



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA

TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

**Incidencia de Tuberculosis en Grupos de Riesgo en Loja durante el período
enero-abril 2015.**

TRABAJO DE TITULACIÓN

AUTOR: Romero Chimbo, María Esther

DIRECTOR: Toledo Barrigas, Zorayda Patricia, Mgtr.

LOJA – ECUADOR

2016



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Septiembre, 2016

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Magister.

Zorayda Patricia Toledo Barrigas.

DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación: **“Incidencia de Tuberculosis en Grupos de Riesgo en Loja durante el período enero-abril 2015”** realizado por Romero Chimbo María Esther, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por lo que se aprueba la presentación del mismo.

Loja, diciembre de 2016

f).....

Mgtr. Zorayda Toledo Barrigas

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

YoRomero Chimbo María Esther declaro ser autora del presente trabajo de titulación: **“Incidencia de Tuberculosis en Grupos de Riesgo en Loja durante el período enero-abril 2015”**, de la Titulación de Bioquímica y Farmacia, siendo Mgtr. Zorayda Patricia Toledo Barrigas directora del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f).....

Autor: Romero Chimbo María Esther

Cédula: 1103068555

DEDICATORIA

A Dios por su amor y generosidad, por todas las bendiciones que me ha otorgado, en especial por haberme dado la satisfacción de cumplir mis sueños

A mi esposo Gabriel por su comprensión

A mi hijo Gabriel por su ternura

A mi hija Cynthia por su cariño

A mis padres por sus enseñanzas

A mis hermanas por su afecto

A mis familiares y amigos por su aprecio

María Esther

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser la esencia en mi vida

A mis seres queridos por ser el tesón y la inspiración

A la Mgtr. Zoraida Toledo por ser la guía en éste proyecto investigativo

A mis compañeros y compañeras de estudio por ser espléndidos amigos

*A la Universidad Técnica Particular de Loja por ser el pilar integral en mi formación
académica*

*Al ex Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez” y
ex compañeras de labores por ser el baluarte en mi camino profesional*

*A la Dirección Zonal de Vigilancia de la Salud Pública - Coordinación Zonal 7- Salud
en el marco del Programa de Control de la Tuberculosis de la Provincia de Loja por ser
posible la presente investigación*

María Esther

ÍNDICE DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	ii
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	ix
ÍNDICE DE TABLAS	x
ABREVIATURAS	xi
RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCION	3
CAPITULO I.....	5
MARCO TEÓRICO.....	5
1.1 Tuberculosis	6
1.1.1 Definición.	6
1.1.2 Historia.	6
1.1.3 Epidemiología.....	7
1.1.3.1 A nivel mundial.....	7
1.1.3.2 Región de las Américas.....	7
1.1.3.3 En Ecuador.....	8
1.1.4 Agente etiológico.	8
1.1.5 Transmisión.	9
1.1.6 Patogenia.....	10
1.1.7 Manifestaciones clínicas.....	11
1.1.7.1 Tuberculosis pulmonar.....	11
1.1.7.2 Tuberculosis extrapulmonar (presentaciones más frecuentes).....	12
1.1.8 Diagnóstico de la infección tuberculosa.	15
1.1.8.1 Factores de riesgo de la infección tuberculosa.....	15
1.1.8.2 Prueba de la tuberculina.	15
1.1.8.3 Pruebas de determinación de la producción de interferón gamma.....	16

1.1.9	Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa.	16
1.1.9.1	Factores de riesgo de la enfermedad tuberculosa.....	16
1.1.9.2	Diagnostico microbiológico.....	18
1.1.10	Tratamiento.....	19
CAPÍTULO II		21
METODOLOGÍA.....		21
2.1	Tipo de estudio.....	22
2.2	Población en estudio.....	22
2.3	Recolección de datos.....	22
2.4	Diagnóstico bacteriológico.....	23
2.4.1	Pretratamiento de las muestras.....	23
2.4.1.1	Muestras que contienen flora normal.	23
2.4.1.2	Muestras normalmente estériles, tomadas asépticamente.	24
2.4.1.3	Incubación de los tubos inoculados y control visual periódico.....	24
2.4.2	Identificación de <i>M. tuberculosis</i>	25
2.4.2.1	Morfología de las colonias.	25
2.4.2.2	Características microscópicas.	26
2.4.2.3	Prueba de niacina.....	27
2.5	Análisis estadístico	28
CAPITULO III		29
RESULTADOS Y DISCUSION.....		29
CONCLUSIONES		39
RECOMENDACIONES.....		40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de TB por 100.000 habitantes en Ecuador, 2014	8
Figura 2. Representación esquemática de la envoltura celular de <i>M. tuberculosis</i>	9
Figura 3. Clasificación de fármacos antituberculosos propuestos por la OMS	19
Figura 4. Categorías de tratamiento antituberculoso en Ecuador.....	20
Figura 5. Cultivo por método Ogawa Kudoh. Colonias compatibles con <i>M. tuberculosis</i> en muestra de esputo a la octavo semana en medio Ogawa.....	25
Figura 6. Tinción de Zielh Neelsen. BAAR dispuestos en paralelo formando “cuerdas”	26
Figura 7. Prueba de Niacina con resultado positivo y negativo.	27

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Casos de TB según localización pulmonar y extrapulmonar	31
Gráfica 2. Casos de TB por edad y sexo.....	33
Gráfica 3. Casos de TB según situación de riesgo asociada.....	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Número y proporción de casos notificados con sospecha de TB	30
Tabla 2. Muestras analizadas según localización anatómica y resultado de cultivo.....	31
Tabla 3. Distribución de casos por sexo y edad con resultado de cultivo.....	32
Tabla 4. Distribución de grupos con factores de riesgo y resultado bacteriológico.	34
Tabla 5. Distribución de casos nuevos de TB por sexo y edad en grupos de riesgo.....	35
Tabla 6. Formas clínicas de TB en grupos de riesgo.....	36
Tabla 7. Riesgo Relativo (RR) por factores de riesgo.....	37
Tabla 8. Tasa de incidencia de TB en grupo de riesgo	37

ABREVIATURAS

BK	Baciloscopía
BK -	Baciloscopía negativa
BAAR	Bacilo ácido alcohol resistente
DOTS	Estrategia de tratamiento acortado directamente observado
E	Etambutol
F	Femenino
H	Isoniacida
MSP	Ministerio de Salud Pública
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
M	Masculino
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCT	Programa de Control de la Tuberculosis
PT	Prueba de la tuberculina
PPL	Persona Privada de Libertad
PPD	Derivado Proteico Purificado
PVVS	Persona Viviendo con el VIH/SIDA
R	Rifampicina
TB	Tuberculosis
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Z	Pirazinamida

RESUMEN

La TB es un problema de salud pública, exacerbada en los últimos años por varios factores con características desfavorables que determinan un mayor riesgo de enfermar, entre ellos el VIH. El objetivo del presente estudio fue estimar la tasa de incidencia de TB en grupos de riesgo en Loja, documentado mediante cultivo bacteriológico, con vistas a caracterizar factores epidemiológicos. Se aislaron 28 muestras clínicas de pacientes referidos por la Red de Laboratorios del Programa de Control de la TB, en medios de cultivo Ogawa y Löwenstein-Jensen e identificó *M.tuberculosis* mediante prueba de niacina y tinción Ziehl Neelsen. El 14,2% de las muestras fueron positivas. En la contextualización del perfil epidemiológico, las variables analizadas figuraron: factores de riesgo, características demográficas, formas clínicas e incidencia de TB. La infección VIH₍₊₎ se presentó como factor de riesgo para desarrollar TB, con predominio masculino, edad promedio de 34,3 años, el 75% presentó TB pulmonar y 25% TB extrapulmonar meníngea. La tasa estimada de incidencia de TB fue 1.04 por 100 habitantes en grupos de riesgo.

Palabras clave: Tuberculosis, incidencia, factores de riesgo, VIH₍₊₎

ABSTRACT

TB is a public health problem, exacerbated in recent years by several factors with unfavorable characteristics that determine a greater risk of disease, including HIV. The aim of this study was to estimate the incidence rate of TB in risk groups in Loja, documented by bacterial culture, in order to characterize epidemiological factors. 28 clinical samples from patients referred by the Laboratory Network Control Program TB in culture media Lowenstein-Jensen and Ogawa were isolated and identified *M. tuberculosis* by niacin test and Ziehl Neelsen. 14.2% of the samples were positive. In the contextualization of the epidemiological profile, the variables analyzed included: risk factors, demographic, clinical forms and incidence of TB. HIV infection (+) was presented as a risk factor for developing TB, with male predominance, mean age of 34.3 years, 75% had pulmonary TB and 25% meningeal extrapulmonary TB. The estimated TB incidence rate was 1.04 per 100 people in risk groups.

Keywords: Tuberculosis, incidence, risk factors, HIV (+)

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica, producida por especies del género *Mycobacterium*, principalmente *M. tuberculosis*, que se desarrolla en un determinado contexto de riesgo ambiental, social, sanitario e individual (Machado *et al.*, 2015). Comúnmente, esta enfermedad, está limitada al pulmón, pero puede ocurrir en cualquier otro órgano, en particular, en huéspedes inmunocomprometidos (Brenes & Marchena, 2014), usualmente transmitida por la tos de una persona con enfermedad activa (Flynn *et al.*, 2011).

Se estima que una tercera parte del mundo están infectados con el *M. tuberculosis*, sin embargo, únicamente entre 10-20% de las personas llegan a desarrollar la enfermedad activa durante su vida, el resto queda asintomático "latente" (Cliff *et al.*, 2015).

El riesgo de infección depende de la carga bacilar que ha sido inhalado, el nivel de capacidad de infección, el perímetro de contacto de persona a persona y la competencia inmune (Talip *et al.*, 2013). El riesgo de enfermar después de infectarse depende ante todo de factores endógenos como la predisposición natural a la enfermedad y la eficacia funcional de la inmunidad celular (Raviglione & O'Brien, 2012); es máximo en los niños menores de 5 años, se reduce hacia el final de la infancia y vuelve a elevarse en adultos jóvenes, ancianos y personas inmunodeprimidas (SIDA, colagenopatías, entre otros.) o con enfermedades debilitantes (alcoholismo, insuficiencia renal crónica, cáncer, diabetes mellitus, por citar algunas.) (Lozano *et al.*, 2012).

Los factores de riesgo de la TB influyen tanto en la posibilidad de exponerse al contagio, como en el desarrollo final de la enfermedad, puesto que una persona infectada no siempre enferma, sino más bien el conjunto de factores de riesgo son los que determinan las probabilidades de su evolución hacia un estado patológico (Morales *et al.*, 2015).

La TB es una de las enfermedades infecciosas con mayor morbimortalidad a nivel mundial, por lo que constituye un auténtico problema de salud pública (Ferreiro *et al.*, 2014), exacerbada en los últimos años por varios factores entre ellos el virus de la inmunodeficiencia humana (Ordóñez & López, 2014).

Para el año 2014, según estimaciones de la OMS enfermaron de TB 9,6 millones de personas: 5,4 millones de hombres, 3,2 millones de mujeres y 1,0 millón de niños. A nivel mundial, el 12% de los 9,6 millones de personas a las que se diagnosticó TB por primera vez en 2014 eran VIH-positivas (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2015).

En Ecuador, según publicaciones del MSP, en el año 2014 se reportaron 3.607 casos nuevos de TB pulmonar con una tasa de incidencia de 24 casos por cada 100.000 habitantes. En Loja, en el mismo año se estimaron 13,3 casos por cada 100.000 habitantes (Ministerio de Salud Pública [MSP], 2015).

En nuestra provincia a pesar de que la incidencia es menor que en la mayoría de las provincias del país, la TB continua siendo una enfermedad presente. No existen publicaciones previas que nos permitan visualizar el perfil epidemiológico de TB en grupos de riesgo vulnerables, es por ello que es de trascendental importancia conocer el perfil de riesgo y la magnitud de éste en la provincia de Loja, lo que permitirá reforzar las acciones por parte de los organismos pertinentes hacia estos grupos poblacionales y seguir avanzando hacia la eliminación de la TB como problema de salud pública.

En este contexto, considerando los diversos factores de riesgos y desarrollo de la enfermedad, el panorama mundial, nacional y local de la TB, se plantea el presente estudio cuyo propósito es estimar la **“Incidencia de Tuberculosis en grupos de riesgo en Loja”** durante el periodo enero – abril de 2015, documentado mediante cultivo bacteriológico, con vistas a caracterizar factores clínico epidemiológicos de interés en grupos de riesgo, su importancia y su asociación con la enfermedad.

Los procedimientos de diagnóstico bacteriológico desarrollados fueron, tanto para especímenes de origen pulmonar como extrapulmonar. Para el aislamiento de *M. tuberculosis* se realizó inoculación en medios de cultivo sólidos de Ogaway LöwensteinJenseny se identificó como *M. tuberculosis* en base a su velocidad de crecimiento (4 a 8 semanas), temperatura de crecimiento (37°C), morfología colonial (colonias secas, rugosas, mates, de contorno irregular, ligeramente pigmentadas de color amarillo, crema o marfil), aspecto microscópico (bacilos dispuestos en cuerdas) y resultado positivo para la prueba de la niacina. Los datos recolectados fueron incluidos en una base de datos elaborada en Microsoft Excel, a los cuales se les realizó un análisis estadístico descriptivo con relación a porcentajes de presentación, frecuencias y demás medidas de tendencia central. Se utilizó la prueba exacta de Fisher y Riesgo Relativo (RR) para establecer asociación entre factor de riesgo y diagnóstico bacteriológico de TB. Entre las variables analizadas figuraron formas clínicas de la TB, grupos etarios, sexo y factores de riesgo. La tasa de incidencia de TB se calculó como la totalidad de casos nuevos diagnosticados mediante cultivo bacteriológico en grupos de riesgo por 100 habitantes.

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Tuberculosis

1.1.1 Definición.

La TB es una enfermedad infectocontagiosa bacteriana producida por una micobacteria perteneciente al complejo *Mycobacterium* (Ordóñez & López, 2014) caracterizada por la formación de granulomas caseosos con necrosis tisular (Molina *et al.*, 2015) y relacionada con hipersensibilidad mediada por células (Araujo, *et al.*, 2008) que suele afectar pulmones y órganos extrapulmonares (Zhang, *et al.*, 2015), usualmente transmitida por la tos de una persona con enfermedad activa (Flynn *et al.*, 2011).

1.1.2 Historia.

Los antecedentes históricos de la TB como una de las principales causas de mortalidad en la historia humana se remota a milenios anteriores (Azizi & Bahadori, 2011). Las evidencias paleontológicas datan 8000 a.C. y se ha encontrado pruebas de tuberculosis ósea que datan del periodo neolítico 5800 a.C., en momias egipcias 2400 a.C. (Frith, 2014), en restos humanos americanos prehispanicos (Canadá, Estados Unidos, México, República Dominicana, Panamá, Colombia, Venezuela, Perú, Chile y Argentina) por estudios patológicos y visualización de bacilos. Con la detección del ADN bacilar se ha confirmado en momias indígenas precolombinas (Chile, Perú y Colombia) (Arango, 2015). No obstante, el bacilo de la tuberculosis ha coexistido con el *Homo sapiens* desde tiempos inmemorables (Rodríguez, *et al.*, 2014).

Fue el famoso médico griego, Hipócrates (460-377 a.C.) quien realizaría las primeras investigaciones de la TB describiéndola como una enfermedad crónica caracterizada por tos frecuente y persistente, con expectoraciones productivas, sudoración y fiebre (Azizi & Bahadori, 2011). Hipócrates también considero aunque erróneamente, que la pthisis se transmitía en forma hereditaria, concepto que predominó durante varios siglos pese a que, durante el imperio Romano, Claudio Galeno (131-201) sugirió su naturaleza contagiosa; no es hasta la mitad del siglo XIX que se empieza a hablar de la naturaleza infecciosa de la enfermedad (Cartes, 2013). Son los trabajos previos de Jean Antoine Villemin, y principalmente la publicación en 1882 de los trabajos de Robert Koch que se demuestra que la TB es infecciosa y transmisible (Cambau & Drancourt, 2014).

La TB a lo largo de la historia ha tenido grandes hitos, como el gran descubrimiento del bacilo de Koch en 1882, el cultivo del *M. tuberculosis*, el desarrollo de la vacuna a base del BCG (1921), la aparición de medicamentos eficaces como la Estreptomicina (1944), la Isoniazida (1952), la Rifampicina (1960) (Rodríguez & Mondragón, 2014). En 1982, justo

después del advenimiento de la pandemia del VIH/SIDA, se identificó su relación con la TB. En 1991 se reportó la epidemia de multiresistencia (TB - MDR) y en 1993 la OMS declaró la emergencia mundial por la pandemia de TB (Jurado & Palacios, 2015). De estos conocimientos, el surgimiento de los sanatorios, la implementación de antibióticos fueron elementos fundamentales en la lucha antituberculosa y recientemente, las estrategias y planes mundiales lideradas por la OMS han sido las acciones tomadas para controlar, reducir y eliminar la TB (Cartes, 2013).

1.1.3 Epidemiología.

1.1.3.1 A nivel mundial.

La TB ocupa la segunda causa de mortalidad entre las enfermedades infecciosas en todo el mundo después del VIH (Kizza, *et al.*, 2015). Según estimaciones de la OMS, a nivel global en el 2014, existieron 9,6 millones de casos incidentes de TB, equivalentes a 133 casos por cada 100.000 habitantes; 5,4 millones de hombres, 3,2 millones de mujeres y 1,0 millón de niños. A nivel mundial, el 12% de los 9,6 millones de personas a las que se diagnosticó TB por primera vez en 2014 eran VIH-positivas; 1,5 millones de personas (1,1 millones VIH-negativas y 0,4 millones VIH-positivas) fallecieron a consecuencia de ésta enfermedad (OMS, 2015).

La mayor parte de casos se produjeron en Asia (58%), Región de África (28%) y en menor proporción en la Región del Mediterráneo Oriental (8%), Región de Europa (4%) y la Región de las Américas (3%) (OMS, 2015).

1.1.3.2 Región de las Américas.

Según el reporte regional de la OPS, en el 2012, 276.000 casos incidentes de TB se produjeron en las Américas, la tasa estimada fue de 29 por cada 100.000 habitantes, con una tasa estimada de mortalidad 18.553 equivalente a 1,9 por cada 100.000 habitantes y 31.600 casos de TB con el VIH (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2013), en el 2013, según estimaciones de la OMS el 62% de la incidencia de TB en la Región de las Américas, se concentró en cuatro países: Brasil, Perú, México y Haití (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2014), y para el 2014 la OMS notificó para Brasil una incidencia (incluye VIH+TB) tasa estimada de 44 por cada 100.000 habitantes (OMS, 2015).

1.1.3.3 En Ecuador.

Datos publicados por el MSP, según el anuario de vigilancia epidemiológica de enfermedades respiratorias 1994-2015, a nivel nacional para el 2014, se estimaron 3.697 casos incidentes de TB pulmonar, equivalentes a 24 casos por cada 100.000 habitantes y para la provincia de Loja una tasa de incidencia de 13,3 casos de TB pulmonar por cada 100.000 habitantes(MSP, 2015).

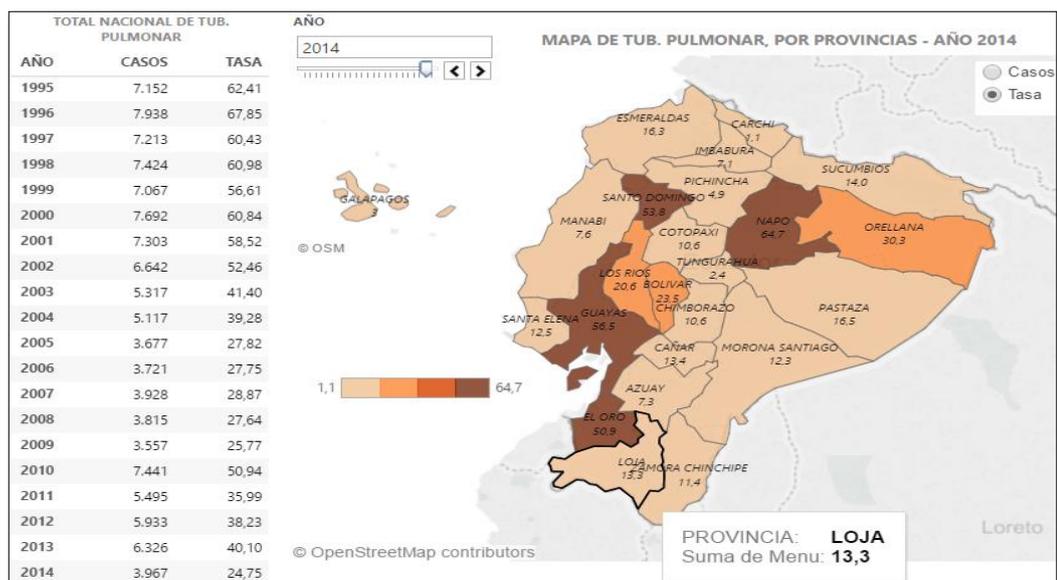


Figura 1. Incidencia de TB por 100.000 habitantes en Ecuador, 2014

Fuente:MSP, 2015

1.1.4 Agente etiológico.

La TB es causada por microorganismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, que incluye las especies *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis varBCG*, *M. canetti*, *M. africanum*, *M. pinnipeda*, *M. microti* y *M. mungi*(Hernández et al., 2014); su principal agente etiológico en el humano es el *M. tuberculosis*(Fontalvo & Gómez, 2015), comparten un alto grado de homología en la secuencia genómica a pesar que varían en patogenicidad, rango geográfico, ciertas características fisiológicas, epidemiología y preferencia de anfitrión (Jiang et al., 2015), taxonómicamente se incluyen en el orden Actinomycetales y en la familia Mycobacteriaceae, actualmente se cuenta con una completa información del género *Mycobacterium* en la base de datos “J.P. Euzéby: List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature”(Euzéby, 2015), en la que constan 170 especies y 13 subespecies hasta mayo de 2015.

Se considera un bacilo ácido-alcohol resistente, Gram positivo, aerobio obligado, inmóvil, no esporulado, que no posee flagelos. Tiene un tamaño de 0,3-0,6 μm x 1-4 μm (Vargas *et al.*, 2013), resistente al frío, la desecación y la congelación (Arango, 2015), sensible al calor, la luz del sol, la luz ultravioleta y los rayos X. De crecimiento lento, con tiempos de generación que van de 13 a 20 horas (Caminero, 2013). La pared celular es rica en peptidoglucano, glicolípidos y polisacáridos que junto con otros componentes como los ácidos micólicos, ácido micoserósido, fenoltiocerol, lipoarabinomanano y arabinogalactano contribuyen a la longevidad, a la respuesta inflamatoria y a la patogénesis de la micobacteria (Fontalvo & Gómez, 2015), no produce exotoxinas ni endotoxinas y los procesos patológicos son el resultado de las reacciones inmunológicas del huésped (Vargas *et al.*, 2013).

La patogenicidad y capacidad de infectar y enfermar del BK, se relacionan con su virulencia y habilidad de eludir la destrucción por los macrófagos no sensibilizados al iniciar la infección así como a la inducción de hipersensibilidad celular retardada (Arango, 2015), la adaptación metabólica global para resistir las diversas tensiones que se encuentran dentro del huésped, incluyendo la hipoxia en las lesiones granulomatosas, pH bajo, especies reactivas de oxígeno, especies reactivas de nitrógeno e inanición de nutrientes en el interior de los macrófagos (Gouzy *et al.*, 2014).

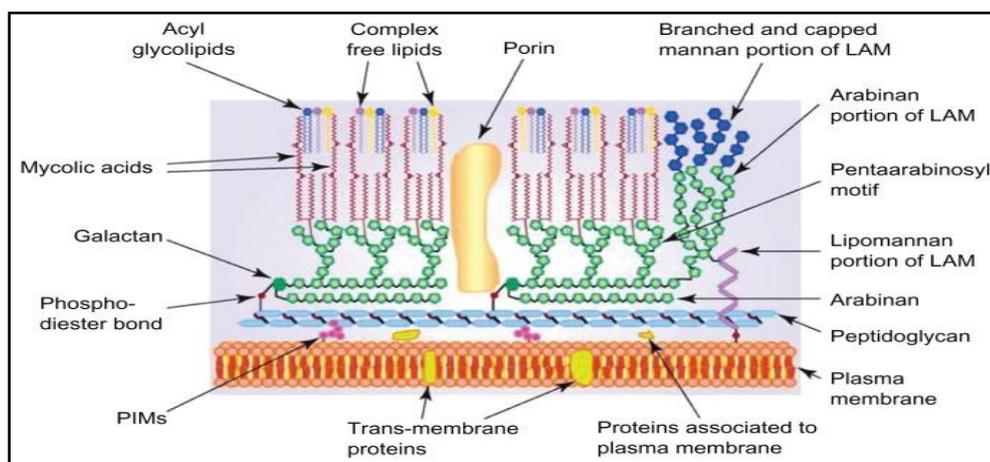


Figura 2. Representación esquemática de la envoltura celular de *M. tuberculosis*.

Fuente: Talipet *et al.*, 2013

1.1.5 Transmisión.

Su transmisión se da mediante la expulsión del agente causal por la vía respiratoria de un paciente con la enfermedad activa al toser, hablar, cantar o estornudar (Muñoz *et al.*, 2015), núcleos de gotitas, aproximadamente de 1 a 5 micras de tamaño “suspendidas” en el aire son inhaladas por individuos susceptibles (Talipet *et al.*, 2013). La carga de bacterias

necesaria para infectar a un individuo es baja, entre 5 a 10 microorganismos son suficientes (Vargas *et al.*, 2013) teniendo en cuenta que una persona con cavitaciones pulmonares puede expulsar en el esputo entre 1 a 10 millones de bacilos por mL (Ordoñez y López, 2014), el paciente bacilífero puede infectar 10 a 15 personas por año (Vargas *et al.*, 2013).

Existen otras vías infrecuentes de transmisión como son: 1) la vía digestiva, a partir del ganado vacuno infectado por *M. Bovis* (García, 2012). 2) urogenital, a través de la orina y de transmisión sexual, 3) vía cutáneo-mucosa, 4) por inoculación directa tras inyección directa de material infectado, 5) vía transplacentaria que produce la denominada tuberculosis congénita, sobre todo en casos de TB miliar de la madre que acaba atravesando el filtro de la placenta (García, 2012).

1.1.6 Patogenia.

La infección se produce después de la inhalación de gotitas de aerosol que contienen bacilos viables. Una vez inhalados, los bacilos son fagocitados en los espacios aéreos principalmente por los macrófagos alveolares y células dendríticas (Guirado *et al.*, 2013), la destrucción de la micobacteria depende de la actividad microbicida de los fagocitos del hospedero y los factores de virulencia de la micobacteria ingerida (García *etal.*, 2009). *M. tuberculosis* es capaz de evadir las defensas inmunológicas e interferir con la biogénesis del fagolisosoma (Dartois, 2014) y hacer que el medio ambiente intrafagosomal sea más compatible con la supervivencia bacteriana y la replicación (Podinovskaia *et al.*, 2013).

La micobacteria que escapa de la destrucción intracelular inicial se multiplicará dando lugar a la ruptura del macrófago. Cuando esto sucede los monocitos de la sangre y otras células inflamatorias son atraídas al pulmón; estos monocitos se diferenciarán en macrófagos y nuevamente ingieren la micobacteria, pero no la destruyen. En esta etapa simbiótica la micobacteria crece logarítmicamente y se acumulan macrófagos provenientes de la sangre, pero prácticamente no ocurre daño tisular (García *etal.*, 2009).

Aproximadamente 3 semanas después de la infección se organiza una respuesta de linfocitos T-cooperadores 1 (Th1) que activa los macrófagos para que se hagan bactericidas. La respuesta se inicia por los antígenos micobacterianos que entran en los ganglios linfáticos de drenaje y son presentados a los linfocitos T. La diferenciación de los linfocitos T_H1 depende de la IL-12 que es producida por las células presentadoras de antígeno que se han encontrado con las micobacterias. *M. tuberculosis* produce varias moléculas que son ligandos para TLR2, y la estimulación de TLR2 por estos ligandos promueve la producción de IL-12 por las células dendríticas (Kumar *et al.*, 2010).

Las células Th1 maduras, tanto en los ganglios linfáticos como en el pulmón, producen IFN- γ . IFN- γ es el mediador crítico que permite a los macrófagos contener la infección por *M. tuberculosis*. IFN- γ estimula la formación del fagolisosoma en los macrófagos infectados, exponiendo las bacterias a un entorno ácido inhóspito. IFN- γ también estimula la expresión de óxido nítrico sintasa inducible, que produce óxido nítrico capaz de destruir varios constituyentes micobacterianos, desde la pared celular hasta el ADN (Kumar *et al.*, 2010).

La presencia de linfocitos Th1 activados en el sitio de la infección es fundamental para la formación de los granulomas característicos de la tuberculosis. Los macrófagos activados se transforman en células epitelioides rodeadas por una corona de linfocitos. Algunas de ellas aparecen como células gigantes de Langhans (Rodríguez, 2012), considerados tradicionalmente un intento por parte del anfitrión para controlar la infección (Kieser & Rubin, 2014). La necrosis sólida caseosa en estas lesiones primarias inhibe la replicación de las bacterias y contribuye al control de la infección y como resultado la infección se convierte en estacionaria o latente (García *et al.*, 2009), caracterizada por la presencia de bacilos vivos en tejidos del huésped, con ausencia de signos y síntomas clínicos (Barrios *et al.*, 2010).

La licuefacción del centro caseoso provee de excelentes condiciones para el crecimiento extracelular. La formación de la cavidad da lugar a la ruptura de los bronquios cercanos, permitiendo al bacilo diseminarse a través del espacio aéreo a otras partes del pulmón y fuera del medio pulmonar. El resultado final de la infección por *M. tuberculosis* depende del balance entre la muerte de la micobacteria y la extensión de la necrosis del tejido, la fibrosis y su regeneración (García *et al.*, 2009).

1.1.7 Manifestaciones clínicas.

La tuberculosis se extiende a casi todos los órganos del cuerpo y clínicamente se manifiesta sobre la base de la localización de la infección (Makeshkumar *et al.*, 2014)

1.1.7.1 Tuberculosis pulmonar.

Tuberculosis pulmonar primaria. Cuando el hospedador entra en contacto por primera vez con los bacilos tuberculosos, por lo común se observan los signos siguientes: 1) Surge una lesión exudativa aguda que se propaga de modo rápido a vasos linfáticos y ganglios linfáticos regionales. La lesión mencionada en los tejidos suele curar a muy breve plazo. 2) El ganglio linfático experimenta caseificación masiva, y por lo común termina calcificado (lesión de Ghon). 3) La prueba con tuberculina adquiere carácter positivo (Brooks *et al.*, 2011). Los síntomas son generalmente leves e incluyen fiebre de bajo grado (Sia & Wieland, 2011). La diseminación hematogena, un acontecimiento frecuente y muchas veces

asintomático, puede ser la manifestación más grave de la infección primaria por *M. tuberculosis*. Los bacilos pasan desde la lesión pulmonar o los ganglios linfáticos al torrente sanguíneo y con ello se diseminan por varios órganos, donde producen lesiones granulomatosas. Aunque la curación es frecuente, las personas inmunodeprimidas (p.ej., las infectadas por el VIH), a veces sufren una tuberculosis miliar, una meningitis tuberculosa, o lo uno y lo otro (Raviglione & O'Brien, 2012).

Tuberculosis de reactivación. El tipo de reactivación suele depender de bacilos tuberculosos que han sobrevivido en la lesión primaria. Se caracteriza por lesiones crónicas en tejido, así como por la formación de tubérculos, caseificación y fibrosis. Hay ataque mínimo de ganglios linfáticos regionales y no presentan caseificación. (Brooks *et al.*, 2011). Aproximadamente el 90% de los casos de tuberculosis entre los adultos se puede atribuir a la reactivación de la TB. Los síntomas se presentan de forma insidiosa, más comúnmente con fiebre, tos, pérdida de peso, fatiga y sudoración nocturna (Sia & Wieland, 2011).

Tuberculosis endobronquial: Se desarrolla como la extensión directa de la TB de una fuente del parénquima pulmonar o la inoculación de esputo en el árbol bronquial. Los síntomas pueden incluir tos perruna con la producción de esputo, y el examen puede revelar roncus y sibilancias (Sia & Wieland, 2011).

1.1.7.2 Tuberculosis extrapulmonar (presentaciones más frecuentes).

Tuberculosis ganglionar. El ataque ganglionar tuberculoso tiene como manifestación inicial la hinchazón indolora de los ganglios linfáticos, con gran frecuencia los cervicales y supraclaviculares (Raviglione & O'Brien, 2012), los ganglios afectados se reportan como masas multilobuladas de consistencia firme, de bordes mal definidos y adheridas a planos profundos que pueden confundirse con procesos malignos (Sandrino *et al.*, 2015), algunos pacientes pueden manifestar síntomas sistémicos como fiebre, pérdida de peso, fatiga y sudores nocturnos ocasionales (Handa *et al.*, 2012), no obstante, no suele acompañarse de síntomas sistémicos, con el tiempo puede sufrir necrosis, fluctuar y producir síntomas inflamatorios con formación de úlceras, fistulización y salida de caseum al exterior (escrófula) (Ramírez *et al.*, 2015).

Tuberculosis genitourinaria. El sistema urinario es el segundo sitio más comúnmente afectado de tuberculosis extrapulmonar (Wei, *et al.*, 2014), puede afectar cualquier parte del aparato genitourinario (Raviglione & O'Brien, 2012). La mayoría de los pacientes presentan síntomas locales como micción frecuente, disuria, piuria, dolor de espalda, costado o dolor abdominal; y hematuria microscópico o macroscópico (Merchant *et al.*, 2013), los síntomas

como fiebre, pérdida de peso, fatiga y falta de apetito, son menos comunes (Hui, *et al.*, 2013). En varones es frecuente la afectación de la próstata, epidídimo y testículos dando lugar a síntomas de prostatismo y orqui-epididimitis subaguda. En mujeres suele afectar a la trompa de Falopio hasta en el 80% de los casos y suele ser bilateral. Suele ser causa frecuente de dolor abdomino-pélvico y en países no desarrollados es una de las causas más frecuentes de infertilidad (Ramírez *et al.*, 2015).

Tuberculosis pleural. Se cree se origina tras la rotura de un foco caseoso subpleural que libera su contenido en el espacio pleural (Light, 2010), en ocasiones puede ser el resultado de diseminación hematogena o contaminación de ganglios linfáticos infectados adyacentes infectados (Patel & Choudhury, 2013). Los antígenos micobacterianos interactúan con los linfocitos T-CD4+ dando lugar a una reacción de hipersensibilidad retardada en la que intervienen distintas citoquinas que tratan de estimular la acción antimicobacteriana de los macrófagos. Todo ello produce un aumento de la permeabilidad capilar y un deterioro del drenaje linfático, que origina el derrame pleural (Ferreiro *et al.*, 2014); que dependiendo de la extensión de la reactividad el derrame puede ser pequeño, permanecer inadvertido y resolverse en forma espontánea o puede tener un tamaño suficiente para causar síntomas como fiebre, dolor pleurítico y disnea (Raviglione & O'Brien, 2012).

Tuberculosis osteoarticular. Tiene su origen en la diseminación hemática de una primoinfección, pero raramente los bacilos pueden llegar al aparato locomotor por contigüidad o propagación linfática (Rodríguez *et al.*, 2014) Aunque puede afectar a cualquier hueso, la espondilitis, enfermedad de Pott cubre el 50% de los casos (Ramírez *et al.*, 2015), seguida de la artritis extraaxial de grandes articulaciones (30 %), la osteomielitis (15 %) y la tenosinovitis (3 %)(Jurado *et al.*, 2015). Los pacientes presentan dolor localizado sobre el sitio afectado, síntomas sistémicos son a menudo ausentes (Sia & Wieland, 2011).

Tuberculosis del sistema nervioso central. Es la forma más grave de TB asociada con alta mortalidad y secuelas neurológicas (Sea *et al.*, 2012). Según Rich y McCordock, la invasión del sistema nervioso central (SNC) se da por focos en la región subpial y subependimaria que se desarrollan luego de una bacteriemia. La infección del espacio subaracnoideo posterior a la ruptura de los focos de Rich desencadena una respuesta inflamatoria intensa que lleva a la obstrucción del drenaje del LCR, forma granulomas y produce endarteritis obliterante que se manifiesta con signos neurológicos focales (Saavedra *et al.*, 2015). Tres procesos patológicos representan los déficits neurológicos observados comúnmente: el exudado puede obstruir el flujo del LCR resultando en hidrocefalia; los granulomas pueden unirse para formar tuberculomas o

abscesos resultantes de signos neurológicos focales y una vasculitis obliterante pueden causar síndrome en miocardio y accidente cerebrovascular (Török, 2015).

Tuberculosis laríngea. Suele cursar con presencia de masas, úlceras o nódulos a nivel de laringe y cuerdas vocales, que en ocasiones su visión macroscópica puede llevar a la confusión con una neoplasia laríngea. El síntoma más frecuente es la disfonía, pero también puede producir tos, estridor o hemoptisis. Suele asociarse a TB pulmonar, siendo una forma altamente bacilífera por lo tanto, muy contagiosa (Ramírez *et al.*, 2015).

Tuberculosis miliar. El evento crucial en el desarrollo de la tuberculosis miliar es la diseminación linfohematógena masiva de *M. tuberculosis* a partir de un foco generalmente pulmonar, con la subsecuente embolia séptica en diversos órganos (Jurado *et al.*, 2015), la presentación del paciente es variable y síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos) son comunes. Cuando se produce en el contexto de la infección primaria, los pacientes pueden presentar shock séptico y síndrome de dificultad respiratoria aguda (Sia & Wieland, 2011).

Tuberculosis cutánea. Las manifestaciones cutáneas de la tuberculosis son múltiples y dependen principalmente de la vía de inoculación (directa, por contigüidad, diseminación hematológica o linfática), la carga de micobacterias y la respuesta inmune del hospedero. Las lesiones cutáneas de disposición esporotricoides se caracterizan por presentar nódulos con una distribución lineal a lo largo de los vasos linfáticos (Downey *et al.*, 2015).

Tuberculosis peritoneal. Se puede presentar de tres formas distintas: húmeda con ascitis, seca con adherencias o fibrótica con engrosamiento del omento y ascitis loculada; sin embargo, en la mayoría de los casos se presenta como una combinación de las tres y se manifiesta clínicamente con dolor abdominal/pélvico, pérdida de peso, fiebre, distensión abdominal, infertilidad, alteraciones menstruales, masa anexial y/o ascitis (Insuasty *et al.*, 2014). Conforme la enfermedad progresa, el peritoneo parietal y visceral se cubre con "tubérculos". El íleon terminal y el ciego son los sitios afectados con mayor frecuencia (Molina *et al.*, 2015).

Pericarditis tuberculosa. El compromiso pericárdico ocurre habitualmente por diseminación linfática retrógrada o diseminación hematológica desde un foco pulmonar primario, pudiendo clínicamente manifestarse como derrame pericárdico, pericarditis constrictiva o un patrón mixto (Tapia, 2012).

1.1.8 Diagnóstico de la infección tuberculosa.

El diagnóstico de la tuberculosis latente o infección tuberculosa está indicado fundamentalmente en 3 situaciones: el estudio de contactos de pacientes con TB, en pacientes con inmunosupresión severa y en pacientes de patologías que requieren tratamiento con fármacos con actividad anti-TNF. Los 2 últimos grupos son tributarios de quimioprofilaxis. Se dispone de 2 tipos de test: la prueba de tuberculina (PT) y las técnicas de detección de producción de interferón gamma (IGRA)(González-Martín, 2014).

1.1.8.1 Factores de riesgo de la infección tuberculosa.

La transmisión del *M. tuberculosis* guarda relación directa con: 1) el número de bacilos presentes en las partículas infectantes, 2) la localización de la fuente de infección el tiempo de contacto con el enfermo, 4) la aerosolización del bacilo y, 5) factores ambientales como las condiciones de hacinamiento y el estado inmunológico de la persona expuesta (Ordóñez & López, 2014).

1.1.8.2 Prueba de la tuberculina.

La técnica habitual para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente es la prueba de la tuberculina (PT), llamada también test de Mantoux. Tras la inyección intradérmica de un derivado proteico purificado (PPD), esta prueba pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad previo del organismo frente a dicha sustancia (Avendaño, 2015). El principal inconveniente radica en que las proteínas no son específicas del *M. tuberculosis*, sino que son compartidas con otras micobacterias no tuberculosas y *M. bovis*, hecho que disminuye la especificidad de dicha prueba (Arévalo *et al.*, 2015), sensibilidad aproximada del 77% y una especificidad variable, que va desde el 59% en pacientes vacunados con BCG hasta el 97% en no vacunados(Zaldívar & Rodríguez, 2014).

En la persona que no ha tenido contacto con micobacterias, no aparecereacción alguna a PPD. Si ella ha tenido una infección primaria con bacilos tuberculosos, presentara induración, edema, eritema en un lapso de 24 a 48 h y en el caso de reacciones muy intensas incluso necrosis central. La cutirreacción debe “interpretarse” o leerse en termino de 24 a 48 h. Se le considera positiva si después de inyectar 5 TU surge induración de 10 mm o más de diámetro(Brooks *et al.*, 2011).

1.1.8.3 Pruebas de determinación de la producción de interferón gamma

Estas pruebas miden la liberación de IFN- γ a partir de células T después de la estimulación por antígenos específicos de *M. tuberculosis* mediante ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o ensayos inmunospost unido a enzima (ELISPOT). (Parsonset *al.*, 2011). Como los antígenos usados en los IGRA son casi exclusivos del complejo *M.tuberculosis* (excepto *M.kansasii*, *M.szlugai*, *M.marinum* y *M.rivadhense*), estas pruebas tienen una menor probabilidad de confusión por una vacunación previa con BCG o exposición a micobacterias no tuberculosas (Zaldívar & Rodríguez, 2014). Empero, la eficacia clínica del IGRA resulta afectada en individuos inmunodeprimidos, en quienes los valores de IFN- γ están disminuidos e incluso llegan a ser fluctuantes (Machadoet *al.*, 2015). La realización de las técnicas de determinación de IGRA en pacientes inmunodeprimidos y en niños debe llevarse a cabo cuando la PT sea negativa, ya que podría tratarse de un falso negativo como consecuencia de la alteraciones inmunitarias, y cuando sea positiva, en las personas que hayan sido vacunadas previamente con BCG, ya que podría estar en relación con la propia vacuna (Arias, 2011).

1.1.9 Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa.

1.1.9.1 Factores de riesgo de la enfermedad tuberculosa.

Globalmente los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de TB, son la desnutrición, diabetes, tabaquismo, alcoholismo, la infección por VIH, el envejecimiento y en general la pobreza (Jurado & Palacios, 2015).

- ❖ El riesgo de TB en paciente con infección por VIH es de 5 a 60 veces mayor que en la población general y es del 7 al 10% por año. El riesgo de infectarse por TB a lo largo de toda la vida en un paciente con VIH/sida es del 20 al 50% y el riesgo de pasar de TB latente a TB activa va de 3,7 a 16,2 casos por año (Montúfaret *al.*, 2015). El virus de inmunodeficiencia humana genera disminución de linfocitos T CD4+ y una menor producción de INF γ y TNF- α que afectan la formación y mantenimiento de los granulomas como un sistema complejo de control de la micobacteria desde el punto de vista celular (Rojas, 2014).
- ❖ La diabetes es un factor de riesgo importante para enfermar de TB, debido a la inmunosupresión que ocasiona, algunos estudios plantean que modifica la presentación clínica, bacteriológica y la respuesta al tratamiento, incrementando el riesgo de la resistencia a las drogas y el riesgo de morir. La asociación TB+DM2

prolonga el tiempo de la baciloscopía (BK) positiva y produce un retraso en la negativización de los cultivos de las micobacterias, lo que implica un mayor tiempo de transmisión en la comunidad (Carrión *et al.*, 2015).

- ❖ El efecto irritante de los componentes del tabaco, que al entrar en contacto con las células bronquiales, predispone a padecer de infecciones bacterianas, entre ellas, por *M. tuberculosis* (Maurera *et al.*, 2011).
- ❖ El consumo moderado de alcohol no aumenta el riesgo de adquirir TB, pero cuando se sobrepasan los 40g por día el riesgo es tres veces mayor, esto puede deberse a los efectos tóxicos directos de la droga sobre las funciones de linfocitos T y los macrófagos (Brenes y Marchena, 2025). El alcoholismo aumenta el riesgo de infección, progreso a TB activa, reactivación de infección latente y muerte por TB, en este sentido en esta población, además, se encuentran altas tasas de TB-MDR, debido, entre otros a la baja adherencia al tratamiento anti-TB (Jurado & Palacios, 2015).
- ❖ La TB infantil, según la OMS, es la que se presenta en menores de 15 años (Machado *et al.*, 2015). La ausencia y baja cobertura de inmunización con BCG, la coinfección TB/VIH, la resistencia a medicamentos, la inmunosupresión y enfermedades de base, han aumentado la susceptibilidad de los niños en quienes la TB es reflejo de la prevalencia en adultos y evento centinela que indica transmisión reciente y progresiva del BK (Arango, 2015).
- ❖ La presencia de TB en centros penitenciarios es un problema crítico por razones como: depresión del sistema inmune de las personas privadas de la libertad, condiciones de hacinamiento que favorecen la transmisión, factores sociales como desnutrición, estrés al afrontar el encarcelamiento, farmacodependencia, uso de drogas intravenosas e incluso la práctica de conductas sexuales que favorecen la diseminación de patologías como VIH, entre otros (Gómez *et al.*, 2015).
- ❖ La transmisión del bacilo causante de la TB hacia el personal de atención en salud depende de numerosos factores como el número de pacientes con TB atendidos al año, estado clínico del paciente, diagnósticos y días de tratamiento (Barbosa *et al.*, 2014).
- ❖ Los aspectos socioeconómicos incluyen hacinamiento, malas condiciones de higiene de la vivienda, deficiente ventilación, deficiencias en servicios públicos, deficiencias

en saneamiento ambiental, todos estos son factores comunes a las clases sociales menos favorecidas (Vargas *et al.*, 2013).

- ❖ Los pacientes tratados con terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) presentan un mayor riesgo para desarrollar tuberculosis (TB) activa, y una gran proporción de ellos presentan infección diseminada (TB miliar) y extrapulmonar, asociada a una mayor tasa de mortalidad (Zaldívar & Rodríguez, 2014), al TNF se le atribuyen funciones de mantenimiento de la integridad del granuloma a largo plazo, por lo que se asocia a reactivación de la enfermedad (Jurado & Palacios, 2015). La neutralización de esta citoquina durante la TB latente facilita la reactivación de la infección mediante la replicación bacteriana dentro del granuloma (Zaldívar & Rodríguez, 2014)

1.1.9.2 Diagnóstico microbiológico.

El diagnóstico microbiológico se basa en la utilización de la microscopía y el cultivo (González-Martín, 2014).

La baciloscopía es el examen microscópico directo de una muestra de expectoración que ha sido extendida sobre una lámina de vidrio y teñida mediante el método de Ziehl-Neelsen (Arévalo *et al.*, 2015), la sensibilidad de esta tinción para identificar bacilos ácido-alcohol resistentes es del 74% y la especificidad del 98%, teniendo un límite de detección de 5,000-10,000 bacilos/mL de muestra (López *et al.*, 2014). La sensibilidad está relacionada con la carga bacteriana en las lesiones (González-Martín, 2014), es efectiva para detectar los casos de TB, evaluar la respuesta al tratamiento y vigilar las tasas de curación (Hernández *et al.*, 2014).

La tinción se basa en colocar carbol-fucsina y calentar la preparación ligeramente para solubilizar las ceras, lípidos y otros ácidos grasos de la pared celular para que permita el paso libre del colorante, el cual tiene una enorme afinidad por los ácidos micólicos presentes en la pared. Al enfriar con agua, los componentes de la pared vuelven a solidificar, resistiendo la acción abrasiva del alcohol-ácido, y el azul de metileno se utiliza como contratinción (López *et al.*, 2014).

El cultivo realizado en el laboratorio es considerado como la prueba estándar de oro, pero el período de recuperación de *M. tuberculosis* es largo (6-8 semanas) (Muddaiah *et al.*, 2013), es capaz de detectar cantidades tan ínfimas como 10 a 100 microorganismos por mililitro de muestra, sobrepasando la sensibilidad del frotis (Barriga *et al.*, 2014), permite identificar la

especie y realizar estudios de resistencia a los fármacos antituberculosos (Baquero-Artigaoa *et al.*, 2015).

La importancia de contar con un medio de cultivo adecuado, radica en aislar *M.tuberculosis* a partir de muestras de escasa cantidad de bacilos, paucibacilares, en pacientes con sospecha de TB y radiografía normal. También es de gran importancia en el diagnóstico de la TB infantil y en pacientes con VIH/SIDA y que además propicie el crecimiento de cepas eugónicas, definiéndose como eugónico al crecimiento de colonias mayores a 1 mm de diámetro y fáciles de separar de la superficie del medio, lo contrario a disgónico que es un crecimiento con colonias pequeñas menores de 1 mm de diámetro(Parisacaet *al.*, 2015).

Los medios de cultivo usados para la recuperación de *M. tuberculosis* incluyen medios sólidos que contienen proteínas del huevo LöwensteinJensen y medio Ogawa, cuyos ingredientes como la L-asparagina y el ácido glutámico respectivamente son utilizados como fuente de nitrógeno, y la glicerina como fuente de carbono. Ambos utilizan verde de malaquita como inhibidor de la flora asociada (Parimango *et al.*, 2007).De los medios de cultivo utilizados el más empleado a nivel mundial es el de LöwensteinJensen, el cual tiene como ventajas apoyar el desarrollo de la mayoría de especies causales, contar con una vida media de varios meses, y una buena capacidad amortiguadora e inhibidora de la mayoría de contaminantes (Barriga *et al.*, 2014).

1.1.10 Tratamiento.

El tratamiento de la TB debe basarse en dos consideraciones bacteriológicas importantes: la combinación de medicamentos necesarios para evitar la selección de las resistencias y la necesidad de un tratamiento prolongado para garantizar que todas las bacterias en sus diversas fases de crecimiento metabólico sean efectivamente matadas (Caminero, 2013).

Grupo y descripción	Fármaco
Grupo 1: agentes de primera línea orales	Isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y rifabutina
Grupo 2: agentes inyectables	Kanamicina, amikacina, capreomicina, viomicina, estreptomycin
Grupo 3: fluoroquinolonas	Moxifloxacin, levofloxacin, ofloxacin
Grupo 4: agentes de segunda línea orales y bacteriostáticos	Etionamida, protionamida, cicloserina, terizidone, ácido para-amino-salicílico (PAS).
Grupo 5: agentes con un papel no claro en el tratamiento MDR	Clofazimina, linezolid, amoxicilina clavulanato, tiacetazona, meropenem, claritromicina.

Figura 3. Clasificación de fármacos antituberculosos propuestos por la OMS

Fuente: Llamas & Flores, 2013.

La recomendación actual de la OMS para todos los países es la indicación de 4 fármacos administrados en un periodo de 6 meses, de acuerdo con el siguiente esquema: isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z) durante 2 meses, y H más R en los 4 meses restantes (2HREZ/4HR) (González-Martín, 2014).

Isoniazida es crítica para los tratamientos tempranos porque es activa en bacilos que crecen en cavidades pulmonares aeróbicas. Pirazinamida es activa contra microorganismos intracelulares, sobre todo en el medio ácido de los macrófagos, siendo ideal para matar a los bacilos dentro de los focos de necrosis caseosa. Rifampicina, que inhibe la actividad de la ARN polimerasa bacteriana dependiente de ADN, es activa contra *M. tuberculosis* de crecimiento lento e intermitente (Avendaño, 2015). Etambutol, interfiere con la síntesis de la membrana bacteriana (Vargas *et al.*, 2013).

El tratamiento de la MDR-TB es más complejo y requiere generalmente el uso de más de cuatro fármacos de 2ª línea (grupos 2, 3 y 4) durante unos 20 meses, con frecuencia fluoroquinolonas, amikacina, kanamicina y capreomicina. Estos fármacos suelen ser más tóxicos (Avendaño, 2015). La XDR-TB es la forma de TB multi-resistente más difícil de tratar; se produce cuando una cepa de *M.tuberculosis*, además de ser resistente a H y R, es resistente también a los fármacos de la segunda línea y al menos a 1 de los 3 medicamentos inyectables (amikacina, kanamicina o capreomicina). Se recurre a un tratamiento combinado amplio que complica enormemente la terapia (Santivañez *et al.*, 2013).

Categoría de tratamiento antituberculoso	Pacientes con tuberculosis	Regímenes terapéuticos	
		Fase Inicial	Fase de Continuación
Esquema I	Casos nuevos: TBPBK + TBPBK - C + TBPBK - C - TB extrapulmonar Comorbilidad TB/VIH	2HRZE	4H ₃ R ₃
Esquema II	Casos con tratamiento previo: Recaidas Abandono recuperado Otros	2HRZES-1HRZE	5H ₃ R ₃ E ₃
III (TB Infantil menores de 7 años)	Caso de TB infantil < 7 años	2HRZ	4H ₃ R ₃
IV	En caso de resistencia a drogas de primera línea y/o segunda línea (referencia página 116)	Regímenes estandarizado e individualizado para TB MDR.	

Figura 4. Categorías de tratamiento antituberculoso en Ecuador

Fuente: (MSP, 2010)

La mayoría de los pacientes terminan su tratamiento antituberculoso sin sufrir ningún efecto adverso (Ministerio de Salud Pública [MSP], 2010). Los efectos adversos a los fármacos antituberculosos disminuyen la adherencia al tratamiento, llevan al fracaso terapéutico y aumentan la incidencia de tuberculosis multirresistente. Éstos varían desde leves autolimitados hasta graves con consecuencias fatales, entre los que se describen rash/prurito (16%), intolerancia digestiva (9%), artralgias (1,8%), acné (1,8%), polineuropatías (0,5%) o hepatotoxicidad de frecuencia variable, según la casuística consultada ésta varía entre 4,3 y 19%(Golemba *et al.*, 2015).

CAPÍTULO II
METODOLOGÍA

2.1 Tipo de estudio

Es un estudio de tipoprospectivo, descriptivo de corte transversal, cuyo propósito es estimar la tasa de incidencia de TB en grupos de riesgo en Loja documentado mediante cultivo bacteriológico, con vistas a caracterizar factores epidemiológicos de interés en grupos de riesgo, su importancia y su asociación con la enfermedad.

2.2 Población en estudio

Muestras clínicas de pacientes referidas por la Red de Laboratorios del Programa del Control de la Tuberculosis de la Provincia de Loja en el periodo enero-abril de 2015.

❖ Criterios de inclusión

Pacientes nuevos con los siguientes antecedentes: PVVS, Diabetes, Cáncer, Embarazo, PPL, Contacto TBDR, Empleado de salud, TB infantil, TB extrapulmonar y BK - en pacientes sintomáticos con signos clínicos y/o radiografía u otras imágenes compatibles con TB.

❖ Criterios de exclusión

Pacientes antes tratados, recaídas, abandonos recuperados y fracasos de tratamiento.

2.3 Recolección de datos

Para la realización del presente estudio se tomó en consideración las siguientes referencias:

- ❖ Autorización por la Dirección Zonal de Vigilancia de la Salud Pública de la Coordinación Zonal 7 Salud Loja en el marco del Programa de Control de la Tuberculosis para la ejecución de la presente investigación.
- ❖ Se recolectaron datos de los pacientes como edad, sexo, tipo de examen, tipo de muestra, tipo de paciente y antecedentes con factores de riesgo a través de las solicitudes para prueba de diagnóstico y control bacteriológico de tuberculosis normalizado para todo el país por el Ministerio de Salud Pública en el contexto del Programa de Control de la Tuberculosis; preservándose el anonimato de los pacientes utilizando un código de identificación para cada registro, conocido solo por la investigadora.

2.4 Diagnóstico bacteriológico

Los procedimientos para el diagnóstico bacteriológico desarrollados fueron, tanto para especímenes de origen pulmonar como extrapulmonar. Para el aislamiento de *M. tuberculosis* se realizó inoculación en medios de cultivo sólidos Ogawa (pH ácido), LöwensteinJensen (pH neutro) y se identificó como *M. tuberculosis* en base a su velocidad de crecimiento (4 a 8 semanas), temperatura de crecimiento (37°C) morfología colonial (colonias secas, rugosas, mates, de contorno irregular, ligeramente pigmentadas de color amarillo, crema o marfil), aspecto microscópico (bacilos dispuestos en cuerdas) y resultado positivo para la prueba de la niacina; de acuerdo a lineamientos técnicos homologados en los manuales para el diagnóstico bacteriológico de la TB, baciloscopía y cultivo de la OPS y estandarizados por el antes llamado Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical-Leopoldo Izquieta Pérez en el Ecuador.

2.4.1 Pretratamiento de las muestras.

Se aplicaron diversos procedimientos previos al aislamiento según contaminación y volumen de la muestra.

2.4.1.1 Muestras que contienen flora normal.

Para la decontaminación y homogenización de muestras de esputo, aspirado gástrico y orina, se empleó el método de OgawaKudoh que requiere de hisopos o escobillones estériles de unos 15 centímetros de longitud para tomar y procesar la muestra a sembrar en medio Ogawa acidificado.

Método de OgawaKudoh

- ❖ Para muestras de esputo se eligió y recolectó con el hisopo estéril las partículas útiles, mucopurulentas del espécimen adhiriéndolas al hisopo, luego se sumergió en un tubo falcón con 3 mL de solución de NaOH al 4% durante 2 minutos e inmediatamente se retiró el hisopo sin escurrir e inoculó en el medio con movimientos de rotación y presión. Este procedimiento se repitió para un segundo aislamiento del mismo espécimen.
- ❖ Para muestras de aspirado gástrico y orina se centrifugó a 3000 rpm a 4°C durante 15 y 30 minutos, respectivamente, se dejó reposar durante 10 minutos antes de abrir los

tubos centrifugados, luego se descartó el sobrenadante y al sedimento se le efectuó el mismo proceso descrito anteriormente utilizando solución de NaOH al 3%.

2.4.1.2 Muestras normalmente estériles, tomadas asépticamente.

Muestras consideradas estériles, tomadas asépticamente por punción (Líquidos pleural, cefalorraquídeo, ascítico y secreción de mama) se procesaron mediante inoculación directa en medios de cultivo Löwenstein-Jensen.

- ❖ Muestras normalmente estériles con volumen menor a 1 mL se inocularon directamente en 2 tubos con medios de cultivo, sembrando por goteo 0.5 mL (6 a 8 gotas) por tubo, distribuyendo la siembra en toda la superficie.
- ❖ Muestras normalmente estériles con mayor volumen se realizaron concentraciones mediante centrifugación a 3000 rpm a 4°C por 15 minutos, se dejaron reposar durante 10 minutos antes de abrir los tubos centrifugados, se trasvasó el sobrenadante suavemente en un tubo estéril y refrigeró de 4 - 8°C; el sedimento se disolvió con agitación manual y se inoculó en 2 tubos con medios, distribuyendo la siembra en toda la superficie. Al día siguiente, al sobrenadante se realizó nuevamente concentración efectuando el mismo procedimiento descrito previamente.

2.4.1.3 Incubación de los tubos inoculados y control visual periódico.

- ❖ Inmediatamente terminadas las siembras se incubó los tubos a 37°C en posición horizontal inclinada con su pico de flauta hacia arriba sin posibilidad de girar sobre sí mismos, con las tapas ligeramente flojas para permitir el intercambio de gases y la absorción de la muestra.
- ❖ A los 2-3 días después de sembrados se verificó que no hayan indicios de mala neutralización de la muestra, de contaminación y que la siembra esté absorbida, se ajustó la tapa, se los colocó en posición vertical (levantada) y se mantuvo en incubación hasta las 8 semanas subsiguientes.
- ❖ A los 7 días después de sembrados y luego una vez por semana se inspeccionó después de 1 semana para identificar micobacterias de crecimiento rápido; después de 4 semanas para detectar cultivos positivos de *M. tuberculosis*, desarrollo de micobacterias de crecimiento lento que pueden ser saprofitas o potencialmente patógenas, después de 8 semanas para detectar micobacterias de

crecimiento muy lento así como también de *M. tuberculosis* y antes de informar como negativo el cultivo.

2.4.2 Identificación de *M. tuberculosis*.

2.4.2.1 Morfología de las colonias.

Morfología colonial (colonias secas, rugosas, mates, de contorno irregular, ligeramente pigmentadas de crema o marfil).



Figura 5. Cultivo por método OgawaKudoh. Colonias compatibles con *M. tuberculosis* en muestra de esputo a la cuarta semana en medio Ogawa.

Fuente: Autor

Interpretación de resultados:El desarrollo tiene características compatibles con *M. tuberculosis*. Se consignó como cultivo positivo a la presencia de colonias típicas de *M. tuberculosis*. Los cultivos con ausencia de crecimiento a las 8 semanas se reportaron como negativos.

2.4.2.2 Características microscópicas.

Para observación de las características microscópicas del *M. tuberculosis* se realizó tinción de Ziehl Neelsen.

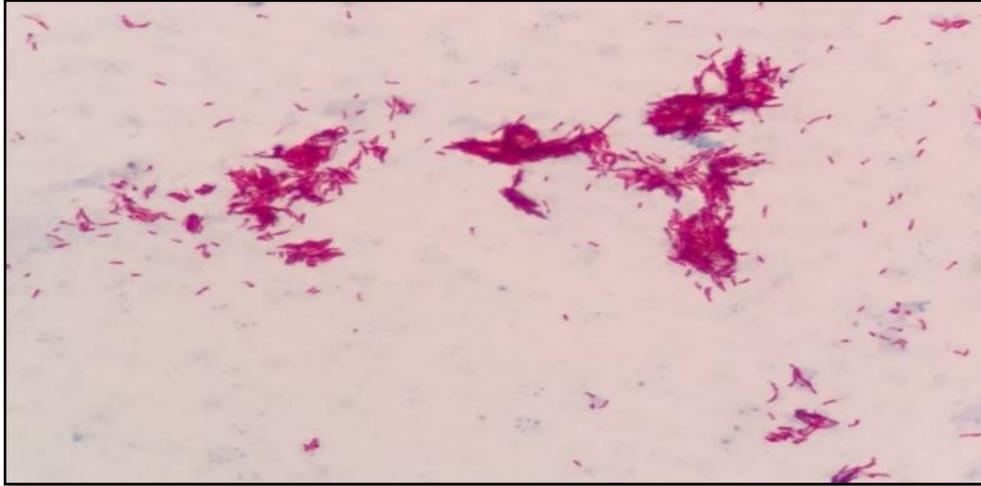


Figura 6. Tinción de Ziehl Neelsen. BAAR dispuestos en paralelo formando “cuerdas”

Fuente: Autor

Tinción de Ziehl Neelsen

- ❖ Se colocó una gota de agua destilada estéril sobre un portaobjetos, luego se tomó escasa cantidad de material con un asa y depositó sobre la gota de agua en el portaobjetos extendiendo cuidadosamente el material; se dejó secar y fijó el extendido pasando la lámina rápidamente sobre la llama de una lámpara de alcohol tres a cuatro veces.
- ❖ Para la coloración específica se colocó papel filtro sobre la superficie del extendido, se cubrió totalmente con fucsina básica fenicada y con la llama de la lámpara de alcohol se calentó suavemente tres veces por debajo de los extendidos con movimientos de vaivén hasta la emisión de tres vapores blancos en el término de cinco minutos, de seguida se enjuagó con agua a baja presión, luego se cubrió la totalidad del extendido con solución de alcohol ácido y dejó actuar aproximadamente durante tres minutos y se enjuagó con agua.
- ❖ Para la coloración de fondo se cubrió todo el extendido con solución de azul de metileno y se dejó actuar durante un minuto, se enjuagó con agua y dejó secar a temperatura ambiente.

Interpretación de resultados: Al microscopio se observó la presencia de BAAR en agrupaciones de bacilos dispuestos en paralelo formando cuerdas más o menos gruesas y que reveló la presencia presuntiva de *M. tuberculosis*.

2.4.2.3 Prueba de niacina.

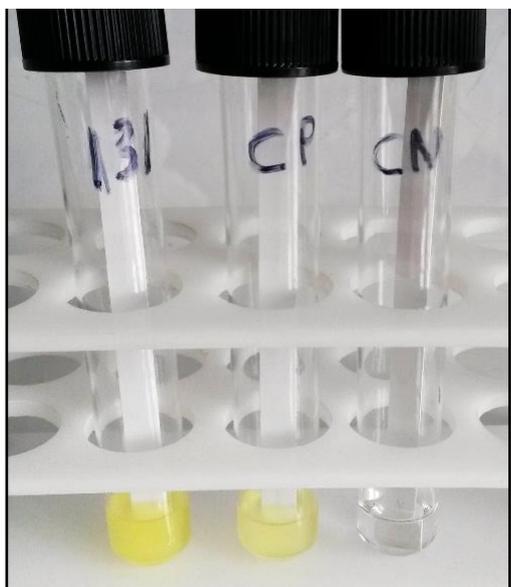


Figura 7. Prueba de niacina con resultado positiva y negativa.

Fuente: Autor

Se utilizó tirillas de papel comerciales (BBL TAXO, TB Niacin Test Control), impregnadas con cloramina y tiocianato potásico acidificado los cuales liberan cloruro cianógeno que reacciona con ácido para-aminosalicílico, produciéndose color amarillo en presencia de niacina y en ausencia de ésta no se produce color. Para realizar esta prueba se utilizó cepa patrón H37Rv como control prueba.

- ❖ Se agregó 1.5 mL de agua destilada estéril al medio con presencia de colonias con abundante desarrollo posterior a las 4 semanas, se punzó la superficie del medio con un asa facilitando la solución de los metabolitos del medio para extraer la niacina y se incubó a 37°C durante 30 minutos en posición horizontal. De seguida se vació cuidadosamente el contenido a un tubo de ensayo estéril con tapa rosca se sumergió la tirilla y se procedió a cerrar el tubo e incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente.
- ❖ Se incluyó control positivo y control negativo. Para el control positivo se agregó a un tubo de ensayo estéril tapa rosca 0,8 mL de agua destilada estéril y colocó un disco

control con cepa patrón H37Rv; para el control negativo se agregó a un tubo de ensayo estéril tapa rosca 0,8 mL de agua destilada estéril y se sumergió tanto al control positivo como al negativo una tirilla e incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente, ocasionalmente se agitó con suavidad todos los tubos.

Interpretación de resultados: La reacción positiva identifica la presencia de niacina en alta concentración en el medio de cultivo y se visualiza coloración amarilla. Es una característica muy útil para diferenciar con certeza a *M. tuberculosis* del resto de micobacterias.

2.5 Análisis estadístico

Los datos recolectados fueron incluidos en una base de datos elaborada en Microsoft Excel, a los cuales se les realizó un análisis estadístico descriptivo con relación a porcentajes de presentación, frecuencias y demás medidas de tendencia central. Se utilizó la prueba exacta de Fisher y Riesgo Relativo (RR) para establecer asociación entre factor de riesgo y diagnóstico bacteriológico TB. La tasa de incidencia de TB se calculó como la totalidad de casos nuevos confirmados mediante cultivo bacteriológico en grupos de riesgo por 100 habitantes. Entre las variables analizadas figuraron grupos etarios, sexo, factores de riesgo y formas clínicas de la TB.

CAPITULO III
RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados conseguidos en este estudio representan los primeros reportes realizados en la provincia de Loja sobre la incidencia de TB en grupos de riesgo, documentado mediante cultivo bacteriológico, su perfil epidemiológico en nuestro país no es bien conocido y no hay estudios publicados al respecto. En esta investigación se encontró que las normas nacionales del MSP en línea con directrices internacionales de la OMS y OPS, plantean que el diagnóstico bacteriológico por cultivo está reservado su investigación principalmente a sintomáticos respiratorios que no han podido ser diagnosticados por baciloscopia, para cerciorarse de falla de tratamiento, en pacientes con factores de riesgo y en toda muestra extrapulmonar; esto nos da la pauta para manifestar que el número y distribución de casos nuevos de TB en grupos de riesgo diagnosticados mediante cultivo bacteriológico en el presente estudio, sus frecuencias dependieron del tipo de población seleccionada y el tiempo durante el cual se realizó la investigación.

La Tabla 1 muestra el número total de casos notificados con sospecha de TB pulmonar y extrapulmonar para diagnóstico bacteriológico mediante cultivo en el periodo enero-abril de 2015 en el marco del PCT de la provincia de Loja fueron 32, de los cuales 28 (87,5%) cumplieron con los criterios de inclusión como casos nuevos, el resto fueron excluidos de la investigación porque correspondían a casos antes tratados.

Tabla 1. Número y proporción de casos notificados con sospecha de TB

	Notificados		Nuevos		Antes tratados	
	n	%	n	%	n	%
Casos	32	100	28	87,5	4	12,5

Fuente: Autor

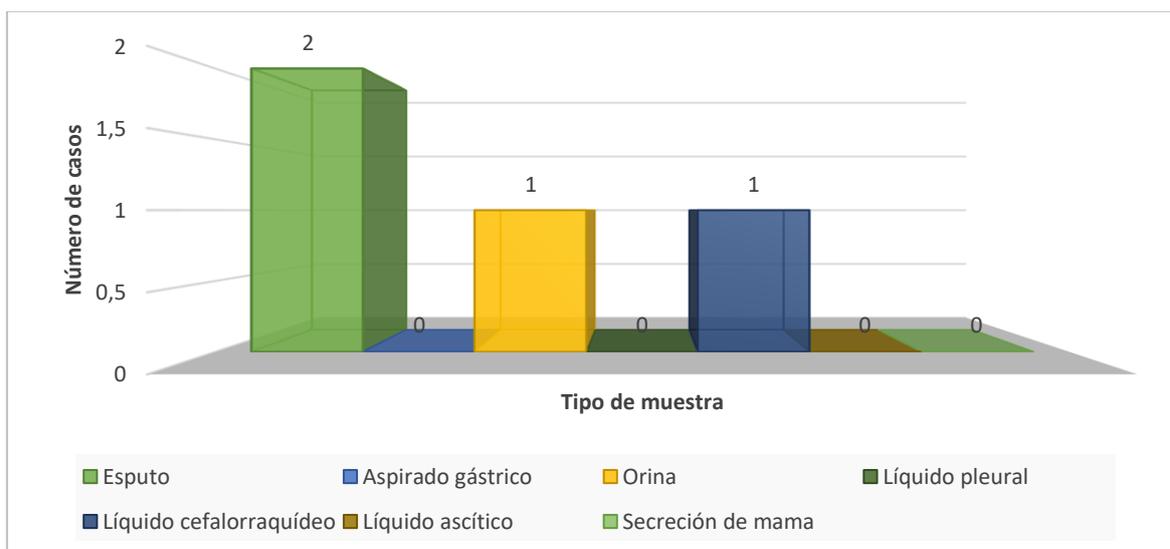
Una vez establecidos los casos válidos para el estudio (n=28) 100%, el diagnóstico bacteriológico por cultivo se realizó en función de la localización anatómica de la enfermedad.

La Tabla 2 y Gráfica 1 muestran que los especímenes provenientes del sitio de infección más examinados fueron de localización extrapulmonar (n=17) 60,7% (orina, líquidos pleural, cefalorraquídeo, ascítico y secreción de mama), seguido por los especímenes de origen pulmonar (n=11) 39,3% (esputo, aspirado gástrico). Del total de muestras analizadas el 85,7% revelaron resultado negativo y 14,3% resultado positivo para *M. tuberculosis*.

Tabla 2. Muestras analizadas según localización anatómica y resultado de cultivo.

Sitio de la infección	Resultado de cultivo				Total de muestras		Localización
	Negativo		Positivo		n	%	
	n	%	n	%			
Espuito	6	21,4	2	7,1	8	28,6	Pulmonar (39,3%)
Aspirado gástrico	3	10,7	0	0	3	10,7	
Orina	9	32,1	1	3,6	10	35,7	
Líquido pleural	3	10,7	0	0	3	10,7	Extrapulmonar (60,7%)
Líquido cefalorraquídeo	1	3,6	1	3,6	2	7,1	
Líquido ascítico	1	3,6	0	0	1	3,6	
Secreción de mama	1	3,6	0	0	1	3,6	
TOTAL	24	85,7	4	14,3	28	100	

Fuente: Autor



Gráfica 1. Casos de TB según localización pulmonar y extrapulmonar.

Fuente: Autor

Los especímenes que aportaron con resultado positivo al cultivo para *M. tuberculosis* fueron espuito (n=2) 7,1%, seguido por los especímenes de orina (n=1) 3,6% y líquido cefalorraquídeo (n=1) 3,6%; determinando que dentro de las formas clínicas de presentación de la enfermedad tuberculosa tanto la localización pulmonar (50%) como la extrapulmonar (50%) expresaron similares proporciones.

Los resultados revelados en la investigación presentan variación de frecuencias a los reportados por Mogardo *et al.*, (2012) quienes en su estudio realizado en Chile sobre el perfil clínico epidemiológico de casos de TB determinaron que del total de muestras, 58,2% correspondió a aislados pulmonares (expectoración, biopsia pulmonar, lavado bronquioalveolar o aspirado traqueobronquial) y 41,8% a aislados extrapulmonares. De las muestras extrapulmonares, la localización más frecuente correspondió a linfonodos cervicales (10,1%); Montufar, *et al.*, (2014) en su investigación desarrollada en Colombia argumentada mediante confirmación bacteriológica por cultivo reportaron que las formas clínicas fueron pulmonares (56,6%), extra-pulmonares (23,9%) y diseminadas (19,2%). El compromiso extra-pulmonar más frecuente fue ganglionar (7,4%) y gastrointestinal (7%). Aquellas variaciones de frecuencias se podrían explicar debido al tipo de estudio retrospectivo desarrollado en las investigaciones precedentes en comparación al escenario y tiempo en el cual se efectuó el presente estudio. No obstante, la investigación permitió establecer con certeza la presencia de la enfermedad activa en la provincia de Loja tanto en localización pulmonar como extrapulmonar diagnosticada bacteriológicamente.

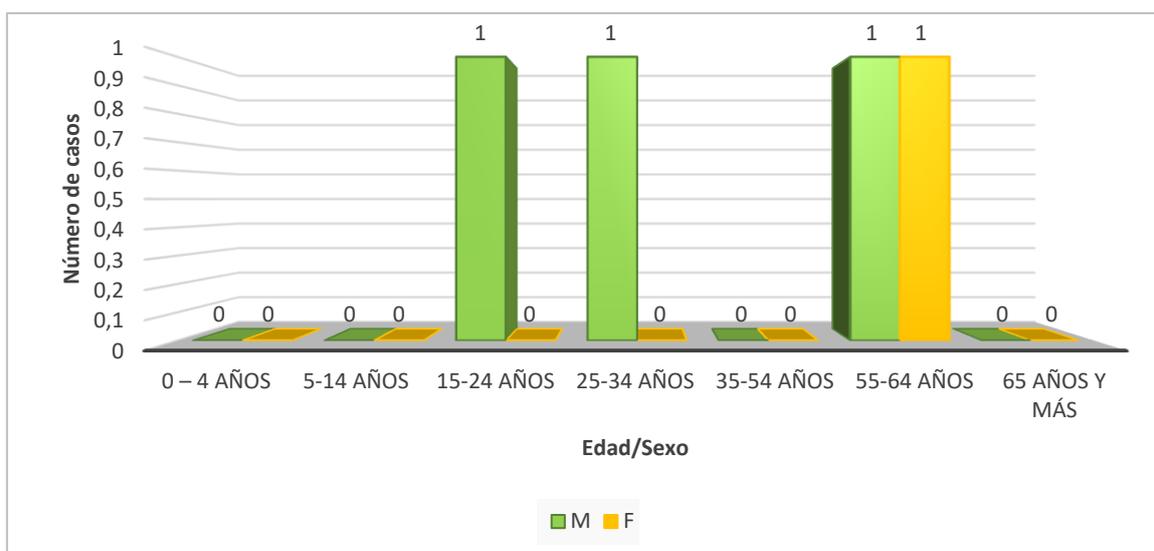
En cuanto al predominio de la enfermedad en variables demográficas como edad y sexo se analizó en función de la positividad del cultivo.

La Tabla 3 Gráfica 2 muestran que los pacientes comprendidos entre los grupos etarios 0 – 4 años, 5 – 14 años, 35 – 54 años, 65 años y más, con frecuencias de 32,1% de sexo masculino y 53,5% de sexo femenino, no presentaron la enfermedad.

Tabla 3. Distribución de casos por sexo y edad con resultado de cultivo.

Sexo/Edad	Cultivo negativo				Cultivo positivo				Total	
	M	%	F	%	M	%	F	%	n	%
0 – 4 años	0	0	2	7,1	0	0	0	0	2	7,1
5-14 años	2	7,1	0	0	0	0	0	0	2	7,1
15-24 años	1	3,6	1	3,6	1	3,6	0	0	3	10,7
25-34 años	0	0	3	10,7	1	3,6	0	0	4	14,3
35-54 años	3	10,7	2	7,1	0	0	0	0	5	17,9
55-64 años	1	3,6	1	3,6	1	3,6	1	3,6	4	14,2
65años y más	2	7,14	6	21,4	0	0	0	0	8	28,6
TOTAL	9	32,1	15	53,5	3	10,8	1	3,6	28	100

Fuente: Autor



Gráfica 2. Casos de TB por edad y sexo.

Fuente: Autor

Los grupos de edad donde se concentraron los casos de TB fueron entre los rangos 55 – 64 años con 2 casos y entre 15 - 24 años, 25 – 34 con un caso respectivamente, la distribución por sexo reveló para el sexo masculino ($n=3$) 10,8% y ($n=1$) 3,6% para el femenino. Con estos resultados se determinó predominio de sexo masculino y que la TB está presente no solo en la quinta y sexta década de la vida, si no que la población joven también presentó la enfermedad, edades en las que el componente productivo del país tiene un gran peso, provocando un significativo impacto negativo en la economía. No obstante, las edades límites de la vida son más vulnerables para contraer la enfermedad, sobre todo los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 65 a 70. Ello puede estar parcialmente justificado, en los primeros, por el ligero grado de inmunodeficiencia a estas edades; y en los segundos, por las reactivaciones endógenas como posible mecanismo causal de la afección (Lozano *et al.*, 2009). Es comúnmente reconocido que la situación de la TB resulta más grave en el sexo femenino que en el masculino. Son evidentes las diferencias de género que determinan, en mayor o menor medida, que distintos aspectos socioeconómicos y culturales, tales como poder adquisitivo, ocupación, dedicación laboral y doméstica, nutrición, funciones generales y familiares, estigmas sociales y otros, influyan en ese hecho (Lozano *et al.*, 2009).

Los resultados concuerdan con datos publicados para Latinoamérica basados en características epidemiológicas de pacientes con TB en Argentina, Cuba y México, donde reportaron afectación en población económicamente activa con predominio masculino; en

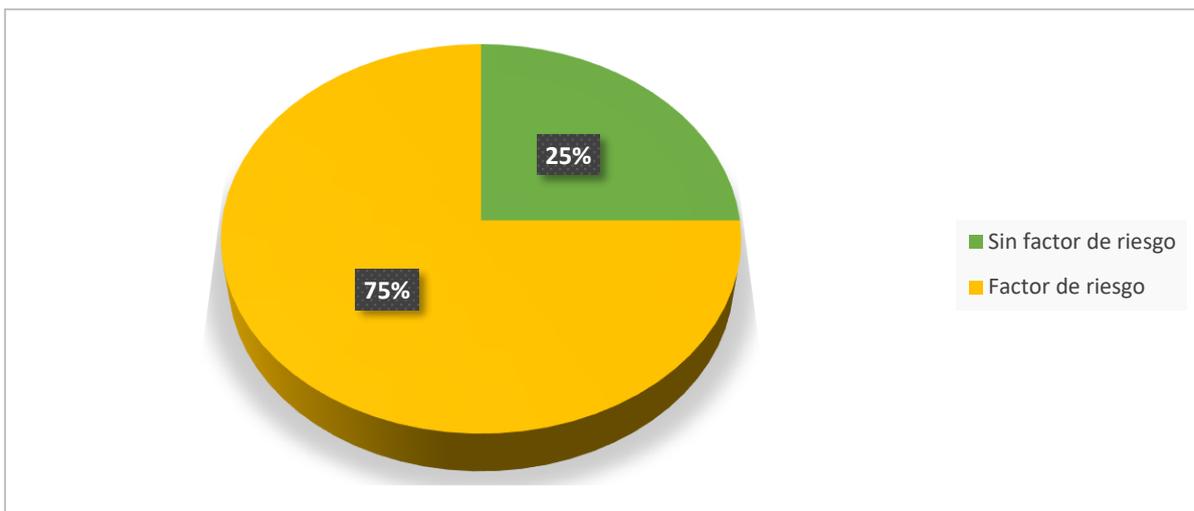
sus investigaciones Rivera, *et al.*, (2014) determinaron mayor frecuencia entre los 15 - 35 años (48%), 55% fueron masculinos, Quintero *et al.*, (2014) en su casuística predominó el sexo masculino (84,5 %) y los grupos etarios de 45-65 años (44,8 %) así como 26-44 (20,7 %), Barriga, *et al.*, (2014) reportaron que desde el punto de vista clínico, la mayoría de pacientes con aislamiento positivo por cultivo fueron del sexo masculino 62.7% y 37.3% del femenino.

Para la contextualización del perfil epidemiológico en la población en estudio, su importancia y su asociación con la enfermedad, se estableció factores de riesgo atribuibles a enfermarse de TB presentes en la investigación (TB infantil, edad mayor a 65 años, VIH₍₊₎, diabetes y cáncer), características demográficas de los pacientes (edad y sexo), formas clínicas de presentación de la enfermedad (pulmonar y extrapulmonar) y tasa de incidencia en grupos de riesgo.

Tabla 4. Distribución de grupos con factores de riesgo y resultado bacteriológico.

Factor de riesgo	Resultado bacteriológico				Total	
	Cultivo negativo		Cultivo positivo			
	N	%	n	%	N	%
TB infantil	4	14,3	0	0	4	14,3
Edad > 65 años	8	28,6	0	0	8	28,6
VIH ₍₊₎	1	3,6	3	10,7	4	14,3
Diabetes	3	10,7	0	0	3	10,7
Cáncer	1	3,6	0	0	1	3,6
Sin factor de riesgo	8	28,6	1	3,6	9	32,1
TOTAL	24	85,8	4	14,3	28	100

Fuente: Autor



Gráfica 3. Casos de TB según situación de riesgo asociada

Fuente: Autor

La Tabla 4 Grafica 3 muestran que del total de la población en estudio (n=28) 100%; (n=24) 85,8% reveló cultivo negativo y (n=4) 14,3% cultivo positivo, de aquellos (n=1) 3,6% se presentó en el grupo sin factor de riesgo y (n=3) 10,7% con factor de riesgo.

El factor de riesgo VIH₍₊₎ representó una frecuencia de (n=4) 14,3%; de los cuales (n=1) 3,6% reveló cultivo negativo y (n=3) 10,7% cultivo positivo. Determinando que el principal factor de riesgo que coexiste con la TB en el presente estudio fue el infectado VIH₍₊₎

Similares hallazgos fueron publicados por Barriga, *et al.*, (2014) determinaron que los factores predisponentes para la infección por micobacterias, correspondió al síndrome de deficiencia adquirida y Herrera, (2015), reportó que la coinfección con VIH fue el factor de riesgo más frecuente encontrado en un 8.7%.

Sin embargo, otros autores han hallado valores diferentes, en los que establecen; según García, (2010) el factor de riesgo más frecuente es ser adulto mayor, que se asocia significativamente a mayor riesgo de enfermar; Toledo *et al.*, (2012) el alcoholismo representó un 30,9%, seguido de la ancianidad con 28,8 %, el ser VIH-Sida con 10,9 %; Mogardo *et al.*, (2012) entre los factores de riesgo el 32,9% de los pacientes eran mayores de 65 años, el 4,4% eran trabajadores de la salud y 3,9% de inmigrantes; Rivera *et al.*, (2014) la diabetes mellitus fue la comorbilidad asociada más frecuente en su casuística; Quintero *et al.*, (2014) revelaron la ingestión de bebidas alcohólicas y los contactos con BK positiva con 60,0% y 39,6% respectivamente y Jurado & Palacios (2015) según sus resultados ser trabajador de la salud fue un importante factor de riesgo. Lo cual pone en evidencia que

la susceptibilidad a enfermedad de TB varía según las características epidemiológicas de cada población.

Tabla 5. Distribución de casos nuevos de TB por sexo y edad en grupos de riesgo.

Factor de riesgo VIH (+)	n	%	Promedio de edad	IC 95%
Masculino	3	100	34,3	32,3 – 38,0
Femenino	-	-	-	-
Total	3	100	34,3	32,3 – 38,0

Fuente: Autor

La Tabla 5 muestra la proporción en factores demográficos como edad y sexo en individuos infectados VIH (+); determinando que el 100% (n=3) son hombres y una media de edad de 34,3 años (IC 95% 32,3 – 38,0) correspondiente a población joven adulta.

Al analizar sus frecuencias, el comportamiento de la TB en las variables edad y sexo en el grupo de riesgo infectados VIH(+), este parámetro se comportó de manera igual a la epidemiología internacional que notifican una mayor frecuencia del sexo masculino en coinfección TB/VIH, tal es caso de Gavilanes, *et al.*, (2010) determinaron que de los pacientes coinfectados (100%) pertenecen al sexo masculino, con edades entre 25 y 44 años; Arenas, *et al.*, (2012) la edad promedio de los pacientes fue 34,3 años (11 a 68 años) con predominio masculino; Barriga, *et al.*, (2014) observaron un predominio del sexo masculino (62.7%) y Herrera (2015), también demostró que el 90% de los pacientes con TB-VIH son hombres y el promedio de edad es de 38 años (rango 16 a 69 años).

Tabla 6. Formas clínicas de TB en grupos de riesgo

Factor de riesgo VIH (+)	n	%
Pulmonar	2	75,0
Extrapulmonar	1	25,0
Total	3	100

Fuente: Autor

La Tabla 6 muestra que las formas clínicas de la TB en grupos de riesgo de los 3 casos (100%) evidenciados, 2 (75,0%) presentaron TB pulmonar y 1 caso (25,0%) forma extrapulmonar (meníngea). Estas frecuencias reafirman lo que revela la literatura; la TB pulmonar es la forma más frecuente de las variedades de enfermedad tuberculosa en los

pacientes con el VIH, a pesar de que son más propensos que los seronegativos a desarrollar TB extrapulmonar y diseminada. (De la Paz, *et al.*, 2015). La TB del sistema nervioso central es una de las más graves localizaciones de la enfermedad, no sólo por la letalidad que presenta sino por las serias secuelas que pueden quedar cuando hay recuperación del cuadro (Leal, *et al.*, 2015). No obstante, los resultados difieren en cierto modo a los encontrados por Arenas, *et al.*, (2012) que determinaron que la TB extrapulmonar o la miliar predominaron con un 50,4% (n = 57) sobre la TB pulmonar, y las formas extrapulmonares más comunes fueron: ganglionar 50% (n = 32), meníngea 19,3% (n = 11), miliar 8,8% (n = 5), pleural 7% (n = 4), peritoneal 7% (n = 4) y vertebral (mal de Pott) 1,8% (n = 1); Barriga, *et al.*, (2014) mostró predominio de formas miliar y ganglionar.

Tabla 7. Riesgo Relativo (RR) por factor de riesgo.

Factor de riesgo	RR	IC 95%	P
VIH (+)	18	2,44 – 133,05	< 0,05
Sin factor de riesgo	0,06	0,01 – 0,41	0,473

Fuente: Autor

La Tabla 7 muestra que la estimación de RR para el factor de riesgo VIH (+) fue de 18 (IC 95% 2,44 – 133,05) estadísticamente significativo mayor a 1, confirmando el mayor riesgo de enfermar de TB que tienen los individuos portadores de VIH (+) en relación a individuos que únicamente padecen infección por TB. La prueba de asociación del test exacto de Fisher reveló asociación significativa para el grupo de riesgo VIH (+) con $p < 0,05$ como factor pre disponente para desarrollar la TB. Por el contrario, para grupos sin factor de riesgo no se encontró asociación ($p=0,285$).

Las evidencias determinadas en este estudio concuerdan en cierto modo con datos publicados por García, (2010) que establece de manera clara que el factor de riesgo más frecuente es ser adulto mayor, que se asocia significativamente a mayor riesgo de enfermar. Otros factores con un riesgo muy alto son la infección VIH, reos y situación de calle. Si bien estos grupos no son tan gravitantes en número como los adultos mayores, sus riesgos son muy superiores, con tasas de incidencia más de 20 veces las del grupo sin factor de riesgo.

En la actualidad se conoce que el principal factor de riesgo para adquirir TB es la infección por VIH (Brenes y Marcheno, 2014), se ha convertido de lejos en el factor de riesgo más

importante para la aparición de TB, aumentando 20 a 37 veces el riesgo, dado que la inmunosupresión propia de VIH predispone la adquisición de la infección y facilita la reactivación de formas latentes de la micobacteria (Rojas, 2014); corroborado también según la OMS, (2015) que refiere, que las personas doblemente infectadas tiene entre 20 y 30 veces más probabilidades de llegar a padecer TB activa que quienes no están infectadas por el VIH. Por otro lado, un individuo que ha sido diagnosticado con TB tiene 19 veces más riesgo de estar coinfectado con VIH que alguien sin TB (Jurado & Palacios, 2015).

Tabla 8. Tasa de incidencia de TB en grupo de riesgo.

Factor de riesgo	n	Población	Tasa por 100 hb.
VIH (+)	3	213	1,04

Fuente: Autor

La Tabla 8 muestra la tasa de incidencia estimada específica para el factor de riesgo VIH (+). Determinando en el presente estudio que la tasa de incidencia de TB en grupos de riesgo en Loja durante el periodo enero – abril de 2015, diagnosticados mediante cultivo bacteriológico fue de 1,04 por 100 habitantes en la población infectada por el VIH (+).

La TB y el VIH se encuentran epidemiológicamente asociados, lo que potencia sus morbilidades y hace temibles su aparición y expansión (Lozano, *et al.*, 2012). Lastimosamente en nuestro país no existe información bibliográfica para comparar estos datos, sin embargo, los resultados son similares a los obtenidos por García (2010) en su estudio en Chileen grupos de riesgo reveló mayor incidencia de TB en las personas con VIH.

Según la OMS (2015) la TB constituye, junto con el VIH, una de las principales causas de muerte. De los 1,5 millones de personas muertas por TB en el 2014, 400 000 eran VIH (+). En Ecuador según el INEC, tomando como fuente el anuario de muertes según agrupamiento de causas del 2014, se reporta 828 muertes por VIH y 415 muertes por TB. En el tiempo de nuestro estudio se registró una muerte por coinfección TB/VIH, lo que representó una mortalidad de 33,3%, este hecho puede ser debido a que los pacientes son captados en etapas más avanzadas de la enfermedad promoviendo demora en la realización del diagnóstico correcto.

Por los hallazgos encontrados en la presente investigación y al ser la TB una enfermedad social, los factores de riesgo constituyen un eslabón importante en su aparición y transmisión, elementos en los cuales se debe actuar para ejercer un buen control en la pesquisa y erradicación de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- ❖ Que la infección VIH₍₊₎ constituyó el factor de riesgo estadísticamente significativo asociado a enfermar de TB.
- ❖ La población afectada por TB presentaron promedio de edad 34,3 años (rango 16 – 64) y el 100% fueron hombres.
- ❖ De los pacientes con coinfección TB/VIH, el 75,0% presentó TB pulmonar y el 25,0% TB extrapulmonar meníngea.
- ❖ La tasa estimada de incidencia de TB en grupos de riesgo para la provincia de Loja durante el periodo enero – abril de 2015, diagnosticados mediante cultivo bacteriológico fue de 1,04 por 100 habitantes en la población infectada VIH₍₊₎.

RECOMENDACIONES

- ❖ Mejorar la eficiencia en los sistemas de salud focalizando las acciones a personas que por factores biológicos o socio-económicos son más vulnerables a desarrollar la TB, los llamados grupos de riesgo, mediante la intensificación de pesquisa activa, enfocada principalmente a la identificación precoz de la enfermedad.
- ❖ Intensificar la detección de casos TB en personas infectas por el VIH a fin de garantizar su acceso inmediato al tratamiento y sobre todo contribuir a disminuir la transmisión de la enfermedad.
- ❖ Reducir la fuente de infección, en donde el papel de la atención primaria de salud es crucial, dado que la demora en el diagnóstico involucra mayor riesgo comunitario por mantención de la transmisión de la infección y un peor pronóstico para los pacientes, por aquello se recomienda, aumentar la cobertura y oportunidad diagnóstica de los casos pulmonares bacilíferos que constituyen la fuente de dispersión del bacilo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arango , M. (2015). Historia natural de la tuberculosis. Fisiopatogenia de la infección y la enfermedad en el niño. *Neumol Pediatr* , 10(4), 155-159.
- Araujo, Z., Acosta, M., Escobar, H., Baños, R., Fernández de Larrea, C., & Rivas-Santiago, B. (2008). Respuesta inmunitaria en tuberculosis y el papel de los antígenos de secreción de Mycobacterium tuberculosis en la protección, patología y diagnóstico. *Invest Clin*, 49(3), 411-441.
- Arévalo, A., Alarcón, H., & Arévalo, D. (2015). Métodos diagnósticos en tuberculosis; lo convencional y los avances tecnológicos en el siglo XXI. *Rev. Méd. La Paz*, 21(1), 75-85.
- Arias, M. (2011). Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol* , 47(10), 521-530.
- Avendaño, C. (2015). La tuberculosis no es una enfermedad del pasado. *An Real Acad Farm* , 81(4), 338-356.
- Azizi, M., & Bahadori, M. (2011). A Brief History of Tuberculosis in Iran during. *Archives of Iranian Medicine*, 14(3), 215-219.
- Baquero-Artigaoa, F., Mellado , M., Del Rosal, T., Noguera, A., Goncé, A., De la Calle, M., & Navarro, M. (2015). Guía de la Sociedad Espanola ~ de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico. Tuberculosis congénita. *An Pediatr (Barc)*, 1-8.
- Barbosa, A., Peña, O., Valderrama, A., & Restrepo, H. (2014). Factores de Riesgo para Tuberculosis en Trabajadores de Servicios de Urgencias, en dos Niveles de Atención en Salud. *Revista Colombiana de Salud Ocupacional*, 4(2), 30-33.
- Barriga, G., López , L., Ramírez, F., Monzalvo , M., Villagrán, J., Rodríguez, E., & Hernández , E. (2014). Experiencia de un laboratorio de tercer nivel de atención en el diagnóstico de infecciones por micobacterias. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*, 61(3), 156-162.
- Barrios, J., Castañón, M., Flores, M., & Hernández, R. (2010). Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. *Salud Pública de México*, 52(1), 70-78.

- Brenes , M., & Marchena, M. (2014). Epidemiología de la tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Rafael Ángel Calderon Guardia; 2009-2013. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 8(1), 39-44.
- Brooks, G., Carroll, K., Butel, J., Morse, S., & Mietzner, T. (2011). *Jawetz, Melnick y Adelberg. Microbiología Médica* (25a ed.). México: McGraw-Hill.
- Cambau, E., & Drancourt, M. (2014). Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. *Clin Microbiol Infect*, 20(3), 196-201.
- Caminero, J. (2013). Lineamientos para el Manejo Clínico y Operativo de la Tuberculosis Drogorresistente. Paris, Francia.
- Carrión, O., Cazorla, P., Torres, J., Carreazo, N., & De La Cruz , F. (2015). Características del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2. *Rev. perú. med. exp. salud publica*, 32(4), 680-686.
- Cartes, J. (2013). Breve Historia de la Tuberculosis. *Revista Medica de Costa Rica y Centro América*(605), 145-150.
- Cliff, J., Kaufmann, S., McShane, H., Helden, P., & O'Garra, A. (2015). The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunol Rev*, 264(1), 88-102.
- Dartois, V. (2014). The path of anti-tuberculosis drugs: from blood to lesions to mycobacterial cells. *Nature Reviews Microbiology*, 1-9. doi:10.1038/nrmicro3200
- Downey, c., Navajas, L., Andino, R., Vera-Kellet, C., & Manríquez, J. (2015). Tuberculosis en patrón esporotricoides: una presentación inusual de tuberculosis cutánea en un paciente inmunocompetente. *Rev. chil. infectol*, 32(2), 234-237.
- Euzéby JP. (5 de 5 de 2015). *List of prokaryotic names with standing in nomenclature*. Obtenido de <http://www.bacterio.net>
- Ferreiro, L., San José, E., & Valdés, L. (2014). Derrame pleural tuberculoso. *Arch Bronconeumol*, 50(10), 435-443. doi:10.1016/j.arbres.2013.07.006
- Flynn, J., Chan , J., & Lin, P. (2011). Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Nature Mucosal Immunology*, 4(3), 271-278.
- Fontalvo, D., & Gómez, D. (2015). Genes del Mycobacterium tuberculosis involucrados en la patogenicidad y resistencia a antibióticos durante la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *MÉD.UIS*, 28(1), 39-51.

- Frith, J. (2014). History of Tuberculosis. Part 1 – Phthisis, consumption and the White Plague. *Journal of Military and Veterans Health*, 22(2), 29-35.
- García, C. (2010). Tuberculosis en grupos de riesgo en la Región Metropolitana. 2008. *Rev Chil Enf Respir*(26), 105-111.
- García, J. (2012). Estudio de Contactos de Tuberculosis. *Medicina respiratoria*, 5(3), 37-47.
- García, M., Sarmiento, M., & Acosta, A. (2009). La inmunidad antituberculosa y su aplicación en el desarrollo de candidatos vacunales. *Vaccimonitor*, 18(1), 25-34.
- Gavilanes, J., Hernández, I., Varela, E., Garzón, J., Bilbao, O., Guerrero, J., & Guerrero, C. (2010). Prevalencia de la coinfección VIH en pacientes tuberculosos diagnosticados en el Municipio de Pasto. *Rev Univ. salud*, 12(1), 50-56.
- Golemba, A., Emmanuel, F., Martearena, R., Achinelli, F., & Rovai, G. (2015). Hepatotoxicidad medicamentosa y tuberculosis en un hospital del noreste argentino: estudio transversal. *Medwave 2015 May;15(4):*, 15(4), 1-6.
- Gómez, I., Llerena, C., & Zabaleta, A. (2015). Tuberculosis y tuberculosis farmacorresistente en personas privadas de la libertad. Colombia, 2010-2012. *Rev. salud pública*, 17(1), 97-105.
- González-Martín, J. (2014). Microbiología de la tuberculosis. *Semin Fund Esp Reumatol*, 15(1), 25-33.
- Gouzy, A., Poquet, Y., & Neyrol, O. (2014). Nitrogen metabolism in Mycobacterium tuberculosis physiology and virulence. *Nature Reviews Microbiology*, 12, 729-737.
- Guirado, E., Schlesinger, L., & Kaplan, G. (2013). Macrophages in Tuberculosis: Friend or Foe. *Semin Immunopathol*, 35(5), 563-586. doi:10.1007/s00281-013-0388-2
- Handa, U., Mundi, I., & Mohan, S. (2012). Nodal tuberculosis revisited: a review. *J Infect Dev Ctries*, 6(1), 6-12.
- Hernández, M., Oros, C., & Fragoso, L. (2014). Apoyo del laboratorio de patología en el diagnóstico diferencial de la tuberculosis. *Patología Rev Latinoam*, 52(3), 173-180.
- Herrera, T. (2015). Grupos de riesgo para tuberculosis en Chile. *Rev. chil. infectol*, 32(1), 15-18.
- Hui, E., Heo, S., Hui, Y., Sang, I., Seok, J., Seong, C., . . . Wan, S. (2013). Gross Hematuria Associated with Genitourinary Tuberculosis. *Chonnam Med J*, 49(1), 48-49.

- Insuasty, J., Bolívar, A., Calvo, L., & Roberto, S. (2014). Tuberculosis peritoneal simulando cáncer de ovario. *Acta Medica Colomb*, 39(4), 383-387.
- Jiang, G., wang, G., Chen, S., Yu, X., Wang, X., Zhao, L., . . . Huang, H. (2015). Pulmonary Tuberculosis Caused by Mycobacterium bovis in China. *Scientific Reports*, 5(8538), 1-3. doi:10.1038/srep08538
- Jurado, L., & Palacios, D. (2015). Caracterización de la Tuberculosis Pulmonar en un Hospital Universitario de Bogotá, Colombia. *Revista Navarra Médica*, 1(2), 66-74.
- Jurado, L., Murcia , M., Hidalgo, P., Leguizamón, J., & González , L. (2015). Diagnóstico genotípico y fenotípico de tuberculosis ósea y miliar en un paciente positivo para HIV en Bogotá, Colombia. *Biomédica*, 35(1), 8-15.
- Jurado, L., Murcia, M., Arias, J., & Sánchez, L. (2015). Mal de Pott en un indígena colombiano. *Biomedica*, 35, 454-461.
- Kieser, K., & Rubin, E. (2014). How sisters grow apart: mycobacterial growth and division. *Nature Reviews Microbiology*, 1-13. doi:doi:10.1038/nrmicro3299
- Kizza, F., List, J., Nkwata, A., Okwera, A., Ezeamama, A., Whalen, C., & Sekandi, J. (2015). Prevalence of latent tuberculosis infection and associated risk factors in an urban African setting. *BMC Infectious Diseases*, 15(165), 1-8. doi:10.1186/s12879-015-0904-1
- Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N., & Aster, J. (2010). *Patología estructural y funcional* (Octava ed.). Barcelona, España: Elsevier.
- Light, R. (2010). Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*, 15(3), 451-458. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01723
- López, L., Hernández, M., Colín, C., Ortega, S., Cerón, G., & Franco, R. (2014). Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología. *Investigación en Discapacidad*, 3(1), 10-18.
- Lozano, J., Plasencia, C., Costa, D., & Puente, V. (2012). Coinfección por tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana:confluencia de dos epidemias. *Medisan*, 16(9), 1438-1450.
- Lozano, J., Plasencia, C., Ramos, D., García, R., & Mahíquez , L. (2009). Factores de riesgo socioeconómicos de la tuberculosis pulmonar en el municipio de Santiago de Cuba. *MEDISAN*, 13(1), 0-0.

- Machado, K., Pereira, V., & Pírez, C. (2015). Tuberculosis infantil: un caso clínico de presentación típica. *Arch. Pediatr. Urug.*, 86(1), 30-34.
- Machado, L., Acosta, J., Orozco, I., Bravo, G., Abraham, D., & Dimakis, D. (2015). Determinación del interferón-gamma en tuberculosis: Principios básicos y utilidad. *Neumol. Cir. torax*, 74(3), 197-206.
- Makeshkumar, V., Madhavan, R., & Narayanan, S. (2014). Polymerase chain reaction targeting insertion sequence for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *The Indian Journal of Medical Research*, 139(1), 161-166.
- Maurera, E., Reyes, Y., Guerrero, J., Herde, J., Figuera, D., & Quijada, W. (2011). Infección por mycobacterium tuberculosis: casuística del servicio de Medicina Interna III del Hospital Vargas de Caracas. *Med Interna Caracas*, 27(4), 275-279.
- Merchant, S., Bharati, A., & Merchant, N. (2013). Tuberculosis of the genitourinary system-Urinary tract tuberculosis: Renal tuberculosis—Part I. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 13(1), 46-63. doi:10.4103/0971-3026.113615
- Ministerio de Salud Pública. (2010). *Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis en Ecuador*. Ecuador: Autor.
- Ministerio de Salud Pública. (2015). Global Tuberculosis Report 2015. Recuperado de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1.
- Molina, M., Villa, E., Cajas, M., Astudillo, D., & Orellana, D. (2015). Caso Clínico: Tuberculosis Peritoneal. *Revista Médica HJCA*, 7(2), 162-166.
- Montufar, F., Aguilar, C., Saldarriaga, C., Quiroga, A., Builes, C., Mesa, M., . . . Zuleta, J. (2014). Características clínicas, factores de riesgo y perfil de susceptibilidad de las infecciones por micobacterias documentadas por cultivo, en un hospital universitario de alta complejidad en Medellín (Colombia). *Rev. chil. infectol*, 31(6), 735-742.
- Morgado, A., Köhnenkampfa, R., Navarrete, P., García, P., & Balcells, E. (2012). Perfil clínico y epidemiológico de los casos de tuberculosis atendidos en una red de salud universitaria en Santiago de Chile entre los años 2000-2010. *Rev. méd. Chile*, 140(7), 853-858.
- Muddaiah, R., James, P., & Lingegowda, R. (2013). Comparative study of Smear Microscopy, Rapid Slide Culture, and Lowenstein - Jensen culture in cases of pulmonary tuberculosis in a tertiary care hospital. *Journal of Research in Medical Sciences*, 767-771.

- Muñoz, A., Puerto, A., & Pedraza, L. (2015). Intervención educativa en trabajadores de la salud sobre la captación de sintomáticos respiratorios de tuberculosis. *Revista Cubana de Salud Pública*, 41(1), 46-56.
- Organización Mundial de la Salud. (2014). *Global tuberculosis report 2014*. Recuperado de http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Organización Panamericana de la Salud. (2010). *Coinfección TB/VIH: Guía Clínica*. Recuperado de http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Coinfeccion_TB-VIH_Guia_Clinica_TB.pdf
- Organización Panamericana de la Salud. (2013). *Tuberculosis in the Americas Regional Report 2013*. Recuperado de <http://www.paho.org/hq/index.php>
- Ordóñez, S., & López, F. (2014). Tuberculosis en Colombia, de la historia al entendimiento de la enfermedad. *Med UNAB*, 16(3), 127-142.
- Parimango, D., Chávez, M., Luján, M., Otiniano, M., Robles, H., & Muñoz, E. (2007). Comparación de los medios Ogawa y Löwenstein Jensen en el aislamiento de Mycobacterium tuberculosis de pacientes con tuberculosis pulmonar. Hospital Regional Docente de Trujillo, Perú. *Rev. Med. Vallejana*, 4(1), 24-31.
- Parisaca, S., Bautista, A., & Vasquez, M. (2015). Comparación del rendimiento del medio de cultivo Löwenstein-Jensen in house y Löwenstein-Jensen comercial, para el aislamientos de Mycobacterium tuberculosis de pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev.Cs.Farm. y Bioq*, 3(1), 69-76.
- Parsons, L., Somosko, Á., Gutierrez, C., Lee, E., Paramasivan, C., Abimiku, A., . . . Nkengasong, J. (2011). Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Resource-Poor Countries: Challenges and Opportunities. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(2), 314-350.
- Patel, A., & Choudhury, u. (2013). Pleural tuberculosis presented as multiple pleural masses: An atypical presentation. *Lung India*, 30(1), 54-56.
- Podinovskaia, M., Lee, W., & Caldwell, S. (2013). Infection of macrophages with Mycobacterium tuberculosis induces global modifications to phagosomal function. *Cell Microbiol*, 15(6), 843-859. doi:10.1111/cmi.12092
- Quintero, S., Reyes, A., Blanco, G., Marrero, H., & Quintero, J. (2014). Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con tuberculosis diagnosticada en el Hospital Provincial "Celia Sánchez Manduley". *MEDISAN*, 18(6), 809-815.

- Ramírez, M., Menéndez, A., & Nogue, A. (2015). Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev. Esp. Sanid. Penit*, 17(1), 1-11.
- Raviglione, M., & O'Brien, R. (2012). Tuberculosis. En A. Fauci, E. Braunwald, K. Isselbacher, J. Wilson, J. Martín, D. Kasper, . . . D. Longo, *Harrison Principios de Medicina Interna* (18 ed., Vol. I, págs. 1340-1358). México: MacGraw-Hill.
- Rivera, L., Varujan, G., Oviedo, E., Acosta, M., Najó, M., Granados, M., . . . Castro, P. (2014). Características epidemiológicas de pacientes con tuberculosis en el Hospital Tránsito Cáceres de Allende. *Rev. am. med. respir*, 14(4), 404-411.
- Rodríguez , E., & Mondragón, C. (2014). Adherencia a la terapia farmacológica y sus factores determinantes en pacientes con tuberculosis de un centro de salud de Santiago de Cali. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*, 43(1), 104-109.
- Rodríguez , J. (2012). Tuberculosis latente. *Rev. chil. enferm. respir*, 18(1), 61-68.
- Rodríguez, A., Flores, M., Fernández, G., Cariño, C., Cordero, E., Adán, M., & González, E. (2014). Infección de cadera por Mycobacterium tuberculosis. *Rev Esp Méd Quir*, 19(1), 113 - 118.
- Rojas, E. (2014). Atención del paciente con la asociación VIH y tuberculosis. *Médicas. UIS*, 27(2), 119-122.
- Saavedra, J., Urrego, S., Pérez , Á., & Toro, M. (2015). Diagnóstico de meningitis tuberculosa. *Acta Neurol Colomb*, 31(2), 223-230.
- Sandrino , M., Martínez , M., & Wong , L. (2015). Tuberculosis extrapulmonar. Presentación de un caso. *Medisur*, 13(3), 442-447.
- Santivañez, M., Moreno, E., Monge, A., & Pérez, S. (2013). Quinoxalinas como potenciales agentes Antimycobacterium tuberculosis: una revisión. *Rev. Soc. Quím. Perú*, 79(3), 272-285.
- Sea, N., Bishai, W., & Jai, S. (2012). Role of Mycobacterium tuberculosis pknD in the Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *BMC Microbiol*, 12(7), 1-12.
- Sia, I., & Wieland, M. (2011). Current Concepts in the Management of Tuberculosis. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(4), 348-361. doi:10.4065/mcp.2010.0820
- Talip, B., Sleator, R., Lowery, C., Dooley, J., & Snelling, W. (2013). An Update on Global Tuberculosis (TB). *Infect Dis*, 6, 39-50.

- Tapia, O. (2012). Pericarditis Constrictiva Tuberculosa. Reporte de un Caso y Revisión de la Literatura. *Int. J. Morphol*, 30(2), 696-700.
- Vargas, R., Bayona, M., & Ante, L. (2013). Tuberculosis: Una Enfermedad de Ayer, de Hoy y del Futuro. *Revista Medicina*, 35(3(102)), 227-236.
- Wei, H., Wang, L., Du, X., Wu, Y., Li, H., Song, X., . . . Dong, J. (2014). Renal tuberculosis and iliopsoas abscess: Two case reports. *Experimental and Therapeutic Medicine* 7, 7, 1718-1720. doi:10.3892/etm.2014.1623
- Zaldívar, E., & Rodríguez, A. (2014). Importancia del escrutinio para tuberculosis previo a la administración de agentes anti-TNF- en uveítis: a propósito de un caso clínico. *Rev Mex Oftalmol*, 88(4), 194-199.
- Zhang, H., Fang, Q., Guo, J., Shen, Y., Lu, S., Hu, X., . . . Wu, W. (2015). Value of mycobacterium tuberculosis direct assay in early diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Biomedical Research*, 26(2), 254-258.