda, Animesh Ray y Sanjeev Sinha. Evaluación de Xpert® *Mycobacterium tuberculosis* / rifampin en el esputo-frotis pacientes negativo y esputo-escasos con tuberculosis pulmonar usando líquido de lavado broncoalveolar. *Lung India* [Internet] 2018 (Consultado Sep 2018); 35(4): 295–300. Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034363/#_ffn_section_title
11. Programa nacional de control de tuberculosis. Estadísticas sobre el uso de Xpert. [Internet] 2018 .Disponible en : <https://saip.gob.do/uploads/81681aee92f828f7d0b6bf97665a8313/R.%2018137.PD>
12. National Reference Laboratory for Mycobacteria (NRLM), Sotiria Chest Diseases Hospital. *Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for Mycobacterium tuberculosis detection and rifampin resistance identification in patients with substantial clinical indications of tuberculosis and smear-negative microscopy results. J. Clin. Microbiol.* 2011; Vol.49 (8):3068-3070.
13. Patricio Vallejo v., Juan Carlos Rodríguez D, Andrea Searle M. y Victorino Farga C. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis. *Rev Chil. Enferm .Respir.* 2015; 31: 127-131
14. Organización Panamericana de la Salud. Perfil de sistemas de salud de República Dominicana. [Internet]. 2017(consultado Sep 2018). Disponible en : <http://new.paho.org>
15. Organización Mundial de la salud. Perfil de la tuberculosis en República Dominicana. [Internet] 2017(consultado Sep 2018). Disponible en : <https://extranet.who.int>

16. Organización Mundial de la Salud .*Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children.* Geneva, Suiza. Organización Mundial de la Salud; 2013 [revisado 2011]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789241506700_eng.pdf?sequence=1
17. Victorino Farga y José Antonio Caminero. Tuberculosis. 3th.ed. Santiago, Chile : Mediterráneo; 2012.
18. Maradona Hidalgo y José Antonio. Tuberculosis. Historia de su conocimiento. 1^{ra} Edición. Oviedo, España: Universidad de Oviedo ; 2012.
19. Francisco González Juárez y José Francisco Suarez Nuñez. Tuberculosis .En: editorial el Manual Moderno. Diagnóstico y tratamiento en Neumología. México .2015 p.43.
20. Peter D. O. Davies. *Clinical Tuberculosis: A Practical Handbook.* 1ra Edición London, Inglaterra: CRC Press; 2015.
21. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis [Internet]. 2018 (consultado Mayo 2018). Disponible en : <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
22. Organización Mundial de la salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2017. [Internet]. 2017 (consultado Mayo 2018). Disponible en: http://www.who.int/campaigns/tb-day/2018/exe_summary_es.pdf
23. Caminero Luna JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev Clin Esp.*2015. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256515002301>
24. Ministerio de Salud Pública. Guía nacional para el diagnóstico, tratamiento y prevención de tuberculosis en niños, niñas y adolescentes. [Internet]. República dominicana: Resolución Ministerial; 2012 (consultado Mayo 2018). Disponible en:

http://www.msp.gob.do/oai/Documentos/Guias/GUIA_DiagnosticoTrataTuberculosis_20130311.pdf

25. Marisol Jaramillo, Robinson Torres, Elisabeth Pavón, Paula Marín, Kaory Barrientos, Yeison Montagut y Jaime Robledo. Diagnostico de tuberculosis desde lo tradicional hasta lo actual. ResearchGate. [Internet] 2015. [Consultado 2015]; 21:311-332. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/313902497_Diagnostico_de_tuberculosis_desde_lo_tradicional_hasta_el_desarrollo_actual
26. Organización Mundial de la Salud. *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children*. Geneva, Suiza. Organización Mundial de la Salud; 2013 [revisado 2011]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789241506700_eng.pdf?sequence=1
27. Organización Mundial de la Salud. *Xpert MTB/RIF implementation manual: Technical and operational 'How-to'; practical considerations*. Geneva, Suiza. Organización Mundial de la Salud; 2014 [revisado 2014]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112472/9789241506335_eng.pdf?sequence=1
28. Ministerio de Salud Publica, volumen I. Protocolos de Atención Salud Publica. Santo Domingo, Republica Dominicana. Dra. Belkys Marcelino, Dra. Natalia Mercedes, Dra. Katia Romero, Dr. Elías Pérez, Dra. María Rodríguez y Dra. Marie Dilerne; 2016. Disponible en: <http://www.msp.gob.do/oai/Documentos/Publicaciones/ProtocolosAtencion/Protocolos%20de%20Atencion%20Salud%20Publica.pdf>
29. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2017; VI (2): 321

30. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Geneva, 2018.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

| Variables | Tiempo: 2018-2019 | |
|---|-------------------|--------------|
| Selección del tema | 2018 | Enero |
| Búsqueda de referencias | | Enero-Julio |
| Elaboración del anteproyecto | | Julio |
| Sometimiento y aprobación | 2019 | Julio-Agosto |
| Ejecución del estudio | | |
| Tabulación y análisis de la información | | Enero |
| Redacción del informe | | Enero |
| Revisión del informe | | Enero |
| Encuadernación | | Enero |
| Presentación | | Febrero |

XII.2. Instrumento de recolección de datos

VALOR DIAGNÓSTICO DEL GENEXPERT MTB/RIF EN EL LAVADO BRONCOALVEOLAR EN PACIENTES CON SOSPECHA DE TUBERCULOSIS PULMONAR CON BACILOSCOPIA NEGATIVA EN EL HOSPITAL GENERAL DE LA PLAZA DE LA SALUD, AGOSTO-ENERO, 2019.

ID _____

Edad _____

Sexo:

- Femenino
- Masculino

Comorbilidades:

- VIH
- Diabetes
- Asma
- Cardiopatía
- Inmunosupresión Farmacológica
- Otras. _____

Características Clínicas:

- Tos
- Expectoración
- Pérdida de Peso
- Hemoptisis
- Astenia

- Anorexia
- Demás. _____

Características Radiológicas

- Consolidación
- Derrame Pleural
- Infiltrado Micronodular
- Infiltrado Nodular
- Cavitación
- Calcificación
- Demás. _____

Resultados de la Muestra por GeneXpert

- Tuberculosis no detectada
- Tuberculosis detectada, resistencia a rifampicina no detectada
- Tuberculosis detectada, resistencia a rifampicina detectada
- Invalidado
- Error

XII.3. Consentimiento Informado

Valor diagnóstico del GeneXpert MTB/RIF en el lavado broncoalveolar en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa

Objetivo: Usted ha sido invitada/o a participar en esta investigación que tiene el fin de determinar el valor diagnóstico del GeneXpert en el lavado broncoalveolar en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar.

Procedimiento: Si usted acepta, participará de un estudio en el que primero se recolectará información sobre su presentación clínica, enfermedades que padezca así como hallazgos radiológicos y de laboratorio; Esto se hará a través de un cuestionario que será llenado en la consulta. Luego de este paso, Usted será sometido a un lavado broncoalveolar en el que se obtendrá una muestra que será evaluada por un método diagnóstico denominado GeneXpert.

Voluntariedad: su participación en esta investigación es voluntaria. Usted puede elegir no participar en la misma al rechazar el llenado de este consentimiento.

Confidencialidad: la identidad del participante se mantendrá en completa privacidad, ya que las informaciones recolectadas de usted serán remplazadas por un número de identificación.

Riesgo: al someterme al lavado broncoalveolar comprendo que pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables menores como ronquera, tos, fiebre, dolor local, náuseas o mareos y expectoración de pequeñas cantidades de sangre, que suelen auto limitarse y no representan un riesgo para la vida. Con menor frecuencia pueden producirse complicaciones mayores como hemorragia, hipotensión, hipertensión,

neumotórax y requerir tratamiento médico o quirúrgico incluyendo un riesgo de mortalidad.

Costo: este estudio no tiene ningún costo para usted. Tampoco se ofrecerá algún bono o beneficio material.

Responsable del estudio : Emely Almanzar Montero, Tel: 829-750-2800

Acepto participar en esta investigación

Fecha _____

Firma _____

XII.4. Costos y recursos

| Humanos | Información | | |
|--|---|---------------|-----------------------|
| 1 sustentante | Libros | | |
| 1 asesor metodológico | Artículos | | |
| 1 asesor clínico | Otros documentos | | |
| Pacientes que participaran en el estudio | Referencias bibliográficas (ver listado de referencias) | | |
| Equipos y materiales | Cantidad | Precio | Total |
| Lápices | 2 unidades | 20.00 | 40.00 |
| Borras | | | |
| Bolígrafos | 2 unidades | 15.00 | 30.00 |
| Sacapuntas | 2 unidades | 25.00 | 50.00 |
| | | 25.00 | 50.00 |
| | 2 unidades | | |
| Económicos* | | | |
| Impresión | 360 unidades | 3.00, 5.00 | 1800.00 |
| Copias | 240 unidades | 2.00 | 480.00 |
| Encuadernación | 7 unidades | 50.00, 100.00 | 400.00 |
| Alimentación | | | 3000.00 |
| Transporte | | | 2000.00 |
| Inscripción del anteproyecto/tesis | 1 unidades | 28,500.00 | 28,500.00 |
| Subtotal | | | 36,180.00 |
| Imprevistos (10%) | | | 3,618.00 |
| Total | | | \$RD 39,798.00 |

*Los costos totales de la investigación serán cubiertos por la sustentante.

XII.5. Evaluación

Sustentante:

Emely Almánzar Montero

Asesores:

Dr. Ramón Toribio
Asesor Clínico

Rubén Darío Pimentel
Asesor Metodológico

Jurado:

Autoridades:

Dr. Eduardo García
Director Escuela de Medicina

Dr. William Duke
Decano de la Facultad de la
Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____