

TUBERCULOSIS PULMONAR Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS LABORATORIALES ACTUALES.

Pulmonar tuberculosis and latest diagnosis laboratory methods.

German Edgardo Fajardo Dubón¹, Odessa Margarita Reyes Galo², Diego Elías Varela Valladares², Katherine Fernanda Medina Ramírez².

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad altamente contagiosa, causada por *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch. Puede tener repercusiones mortales en caso de no ser tratada oportunamente, siendo responsable de 1.3 millones de muertes a nivel mundial en el año 2016. Afecta al ser humano sobre todo a nivel pulmonar, manifestándose con tos crónica, producción de esputo, anorexia, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna y hemoptisis; también puede producir enfermedad extrapulmonar. En los últimos 20 años se han desarrollado nuevos métodos para diagnosticar tuberculosis latente y activa, como ser los ensayos de liberación de interferón-gamma y GeneXpert®. **Objetivo:** recopilar información actualizada sobre tuberculosis pulmonar, epidemiología y métodos diagnósticos. **Material y Métodos:** se utilizaron buscadores como Google académico, PubMed. Se seleccionaron 42 documentos, entre estos: artículos originales, normas nacionales, guías de manejo, informes anuales de organizaciones reconocidas. Criterios de inclusión: publicaciones menores a 5 años, tanto en español, como en inglés. **Conclusión:** el diagnóstico oportuno de la tuberculosis disminuye la

estadística de morbilidad y mortalidad debida a la enfermedad, por tanto, es de suma importancia conocer los métodos diagnósticos actuales existentes en el país, así como las ventajas, desventajas, sensibilidad y especificidad.

Palabras clave: Tuberculosis pulmonar, diagnóstico, técnicas de laboratorio clínico, GeneXpert®.

ABSTRACT

Tuberculosis is a highly contagious disease, caused by *Mycobacterium tuberculosis* or Koch's bacillus. Without an opportune treatment, it's consequences can be lethal, making it responsible for 1.3 million deaths worldwide in 2016. It affects humans, mainly at pulmonary level, causing chronic cough, sputum, anorexia, weight loss, fever, night sweats and hemoptysis; it can also cause extrapulmonary diseases. In the last 20 years, new methods have been developed to diagnose latent and active tuberculosis, such as the interferon-gamma release assays and GeneXpert®.!! **Objective:** gather updated information about pulmonary tuberculosis, epidemiology and diagnostic methods. **Material and Methods:** search systems such as Academic Google and PubMed were used. 42 documents were selected, including: original articles, national norms, management guides, annual reports of recognized organizations. Inclusion criteria: Spanish and English publications made in the last 5 year period. **Conclusion:** the opportune diagnosis of tuberculosis reduces morbidity and mortality statistics related to the disease, therefore, it is extremely important to know

¹ Médico Residente, Posgrado de Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

² Médico General, graduado de Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

Autor de correspondencia: German Fajardo
germanfajardo08@hotmail.com

Recibido: 27/09/2018 Aprobado: 15/03/2019

about the current diagnostic methods available in the country, as well as their advantages, disadvantages, sensibility and specificity.

Key words: Tuberculosis, pulmonary; diagnosis, clinical laboratory techniques GeneXpert®.

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) ha afectado al ser humano desde la antigüedad con casos que datan hasta el antiguo Egipto, como lo describen antiguos papiros, que mencionan una enfermedad en la que el sujeto presenta tos y adenitis cervical, o en escritos en los que se reportan lesiones que sugieren mal de Pott ^(1,2), sin embargo, en el siglo XIX todavía permanecía como una enfermedad poco conocida, hasta el descubrimiento de su agente causal, *Mycobacterium tuberculosis* en 1882 por Robert Koch ⁽³⁾. A pesar de su antigüedad, la TB sigue afectando a millones de personas alrededor del mundo, especialmente en países subdesarrollados.

En el 2016, se reportaron mundialmente 10.4 millones de casos de tuberculosis, de los cuales 1.7 millones murieron a causa de esta enfermedad ⁽⁴⁾.

Actualmente, se cuenta con métodos para el diagnóstico de TB latente y activa. Para la detección de TB latente, existen las pruebas de ensayos de liberación de interferón-gamma (IGRA): T-Spot.TB® y QuantiFERON-TB Gold™, disponibles en el comercio, las cuales se valen de estimulación por medio de antígenos, para generar una respuesta por parte de los linfocitos T. También se encuentra la prueba de tuberculina, que consiste en provocar por medio de la inyección de derivado purificado de tuberculina, una reacción de hipersensibilidad en el sitio de aplicación, esta prueba es útil cuando no se dispone de ensayos de liberación de interferón-gamma ⁽⁵⁾.

En nuestro país, la prueba de tuberculina se utiliza para el diagnóstico de TB latente. La baciloscopia con tinción de Zielh Nielssen, el cultivo del

microorganismo para TB activa y desde el 2016 GeneXpert®, se utilizan para el diagnóstico en cierto tipo de población en riesgo de tener TB multidrogo resistente. Las pruebas de ensayos de liberación de interferón gamma, no se encuentran disponibles en Honduras ⁽⁷⁾. El objetivo de esta revisión es recopilar información actualizada sobre epidemiología y métodos diagnósticos de tuberculosis pulmonar activa y latente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron buscadores como Google académico y PubMed. Se seleccionaron 49 documentos: artículos originales, normas nacionales, guías de manejo, informes anuales de organizaciones reconocidas. El criterio de inclusión fue: publicaciones menores a 5 años, de mayor antigüedad vigente o con relevancia histórica, desde año 1939 hasta 2018, tanto en español, como en inglés. Las palabras claves empleadas fueron: diagnóstico de tuberculosis, tuberculosis, GeneXpert®.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

A nivel mundial, la tuberculosis es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad infecciosa. Se caracteriza por inflamación y necrosis granulomatosa, con afectación pulmonar en 85% de los casos. La infección es de persona a persona, se produce a través de la aspiración de partículas que emite al toser la persona enferma y que llegan hasta los alveolos de la persona sana. Se conoce como tuberculosis activa, la enfermedad en las personas que manifiestan signos y síntomas y las personas que no muestran evidencia clínica de esta patología, presentan su forma latente ⁽⁶⁾.

Epidemiología

Actualmente, la infección por TB representa la novena causa de muerte en el mundo. Para el 2016 la incidencia estimada fue de 10.4 millones de casos a nivel mundial, 45% de los casos se limitaba a la región suroeste de Asia, concentrándose la mayor carga de casos en 5 países: India, Indonesia, China, las Filipinas y Pakistán. Del total de los casos, solamente se reportaron un poco

más de 6 millones, siendo responsable de 1.3 millones de muertes. En 2016, en América Latina se estimaron aproximadamente 273 574 casos de tuberculosis, de los cuales 222 750 fueron notificados y 10% estaban asociados a co-infección de TB con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ⁽⁴⁾.

En nuestro país la atención de salud está estructurada por la Secretaría de Salud (SESAL) que brinda 60% de la cobertura nacional, 18% por el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) y 5% por el sector privado, quedando el 17% no atendidas debido a zonas de alta pobreza y difícil acceso, siendo estas personas vulnerables a enfermedades, entre estas la TB ⁽⁷⁾.

El Programa Nacional Contra la Tuberculosis de Honduras opera en tres niveles; el central, el intermedio y el local a través de la red de servicio de la SESAL. El nivel local se encarga de la detección, recolección de muestras, realización de frotis, lectura de baciloscopias, diagnóstico de caso, manejo bajo Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES), consejerías, cercos epidemiológicos, recolección de información para el nivel intermedio y mantener el historial de cada paciente. El diagnóstico se realiza a partir de la detección de Sintomáticos Respiratorios (SR), a quienes se le realizan baciloscopias seriadas ⁽⁷⁾.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones iniciales de TB tienden a ser leves e inespecíficas o incluso inexistentes y pasan inadvertidas. Los pacientes con TB activa experimentan síntomas como: fiebre, fatiga, anorexia y pérdida de peso. Los que tienen afección pulmonar pueden presentar tos persistente y en estados avanzados, hemoptisis. En los pacientes recientemente diagnosticados con VIH, en los cuales se desea iniciar tratamiento antirretroviral, es importante descartar TB para prevenir síndrome de reconstitución del sistema inmune, en estos, la TB puede presentarse asintomática ^(8,9). Los individuos con TB latente tienen 79% menos riesgo de desarrollar infección activa, luego de reinfección, que aquel individuo que se infecta por primera vez ⁽¹⁰⁾. El tratamiento de los pacientes con

forma latente es importante, ya que 5-10% de ellos llegan a desarrollar la forma activa de la enfermedad de no tratarse ^(11,12).

Diagnóstico

Estudios laboratoriales para el diagnóstico de tuberculosis latente

Para el diagnóstico de TB latente se dispone de la prueba de tuberculina y los ensayos de liberación de interferón-gamma (IGRA). Aun no se puede recomendar una prueba por encima de la otra, sin embargo, en países en vías de desarrollo aún sigue mostrando utilidad la prueba de tuberculina debido a su alta disponibilidad y bajo costo ^(5,13).

Prueba de tuberculina

Técnica desarrollada por Koch y descrita por Mantoux en 1912. Es el estándar para detectar infección por TB; se realiza inyectando 0.1ml de Derivado Proteico Purificado de la Tuberculina (PPD), en la superficie interna del antebrazo. Este procedimiento produce una reacción de hipersensibilidad, haciendo que los linfocitos T previamente sensibilizados acudan al sitio de inyección, produciendo eritema, elevación e induración, la cual es máxima en 48 a 72 horas; momento en que se interpreta la prueba ^(14,15).

En un estudio en el que participaron 1226, con riesgo para tuberculosis, o tuberculosis activa sospechada o documentada, 390 personas, (31.8%) tenían prueba de tuberculina positiva y 349 (28.5%) tenían positiva IGRA. El análisis multivariable concluyó que la probabilidad de tener prueba de tuberculina positiva e IGRA negativo aumenta 7 veces en personas vacunadas con BCG, sin embargo dicho estudio concluyó que la capacidad de la prueba de tuberculina para detectar TB latente era similar ⁽¹⁶⁾.

En un estudio conducido en Malasia, en el que se interpretaron pruebas de tuberculina en 468 pacientes que acudían con sospecha de tuberculosis, reveló una especificidad de la prueba de 49.1%, sensibilidad de 85.8% y un porcentaje de falsos negativos de 3.4% ⁽¹⁷⁾.

Cuadro 1. Clasificación de la reacción cutánea de la prueba de tuberculina

Una induración de 5 o más milímetros se considera positiva en:	Una induración de 10 o más milímetros se considera positiva en	Una induración de 15 o más milímetros se considera positiva en
<ul style="list-style-type: none"> • Personas infectadas con VIH • Un contacto reciente de una persona con la enfermedad de TB • Personas con cambios fibróticos en la radiografía de tórax consistente con TB previa • Pacientes con trasplantes de órganos • Personas que están inmunosuprimidas por otros motivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmigrantes recientes (<5 años) de países de alta prevalencia • Usuarios de drogas inyectables • Residentes y empleados de entornos de congregación de alto riesgo • Microbacteriología personal de laboratorio • Personas con condiciones clínicas que los colocan en alto riesgo • Niños <4 años de edad • Infantes, niños y adolescentes expuestos a adultos en categorías de alto riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> • En cualquier persona que no tenga riesgos conocidos a tuberculosis

Fuente: Modificado de Information Sheet: TB Elimination, tuberculin skin testing information sheet. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV Viral Hepatitis STD and TB Prevention: Division of tuberculosis elimination ⁽¹⁵⁾

En la interpretación de esta prueba se cruzan dos variables: la medición en milímetros y los factores de riesgo para desarrollar enfermedad. Cuadro 1. Se considera PPD de alto valor predictivo negativo de infección, cuando el diámetro de la induración es menor a los valores descritos previamente; no obstante, si en estos casos las personas están vacunadas con BCG o son mayores de 65 años, se debe repetir la prueba en los siguientes 7-10 días y ese será el resultado que se acepte ⁽¹⁸⁾.

Ensayos de liberación de interferón-gamma o IGRA

Estas pruebas utilizan estímulos antigénicos específicos de *M. tuberculosis*, que estimulan una respuesta por parte de linfocitos T mediante la liberación de interferón gamma y han demostrado ser de utilidad diagnóstica para tuberculosis latente. Actualmente se disponen de dos pruebas de liberación de interferon gamma a nivel comercial; T-Spot.TB® y QuantiFERON-TB Gold™, que han mostrado mayor especificidad al compararse con la de tuberculina en pacientes previamente expuestos a vacuna o con infección por bacterias no tuberculosas

Quatiferon-TB

Esta fue aprobada por la FDA en 2001. Se basa en determinar la respuesta por medio de ELISA al PPD usando una muestra de sangre del paciente y posteriormente se realiza una medición utilizando el software del fabricante ^(19, 20). Existe una tercera generación de esta prueba denominada QuantiFERon-

TB Gold In Tube (QFT-GIT)TM, que incorpora un tercer antígeno micobacteriano en el tubo de extracción ⁽²¹⁾. Se ha documentado una menor sensibilidad del test en los pacientes ancianos, en las formas de tuberculosis con afectación pleural y en los casos de baciloscopia negativa. En un estudio efectuado en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, en el cual se captaron 152 pacientes, concluyendo que la sensibilidad de QFT-GIT para el diagnóstico de tuberculosis latente era 64%, en pacientes infectados con VIH 81% y la sensibilidad combinada de esta prueba con PPD y 2 tomas de baciloscopia 96% y 93% respectivamente ⁽²²⁾.

Estudios han concluido que QFT-GITTM y QuantiFERON-TBTM, pueden ser utilizados como pruebas complementarias en pacientes con criterios clínicos, laboratoriales y radiológicos apropiados, encontrando que en pacientes con cultivo de esputo negativo, el resultado de QTF-GITTM se encontró positivo hasta 72.4% ⁽²¹⁾ y para QuantiFERON-TBTM, un número elevado de pacientes con tuberculosis activa, pueden obtener resultados negativos o indeterminados, según el punto de corte utilizado en el software proporcionado por la empresa que comercializa la prueba. ⁽²³⁾ La variabilidad de QuantiFERON-TBTM con relación al manejo previo de la muestra y durante el análisis, variabilidad en el propio individuo y en el mismo y diferentes laboratorios representa una desventaja de su uso ⁽¹⁷⁾.

T-SPOT TB®

Es una prueba in vitro basada en una prueba enzimática de inmunoensayo, en la que se enumera el número de células T efectoras, que responden a la estimulación de péptidos simuladores de antígenos ESAT-6 y CFP-10 del *Mycobacterium tuberculosis* ⁽²⁴⁾. Estos antígenos están libres de Bacillus Calmette-Guerin (BCG) y de micobacterias no tuberculosis a excepción de *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum* ⁽²⁴⁾.

La ausencia de antígenos de BCG, hace que radique su principal ventaja, que es discriminar infección latente en pacientes que fueron vacunados para TB. No se recomienda el uso de T-SPOT TB en conjunto con la prueba de tuberculina ^(24,25). Los IGRA se pueden utilizar para fines de vigilancia o para identificar a personas que es probable se beneficien del tratamiento, incluidas las personas que están o estarán en mayor riesgo de progresión a la enfermedad de la tuberculosis si se infecta con *M. tuberculosis* ⁽²⁶⁾.

En un estudio realizado en Zambia la sensibilidad utilizando ESAT6 o CFP10, fue de 100% y de 97% en pacientes VIH negativos e infectados respectivamente ⁽²⁷⁾.

Estudios laboratoriales para tuberculosis activa

Extendido de Baciloscopia

La baciloscopia es la herramienta más utilizada para el diagnóstico de tuberculosis. Para el 2015, 58% de los diagnósticos se realizó bajo este método ⁽²⁸⁾. La sensibilidad de prueba va aumentando a medida que se recolectan las muestras de esputo. En un estudio realizado en 425 personas, la sensibilidad fue de 67% en la primera prueba, 71% y 72% en la segunda y la tercera respectivamente ⁽²⁹⁾.

La primera muestra se toma en el momento de la consulta cuando el médico identifica un sintomático respiratorio, la segunda muestra la recolecta el

paciente en su casa por la mañana al despertar y la tercera muestra, puede ser tomada en el servicio de salud cuando el paciente concurre a entregar la segunda muestra ⁽³⁰⁾. Una buena muestra tiene aproximadamente 3 a 5ml, es generalmente espesa y mucoide, puede ser fluida con partículas de material purulento y a veces sanguinolentas. Las secreciones nasales, faríngeas o la saliva no son buenas muestras para investigar TB ⁽³⁰⁾.

Debido a las características del bacilo, Bacteria Acido Alcohol Resistente (BAAR), la tinción de Ziehl-Neelsen, es la técnica usada en el diagnóstico rutinario de TB. Una tinción positiva es en la que se observa BAAR de color rojo fucsia ⁽³¹⁾.

Los resultados de extendidos examinados por la técnica de Ziehl Neelsen se reporta así:

- No se encuentran BAAR en los 100 campos observados
- Se observan 1 a 9 BAAR en 100 campos observados
- Se observa entre 10 y 99 BAAR en 100 campos observados: positivo (+)
- Se observan 1 a 10 BAAR por campo en 50 campos observados: positivo (++)
- Se observa más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados: positivo (+++).

Cuando se obtiene como mínimo una muestra positiva (+), se deberá iniciar tratamiento ⁽³⁰⁾.

Cultivo

El cultivo sirve para complementar el diagnóstico de TB. En los casos de TB diagnosticada por bacteriología, detecta el 20 – 30% de casos que no se diagnostican con baciloscopia ⁽³²⁾. Es un proceso de diagnóstico tardío por el lento crecimiento del bacilo, 30 a 60 días ⁽³³⁾.

Debido a que detecta únicamente bacilos vivos, es el método ideal para demostrar curación. También permite demostrar sensibilidad a antibióticos. En el cuadro 2 se enumera la utilidad del cultivo como método diagnóstico en TB.

Cuadro 2. Utilidad del cultivo en diagnóstico de tuberculosis.**A.! USO SELECTIVO DEL CULTIVO**

Cultivar todas las muestras de pacientes sintomáticos, con signos clínicos y/o radiografía u otras imágenes compatibles con tuberculosis y alguna de las siguientes características:

- Baciloscopia negativa de 3 muestras respiratorias
- Localización extrapulmonar de la enfermedad (niños)
- Inmunosuprimidos, particularmente VIH positivos
- Baciloscopia positiva en lavado gástrico, lavado bronquial o hisopados
- Antecedentes de tratamiento antituberculoso, especialmente si se registró abandono o fracaso
- Exposición a infección por bacilos resistentes a las drogas (contactos de casos con tuberculosis resistente, internados o trabajadores de instituciones de salud o de prisiones donde se registran casos con tuberculosis multiresistente)

B.! DURANTE EL CONTROL DEL TRATAMIENTO

- Casos de tuberculosis crónicos o con baciloscopia positiva en el control del segundo mes de quimioterapia o en un control posterior
- Casos diagnosticados con baciloscopia negativa y que se convierte a positiva durante el tratamiento

C.! PARA LA VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A DROGAS ANTITUBERCULOSAS

- Cultivar las muestras de casos bajo estudio o vigilancia según lo establecido en el protocolo de trabajo

FUENTE: Tomado y modificado de: Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y guía técnica, parte II Baciloscopia. OMS. 2008⁽³²⁾.

GeneXpert®

Es un ensayo de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) en tiempo real, comercializado bajo el nombre GeneXpert/MTB RIF®. Se basa en la identificación de material genético de *M. tuberculosis* y la detección de las mutaciones más frecuentes en el gen *rpoB* asociadas a resistencia a rifampicina. Puede ser utilizada con muestras pulmonares (esputo) y extrapulmonares de pacientes con síntomas de TB, entre estas líquido pleural, cefalorraquídeo y aspirado de ganglios. No deben ser procesadas muestras de sangre, heces, líquido ascítico y pericárdico por este método^(34,35). Para el año 2013, se comenzó a implementar la prueba MTB/RIF® en países de Latinoamérica como Brasil, Colombia, Costa Rica, Haití, Guatemala, Guyana, Surinam, México y El Salvador⁽³⁶⁾. En Honduras se comenzó a utilizar la prueba MTB/RIF® en el 2016.

Un estudio que evaluaba GeneXpert/MTB RIF®, para el diagnóstico de TB extrapulmonar, demostró tener sensibilidad de 73%⁽³⁷⁾. Siendo el cultivo el estándar de oro para pacientes con TB activa, al

compararlo con la técnica GeneXpert/MTB/RIF®, se ha observado sensibilidad global >97%, la sensibilidad asciende hasta 99.8% en el caso de baciloscopia positiva y alcanza 90.2% en los casos donde la baciloscopia fue negativa con cultivo positivo⁽³⁸⁾.

El rendimiento de GeneXpert-MTB/RIF® para la detección de resistencia a rifampicina, tiene 99% de sensibilidad y 100% de especificidad⁽³⁸⁾.

La OMS, ha avalado la prueba GeneXpert-MTB/RIF® como la prueba primaria para el diagnóstico de TB pulmonar asociada a VIH, ya que brinda diagnóstico de TB y detecta de forma rápida la resistencia a rifampicina. Al ser capaz también de detectar resistencia a rifampicina, permite iniciar el esquema de manejo para TB resistente a medicamentos, recomendada hasta obtener los resultados de exámenes de sensibilidad específica a antibióticos de la cepa de TB^(39,40). Para el diagnóstico de TB activa se propone el siguiente esquema (Figura 1).

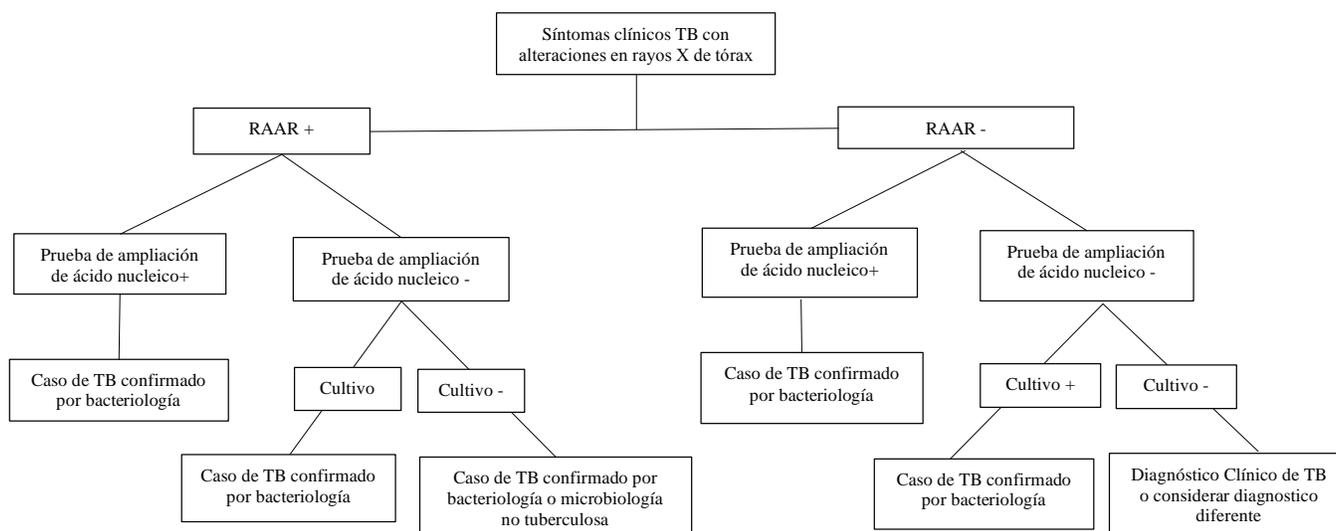


Figura 1. Esquema diagnóstico de tuberculosis con ayuda de pruebas laboratoriales

Fuente: Tomado de: Nurwidya, Fariz; Handayani, Diah; Burhan, Erlina; Yunus, Faisal (2018): Molecular Diagnosis of Tuberculosis. En: *Chonnam medical journal* 54 (1), pág. 1–9. DOI: 10.4068/cmj.2018.54.1.1. ⁽⁴¹⁾

Las desventajas en el uso de la prueba GeneXpert-MTB/RIF®, son la detección sub-óptima de resistencia a rifampicina y los falsos positivos de resistencia a rifampicina al detectar mutaciones “silenciosas”. El ensayo tampoco distingue entre bacilos viables, quiescentes y no viables que son expulsados durante el tratamiento antituberculoso efectivo, por lo tanto, no es método para diagnosticar curación ⁽⁴³⁾.

Conclusiones

La TB es la novena causa de muerte a nivel mundial. En Honduras la incidencia estimada es de 39.5 casos por cada 100 000 habitantes y para el 2016 se notificaron 2 886 casos, de los cuales 88% eran TB pulmonar. Considerando estos datos, el diagnóstico oportuno de la TB disminuye morbilidad y mortalidad, a la vez que evita la transmisión de la enfermedad al resto de la población.

Por lo tanto, es de suma importancia conocer los métodos diagnósticos con los que se cuentan en el país. Las IGRA son útiles para el diagnóstico de TB latente, en países como el nuestro en el que se realiza vacunación para tuberculosis.

El GeneXpert-MTB/RIF®, constituye una prueba con alta sensibilidad y especificidad con un tiempo de diagnóstico en promedio de dos horas, capaz de detectar al mismo tiempo resistencia a rifampicina, útil en casos de TB pulmonar y extra-pulmonar, lo que permite tomar decisiones terapéuticas de forma rápida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ziskind B, Halioua B. La tuberculose en ancienne Egypte. *Rev Mal Respir.* 2007; 24(10):1277–83.
2. Crubézy E, Ludes B, Poveda J-D, Clayton J, Crouau-Roy B, Montagnon D. Identification of Mycobacterium DNA in an Egyptian Pott's disease of 5400 years old. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie* 1998; 321(11):941–51.
3. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med* 2006; 100(11):1862–70.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis report 2017. Geneva: WHO; 2017.
5. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL,

- Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017; 64(2):111–5.
6. Dheda K., Barry CE., Maartens, G. (2016). Tuberculosis. *The Lancet*, 387(10024), 1211–1226. doi:10.1016/s0140-6736(15)00151-8! Dheda K, Barry C, Maartens G. Tuberculosis. *The Lancet*. 2016;387(10024):1211-1226. doi:10.1016/s0140-6736(15)00151-8
 7. Secretaria de Salud (HN). Plan estratégico de respuesta nacional para la prevención y control de la tuberculosis en Honduras 2016 – 2020. Tegucigalpa: SESAL; 2015.
 8. Lawn S, Zumla A. Tuberculosis. *The Lancet*. 2011;378(9785):57-72. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62173-3.
 9. Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K, Vogt M, Bekker LG, Wood R. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS*. 2009; 23(14):1875-1880.
 10. Andrews JR, Noubary F, Walensky RP, Cerda R, Losina E, Horsburgh CR. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2012; 54(6):784–91.
 11. US Preventive Services Task Force. Bibbins Domingo K, Grossman D, Curry S, Bauman L, Davidson K, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;316(9):962–969. doi:10.1001/jama.2016.1104.
 12. Kahwati LC, Feltner C, Halpern M, Woodell C, Boland E, Amick H, et al. Primary Care Screening and Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Adults Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316(9):970–983. doi:10.1001/jama.2016.10357.
 13. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539. doi:10.1371/journal.pone.0169539
 14. Nayak S, Acharjya B. Mantoux test and its interpretation. *Indian Dermatol Online J*. 2012; 3(1):2-6. doi: 10.4103/2229-5178.93479
 15. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculin Skin Testing. [Internet]. Atlanta: CDC; 2018. [consultado el 23 de marzo 2018]. Disponible en : <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>,
 16. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, et al. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA* 2001; 286(14):1740–7.
 17. Yaacob I, Ahmad Z. Clinical significance of Mantoux test in Malaysian patients. *Med J Malaysia*. 1990;45(3):231–4.
 18. Cascante JA, Pascal I, Eguía VM, Hueto J. Diagnóstico de la infección tuberculosa. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2007; 30 Suppl 2: S49-S65.
 19. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4(12):761–76.
 20. Arias Guillén M, Palomar R, Arias M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en pacientes en tratamiento renal sustitutivo. *Nefrología*. 2011; 31(2):137–41.
 21. Garcia-Gasalla M, Fernández-Baca V, Mir-Viladrich I, Cifuentes-Luna C, Campins-Roselló A, Payeras-Cifre A, et al. Valor de QuantiFERON-TB Gold Test in Tube en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(10):685–689.

22. Tsiouris SJ, Coetzee D, Toro PL, Austin J, Stein Z, El-Sadr W. Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(8):2844–50.
23. Chang P-C, Wang P-H, Chen K-T. Use of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in the Diagnosis and Monitoring of Treatment Efficacy in Active Pulmonary Tuberculosis. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(3):236. doi:10.3390/ijerph14030236
24. Oxford Immunotec Ltd. T-SPOT.TB Package Insert PI-TB-US-V5. Abingdon (UK): Oxford Immunotec Limited; 2015.
25. Starke JR, Committee On Infectious Diseases. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014; 134:e1763-1773
26. Centers for Disease Control and Prevention. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. 6th ed. Atlanta: CDC; 2013.
27. Chapman ALN, Munkanta M, Wilkinson KA, Pathan AA, Ewer K, Ayles H, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS.* 2002; 16(17):2285–93.
28. Sardiñas M, García G, Rosarys Martínez M, Díaz R, Mederos LM. Importancia del control de la calidad de la baciloscopia en los laboratorios de diagnóstico de tuberculosis. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33(3):282–286.
29. Leonard MK, Osterholt D, Kourbatova EV, Del Rio C, Wang W, Blumberg HM. How many sputum specimens are necessary to diagnose pulmonary tuberculosis? *Am J Infect Control.* 2005; 33(1):58–61.
30. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y guía técnica, parte I Baciloscopia. Washington D.C.: OPS/OMS; 2008.
31. López-Jácome LE, Hernández-Durán M, Colín-Castro CA, Ortega-Peña S, Cerón-González G, Franco-Cendejas R. Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología. *Investigación en Discapacidad.* 2014; 3(1):10-18.
32. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis. Normas y guía técnica, parte II Cultivo. Washington D.C.: OPS/OMS; 2008.
33. Peña C, Céspedes G, Wolff R, Álvarez V, Garay B, Medina P, et al. Diagnóstico bacteriológico de tuberculosis pulmonar mediante fibrobroncoscopia en pacientes con VIH. *Rev Chil Enf Respir.* 2014; 30: 46-53.
34. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4138-41. DOI: [10.1128/JCM.05434-11](https://doi.org/10.1128/JCM.05434-11)
35. Herrera Martínez T, Arias Muñoz F, Ruiz Lobos N. Manual Operativo. Implementación del GeneXpert MTB/ RIF en el Programa de Tuberculosis Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Chila: Ministerio de Salud; 2017.
36. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Xpert MTB/ RIF: Nueva tecnología para el diagnóstico de la TB y su resistencia a la rifampicina [Internet]. Washington D.C.:OPS/OMS; 2014. [consultado el 15 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-hoja-informativa-Diagnostico-tb-1.pdf>
37. Barriga AG, Solis TM, Aceves RA, Evaluación de la prueba GeneXpert en el diagnóstico rápido de la tuberculosis extrapulmonar, *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2014; 61 (3): 140-144.
38. Boehme C, Nabeta P, Hillemann D, Nicol M, Shenai S, Krapp F et al. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. *N Engl J Med.* 2010; 363(11):1005-1015.

39. Hanrahan C, Theron G, Bassett J, Dheda K, Scott L, Stevens W, et al. Xpert MTB/RIF as a Measure of Sputum Bacillary Burden. Variation by HIV Status and Immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(11):1426-1434.
40. Jacobson KR, Barnard M, Kleinman MB, Streicher EM, Ragan EJ, White LF, Shapira O et al. Implications of Failure to Routinely Diagnose Resistance to Second-Line Drugs in Patients With Rifampicin-Resistant Tuberculosis on Xpert MTB/RIF: A Multisite Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(11):1502-1508.
41. Nurwidya, Fariz; Handayani, Diah; Burhan, Erlina; Yunus, Faisal (2018): Molecular Diagnosis of Tuberculosis. *Chonnam Medl J.* 2018;54(1):1-9. DOI: 10.4068/cmj.2018.54.1.1.
42. Friedrich S, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu C, Dawson R et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(6):462-470.