

Tuberculosis en Venezuela, 2025.

 Alejandro Teppa-Garrán.¹

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica, que se trasmite vía aérea a través de las gotitas de Flügge, resultado de la atomización de la saliva y la mucosidad de las cavidades oral y nasal. Las pruebas para el diagnóstico incluyen: radiografía de tórax, baciloscopia con tinción Ziehl Neelsen, cultivo de esputo y prueba de Mantoux. El objetivo primario del control de la tuberculosis es la identificación oportuna y el tratamiento adecuado para reducir el riesgo de exposición. Epidemiológicamente, hay que realizar estudio de contactos, identificando la cadena de transmisión. Los enfermos de tuberculosis deben recibir un tratamiento antituberculoso completo de acuerdo a los estándares internacionales, según la categoría de la enfermedad. En Venezuela, hay un notable aumento del número de casos; es importante actualizar los conocimientos sobre el tema y conocer la estructura sanitaria actual en el país, ante el posible incremento de pacientes con tuberculosis genital.

Palabras clave: Tuberculosis, Micobacteriosis, diagnóstico, prueba de Mantoux, incidencia, Venezuela.

Tuberculosis in Venezuela, 2025.

SUMMARY

Tuberculosis is a chronic infectious disease, which is transmitted by air through Flügge's droplets, resulting from the atomization of saliva and mucus from the oral and nasal cavities. Diagnostic tests include: chest x-ray, smear with Ziehl Neelsen stain, sputum culture, and Mantoux test. The primary goal of TB control is timely identification and appropriate treatment to reduce the risk of exposure. Epidemiologically, contact studies must be carried out, identifying the chain of transmission. Tuberculosis patients should receive complete anti-tuberculosis treatment according to international standards, according to the category of the disease. In Venezuela, there is a notable increase in the number of cases; It is important to update knowledge on the subject and to know the current health structure in the country, given the possible increase in patients with genital tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis, Mycobacteriosis, diagnosis, Mantoux test, incidence, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC), es una vieja enfermedad que acompaña al ser humano, quizás, desde que la vida en el planeta comenzó. En el paleolítico era una enfermedad endémica entre los animales y fue evolucionando con el desarrollo de la agricultura. Los primeros indicios de TBC en humanos datan de momias de 5000 años antes de la era actual. Múltiples colegas médicos en la antigüedad la describieron en los textos antiguos. En Mesopotamia, fue considerada

la reina de las enfermedades y, en Egipto, fue una de las siete plagas. En Europa, se presentó alrededor de 2500 años antes de cristo, también conocida como la peste blanca. El descubrimiento de la vacuna de la BCG (Bacilo de Calmette-Guérin), por Albert Calmette y Camille Guérin, aunado al desarrollo de los antibióticos, iniciaron el control de la enfermedad (1). En 1882, Robert Koch, descubrió al organismo *M. tuberculosis*, y publicó el 24 de marzo de 1882, día mundial de la TBC, su tratado “*Über Tuberculose*”, donde se formularon sus famosos cuatro postulados sobre los agentes infecciosos. No obstante, 150 años después, la enfermedad sigue haciendo estragos en el planeta (2).

El género *Mycobacterium* (M), es el único de la familia *Mycobacteriaceae*, orden actynomicetales,

¹Doctor en Ciencias Médicas. Coordinador Sección Medicina Reproductiva, SOGVZla. Policlínica Metropolitana, Caracas. Fertigenetics, Santa Paula. Correo para correspondencia: ateppa@gmail.com

Forma de citar este artículo: Teppa-Garrán A. Tuberculosis en Venezuela, 2025. Rev Obstet Ginecol Venez. 2025;85(4):663-675. DOI: 10.51288/00850419

caracterizados por un alto contenido de guanina y citosina, alrededor del 66 %. Apareció tal cual se conoce hoy, hace 15 mil años. La mayoría de las especies no causan tuberculosis, mientras unas pocas, con 99,9 % de homología en sus genomas, pertenecen al complejo *M. tuberculosis*, todas ellas causantes de tuberculosis en el ser humano y en algunos animales. Es decir, todas estas últimas tienen diferentes linajes, pero se originan de un progenitor común, que ha venido evolucionando geno/fenotípicamente para adaptarse a diferentes huéspedes. El agente patógeno más importante de este género para el ser humano es, indudablemente, el *M. tuberculosis*, y solo excepcionalmente la infección se debe a *M. bovis*, transmitido a través de la leche no tratada, mientras el *M. africanum* solo se aísla en África. Pero en total, el género contiene más de 190 especies.

El *M. tuberculosis* es un bacilo de 1-10 µm de largo por 0,2-0,6 de ancho, de forma recta o ligeramente curvada, aerobio estricto, no esporulado ni capsulado e inmóvil. Posee una pared celular con elevada concentración de lípidos de alto peso molecular, que le confiere que sea difícil de teñir mediante tinción de Gram (Gram positivo leve), y que pertenezca al grupo de microorganismos ácido alcohol resistentes (AAR), lo cual los define para su diagnóstico, es decir, que el colorante fucsina no pueda ser eliminado del microorganismo aun cuando sea tratado con alcohol ácido. La pared celular del bacilo de Koch es gruesa, presenta en su cara interna una capa de polímeros de arabinosa y galactosa, seguida de otra formada por ácidos micólicos, característica en la taxonomía del género *Mycobacterium*, así como otra superficial, formada por lípidos, como sulfolípidos y micósidos (3).

A nivel mundial, las muertes por TBC se incrementaron por primera vez luego de varias décadas de control. La tercera parte de los afectados por TBC estuvieron fuera del espectro de diagnóstico y tratamiento. Es cierto que la pandemia de covid influyó, pero más impactó

la reducción de los niveles de financiación. De nuevo es la enfermedad infecciosa más mortal, una vez que la pandemia global de covid ha sido controlada. La incidencia es de 10,6 millones de personas al año y casi todas en países pobres y, alrededor de 1,5 millones mueren cada año. El programa mundial está siendo favorecido por nuevos fondos, tratamiento para millones de personas, incluyendo para las personas resistentes a los antibióticos, así como acelerando el desarrollo de vacunas, tratamientos y métodos diagnósticos (4).

EPIDEMIOLOGÍA

Las personas que están expuestas a esta bacteria suelen ser personas en hacinamiento, malas condiciones de higiene, privadas de libertad, malnutrición, alcoholismo, drogadictos, poblaciones indígenas y los trabajadores de la salud. Los sitios de reclutamiento penitenciarios, son potenciales áreas de transmisión. También es factor de riesgo la inmunosupresión, como aquellas personas con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes y cáncer.

En Venezuela, de acuerdo con datos oficiales del Ministerio del Poder Popular para la Salud y del Instituto Nacional de Estadística, la prevalencia notificada de TBC se redujo desde el año 2003 de 26,8 casos por cada 100 000 habitantes a 23,7 casos por cada 100 000 habitantes en el año 2009. Y la mortalidad pasó de 95 a 2, por cada 100 000 habitantes, en el mismo periodo (5). En general, se presentaban alrededor de 4000 casos al año. Según datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el mínimo histórico nacional se alcanzó en 2015, con una incidencia de 23,1 casos por 100 000 habitantes, cuando a nivel mundial, la OMS comunicó para ese mismo año 2015, 10,8 millones de casos nuevos y

1,8 millones de muertes. Pero para 2018, en Venezuela, hubo 11 017 casos nuevos registrados, con una incidencia de 38,1/100 000 habitantes, un incremento del 55 % (6).

Luctuosamente, la incidencia de TBC en Venezuela aumentó a partir de 2015, por el deterioro de vida y del sistema de salud, sufriendo un retroceso de 40 años, llegando en un momento a cifras notificadas antes de 1980 y, por primera vez, sobrepasando las cifras del resto de países del continente (7). Para Muci Mendoza (8), el incremento de estas cifras se puede explicar por el abandono de las tareas de salud pública y atención primaria, como saneamiento ambiental, vigilancia epidemiológica, medidas de promoción y prevención de la salud, vacunación, carencia de medios diagnósticos y terapéuticos y migración masiva de los profesionales de la salud.

Convencionalmente, en Venezuela, ha habido áreas endémicas de TBC como La Guajira, donde asientan grupos indígenas. Al respecto, la población indígena es multiétnica, con alrededor de 28 grupos diferenciados cultural y lingüísticamente, que constituyen alrededor del 2 % total de la población, localizados principalmente en los Estados Amazonas, Apure, Bolívar, Delta Amacuro y Zulia. Muchos viven en condiciones de pobreza, malnutrición y, lamentablemente, poseen escasa memoria inmunológica para el bacilo de Koch y, cabe agregar, que tienen baja cobertura por parte de los programas de asistencia médica del Estado, por lo cual son áreas endémicas (3). La población wayúu, se ha visto golpeada por la TBC y parte de las medidas incorporadas actualmente, con apoyo de la OMS, son incrementar el cultivo del frijol guajiro para mejorar sus condiciones alimentarias y su estado inmunológico. En forma similar, el pueblo indígena warao, en Delta Amacuro, segundo grupo indígena más numeroso del país, tiene alta prevalencia de TBC debido a los determinantes sociales y factores de riesgo de orden genético, inmunológico, ambiental aunado a la menor atención de los servicios de salud pública (9).

Con relación a la TBC genital, su prevalencia es muy difícil de precisar debido a su condición silente, pero en trabajos de hace 50 años, se encontró *posmortem* en el 4 % a 12 % de mujeres que murieron con TBC pulmonar (10). Es difícil precisar cuántos de los casos de TBC extrapulmonar son de TBC genital; pero sobre la base de datos de 3 metaanálisis recientes, como promedio, se podría decir que de cada 3 a 4 casos de TBC extrapulmonar, una es genital, con tasas de prevalencia de la infertilidad del 35 % al 70 % (11-13), todo lo cual apunta a que se deberían estar diagnosticando más casos de TBC genital en el país.

TBC GENITAL EN VENEZUELA

Menciones en Venezuela sobre TBC genital son bastante lejanas. A nivel oficial, los más importantes cimientos de esa lucha contra la TBC fueron iniciados por José Ignacio Baldó, en el Hospital Vargas, quien fue fundador de la Sociedad Venezolana de Tisiología en 1937, que organizó el primer Congreso Venezolano de TBC, en Caracas, del 8 al 11 de diciembre de 1938. En esa época, hacia 1936, también se fundó el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS), logrando posicionar al país entre los pioneros en sistemas de salud en Latinoamérica. La TBC era una patología de capital importancia para los médicos de entonces. Por ejemplo, los Dres. Chacón (14), en 1935, y Despujols (15), en 1940, enfocaron sus respectivas tesis doctorales sobre TBC genital. A su vez, Botella y cols. (16), en una bella pieza de trabajo, publicaron una serie de 117 casos con TBC genital, en 1951. Por su parte, Pittaluga (17) publicó, en 1952, un interesante caso de hemoperitoneo por ruptura tubárica en una paciente con TBC genital en la Maternidad "Concepción Palacios" (MCP). También destaca la publicación de Balassa (18), en 1953, sobre la importancia de la histerosalpingografía (HSG) en el diagnóstico de la TBC genital femenina, en la revista, ya extinta, de la división de educación

sanitaria, del anterior Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS). En cuanto al diagnóstico, Guerrero (19) empleó con alta efectividad el curetaje-biopsia endometrial para identificar los casos de TBC genital. Y no podía faltar, el destacado Benaim Pinto (20, 21), quien documentó su experiencia en el tema, con su trabajo de varios años en el servicio de Ginecología de la Cruz Roja Venezolana, incluyendo el diagnóstico mediante cirugía y toma de biopsias tubáricas y endometriales. Al mismo tiempo, De la Pena y Montes de Oca (22) señalaban la facilidad de la técnica de detección del bacilo en sangre menstrual. Todos los cuales son válidos, debido a la característica endometritis tuberculosa, que mencionan Zighelboim y Domínguez, para esa época (23).

EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR Y LA ESTABILIDAD GENÉTICA DEL *M. TUBERCULOSIS*

La epidemiología molecular es la herramienta moderna para comprender la dinámica de la transmisión de la TBC, porque ayuda a diferenciar una microepidemia de un brote, identificar las cadenas de transmisión recientes y mejorar los programas de control y vigilancia epidemiológica. Involucra una gran variedad de técnicas con el objetivo de comparar las secuencias de ácidos nucleicos. Hace poco, la técnica más usada era la *RFLP IS6110*, basada en la evaluación del polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción. No obstante, actualmente se prefieren dos métodos alternativos basados en PCR (reacción en cadena de polimerasa): el espoligotipaje de locus repetidos directos y el análisis de unidades repetitivas microbacterianas interdiseminadas, basadas en el número variable de tándem repetidos (*MIRU-VNTR*) (24). Estas técnicas permiten a los investigadores conocer el polimorfismo de esa región estableciendo linajes en zonas geográficas a nivel mundial. Especialmente la *MIRU-VNTR*, con mayor poder discriminatorio para determinar la tipificación genética del *M. tuberculosis*

(25, 26). En Venezuela se emplean estas tecnologías desde tiempo atrás. Por ejemplo, Mendoza y cols. (27) evaluaron la susceptibilidad a isoniacina, rifampicina, etambutol y estreptomycin y las características epidemiológicas moleculares de cepas de *M. tuberculosis* en poblaciones endémicas del Estado Sucre.

INFECCIÓN POR TBC

La TBC es una infección causada por una bacteria intracelular, en la que coexisten la inmunidad protectora, que se encarga de eliminar el patógeno y la hipersensibilidad fisiopatológica. La localización más frecuente son los pulmones, pero puede afectar otros órganos, como el aparato reproductor. La TBC puede causar una infección inactiva o latente, así como una enfermedad activa y progresiva. Se calcula que el sistema inmunitario del 90 % de las personas infectadas con la bacteria de la TBC, logra controlar el desarrollo de la enfermedad y limitar la infección. En ese momento, el paciente será asintomático y no contagioso, es decir, tiene una infección latente. No obstante, en caso de debilitamiento del sistema inmunológico, el *M. tuberculosis*, puede reactivarse, pasando a ser nuevamente un caso activo, por lo que el tratamiento es fundamental (28). La TBC primaria es localizada mayormente en los pulmones, campos medios e inferiores. Mientras la TBC secundaria, generalmente reactivación de una infección latente, se encuentra en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores, donde posteriormente se cavita. La TBC extrapulmonar, es la localizada fuera del pulmón, generalmente en: ganglios linfáticos, tracto genitourinario, pleura, genitales, meninges, pericardio, peritoneo, huesos y articulaciones. Por su parte, la TBC genital se produce por afectación secundaria de una tuberculosis en otro lugar del cuerpo: pulmonar (la más frecuente), renal, gastrointestinal, ósea y, ocasionalmente, puede ser parte de una tuberculosis miliar (que afecta múltiples órganos). El modo de

diseminación, usualmente es hematógeno o linfático y, menos frecuente, por contigüidad desde un foco abdominal o peritoneal. La TBC genital implica que la bacteria alcanzó las trompas, útero, cérvix y ovarios. Esta infección es muy rara y se suele diagnosticar tardíamente.

HISTOPATOLOGÍA

El bacilo ingresa al organismo generalmente por vía inhalatoria y se asienta en los alveolos, donde los bacilos son fagocitados por los macrófagos, eliminándose la mayoría. En los pocos casos que existe sobrevivencia, se multiplican, se produce una reacción inflamatoria y una necrosis tisular caseosa característica, descrita por Laennec en 1918, como apariencia de queso (*caseum*). Esto ocurre normalmente en los lóbulos superiores y se conoce como foco primario de inoculación de Ghon. Posteriormente, si los bacilos son drenados por vía linfática, pueden alcanzar los ganglios, y estos paulatinamente presentar las mismas alteraciones. La combinación de todos estos hallazgos histopatológicos, se conoce como complejo de Ranke (combinación del foco de Ghon, linfangitis y linfadenitis). El granuloma primario es una colección compacta focal inflamatoria que contiene neutrófilos, linfocitos, macrófagos, células de Langhans y fibroblastos, con un centro de necrosis caseosa. Durante la fase de invasión tisular descrita, los bacilos tuberculosos pueden ser vehiculizados al torrente sanguíneo, produciendo una bacilemia con potencial de alcanzar cualquier órgano. Durante esta fase o mucho tiempo después, luego de una reactivación, se puede desarrollar una TBC extrapulmonar (29). Cabe resaltar que durante 133 años, una exotoxina del *M. tuberculosis* pasó desapercibida, el sistema ESX. Sun y cols. (30) reportaron este interesante hallazgo en 2015, una exotoxina altamente tóxica para macrófagos que explica parte de su fisiopatología y, a su vez, identificaron la capacidad del bacilo de sintetizar su propio factor de inmunidad para protegerse del mismo.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE TBC

La TBC tiene en su diagnóstico el aspecto más débil de la atención médica porque requiere alto grado de sospecha en la anamnesis y suele tener retraso en la identificación final. Existen múltiples pruebas, con diferente eficacia, desarrollo, extensión geográfica y costo, las cuales se desarrollarán a continuación.

La baciloscopia de esputo es una técnica sencilla, de rápida ejecución, bajo costo y alta especificidad, basada en la tinción de Ziehl Neelsen, que identifica a los bacilos AAR, en forma de bastoncillos, lo cual se debe a su gruesa pared celular con alto contenido de ácidos grasos, que tiene la propiedad de ligarse a ciertos colorantes de anilina a pesar de ser tratados con ácido y alcohol. La técnica emplea como colorante la fucsina fenicada calentada, decolorada con ácido alcohol al 3 % y contrateñida con azul de metileno. Su sensibilidad, comparada con el cultivo, oscila entre el 25 % al 90 %, dependiendo de la muestra en estudio, población estudiada, carga bacteriana y experiencia del observador. La baciloscopia, para ser considerada positiva para TBC, requiere que la muestra presente al menos 5000 – 10 000 bacilos/ml, que se traduce como > 10/campo. Otra tinción utilizada es con fluorocromos (auramina 0), que permite una lectura más rápida (menor a 3 minutos), recomendable cuando el número de muestras que maneja el centro es muy elevado. La baciloscopia permite el diagnóstico presuntivo y el reconocimiento de los pacientes bacilíferos, con enfermedad activa, lo que le confiere un inestimable valor epidemiológico. La toma de varias muestras es esencial para aumentar su baja sensibilidad, porque la eliminación de los bacilos suele ser discontinua. La baciloscopia no diferencia entre las especies de micobacterias del complejo TBC y las atípicas. En resumen, es la prueba principal en los laboratorios con presupuestos limitados, recomendando la OMS el uso simultáneo de microscopios fluorescentes para mayor sensibilidad diagnóstica (31).

Los cultivos en medio sólido que utilizan como base

huevo coagulado, como el de *Löwenstein-Jensen* y el agar *Coletso*, o los más recientes como *Middlebrook* 7H10, 7H11 y *Ogawa Kudoh* modificado, son los más utilizados en el aislamiento del *M. tuberculosis*, y dan el diagnóstico de certeza. Siguen siendo el *gold standard* a nivel mundial. Pero el crecimiento bacteriano es lento. En condiciones óptimas de cultivo (37°C, pH 7), el tiempo de duplicación es de 15-18 horas, donde puede tardar más de 15 días en crecer y las observaciones pueden llevar varias semanas. El cultivo microbiológico, permite detectar entre 10-100 bacilos/ml de muestra. El método más usado de cultivo es el *Petroff*, que consiste en la digestión y descontaminación de las muestras para posteriormente sembrarlas, aunque es complicado, requiere tiempo, pasos de centrifugación y una campana de flujo de bioseguridad. A diferencia del método *Kudoh*, mucho más sencillo, rápido e igualmente sensible (32). Tradicionalmente, las micobacterias tienen características morfológicas y metabólicas características y se confirma mediante pruebas bioquímicas, como la prueba de la niacina (*M. tuberculosis* produce ácido nicotínico), y reducción de nitratos. El cultivo también permite estudiar la farmacoresistencia, aislar micobacterias atípicas y la epidemiología molecular. En general, el cultivo en medio sólido es el método diagnóstico de mayor sensibilidad y especificidad, pero cuyo costo, complejidad y, especialmente, el tiempo para obtener los resultados es muy superior. Por tanto, en los últimos años han tenido gran desarrollo los medios líquidos de cultivo, donde crecen más rápidamente las micobacterias (33). En otros países estos medios líquidos de cultivo ya desplazaron a los sólidos, al tener mayor sensibilidad y crecimiento en 1 a 2 semanas vs. 4 a 9 semanas. Pero, se destaca que la OMS reconoce ambos medios para el cultivo primario de micobacterias.

El ensayo de susceptibilidad a fármacos mediante observación microscópica o MODS, es otra prueba confirmatoria para la OMS, aunque menos extendida. Se basa en un cultivo en medio líquido que detecta *M. tuberculosis* y, simultáneamente, evalúa la susceptibilidad frente a los antimicrobianos de primera línea, como isoniacida y rifampicina, bajo muestras de esputo. Según

Arnez-Durán R (34), este método fue desarrollado en la Universidad Peruana Cayetano Heredia por Luz Caviedes y Robert Gilman, mientras trabajaban en indicadores de reducción colorimétrica. La prueba se fundamenta en tres principios: el crecimiento del *M. tuberculosis* más rápido en medio líquido; la posibilidad de la visualización de las microcolonias en cultivos, en forma de cordones en medio líquido bajo un microscopio invertido. Técnicamente, las muestras de esputo se resuspenden en medio de cultivo *Middlebrook* 7H9 suplementado y se pueden examinar y realizar la detección en siete días, con la ventaja adicional de poder incorporar isoniacida y rifampicina, para realizar pruebas de farmacosenibilidad en forma concomitante a la observación del crecimiento bacteriano, lo cual establece el tercer principio. La prueba MODS tiene una sensibilidad altísima, cercana al 100 %, que supera fácilmente a la del cultivo en medio Lowenstein-Jensen (84 %), y al cultivo automatizado MBBacT (BacTAlert) (89 %), resaltando nuevamente su rapidez de detección (7 días), comparada con *Lowenstein-Jensen* (30 días), y el MBBacT (13 días).

La intradermoreacción de Mantoux: también conocida como PPD (derivado proteico purificado), o prueba de la tuberculina, permite diagnosticar la infección tuberculosa mediante una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV. Es el estudio de elección para identificar al *M. tuberculosis* en la mayoría de los países. Permite saber si la persona es positiva para TBC, aunque esté asintomática; es decir, casos activos o latentes salen positivos. Se introduce una pequeña cantidad de la bacteria en la piel de la parte interna del antebrazo, para realizar una medición en 48 a 72 horas. Si se realiza correctamente, se suele visualizar una pequeña ampolla en el lugar de inyección. Se considera positiva una induración o protuberancia rojiza a partir de 10 mm, con sensibilidad del 55 % al 80 % y, especificidad alrededor del 80 %. Pero no tiene tanta certeza como el cultivo ya mencionado. Es importante señalar que puede reaccionar incorrectamente en caso de pacientes vacunados con BCG, bajo tratamiento esteroide o vacunación menor a seis semanas con virus vivos, como rubeola, sarampión, parotiditis, gripe o varicela (35, 36).

Modernamente, también se emplea la determinación de interferón gamma en TBC, que detecta la exposición midiendo indirectamente la respuesta del sistema inmune. Exactamente, mide la liberación a la sangre del interferón gamma producido por linfocitos T sensibilizados en respuesta al contacto con antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Esta prueba fue diseñada para complementar el diagnóstico de infección latente por TBC e incrementar la sensibilidad y la especificidad. Es excelente alternativa para población de alto riesgo, como inmunosuprimidos y contactos. En resumen, es una alternativa al PPD, si bien más cara y menos extendida, aunque mejor. En Europa y Estados Unidos, esta prueba ya reemplazó al PPD y es importante que en Venezuela se extienda más su uso, pero difícilmente pueda reemplazar al PPD, debido a su mayor costo. La prueba de interferón gamma potencia el diagnóstico y colabora para evitar el sobre- o subtratamiento de los pacientes, así que es conveniente contar con ambas alternativas (37, 38).

Con relación a la serología, al igual que en cualquier enfermedad infecciosa, se puede buscar la detección de anticuerpos circulantes. Sin embargo, en el caso de la TBC, la sensibilidad es muy baja y con exceso de reacciones cruzadas, motivos por los cuales la OMS desaconseja su uso (39).

La detección en orina de los infectados con TBC del lipoarabinomano, un liposacárido proveniente de la pared bacteriana, presente en algunos pacientes con la enfermedad activa, se ha detectado mediante inmunocromatografía de flujo lateral, que requiere poca cantidad de orina y solo 25 minutos para el análisis. Tiene sensibilidad baja (40 %), pero elevada especificidad (90 %). Es decir, poca efectividad para determinar a los enfermos, pero excelente para descartar a los sanos, por ejemplo, a los contactos. La OMS la recomienda para descartar TBC activa en caso de pacientes con infección por VIH (40).

Rayos x / tomografía axial computarizada (TAC)/ resonancia magnética nuclear (RMN): la radiografía

sigue siendo esencial porque muestra lesiones como cavitaciones, consolidaciones y calcificaciones y, potenciada por la TAC/RMN, se describen ciertos hallazgos que dan alarma de sospecha, tales como adenopatías axilares, mediastínicas y cardiofrénicas, infiltrados en ambos pulmones y algunas cavitaciones menores, de predominio en los lóbulos superiores y segmento apical de los lóbulos inferiores. Por tanto, las pruebas de imágenes no son un medio diagnóstico de TBC *per se*, pero complementan la información sobre el estado del paciente positivo (41).

En los últimos años, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección del ADN de las micobacterias ha adquirido una gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la TBC abdominal y genital (42). En la década de los 90, aparecieron las primeras técnicas de identificación genética. Se reconocieron secuencias del ADN y del ARN de los bacilos que hibridizan con sondas genéticas marcadas con sustancias cromógenas, que proporcionan resultados en menos de una hora. Y modernamente, se ha desarrollado el análisis genético mediante secuenciación masiva (NGS). Obviamente es mucho más eficiente y rápido que el cultivo, pero de mayor costo y muy poco disponible por el requerimiento técnico de infraestructura y personal altamente capacitado (43). En el país, Nava y cols. (44), en Maracaibo, reportaron mayor sensibilidad de esta prueba (PCR, con genes que codifican el antígeno alfa 32 KDa y la secuencia de inserción IS6110 de un solo paso), en comparación con los 2 procedimientos bacteriológicos de rutina ya descritos (examen directo y cultivo).

La prueba de adenosina desaminasa (ADA) en líquido es una alternativa diagnóstica. Representa un marcador de actividad de linfocitos T y macrófagos, con sensibilidad para TBC abdominal del 90 % en ascitis. La ADA es una proteína producida por las células del organismo relacionada con la activación de los linfocitos. En el caso del *M. tuberculosis*, producen un aumento muy significativo en zonas donde se encuentra en mayor cantidad. Lo más usado es líquido pleural, pero en caso de

TBC genital, se puede usar líquido peritoneal del fondo de saco de Douglas. Dependiendo del líquido biológico, posee sensibilidad y especificidad siempre superiores al 80 % y sumado a su rapidez, considerando siempre el retraso de semanas para conocer los resultados del cultivo, ayuda a iniciar el tratamiento cuanto antes e iniciar la búsqueda de contactos. Adicionalmente, su determinación se puede integrar a un algoritmo que toma en cuenta la clínica, el citoquímico y el morfológico, favoreciendo el proceso hacia un diagnóstico prácticamente definitivo (45).

En la mayoría de los países se utiliza el cultivo y el análisis *in vitro* de la sensibilidad de la cepa a los diferentes fármacos, pero esto lleva semanas y requiere de laboratorios especializados, con complejas medidas de bioseguridad, lo cual facilita que las cepas resistentes sigan propagándose y que se intensifique la resistencia. En este sentido, es interesante el desarrollo del ensayo *Xpert MTB/RIF*, una prueba de amplificación del ácido nucleico completamente automatizada y cerrada (que disminuye el riesgo de contaminación), que consiste en un cartucho y sirve para diagnosticar la TBC en solo 2 horas en una muestra de esputo, así como de las mutaciones asociadas a la resistencia frente a la rifampicina, del gen *rpoB*. Un solo equipo, realiza todo el proceso, es decir, prepara la muestra, amplifica el ADN mediante PCR y detecta el genoma de la TBC. Todo esto permite iniciar el tratamiento correcto inmediatamente, acelerando la aplicación de medidas para limitar los contactos. La eficacia diagnóstica de este método es superior al cultivo tradicional en medio sólido, motivo por los cuales ha sido recomendado por la OMS desde 2010. Según una revisión de Cochrane de 2014, tiene una sensibilidad del 95 %, con especificidad del 98 % (46). Como inconveniente, es un sistema más caro que otros sistemas similares, aunque con un acuerdo de bajo precio para países en vías de desarrollo. La OMS lo recomienda en países con alta incidencia de cepas multirresistentes (47, 48). En Venezuela, Macero y cols. (49) lo emplean desde 2012; en un interesante estudio, compararon la efectividad de la prueba contra las técnicas tradicionales, baciloscopia y cultivo. Interesantemente, la prueba resulta

positiva, incluso en casos con baciloscopias negativas o sin crecimiento en medio sólido, lo cual permite iniciar el tratamiento más rápido y limitar la TBC multiresistente. No obstante, la compañía Cepheid lanzó, en 2017, una actualización, el *Xpert®MTB/RIF Ultra*, con mayor sensibilidad, ya disponible en otros centros en Venezuela. En 2020, incorporó el cartucho *Xpert®MTB XDRTB*, para la detección simultánea de mutaciones asociadas con la resistencia a diferentes fármacos, actualmente en validación por la OMS (50). El ensayo *Xpert MTB/RIF* pertenece a las pruebas de detección rápida de los genes de la resistencia. Entre estas, destaca la PCR en tiempo real, estudiando las diferentes mutaciones de los genes *katG*, *inhA*, *rpoB*, *gyrA* (quinolonas), así como de los fármacos inyectables, genes *rrs* y *eis* (51). Por su parte, la secuenciación del genoma completo del *M. tuberculosis* para la detección de la resistencia a fármacos antituberculosos de primera y segunda línea, puede considerarse una alternativa de costos, pero prometedora, en espera de la estandarización de los procesos analíticos (52). Asimismo, el *Truenat MTB plus* es otro ensayo molecular rápido recomendado por la OMS desde 2020, que trabaja en forma similar al *Xpert* (53).

En resumen, se dispone de diferentes pruebas clásicas que funcionan adecuadamente y se complementan entre sí, pero han venido apareciendo otras alternativas que se agregan a las clásicas, con mejor sensibilidad, especificidad y resultados en menor tiempo. El diagnóstico de la TBC y las pruebas de fármaco sensibilidad deben ser rápidas y precoces, para instaurar el tratamiento velozmente, vigilar los contactos y evitar la enfermedad grave, la TBC resistente a fármacos, las complicaciones y la muerte. Sin olvidar, que un diagnóstico incorrecto, supone ansiedad, tratamiento innecesario y vigilancia epidemiológica infundada.

En Caracas, el mayor laboratorio de TBC, es el situado en el Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit", Universidad Central de Venezuela (UCV), Escuela Vargas, el cual procesa más del 50 % de las pruebas de TBC de la región central y el 20 % de todo el país. Allí

realizan: baciloscopia, PPD, prueba liberación interferón gamma, cultivo, ADA, biología molecular y estudios de fármacorresistencia (54). También las personas pueden recibir su diagnóstico, medicamentos y la atención médica necesaria en el Hospital General “José Ignacio Baldó”, así como la entrega de medicamentos en el Distrito Sanitario 3 de San Martín y algunos centros hospitalarios.

MANEJO DE MUESTRAS GINECOLÓGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE TBC GENITAL

En caso de TBC genital, la toma de muestras para cultivo de sangre menstrual, biopsia de endometrio, lavado, legrado y muestreo peritoneal o cervical, es lo más usado para el protocolo inicial. El estudio histológico y microbiológico es punto capital para el diagnóstico de la TBC genital. En este sentido, es extremadamente importante el manejo adecuado de estas muestras hacia el laboratorio de referencia. Para usar la muestra para cultivo, siempre se debe enviar en frasco estéril y en forma inmediata. Si el envío es al día siguiente, mantener a temperatura ambiente, no en nevera o hielo. Los líquidos orgánicos que se envían en caso de TBC genital son normalmente bajos en concentración de micobacterias, así que la recomendación es enviar la mayor cantidad posible de muestra para evitar falsos negativos en los resultados. Las biopsias para análisis microbiológico (cultivo para *M. tuberculosis* y bacterias en general) no deben ser colocadas en formol sino enviadas en seco, si es inmediato, (en el mismo centro se realiza la toma y el procesamiento) o, en solución fisiológica, unas horas, para evitar su desecación. Por supuesto, solamente en formol (formalina al 10 %), en caso de enviar parte de la muestra a anatomía patológica para análisis histopatológico, dirigida a la búsqueda de endometritis granulomatosa.

A tomar en cuenta, para optimizar la toma correcta de las muestras endometriales, la época ideal para la toma de las mismas es premenstrual, cuando el endometrio es

más grueso y normalmente es más sensible por recolectar mayor cantidad, tanto de tejido como de micobacterias. En este momento, se observan lesiones tuberculosas granulomatosas con células gigantes multinucleadas y epiteloides. Bajo la misma premisa, en caso de seleccionar sangre menstrual, es preferible tomarse al inicio de la menstruación. La OMS recomienda siempre el manejo de todas estas muestras como si fueran positivas, con micobacterias presentes, nivel 2 de bioseguridad (31). Estas normas de bioseguridad nivel 2 para laboratorios de microbiología están descritas en el país, de manera excelente, por Mazzali (55).

TRATAMIENTO

El tratamiento suele comprender 3 a 4 fármacos para evitar la multirresistencia, de los cuales dos son esenciales, uno que actúa como bactericida, destruyendo bacilos en replicación activa y, otro esterilizante, que combate los bacilos latentes. Es altamente conocido que en el genoma de *M. tuberculosis*, se producen mutaciones espontáneas con elevada frecuencia. La incidencia natural de mutaciones varía dentro de cada población bacteriana para las diferentes drogas. En caso de la rifampicina, por ejemplo, aparece una cepa mutante resistente entre cada 10^8 bacilos y, para isoniazida, cada 10^5 bacilos. Como consecuencia, dependiendo del grado y la localización, para evitar la resistencia a los antibióticos, se indican generalmente terapias triples o cuádruples como tratamiento al paciente. Los antibióticos de primera línea son: isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomycin. Los de segunda línea son: etionamida, cicloserina, capreomicina, ácido p-amino salicílico, kanamicina, amikacina, ofloxacina, levofloxacina, clofazimina y rifabutina (56).

Desde el descubrimiento de los primeros fármacos, la estreptomycin en 1943, la isoniazida en 1952, y la rifampicina en 1959, comenzaron a surgir cepas resistentes.

Aunado al tratamiento incompleto, combinaciones inadecuadas, dosis y duración insuficientes, drogas en mal estado, mala supervisión o interacción con otros medicamentos, se ha generado la aparición de cepas multirresistentes (57). Por tanto, hoy en día es parte del protocolo identificar si existe resistencia antes de iniciar el tratamiento. Y se reserva el empleo de los fármacos inyectables: kanamicina, amikacina y capreomicina o, de los más novedosos, delamanid, linezolid y bedaquilina (58). La rifampicina es un bactericida que interfiere en la síntesis del ARN, al unirse a la subunidad *beta* de la ARN polimerasa e induce la formación de radicales hidroxilo en las cepas sensibles, lo que le confiere mayor poder bactericida. El número de personas con resistencia a la rifampicina en el mundo está aumentando y, concomitantemente, los de multirresistencia, de los cuales, el 6 % a 7 % son de resistencia extrema, que son casos prácticamente sin respuesta a los tratamientos (58). El 96 % de la resistencia está causado por mutaciones en la región *81-pb* del gen *rpoB*, que codifica la subunidad *beta* de la ARN polimerasa (59). Por su parte, la isoniácida tiene resistencia de alto nivel, que se debe a mutaciones en el gen catalasa peroxidasa, *katG*, que cataliza la oxidación del profármaco a su forma activa. Así como resistencia de bajo nivel, relacionado a mutaciones en el gen *inhA*, que codifica una enoil-acil-portador proteína reductasa NADPH dependiente, diana del fármaco, involucrada en la síntesis de ácidos micólicos (60).

En los últimos años, los investigadores han probado nuevas combinaciones con esquemas cortos de 4 o 6 meses. En ginecoobstetricia, la multirresistencia también afecta a mujeres embarazadas con TBC, incrementando el riesgo de complicaciones en la madre, pero también en el feto, tales como parto pretérmino, abortos y bajo peso (61). Recientemente se le ha dado importancia al impacto que pueden tener estas terapias combinadas de varios antibióticos por tantos meses, especialmente sobre la microbiota intestinal. Por consiguiente, la disbiosis resultante se ha relacionado con la reducción de la respuesta inmune, reinfecciones y resistencia a los medicamentos, sugiriendo asociar pre- y probióticos para incrementar la cantidad de *lactobacillus* (62).

CONCLUSIÓN

El presente trabajo es un resumen de la situación actual de la TBC en Venezuela. Muchos autores la catalogan como la gran simuladora. Se presenta muchas veces bajo la forma de cuadros clínicos atípicos e inusuales, que desconciertan al médico en cuanto a su orientación diagnóstica. Es importante desarrollar un alto grado de sospecha, sustentado en conocimientos actualizados, así como conciencia de la estructura sanitaria nacional. Asimismo, establecer una estrategia para el diagnóstico y manejo correcto en caso de sospecha de TBC genital.

El autor agradece la revisión del documento al Dr. Jacobus H. de Waard, director del Departamento de Tuberculosis, Instituto de Biomedicina, UCV, así como todas sus sugerencias en el manejo de las muestras para su correcto procesamiento en el laboratorio.

Sin conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Méndez MV. La Tuberculosis pulmonar: pasado, presente y futuro en Venezuela. *Salus* [Internet]. 2011 [consultado 10 de enero de 2025];15(3):37-41. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382011000300010
2. Martín Piñate F, Avilán Rovira JM. Estado actual de la lucha antituberculosa en Venezuela. *Gac Med Caracas* [Internet]. 2007 [consultado 10 de enero de 2025];115(4):325-334. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622007000400009
3. Viñuelas Bayon J, Vitoria MA, Samper S. Diagnóstico rápido de la tuberculosis. Detección de mecanismos de resistencia. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(8):520-528. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.01.015
4. Plan global hacia el fin de la TBC, 2023-2030 [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2023 [consultado 10 de enero de 2025]. Disponible en: [https://www.stoptb.org/sites/default/files/documents/global_plan_to_end_tb_2023-2030%20\(3\).pdf](https://www.stoptb.org/sites/default/files/documents/global_plan_to_end_tb_2023-2030%20(3).pdf)

5. Cumpliendo las Metas del Milenio 2010 [Internet]. Caracas: República Bolivariana de Venezuela; Instituto Nacional de Estadística; 2010 [consultado 10 de enero de 2025]. Disponible en: https://files.acquia.undp.org/public/migration/ve/undp_ve_informe_odm_2010.pdf
6. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. Ginebra: World Health Organization, 2019 [consultado 10 de enero de 2025]. Disponible en http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
7. García-Aguinaga ML, Sabado-Angngasing E, Tamiri C, Belda-Bilbao L, Cuenca-Abarca A. La importancia del sistema de salud en el control de la tuberculosis. El caso de Venezuela. *Semergen*. 2021;47(4):e25-e27. DOI: 10.1016/j.semergen.2021.03.007.
8. Muci-Mendoza R. Venezuela: violence, human rights, and health-care realities. *Lancet*. 2014;383(9933):1967-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60947-8.
9. Rangel HR, Maes M, Villalba J, Sulbarán Y, de Waard JH, Bello G, *et al*. Evidence of at least two introductions of HIV-1 in the Amerindian Warao population from Venezuela. *PLoS One*. 2012;7(7):e40626. DOI: 10.1371/journal.pone.0040626.
10. Siegler AM, Kontopoulos V. Female genital tuberculosis and the role of hysterosalpingography. *Semin Roentgenol*. 1979;14(4):295-304. DOI: 10.1016/0037-198x(79)90026-9.
11. Ahmed MAE, Mohammed AAA, Ilesanmi AO, Aimakhu CO, Bakhiet AO, Hamad SBM. Female Genital Tuberculosis Among Infertile Women and Its Contributions to Primary and Secondary Infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2022;22(3):314-324. DOI: 10.18295/squmj.1.2022.003.
12. Chaman-Ara K, Bahrami MA, Bahrami E, Bahrami S, Bahrami M, Mosazadeh M, *et al*. Prevalence of genital tuberculosis among infertile women: a systematic review and meta-analysis. *Int J Med Res Health Sci* [Internet]. 2016 [consultado 10 de enero de 2025];5(4):208-215. Disponible en: <https://www.ijmrhs.com/medical-research/prevalence-of-genital-tuberculosis-among-infertile-women-a-systematic-review-and-metaanalysis.pdf>
13. Vijay A, Tiwari N, Sharma A, Pandey G. Correlation of Female Genital Tuberculosis and Infertility: A Comprehensive Systematic Review, Meta-analysis, and Female Genital Tuberculosis Infertility Pathway Analysis. *J Midlife Health*. 2023;14(3):165-169. DOI: 10.4103/jmh.jmh_151_23.
14. Chacón M. Algunas consideraciones sobre TBC útero anexial. *Gac Med Caracas*. 1935; 42:287.
15. Despujols J. Tesis doctoral. Tuberculosis genital en Venezuela. Caracas: Tipografía Cosmos, 1940.
16. Botella J, Nogales F, Bedoya JM, Vilar E. TBC uterina. Nuestra experiencia en 117 casos. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1951; 11(3):267-82.
17. Pittaluga V. Hemoperitoneo por TBC tubaria. *Rev Bol MCP*. 1952; 3:139-141.
18. Balassa C. Importancia de la histerosalpingografía en el diagnóstico de la TBC genital femenina. *Rev Min San Asist Soc*. 1953; 18:401-402.
19. Guerrero G. TBC genital latente diagnosticada por biopsia y curetaje del endometrio en pacientes ginecológicas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1955;15(2):769-775.
20. Medina P, Benaim Pinto V. La TBC genital. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1961; 21:443-448.
21. Benaim-Pinto V. Diagnóstico TBC genital. *Rev Otoneuroophthalmol*. 1961; 21:401-42.
22. De la Pena P, Montes de Oca F. Técnica rápida para la detección del bacilo de Koch en sangre menstrual. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1962; 22:211-213.
23. Ziguilboim I, Domínguez I. Endometritis tuberculosa. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1964; 24:421-450.
24. Van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. *J Intern Med*. 2001;249(1):1-26. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2001.00772.x.
25. Méndez MV, León C, Escalona A, Abadia E, Da Mata O, de Waard J, *et al*. Evaluación del poder discriminatorio de técnicas de epidemiología molecular en aislados venezolanos de *Mycobacterium tuberculosis*. *Invest Clin* [Internet]. 2016 [consultado 10 de enero de 2025];57(1):25-37. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000100004
26. Coll P, García de Viedma D. Epidemiología molecular de la tuberculosis. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2018;36(4):233-240. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.01.001
27. Mendoza R, De Donato M, de Waard JH, Takiff H, Bello T, Chirinos G. Susceptibilidad de *M. tuberculosis* a drogas antituberculosas, determinada por dos técnicas, en el estado Sucre, Venezuela. *Invest Clin* [Internet]. 2010 [consultado 10 de enero de 2025];51(4):445-455. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332010000400002

28. Abbas A, Lichtman A, Pober J. *Inmunología Celular y Molecular*. Cuarta Edición. Madrid: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2002.
29. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis - epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol*. 2019;16(10):573-598. DOI: 10.1038/s41585-019-0228-9.
30. Sun J, Siroy A, Lokareddy RK, Speer A, Doornbos KS, Cingolani G, *et al*. The tuberculosis necrotizing toxin kills macrophages by hydrolyzing NAD. *Nat Struct Mol Biol*. 2015;22(9):672-8. DOI: 10.1038/nsmb.3064.
31. Pérez del Molino ML, Tuñez V, García M, Lado F. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. *Med Integ* [Internet]. 2002 [consultado 10 de enero de 2025];39(5):207-215. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13029946>
32. Jaspe RC, Rojas YM, Flores LA, Sofia Toro E, Takiff H, de Waard JH. Evaluation of the Kudoh swab method for the culturing of *Mycobacterium tuberculosis* in rural areas. *Trop Med Int Health*. 2009;14(4):468-71. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2009.02236.x.
33. Hongler J, Musaaazi J, Ledergerber B, Eberhard N, Sekaggya-Wiltshire C, Keller PM, *et al*. Comparison of Löwenstein-Jensen and BACTEC MGIT 960 culture for *Mycobacterium tuberculosis* in people living with HIV. *HIV Med*. 2018;19(9):654-661. DOI: 10.1111/hiv.12635.
34. Arnez-Durán R, Ayllón-Anzaldo L, Castro-Soto R, Lozano-Beltrán D. El Método MODS, una Alternativa para el Diagnóstico de la Tuberculosis y la Detección de Cepas Multidrogaresistentes. *Rev Cient Cienc Méd* [Internet]. 2010 [consultado 10 de enero de 2025];13(2):81-85. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4260/426041221007.pdf>
35. Raut VS, Mahashur AA, Sheth SS. The Mantoux test in the diagnosis of genital tuberculosis in women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;72(2):165-9. DOI: 10.1016/s0020-7292(00)00328-3.
36. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):621-5. DOI: 10.1164/ajrccm/145.3.621.
37. Machado-Villarreal L, Acosta-Loya JA, Orozco-Andrade I, Bravo-Rodríguez G, Dimakis-Ramírez AD. Determinación del interferón-gamma en tuberculosis: Principios básicos y utilidad. *Neumol Cir Tórax* [Internet]. 2015 [consultado 10 de enero de 2025];74:197-206. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462015000300007
38. Pollock L, Basu Roy R, Kampmann B. How to use: interferon γ release assays for tuberculosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98(3):99-105. DOI: 10.1136/archdischild-2013-303641.
39. Policy guidance. WHO/HTM/TB/2015.25 [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2015 [consultado 10 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565059>.
40. Bjerrum S, Schiller I, Dendukuri N, Kohli M, Nathavitharana RR, Zwerling AA, *et al*. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD011420. DOI: 10.1002/14651858.CD011420.pub3.
41. Liang ZY, Zou K, Lin TL, Dong JK, Huang MQ, Zhou SM, *et al*. Crucial computed tomography and magnetic resonance imaging findings of fallopian tubal tuberculosis for diagnosis: a retrospective study of 26 cases. *Quant Imaging Med Surg*. 2024;14(2):1577-1590. DOI: 10.21037/qims-23-775.
42. Bhanu NV, Singh UB, Chakraborty M, Suresh N, Arora J, Rana T, *et al*. Improved diagnostic value of PCR in the diagnosis of female genital tuberculosis leading to infertility. *J Med Microbiol*. 2005;54(Pt 10):927-931. DOI: 10.1099/jmm.0.45943-0.
43. Doyle RM, Burgess C, Williams R, Gorton R, Booth H, Brown J, *et al*. Direct Whole-Genome Sequencing of Sputum Accurately Identifies Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Faster than MGIT Culture Sequencing. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(8):e00666-18. DOI: 10.1128/JCM.00666-18.
44. Nava Paz O, Hassanhi M, Prieto L. Evaluación de la baciloscopia, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. *Kasmera* [Internet]. 2005 [consultado 10 de enero de 2025];33(2):119-131. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222005000200005
45. Titarenko OT, Potapenko EI, Kokkanen BM, Prokhorovich NA, Oleńnik AN, Nakonechnyi GD, *et al*. Adenosine deaminase in the complex diagnosis of different forms of extrapulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk* [Internet]. 2006 [consultado 10 de enero de 2025];11:14-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17195584/>

46. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD009593. DOI: 10.1002/14651858.CD009593.pub3.
47. Walzl G, McNerney R, du Plessis N, Bates M, McHugh TD, Chegou NN, *et al.* Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7):e199-e210. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30111-7.
48. Rapid Implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test [Internet]. Ginebra: World Health Organization, 2011 [consultado 10 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789241501569>
49. Macero EC, Moreno Calderón X, Oliveira D. Prueba Xpert® MTB/RIF para el diagnóstico de Tuberculosis en el Instituto Médico La Floresta. *Bol Venez Infectol* [Internet]. 2022 [consultado 10 de enero de 2025];33(1):40-7. Disponible en: https://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_bvi/article/view/24238
50. Rajendran P, Padmapriyadarsini C, Nair S, Sivakumar S. Newer TB diagnostics: An update. *Indian J Tuberc*. 2023;70(3):372-375. DOI: 10.1016/j.ijtb.2023.04.019.
51. Causse M, Ruiz P, Gutierrez JB, Vaquero M, Casal M. New Anyplex™ II MTB/MDR/XDR kit for detection of resistance mutations in *M. tuberculosis* cultures. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(12):1542-6. DOI: 10.5588/ijtld.15.0235.
52. Papaventsis D, Casali N, Kontsevaya I, Drobniowski F, Cirillo DM, Nikolayevskyy V. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for detection of drug resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(2):61-68. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.09.008.
53. Ngangue YR, Mbuli C, Neh A, Nshom E, Koudjou A, Palmer D, *et al.* Diagnostic Accuracy of the Truenat MTB Plus Assay and Comparison with the Xpert MTB/RIF Assay to Detect Tuberculosis among Hospital Outpatients in Cameroon. *J Clin Microbiol*. 2022;60(8):e0015522. DOI: 10.1128/jcm.00155-22.
54. Claro FE, Silva Duarte DA; De Waard JH. Laboratorio de tuberculosis, Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”; 20 años de diagnóstico e investigación. *Trib Invest* [Internet]. 2020 [consultado 10 de enero de 2025];21(2):1-7. Disponible en: https://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ti/article/view/22216
55. Mazzali de Ilja R. Nivel 2 de Bioseguridad: Biosecurity Level-2. *Rev Soc Ven Microbiol* [Internet]. 2003 [consultado 10 de enero de 2025];23(2):197-199. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562003000200019
56. *Mycobacterium*. En: Murray PR, editor. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: ASM, 1999. p 399-437.
57. Kumar AKH, Kadam A, Karunaianantham R, Tamizhselvan M, Padmapriyadarsini C, Mohan A, *et al.*; METRIF Team. Effect of Metformin on Plasma Exposure of Rifampicin, Isoniazid, and Pyrazinamide in Patients on Treatment for Pulmonary Tuberculosis. *Ther Drug Monit*. 2024;46(3):370-375. DOI: 10.1097/FTD.0000000000001149.
58. Piccaro G, Pietraforte D, Giannoni F, Mustazzolu A, Fattorini L. Rifampin induces hydroxyl radical formation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(12):7527-33. DOI: 10.1128/AAC.03169-14.
59. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, *et al.* Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*. 1993; 341(8846):647-50. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90417-f.
60. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Um KS, Wilson T, *et al.* *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*. 1994;263(5144):227-30. DOI: 10.1126/science.8284673.
61. Alene KA, Murray MB, van de Water BJ, Becerra MC, Atalell KA, Nicol MP, *et al.* Treatment Outcomes Among Pregnant Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2216527. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.16527.
62. Diallo D, Somboro AM, Diabate S, Baya B, Kone A, Sarro YS, *et al.* Antituberculosis Therapy and Gut Microbiota: Review of Potential Host Microbiota Directed-Therapies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:673100. DOI: 10.3389/fcimb.2021.673100.

Recibido 15 de mayo de 2025
Aprobado para publicación 17 de agosto de 2025