

27 de noviembre, mañana

Mesa 2

Moderadores: **Rafael Vidal**
Julio Ancochea

Estudio de contactos

Dr. Carlos Salinas. *Servicio de Neumología. Hospital de Galdakao (Vizcaya)*

El estudio de contactos (EC) convencional a pesar de ser un método imperfecto e insuficiente para el conocimiento de la transmisión de la tuberculosis (TB), tal y como queda demostrado en estudios de base molecular constituye, sin embargo, un pilar esencial para la prevención y control de la TB en los países desarrollados y una de las más importantes actividades para identificar personas con TB o con una infección latente tuberculosa (ILT) que tienen un alto riesgo de adquirir una TB.

La primera meta del EC es identificar a las personas que han estado expuestas a un enfermo con TB y asegurar que los estudios para el diagnóstico de la infección y enfermedad TB se han realizado, y completar el tratamiento, si estuviera indicado.

Impacto del estudio de contactos

El EC resultará útil en la medida en que interrumpa la cadena de transmisión de la TB y reduzca el número de casos secundarios entre los contactos. Las claves para que esto ocurra están en una rápida intervención ya que los casos pueden producirse en las primeras semanas y un eficiente manejo de la quimioprofilaxis (QP). Según la literatura médica, aproximadamente el 30% de los contactos próximos tienen una ILT, y el 1%-3% tienen una TB, en el momento del EC. Sin intervención, aproximadamente el 5% de los contactos con una ILT reciente enfermarán de TB en el plazo de dos años a partir de la exposición.

Nuestra experiencia

En un periodo de 10 años (1995-2004) se han estudiado en una comarca sanitaria de Bizkaia de 300.000 hab, 5554 contactos pertenecientes a 600 casos índice. Se realizó la prueba de la

tuberculina en 4991 contactos de los que 2722 (54%) tuvieron una $PT \geq 5$ mm y 2249 (45%) una $PT \geq 10$ mm. En el EC se detectaron 40 (0,7%) nuevos casos de TB y 26 casos en el periodo posterior de 10 años, la mitad de ellos en los dos primeros años. Los factores asociados con enfermar de TB fueron: ser contacto de enfermos bacilíferos, ser menor de 45 años y tener una $PT \geq 10$ mm. Se indicó la QP en 900 (18%) contactos (en 210 se empleó una pauta corta de RIF+INH/3meses), y lo completaron 656 (73%). El 4,1% de los contactos que rechazaron o abandonaron la QP enfermaron de TB. Sólo un paciente de los que completaron la QP enfermó de TB. Diecisiete (0,7%) contactos con una $PT \geq 5$ mm, no tratados, enfermaron de TB en el periodo de seguimiento. Los factores asociados con enfermar de TB en contactos no tratados fueron: una edad ≥ 35 años, una $PT \geq 10$ mm y haber rechazado o abandonado la QP. La no indicación de la QP no se asoció a la TB. El modelo predictivo final utilizando estas tres variables alcanzó una sensibilidad del 77,4%, una especificidad del 80,3% y un área bajo la curva ROC de 0,86. Con estos resultados estimamos que: 1) se han evitado unos 40 casos directos de TB en este periodo, 2) se podían haber evitado otros 15 casos más, mejorando el cumplimiento de la QP, y 3) el 33% de las QP indicadas pueden considerarse innecesarias por el escaso impacto en la prevención de casos.

De los resultados anteriores podríamos concluir que no todos los contactos tienen el mismo riesgo de enfermar, de lo que se desprende la necesidad de establecer prioridades en el EC; que la proporción de enfermos entre los infectados no tratados es muy inferior a lo descrito en la literatura, probablemente porque se trata en muchos casos de una infección pasada hecho que la PT es incapaz de discriminar; que existe una sobre indicación de la QP en determinados subgrupos de contactos; que el rechazo y la mala adherencia de la QP son un importante escollo para el éxito final del EC.

Pasos esenciales en el estudio de contactos

Decisiones para iniciar el EC. El EC debe considerarse una vez sospechado o confirmado un caso de TB, siendo de máxima prioridad los contactos de enfermos con baciloscopia positiva en esputo o

formas cavitadas. No sería prioritario emprender un EC ante enfermos no bacilíferos salvo en determinadas circunstancias (p.e, contactos menores de 5 años, contactos inmunocomprometidos, etc.). Los casos de localización extrapulmonar no requieren EC.

- Obtener información sobre el caso índice y los lugares de exposición. Estimar la duración del contacto en horas, visitar los lugares que frecuenta el paciente, elaborar un censo de contactos.
- Asignar prioridades entre los contactos. Se consideran contactos de *alta prioridad* a los contactos domiciliarios, a los contactos en pequeños espacios cerrados y aquellos con exposición superior a 120 horas/mes en espacios más amplios.
- Tratamiento de la ILT reciente.
- Ampliación del EC. Una vez completado el estudio de los contactos de alta prioridad se decidirá la extensión del estudio a otros contactos de menor riesgo solamente si se ha detectado una excesiva transmisión, teniendo en cuenta los siguientes criterios:
 - Si se detectan casos secundarios de TB.
 - Si existen convertidores tuberculínicos.
 - En caso de una prevalencia de infección mayor de la esperada.
- Definir los *objetivos e indicadores* del EC, e implantar un adecuado sistema de registro y almacenamiento de datos, necesarios para la *evaluación* de resultados y la *investigación*.
- Mantener la confidencialidad de los datos y obtener el consentimiento de los pacientes.
- Manejo específico del EC en circunstancias especiales (p.e. escuelas, hospitales, prisiones, lugares de trabajo, etc.) y en caso de brotes.

Limitaciones del EC y algunas alternativas

Aún con sus indudables ventajas, el EC no deja de ser una intervención vulnerable, con algunas limitaciones, tanto en los procedimientos como en la toma de decisiones, que necesitan ser mejoradas y adaptadas a la situación epidemiológica del lugar.

- En nuestro medio se deben establecer *límites en la indicación de la QP*, quedando ésta reservada a menores de 40 años, con una $PT \geq 10$ mm, hayan sido o no vacunados con la BCG.
- Recomendamos un mayor uso de las pautas cortas de QP para lograr una mayor aceptación y adherencia al tratamiento. Según nuestra experiencia, la pauta de RIF+INH de tres meses es tan segura y eficaz como la de INH de seis meses.
- La incorporación de las *pruebas para la determinación del interferón- γ en sangre* podría mejorar la eficiencia del EC ya que, además de resolver las limitaciones operativas de la PT, han demostrado ser más específicas y ser capaces de discriminar una ITL reciente, lo que permitiría una mejor selección de los infectados que deben ser tratados.

Bibliografía

1. Centers for Disease control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. *MMWR* 2005;54(No. RR-15):1-47.
2. Gerald LB, Tang S, Bruce F, Redden D, Kimerling ME, *et al.* A decision tree for tuberculosis contact investigation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1122-7.
3. Salinas C, Capelastegui A, Altube L, España PP, Diez R, Aguirre U, *et al.* Incidencia longitudinal de tuberculosis en una cohorte de contactos: factores asociados a la enfermedad. *Arch Bronconeumol* 2006 (en prensa).

Estudio de contactos en la infección por el HIV

Dr Martí Vall Mayans. *Unitat d'Infeccions de Transmissió Sexual. CAP Drassanes. Institut Català de la Salut, Barcelona*

Desde las distintas especialidades involucradas en el campo de las infecciones y enfermedades de transmisión sexual (ITS), el estudio de contactos (EC) tiene el propósito de identificar, diagnosticar y tratar el/los contacto/s de aquellas personas con una ITS, los casos índice. Los términos anglosajones *contact tracing* o específicamente *partner notification* son directos y explicativos y reflejan bien dicho propósito en las ITS. El EC es extensivo a todas las ITS siendo una parte esencial -hay que repetirlo, esencial- para la prevención y el control de las ITS. El hecho de hacer énfasis en ello radica en el desconocimiento y en la escasa experiencia de los profesionales sanitarios clínicos y de salud pública españoles, con excepción de los especialistas de centros de ITS (CITS)^{1,2}. No es infrecuente la reinfección del caso índice debido a la no realización del EC. A todo ello ha contribuido en gran medida la ausencia de recursos y de políticas sanitarias dirigidas a las ITS en España. Como referencia histórica del abordaje de las ITS, el Reino Unido cuenta en los CITS con profesionales exclusivos, con un currículum y formación propios, dedicados a este fin (*health adviser*)³.

Ya que la finalidad última del EC es romper la cadena de transmisión de las ITS, el EC forma parte de las actividades de prevención secundaria (evitar la extensión de las infecciones a partir de los contactos no tratados del caso índice (muy a menudo asintomáticos) y también de prevención primaria (prevenir una nueva infección en los contactos del caso índice), sobretodo en relación a ITS crónicas como por ejemplo la infección por el HIV. El EC debe realizarse siempre en el contexto de una actividad voluntaria, confidencial y que respete la dignidad del caso índice. Clásicamente en el EC se distinguen dos maneras de estudio en función del modo de referir los contactos: contacto referido por el paciente y contacto referido por el proveedor. En el primer tipo se anima al caso índice a notificar a sus contactos de los riesgos de la infección para que sean evaluados, utilizando a veces una hoja de contacto para facilitar y priorizar la visita de los contactos. El segundo tipo se utiliza cuando el caso índice no desea informar en persona a sus contactos. En

esta situación el caso índice facilita los detalles a su proveedor sanitario para que este localice sus contactos. También es posible una combinación de ambos o la no realización del EC por información insuficiente o riesgo de violencia.

En la mayoría de los países el EC en ITS se realiza de forma voluntaria y en los lugares donde existen las dos modalidades mencionadas, el EC referido por el proveedor es el más efectivo. En relación al HIV cuando la búsqueda de contactos la realiza personal entrenado dependiente de los servicios de salud pública aumenta la posibilidad de identificar más casos. La cifra de contactos identificados puede duplicarse al compararse con las notificaciones realizadas por el médico y cuadruplicarse con respecto a los casos contactados sólo por el caso índice⁴. En España, si se realiza algún EC este es del tipo referido por el paciente. Lamentablemente, la efectividad del EC en el campo de las ITS no supera el 40% incluso en aquellos países con experiencia y recursos para ello. La realidad compromete alcanzar mejores resultados sobretodo debido a la negativa del caso índice y/o al desconocimiento personal de los contactos del caso índice después de mantener relaciones sexuales anónimas. Por esta razón se exploran otros métodos modernos para el EC como son los mensajes SMS, el correo electrónico o internet⁵.

El EC aplica de forma clara a las ITS agudas y curables como por ejemplo la sífilis y la gonococia, considerando sus respectivos períodos de incubación. La infección por el HIV (crónica e incurable, además de estigmatizante y potencialmente mortal) plantea unos retos casi insuperables para el EC. Por esta razón el EC en sentido estricto sólo sería posible si el caso índice es diagnosticado de una infección aguda (primoinfección, síndrome retroviral agudo) o bien si el caso tiene una serología HIV negativa anterior en un período de tiempo razonable para su historia sexual. Si no se dan estas circunstancias, una vez se diagnostica un nuevo caso HIV, se plantea un problema único con graves consecuencias en el campo de las ITS: la comunicación del estado de portador del HIV a las personas con quién se mantiene o se va a mantener relaciones sexuales. Este es un tema con implicaciones éticas y médico-legales. Aún considerando la permisividad de la sociedad occidental, la criminalización de la transmisión del HIV ya ha afectado a algunos pocos casos que transmitieron el HIV sabiéndolo. En la práctica asistencial se dan situaciones que suponen un riesgo real y objetivo de transmisión del HIV a terceros, lo cual podría llevar a considerar romper el deber de la confidencialidad⁶. En sentido inverso, también podría tener implicaciones legales para el profesional sanitario por no haber evitado la transmisión⁷. La compleja realidad social y el complejo manejo de la infección por el HIV requieren aplicar los principios de salud pública frente a la epidemia del HIV. La más efectiva y eficiente es la búsqueda activa de casos⁸.

Bibliografía

1. Arthur G, Lowndes CM, Blackham J, Fenton KA, and the European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) Network. Divergent approaches to partner notification for sexually transmitted infections across the European Union. *Sex Transm Dis* 2005;32(12):764-41.
2. Vall M, por el Grupo de Estudio de los Centros de Infecciones de Transmisión Sexual (GECITS) y colaboradores. Nuevos retos de las infecciones sexualmente transmisibles: papel de los centros de infecciones de transmisión sexual. *Med Clin (Barc)* 2005;125:61-4.
3. Society of Sexual Health Advisers: www.sha.info
4. Landis SE, et al. Results of a randomized trial of partner notification in cases of HIV infection in North Carolina. *N Engl J Med* 1992;326:101-6.
5. Klausner J, Wolf W, Fischer-Ponce L, Zolt I, Katz M. Tracing a syphilis epidemic through cyberspace. *JAMA* 2000;284:485-7.
6. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. *Dret a la confidencialitat i infecció pel VIH. Infosida, Comunicat 30*. Barcelona: Departament de Salut, novembre 2005.
7. Chalmers J. Criminalization of HIV transmission: can doctors be liable for the onward transmission of HIV? *Int J STD AIDS* 2004;15:782-7.
8. CDC. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 2006;55,RR-14.

El Sueño de la Erradicación de la Tuberculosis

Dr. José A. Caminero Luna. Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de G.C. Barranco de la Ballena s/n. 35010 Las Palmas de G.C. E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

La Tuberculosis (TB) ha sido, muy probablemente, la enfermedad que más daño ha causado a la especie humana a lo largo de toda su historia, daño contabilizado en número de enfermos y de muertes. Por ello, la posibilidad de erradicarla ha sido un sueño legítimo perseguido por el hombre desde muchísimos años. Un sueño, por lo tanto, muy antiguo, pero que todavía está muy lejos de poder conseguirse, a pesar de los extensos conocimientos que se tienen sobre esta enfermedad, que incluso llegan a hacerla curable en la práctica totalidad de los casos. Y el problema es que estamos ante una batalla milenaria entre dos especies, *M. tuberculosis* por un lado, y el hombre por otro, que a lo largo de tantos años de convivir han acabado desarrollando inigualables mecanismos de adaptación. Por lo tanto, si se desea profundizar en los fundamentos de esta batalla, se deberían analizar en detenimiento los factores condicionantes de la misma, que serían tres:

- Por un lado, conocer en profundidad el agente agresor, *M. tuberculosis*.
- Por otro, razonar y profundizar como se defiende el otro contendiente, la especie humana, analizando sus mecanismos de defensa.
- Realizar un pormenorizado análisis de cómo se encuentra en la actualidad esta batalla y las posibilidades que existen de intervenir sobre ella para conseguir el anhelado sueño de poder erradicar esta vieja enfermedad.

Conociendo al agente agresor, *M. tuberculosis*

Es muy probable que *M. tuberculosis* lleve afectando a la especie humana más de 3 millones de años, y que su origen estuviese en la evolución desde otras micobacterias ambientales, al tener éstas que adaptarse a especies de sangre caliente por presiones medioambientales selectivas. A lo largo de estos millones de años *M. tuberculosis* ha desarrollado múltiples características intrínsecas que lo diferencian del resto de las bacterias, y que siempre le han ayudado a defenderse de la especie humana. De entre ellas, sería necesario destacar las siguientes¹:

- Su pared celular muy rica en lípidos (ácidos micólicos), que le proporcionan una importante resistencia a la gran mayoría de los antimicrobianos,
- Es un aerobio estricto. El crecimiento de *M. tuberculosis* está subordinado a la presencia de oxígeno y al valor del pH circundante. Así, dependiendo de estas condiciones, *M. tuberculosis* puede estar en fases de auténtica actividad y multiplicación en aquellos lugares donde la tensión de oxígeno es elevada (cavernas), o pasando incluso a situaciones latentes cuando las condiciones le son muy desfavorables. Este estado de latencia es también uno de los condicionantes de la perpetuación de la endemia, pues va a condicionar el reservorio más importante de la enfermedad, el de los sanos infectados, contra los que es muy difícil luchar para conseguir el control de la TB.
- Muy lenta capacidad de división, origen de una clínica muy poco específica y de muy lenta instauración, lo que conlleva consultas y diagnósticos muy tardíos, cuando ya el enfermo lleva contagiando semanas o meses.

Además, de convivir tantos millones de años, *M. tuberculosis* ha acabado desarrollando importantes e innumerables mecanismos de adaptación a la especie humana. Estos mecanismos de adaptación podrían diferenciarse en endógenos y exógenos. Los primeros hablarían de una adaptabilidad biológica e incluirían innumerables mecanismos de adaptación, entre ellos todos los razonados previamente en las características biológicas del bacilo, y otros muchos más. Y entre los segundos, los exógenos, habría que incluir la adaptabilidad geográfica, que demuestra como la TB siempre se ha desplazado a lo largo de los siglos para implantarse entre las poblaciones más pobres y vulnerables. Los fenómenos migratorios unidos a la pobreza y la TB son un claro ejemplo. Ambos mecanismos de adaptación han acabado seleccionando cepas de *M. tuberculosis* altamente virulentas, que poco a poco se están haciendo prevalentes en extensas zonas del mundo.

Mecanismos de defensa de la especie humana

Los mecanismos por los cuales se defiende la especie humana de la agresión de *M. tuberculosis* podrían diferenciarse en 2 grandes grupos, los mecanismos endógenos, que sería analizar nuestro sistema inmune y cómo se ha ido adaptando a la agresión del bacilo; y los mecanismos de defensa exógenos desarrollados por la inteligencia del hombre para luchar contra el bacilo, entre los que habría que destacar los tratamientos y otras medidas de control.

De entre los mecanismos de defensa endógenos se incluyen todos aquellos que hacen que, por resistencia natural muchos individuos expuestos a *M. tuberculosis* no se infecten (macrófagos alveolares muy activos), o que de entre los que se infectan sólo enfermen el 10%¹. La respuesta inmune de nuestro organismo a la agresión de *M. tuberculosis* es tremendamente compleja y aún con bastantes lagunas que logren explicar muchos de los fenómenos que ocurren. Lo que si es conocido es el papel fundamental de los Linfocitos T CD4, en su sub-población Th1, y los macrófagos alveolares activados, que se llevarían, sin ningún lugar a dudas, un primer premio compartido en esta lucha contra el bacilo. Sorprende observar como son estas dos las células a las que afecta selectivamente el VIH, bien destruyéndolas, o bien invadiéndolas disminuyendo su función. Por este motivo, no ha habido ni una sola enfermedad que se haya beneficiado tanto del VIH como la TB, en lo que ya es claro un excelente binomio de amistad que se potencia mutuamente.

Y de entre los mecanismos de defensa exógenos, aquellos desarrollados por la inteligencia del hombre, habría que citar todas aquellas medidas que han conseguido un mayor o menor impacto en el control de la TB en la comunidad. Sería, necesario, por lo tanto, diferenciar aquí entre las medidas de control que han demostrado un impacto importante, que incluirían sólo a la mejora de las condiciones socio-económicas (disminuyen el hacinamiento y dificultan la transmisión de la TB) y a los buenos tratamientos (con capacidad de cortar la cadena de transmisión), de las que tan sólo han demostrado un impacto comunitario escaso o nulo, como la quimioprofilaxis masiva o la vacunación BCG. El escaso impacto comunitario de estas dos últimas medidas no supone que no puedan obtener impactos individuales que justifiquen su aplicación en poblaciones concretas y con condiciones bien delimitadas¹.

Situación actual de la batalla entre *M. tuberculosis* y la especie humana. Proyección Futura

Lamentablemente, la batalla se está inclinando claramente del lado del bacilo, a pesar de tener todos los recursos para que fuera al revés. No en vano, cuando se estima que en el mundo viven alrededor de 6.200 millones de personas, se calcula que aproximadamente una tercera parte, cerca de 2.100 millones se encuentran infectados por *M. tuberculosis*, formando el mayor reservorio humano conocido para una enfermedad infecciosa². Éstos son los que ocasionan que cada año enfermen en el mundo de TB alrededor de 8,8 millones de personas (tasa de 140 / 100.000, 3,9 millones de ellos con baciloscopia positiva -tasa 62-), los que, sumados a los que no se curan o recaen de años previos, hacen estimar que en mundo puedan existir alrededor de 15,4 millones de enfermos (tasa de 254 / 100.000 habitantes), casi 700.000 de ellos ligados al VIH². Pero lo más triste es observar como aún en la actualidad siguen muriendo 1,7 millones (tasa de 28 / 100.000) de personas cada año por la TB², una causa que puede curarse en el 100% de los casos si se tiene acceso a buenos tratamientos que no cuestan más de 10 Euros y a buenos Programas de Control de la TB (PCT).

Varios hechos son destacables al analizar la situación de la TB en el mundo. El primero es el de observar como el 98% de las muertes y el 95% de los casos de enfermedad por TB se están produciendo en los países y zonas más pobres del planeta. El segundo, apreciar como el 80% de los casos de TB en el mundo se producen en 22 países, los denominados prioritarios a nivel mundial por su elevada carga de TB². Y el tercero el objetivar que la evolución de la curva del número de casos a nivel mundial, que debería haber llevado una tendencia decreciente si se hubiesen aplicado buenos PCT a nivel mundial en las últimas dos décadas, ha seguido un línea recta, en absoluto decreciente. Sin embargo, esto es cuando se analiza la curva global a nivel mundial, pero cuando esta curva se detalla por regiones, se puede observar que, mientras en algunas como la de los países desarrollados o el Mediterráneo Oriental, ha seguido una línea descendente, en otras como América Latina, Asia (analizada globalmente) y las zonas de África con baja infección por VIH, la curva se ha mantenido estable; y, en el peor de los casos, en la Europa Oriental y en el África con elevada infección por VIH, la curva ha sido claramente ascendente³. Esta diferente tendencia de la evolución de la TB en las distintas partes del mundo evidencia que existen una serie de factores que pueden condicionar la evolución de la endemia en una comunidad. Estos factores o condiciones pueden ser 5¹:

- Pobreza y desigualdades económicas.
- Infección por el VIH.
- Inmigración Masiva de Países de Alta Endemia.
- Evolución e Impacto de la TB con Multi-Drogo-Resistencia (MDR) a fármacos.
- Aplicación de buenos PCT.

Esta batalla claramente favorable al bacilo hizo que en el año 1994 la OMS declarara a la TB una Emergencia de salud a nivel mundial, diseñando la Estrategia DOTS con el objetivo de poder alcanzar 2 metas para el años 2000, curar al 85% de los casos de TB portadores de baciloscopia positiva y detectar al menos al 70% de los casos de TB con baciloscopia positiva del mundo. Pues bien, estos objetivos marcados para el año 2000, aun están muy lejos de poder conseguirse. Y de lo más o menos pronto que se consigan, su influencia sobre la carga de enfermedad y muerte por TB va a ser decisiva en las próximas décadas.

¿Es posible soñar con la erradicación de la TB? Posibilidades

De todo lo expuesto en este artículo se puede concluir que, a pesar de que la especie humana tiene suficientes conocimientos para vencer la batalla a *M. tuberculosis* (sistema inmune muy eficaz, tratamientos casi 100% curativos, métodos diagnósticos, etc), importantes condicionantes, sobre todo sociales (pobreza, inmigración, VIH, MDR), están favoreciendo la guerra lado del bacilo. Además, conociendo que el declinar máximo de la endemia en las mejores condiciones (buenas condiciones socio-económicas, buenos PCT, elevadas tasas de curación, etc) no superará nunca el 12-14% anual, es necesario dejar bien claro que, incluso aplicando adecuadamente las medidas de control de la TB conocidas hasta la actualidad (métodos diagnósticos, tratamientos, quimioprofilaxis, vacunación BCG), deberán pasar varios siglos para poder conseguir la soñada erradicación de la TB, sobre todo en las regiones más desfavorecidas del planeta. Sólo la posibilidad de descubrir una vacuna 100% eficaz, o el descubrimiento de nuevas asociaciones antimicrobianas que pudiesen curar la TB en un plazo no superior a 15 días, podría acelerar este lentísimo ritmo hacia la erradicación. Pero, lamentablemente, no existen fundamentos que permitan soñar con que cualquiera de estas dos posibilidades pueda cumplirse en los próximos 10-20 años.

Por lo tanto, tal como se ha expuesto, el sueño de erradicar la TB es un sueño muy antiguo, pero, lamentablemente, aun muy lejano de poder conseguirse.

Bibliografía

1. Caminero Luna JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 2003:1-390
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2006. *World Health Organization Document* 2006;WHO/HTM/TB/2006.362:1-242.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2002. *World Health Organization Document* 2002;WHO/CDS/TB/2002.295:1-227.