

**Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”
Departamento de Epidemiología**

Desigualdades en la incidencia de tuberculosis en territorios y grupos vulnerables: desafíos para la meta de eliminación en Cuba, 1995-2021

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

Alexander González Díaz

**La Habana
2025**

**Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”
Departamento de Epidemiología**

Desigualdades en la incidencia de tuberculosis en territorios y grupos vulnerables: desafíos para la meta de eliminación en Cuba, 1995-2021

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

Autor: Dr. Alexander González Díaz, M.Sc.

Tutor: Dr. Edilberto Rodolfo González Ochoa, Dr. C.

**La Habana
2025**

“Lo importante en la ciencia no es tanto obtener nuevos datos, sino descubrir nuevas formas de pensar sobre ellos.”

William Lawrence Bragg

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han sido parte fundamental de este proceso de investigación y elaboración de mi tesis.

En primer lugar, deseo agradecer especialmente a mi tutor, por su invaluable apoyo, orientación y paciencia a lo largo de este camino. Su conocimiento, dedicación y ejemplo continúan inspirándome a profundizar en mi preparación y superación cada día a pesar de las adversidades.

Eternamente agradecido, profesora María Eugenia, por tus horas de dedicación, oportunos consejos y total entrega. Simplemente eres un ángel para impulsarnos a muchos, motivada por tu compromiso con la enseñanza, la pedagogía y desarrollo de la ciencia e investigación cubana.

Agradezco también a mis profesores, a mi familia de colegas y amigos de trabajo, quienes con su amor, su compromiso con el aprendizaje y la salud, han enriquecido mi formación académica, mi desarrollo personal y profesional. Hemos compartidos momentos buenos y otros difíciles, pero juntos lo convierten en una experiencia inolvidable.

Una gran lista por mencionar de aquellos que han contribuido y colaborado para la consecución de esta meta. Debería incluir a colegas de otros departamentos, o centros que me han apoyado y acompañado a lo largo de esta carrera.

A todos ustedes, gracias por ser parte de este importante capítulo de mi vida.

Finalmente, agradezco a mi familia y amigos por su comprensión y aliento en los momentos más desafiantes de este proceso. Tío Joaquín, esta también va para ti.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis amados hijos, quienes son la luz de mi vida y mi mayor inspiración.

A mi querida esposa, por su apoyo constante, su paciencia y su amor, que ha hecho posible alcanzar este logro.

A mi madre, por su amor incondicional y sus enseñanzas, que siempre me han guiado en cada paso que doy. Su ejemplo es mi fuerza y mi inspiración diaria.

En especial a mi querido padre, cuya memoria viva en mi corazón continúa impulsándome y acompañándome en cada momento

A mis hermanos, por su apoyo fraternal y por cada instante compartido, que han aportado compañía y aprendizajes a mi vida.

A todos ustedes, gracias por ser mi motivación y sostén en este camino.

SÍNTESIS

La ruta hacia la eliminación de la tuberculosis transita por la síntesis de evidencias que documenten los avances en el cumplimiento de las metas y la explícita definición de los desafíos.

Se presenta una investigación en servicios y sistemas de tipo operacional. Se combinan cinco estudios observacionales para evaluar las desigualdades en la carga de incidencia, tendencias de notificación y conglomerados de casos de tuberculosis. Se aborda el escenario nacional y de la provincia de La Habana en un horizonte temporal de 27 años (1995-2021). El análisis de series temporales y de conglomerados constituyen las principales herramientas metodológicas.

Entre 1999 y 2006 se constató una disminución significativa de la incidencia de la enfermedad en la mayoría de los municipios del país. El riesgo de enfermar de tuberculosis en las personas que viven con VIH resultó elevado, sobre todo en La Habana. La reclusión se asoció a conglomerados de casos, donde 46 % de los casos genotipificados correspondieron a transmisión reciente. Desde 2015, la reducción en la incidencia fue desigual entre provincias.

Se concluye que: 1) las diferencias territoriales y la vulnerabilidad de ciertos grupos sugieren la necesidad de un enfoque diferenciado entre municipios; 2) el incremento en notificaciones de casos en La Habana, la coinfección TB/VIH y los patrones de transmisión a partir de instituciones penitenciarias definen un escenario estratégico para enfrentar los desafíos de eliminación de la tuberculosis y 3) la reducción de las tasas de notificaciones con una variación desigual entre provincias se relacionan con la afectación de los servicios de salud durante la pandemia de la COVID-19.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

BAAR:	Bacilo ácido alcohol resistente
C(#):	Conglomerados de casos de TB (número del conglomerado)
DDAEP:	Densidad demográfica y actividad económica predominante
DRMES	Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud
DOTS/TAES:	Tratamiento acortado estrictamente supervisado (<i>Directed observed treatment short-course</i> , por su sigla en inglés)
EDO	Enfermedad de declaración obligatoria
ETBPSP:	Eliminación de la TB como problema de salud pública
ITB:	Infección tuberculosa
LNRI-TLM:	Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis, Lepra y Micobacterias
MINSAP:	Ministerio de Salud Pública
MIRU-VNTR:	Unidades Repetitivas Interespaciadas de Micobacterias con Número Variable de Repeticiones en Tándem. (<i>Mycobacterial Identification Repetitive Unit-variable number of tandem repeats</i> , por sus siglas en inglés)
Mtb:	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
PDRm:	Pruebas moleculares de diagnóstico rápido
PNCT:	Programa Nacional de Control de la Tuberculosis
PPL:	Personas privadas de libertad
PVV:	Personas que viven con el VIH
RFLP-	Restricción de Fragmentos de Longitud Polimórfica de la Secuencia de
IS6110:	Inserción IS6110 (<i>Restriction Fragment Length Polymorphism and insertion sequence 6110</i> , por sus siglas en inglés)
RIC:	Rango intercuartil
Sida:	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TB:	Tuberculosis
TB-MDR/RR:	Tuberculosis resistente a isoniácida y rifampicina o solo a rifampicina

TBp:	Tuberculosis pulmonar
TBe	Tuberculosis extrapulmonar
TPT:	Tratamiento preventivo para la TB
VIH:	Virus de Inmunodeficiencia Humana

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	1
Antecedentes	1
Justificación de la investigación	4
Problema científico.....	6
Hipótesis	6
Objetivos	7
Novedad científica.....	8
Valor Teórico y Metodológico.....	8
Valor práctico e introducción de los resultados	9
Capítulo I. MARCO TEÓRICO	10
1.1 La tuberculosis	10
1.1.1 Antecedentes históricos de la tuberculosis	10
1.1.2 El espectro de la tuberculosis	11
1.1.3 Etiopatogenia	12
1.1.4 Diagnóstico de la tuberculosis	14
1.1.5 La Epidemiología molecular en el diagnóstico de la tuberculosis	18
1.1.6 Tratamiento de la tuberculosis	21
1.1.7 La carga de morbilidad y mortalidad por tuberculosis	22
1.1.8 La tuberculosis en Cuba	25
1.1.9 Estrategias de la OMS para el control de la tuberculosis.....	26
1.1.10 Desafíos a nivel mundial para el control de la tuberculosis.....	28
CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS	31
2.1 Diseño general de la investigación.....	31
2.2 Lógica de la investigación	32
2.3 Operacionalización de variables.....	33
2.4 Fuentes de información	39
2.5 Técnicas y procedimientos para la recolección y análisis de los datos	40
2.6 Aspectos éticos	46
2.7 Control de sesgos	46
CAPÍTULO III. RESULTADOS	48

3.1 Diferencias territoriales en la incidencia de tuberculosis en Cuba, 1999-2002 y 2003-2006	48
3.1.1 Variación de la incidencia entre periodos (1999–2002) y (2003–2006)	48
3.1.2 Estratificación de los municipios según niveles de densidad demográfica y actividad económica predominante (DDAEP)	50
3.1.3 Distribución espacial	51
3.1.4 Riesgo de enfermar en personas viviendo con VIH en Cuba 2011- 2014.....	52
3.2 Variaciones en la tendencia de notificaciones de casos de TB y patrón de transmisión en La Habana	53
3.2.1 Variación temporal y espacial de la incidencia de TB por municipios de la Habana, 1995-2014	53
3.2.2 Patrón de transmisión en conglomerados de La Habana, 2009	57
3.2.3 Investigación epidemiológica de los conglomerados (C) con mayor número de casos.....	62
3.3 Cambios en las tasas de notificación de TB en Cuba a partir del inicio de la estrategia Fin de la TB (2015).....	65
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN	71
CONCLUSIONES.....	91
RECOMENDACIONES	92
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
ANEXOS	103
Anexo 1. Modelo 81.51 para la Investigación epidemiológica del caso de tuberculosis y sus contactos	
Anexo 2. Cuestionario para la re-entrevista de los casos	
Anexo 3. Consentimiento informado	
Anexo 4. Frecuencia anual de casos nuevos de TB notificados según localización, categoría bacteriológica, y coinfección TB/VIH. La Habana, 1995-2014	
Anexo 5. Tasas de incidencia de tuberculosis por municipios de La Habana, 1995-2014	
Producción científica del autor	

INTRODUCCIÓN.

Antecedentes

La tuberculosis (TB) es una enfermedad milenaria causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). A pesar de ser prevenible y por lo general curable, es la principal causa de muerte atribuible a un solo agente infeccioso en todo el mundo. Además, representa la principal causa de mortalidad entre las personas que viven con VIH (PVV). (1) Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de una cuarta parte de la población mundial está infectada por Mtb. Cada año, cerca de 10 millones de personas desarrollan la enfermedad activa y más de un millón fallecen a consecuencia de ella. (1-5)

Se estima que en 2023 enferman 10,8 millones de personas, equivalente a 134 por 100 000 habitantes. El 6,1 % se presenta entre las PVV. Si bien se logran avances en la reducción de la carga de enfermedad de TB hasta 2019, la pandemia de la COVID-19 revierte estos progresos. Desde 2020, se constata un incremento global en el número de enfermos y fallecidos por TB a nivel mundial. (1, 2, 6)

En 1993, la OMS declara la TB como una emergencia mundial y propone diferentes estrategias para su control y eliminación: la Estrategia DOTS/TAES -tratamiento acortado estrictamente supervisado- (1994-2005); la Estrategia “Alto a la TB” (2006-2015) y a partir de 2015, la estrategia “Fin de la TB”. Desde el inicio de estas iniciativas, se establecen las bases para proporcionar diagnósticos y tratamientos de alta calidad. (7-9)

A pesar de que la mejora en el acceso al diagnóstico y el tratamiento se traduce en la reducción del sufrimiento y la mortalidad, los avances en el control de la epidemia son limitados. Sin la adopción de nuevas herramientas y estrategias innovadoras, el control global resulta insuficiente para asegurar el progreso hacia la eliminación de la enfermedad. (9, 10)

Además, la aparición de aislados multifarmacorresistentes, el impacto negativo de la coinfección TB/VIH, la baja cobertura y calidad de los servicios de salud en numerosas regiones, así como del manejo inapropiado de la quimioterapia antituberculosa, dificultan el alcance de las metas. (11, 12)

La Asamblea Mundial de la OMS adopta en 2014 la estrategia “Fin de la TB”, que establece los hitos y metas quinquenales hasta 2035: i) reducir en un 95 % el número de muertes por TB; ii) reducir el 90 % de la tasa de incidencia anual de TB en comparación con 2015 y iii) eliminación de los costos catastróficos asociados a la TB. (9, 12)

Las brechas en el control y la eliminación necesitan abordarse desde la investigación en servicios y sistemas de salud. Es imprescindible mejorar la accesibilidad y la eficacia de los métodos diagnósticos; así como garantizar que todos los pacientes y en especial aquellas poblaciones vulnerables y procedentes de regiones desatendidas tengan acceso a una atención adecuada. Aunque se introducen tratamientos más cortos y efectivos que favorecen la adherencia y reducen la carga del tratamiento, es necesario asegurar que estos sean accesibles a nivel global.

En cuanto a la prevención, se requiere una mejor comprensión de la efectividad de las estrategias y las intervenciones de salud pública en diferentes contextos sociales y

económicos; así como el abordaje de sus determinantes sociales. Además, existe una clara necesidad de mejorar la recopilación y análisis de datos de vigilancia. La inversión en investigación y desarrollo continúa limitada en comparación con otros problemas de salud, lo que obstaculiza el progreso en el control. (1)

La OMS define indicadores epidemiológicos que marcan el camino hacia la eliminación de la TB como problema de salud pública (ETBPSP). Se incluyen: i) baja incidencia de TB (< 10 casos por 100 000 habitantes); ii) pre-eliminación (< 1 caso por 100 000 habitantes); y iii) eliminación (< 1 caso por millón de habitantes). El objetivo global de la Estrategia “Fin de la TB” para 2035 es alcanzar el umbral de baja incidencia de TB; y para 2050 la ETBPSP. (12, 13) En vistas de los avances logrados en varios países con baja incidencia, la OMS y la Sociedad Europea de Respiratorio adaptan la estrategia mundial para proporcionar un marco hacia la eliminación de la TB en estos países. (13-15)

Para documentar las evidencias que verifiquen la eliminación de la TB en territorios cercanos a la pre-eliminación, la OMS y la OPS colaboran en el desarrollo de guías de validación y certificación. Estas iniciativas incluyen metas y objetivos específicos que pueden medirse a nivel subnacional y en poblaciones concretas; lo que facilita la certificación de progresos significativos.

Sin embargo, la elevada carga de la enfermedad y de la infección tuberculosa representa una amenaza para el cumplimiento de estos objetivos. La pobreza y creciente desigualdad son barreras que deben superarse, ya que los países más pobres son los más afectados y soportan la mayor carga de TB. (12, 16-18)

Entre las seis regiones de la OMS, Las Américas se encuentra entre las de menor carga de TB, con solo el 3 % del total de casos estimados en el mundo. (1, 3, 4) Se observa una tendencia descendente en la incidencia desde 1990 hasta 2020, pero desde entonces se registra un incremento sostenido. (1)

Cuba cumple con las metas de la OMS para 2015; logra detectar el 70 % de los nuevos casos de TB y curar el 85 % de ellos. Esto la posiciona entre los países de más baja tasa de incidencia de TB en la región de Las Américas. (19) Sin embargo, enfrenta desafíos comunes con otros países de baja incidencia. Entre ellos se encuentran: la disminución del compromiso político al priorizar otros problemas de salud más acuciantes, la disminución de la destreza clínica y diagnóstica del personal de la salud y la reducción de la vigilancia general de la TB a medida que disminuye su incidencia. Asimismo, las migraciones y la crisis económicas a nivel global y nacional representan importantes desafíos. (14, 19)

El avance significativo de Cuba en la reducción de la carga de TB a lo largo de los años se detiene al inicio de la década de los 90. (20, 21)

Justificación de la investigación

La reducción de la TB en Cuba en las últimas dos décadas se comporta más lenta de lo previsto, con tasas de notificación alrededor de 6 por 100 000 habitantes. (22, 23) Esto constituye un motivo de preocupación, en especial ante el impacto significativo que tuvo la COVID-19. Al igual que en otros países (1, 24), se observa un incremento en su incidencia en 2023 y 2024. Para retomar la ruta hacia la eliminación de la TB, es fundamental comprender mejor las causas subyacentes de la distribución heterogénea de la incidencia de la enfermedad en los distintos territorios.

Las investigaciones operacionales son fundamentales para optimizar las estrategias de control de la TB. Ello implica la adaptación a las dinámicas específicas de las comunidades afectadas y la garantía de un enfoque más efectivo y sostenible en la lucha contra esta enfermedad.

El propósito de este trabajo es evaluar las desigualdades en la carga de incidencia, la tendencia de notificaciones y los conglomerados de casos de TB en territorios y grupos vulnerables de Cuba, que reflejan desafíos para el alcance de las metas de eliminación. Ello constituye una aportación para entender los desafíos en el camino hacia la eliminación de la TB y guiar los procesos de control con estrategias diferenciadas para territorios y poblaciones específicas, donde se fomente la voluntad política a nivel subnacional.

Problema científico

¿Qué diferencias territoriales existen en la incidencia de TB en Cuba asociado a determinantes socioeconómicos y la pertenencia a grupos vulnerables?

¿Cuál es el patrón de transmisión en conglomerados de casos en La Habana durante el periodo de implementación de la estrategia Alto a la TB?

¿Qué cambios se constatan en las tasas de notificación de TB en Cuba a partir del inicio de la Estrategia Fin de la TB en 2015?

Hipótesis

Las desigualdades en la carga de incidencia, la tendencia de notificaciones y el patrón de transmisión en conglomerados de casos de TB en territorios y grupos vulnerables en Cuba, constituyen desafíos para el alcance de la meta de la estrategia “Fin de la TB” de eliminar la enfermedad como problema de salud pública.

Objetivos

General:

Evaluar las desigualdades en la carga de incidencia de TB, la tendencia de las notificaciones y los conglomerados de casos en territorios y grupos vulnerables que reflejan desafíos para el alcance de la meta de eliminación de la TB en Cuba, 1995-2021.

Específicos:

1. Identificar las diferencias territoriales en la incidencia de TB en Cuba en periodos sucesivos, según determinantes socioeconómicos y pertenencia a grupos vulnerables.
2. Explorar las variaciones en la tendencia de notificaciones de casos nuevos de TB en La Habana y su patrón de transmisión en conglomerados, durante la implementación de las estrategias mundiales de control de la TB.
3. Evaluar los cambios en las tasas de notificación de TB en Cuba a partir del inicio de la estrategia “Fin de la Tuberculosis”, 2015-2021.

Novedad científica

- Se aportan evidencias sobre la heterogeneidad espacial de la TB en Cuba y el patrón de transmisión de la TB en La Habana, mediante la combinación de métodos epidemiológicos y de biología molecular.
- Los resultados de la investigación aportan evidencias científicas que sustentan la inclusión de Cuba entre los países con posibilidades de avanzar hacia la eliminación de la TB, incluidas las tendencias en La Habana como territorio de gran ciudad.
- Contribuye a documentar “El caso Cuba” en la iniciativa de la eliminación de la TB para los países de baja incidencia, divulgado por el Programa Mundial de TB.
- Aporta evidencias de la necesidad del fortalecimiento de las acciones de control de TB para enfrentar desafíos en el camino hacia la eliminación.

Valor Teórico y Metodológico

- La investigación constituye una guía metodológica para explorar las desigualdades territoriales a nivel municipal y provincial, acorde con las metas de los países de baja incidencia de TB que constituyen desafíos para la eliminación en diferentes contextos.
- Introduce el análisis combinado de procedimientos y técnicas para evaluar y documentar el progreso hacia la eliminación de la TB y la identificación de los patrones de transmisión.

Valor práctico e introducción de los resultados

- Los resultados permiten evidenciar las potencialidades de la eliminación de la TB en Cuba, basado en el análisis de los territorios locales en función de las metas planteadas en cada periodo estudiado
- Contribuye a la formación médica en aspectos actualizados del control y eliminación de la TB y en particular en las maestrías y especialidades de Epidemiología, Salud Pública, Atención Primaria de Salud y Microbiología.
- Los procesos metodológicos del análisis de esta investigación pueden utilizarse en la docencia de otras especialidades como Medicina Interna, Pediatría, Neumología y Medicina General Integral.

CAPÍTULO I

Capítulo I. MARCO TEÓRICO

1.1 La tuberculosis

1.1.1 Antecedentes históricos de la tuberculosis

La TB es una de las enfermedades infecciosas más antiguas y persistentes en la historia de la humanidad. Evidencias arqueológicas y genéticas sugieren que acompaña a los humanos por al menos 9 000 años. Restos óseos de civilizaciones antiguas como en Egipto, muestran lesiones características, conocidas como mal de Pott. (25, 26)

En la antigüedad, la TB se describe en textos médicos de culturas como la griega y la romana. Hipócrates, en el siglo IV a.C., se refiere a la enfermedad como “tisis” y la considera una dolencia mortal. Durante la Edad Media, se conoce como “consunción” y alcanza proporciones epidémicas en Europa debido a las condiciones de hacinamiento y pobreza. Estos antiguos nombres -consunción y tisis- reflejan la forma en que parecía destruir el cuerpo desde dentro al socavar la fuerza hasta agotar la vida. En los siglos XVII y XVIII provoca una cuarta parte de todas las muertes de adultos en Europa. Entre sus otras denominaciones se le cita como “peste blanca” y “mal del rey”. (25-27).

El desarrollo de la microbiología en el siglo XIX marca un hito en la comprensión de la TB. En 1882, Robert Koch identificó el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Este hallazgo sentó las bases para la investigación científica de la enfermedad. De forma paralela, las primeras campañas de salud pública comienzan a implementar medidas de prevención y control como el aislamiento de pacientes en sanatorios.

A principios del siglo XX, la introducción de la vacuna BCG (Bacillus Calmette-Guérin) constituye un avance significativo en la prevención de la TB. Con la mejora de las condiciones de vida, comienza un declive de la incidencia más notable en los países desarrollados. El descubrimiento de los primeros antibióticos eficaces (como la estreptomicina en 1943) y el desarrollo de otros fármacos como la isoniacida, la pirazinamida, la etionamida, la rifampicina y el etambutol, permiten el tratamiento curativo de la enfermedad y aceleran su descenso a partir de 1950. (28, 29)

Sin embargo, la TB resurge a finales del siglo XX debido a factores como la pandemia del sida, la aparición de aislados resistentes a múltiples fármacos, las migraciones masivas y el aumento de la pobreza. (28-30)

1.1.2 El espectro de la tuberculosis

La TB describe un amplio abanico de entidades clínicas, tiene una historia natural y patogenia compleja. Una minoría de las personas expuestas y consideradas infectadas por Mtb progresa a una enfermedad sintomática. El período de incubación es variable, con una presentación y vías de progresión muy heterogéneas. Puede afectar a cualquier órgano, pero con mayor frecuencia a los pulmones; donde de forma típica se asocia a la formación de granulomas. (31)

El espectro clínico es dinámico y puede presentarse desde una infección asintomática hasta una enfermedad que amenaza la vida. Desde la perspectiva de la salud pública, los pacientes se clasifican de forma práctica como portador de una infección tuberculosa o poseedor de la enfermedad tuberculosa activa. El primero resulta una condición no contagiosa y asintomática. Los pacientes con TB activa experimentan síntomas como

fiebre, cansancio, falta de apetito y pérdida de peso. Las formas pulmonares se caracterizan por la tos persistente y en ocasiones hemoptisis (en aquellos con enfermedad avanzada). Sin embargo, algunas personas en los que se identifican Mtb pueden estar asintomáticos y se considera que poseen una TB subclínica. (32)

Evidencias recientes indican que el espectro entre la infección y la enfermedad es mucho más complejo e incluye una “continuidad” de estados reportados como: individuo no infectado, infección por tuberculosis, TB incipiente, TB subclínica sin signos/síntomas, TB subclínica con signos/síntomas no reconocidos, y enfermedad de TB con signos/síntomas. Se considera que la TB subclínica es responsable de una importante transmisión de Mtb. (33-37). En 2024, un grupo de expertos de la OMS elabora la definición de TB asintomática dividida en confirmada bacteriológicamente y no confirmada; así como sus implicaciones para los programas y la estimación de la carga de incidencia. (38)

1.1.3 Etiopatogenia

Las especies reconocidas del género *Mycobacterium* causantes de la TB en los humanos y la enfermedad zoonótica (incluidas en el complejo Mtb) son: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. canettii* y *M. pinnipedii*. (39, 40)

Dichas especies comparten el 99,9 % de identidad en las secuencias y se considera evolucionan a partir de un único ancestro clonal. Mtb desencadena la inmensa mayoría de los casos de TB humana. *Mycobacterium bovis* es responsable de la enfermedad en el ganado vacuno y se disemina a los seres humanos a través del contacto con los animales y por el consumo de leche no pasteurizada. *Mycobacterium africanum* y *M.*

canettii son causas inusuales de TB en África. *Mycobacterium caprae*, patógeno del ganado caprino y vacuno, *M. microti*, patógeno de los roedores y *M. pinnipedii*, patógeno de las focas pueden ser causantes de TB zoonótica en los humanos. (31) Se describen dos nuevas especies, *M. mungi* aisladas en las mangostas y *M. orygis* provenientes de especies de antílopes y rinocerontes. (41, 42)

Mtb es un bacilo aerobio inmóvil, no formador de esporas, con un contenido elevado de lípidos de alto peso molecular en la pared celular que le confiere ácido-alcohol resistencia en las tinciones. Su crecimiento es lento comparado con el de los patógenos bacterianos más comunes, con un período de generación de 15-20 horas. El crecimiento visible tarda entre tres y ocho semanas en un medio sólido. Son resistentes a la desecación y a la desinfección con productos químicos por su alto contenido en lípidos. Resultan sensibles al calor húmedo y se destruyen por pasteurización.

La infección por Mtb se produce por la inhalación de gotitas en suspensión que contienen partículas infecciosas producidas por el enfermo al toser, estornudar o hablar. Los macrófagos fagocitan la bacteria al entrar en los pulmones, lo que desencadena una respuesta inmune que puede formar granulomas para contener la infección. Si la respuesta es efectiva, los granulomas se reducen e impiden la replicación de Mtb. Sin embargo, la bacteria puede persistir inactiva o evadir el sistema inmunológico. Ello favorece la necrosis de los macrófagos, la destrucción del granuloma y su proliferación; de manera que puede producir la diseminación a otros órganos y reiniciar el ciclo de infección. (43)

1.1.4 Diagnóstico de la tuberculosis

1.1.4.1 La infección tuberculosa

La infección tuberculosa (ITB) se define como un estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de Mtb, sin evidencia de enfermedad tuberculosa clínicamente manifiesta. (44) Se estima que alrededor de una cuarta parte de la población mundial (2 mil millones) están infectadas con Mtb. (1) La mayoría estas personas no presentan signos ni síntomas de TB. También suelen tener radiografías normales o estables y pruebas microbiológicas negativas, aunque corren el riesgo de desarrollar la enfermedad.

El riesgo de presentar ITB aumenta en individuos con ciertos factores epidemiológicos, como el contacto reciente con enfermos de TB pulmonar confirmada. Asimismo, las condiciones sociales como la vida en hacinamiento y la mala ventilación, el bajo nivel socioeconómico o la desnutrición incrementan el riesgo. Los niños muy pequeños y aquellos con condiciones clínicas que debilitan el sistema inmunológico como la infección por VIH o el uso de medicamentos inmunosupresores, también están más expuestos. (44, 45) Entre el 5 % y el 10 % de las personas infectadas desarrollarán la enfermedad de TB a lo largo de sus vidas; la mayoría dentro de los primeros cinco años tras la infección inicial. Cerca del 75 % de las personas que desarrollan la enfermedad después de entrar en contacto con alguien con TB, lo hacen dentro del año siguiente al contacto con un paciente diagnosticado. El 97 % la desarrolla dentro de los dos años sucesivos. (33, 44, 45)

En la actualidad, las pruebas recomendadas para el diagnóstico de la ITB son: la prueba de tuberculina, la prueba ensayo de liberación de interferón-gamma (IGRA, *interferon-gamma release assay* por sus siglas en inglés) y las pruebas cutáneas basada en antígenos específicos de Mtb: CPF10 (10-kDa *culture filtrate protein*, por sus siglas en inglés) y ESAT6 (*early secreted antigenic target 6 kDa*, por sus siglas en inglés). Estas pruebas detectan la sensibilización inmunitaria (hipersensibilidad de tipo IV o retardada) a los antígenos proteicos de micobacterias que se produce después de la infección por Mtb.

Una prueba para la ITB no puede por sí sola diferenciar entre la infección y la enfermedad activa. El diagnóstico de ITB debe complementarse con una prueba negativa para la enfermedad de TB mediante evaluación clínica, radiografía de tórax y exámenes microbiológicos a muestras de esputo (si la persona presenta síntomas respiratorios) u otra muestra biológica. (44-46)

1.1.4.2 La enfermedad tuberculosa

El diagnóstico de la TB es un proceso crítico que incluye la detección de personas presuntivas de la enfermedad y el uso de pruebas diagnósticas para la confirmación. La trayectoria hacia el diagnóstico puede iniciarse por el paciente cuando busca atención médica tras una exposición o la presencia de síntomas; o por el prestador de atención de salud, cuando se dirige de manera sistemática a las personas con un riesgo alto de exposición a la TB o de progresión hacia la enfermedad activa.

Detectar la TB solo en las personas que acuden a los establecimientos de salud no es suficiente para identificar a todos los afectados. Esta brecha, con especial importancia

en grupos vulnerables y su relación con los retrasos en el diagnóstico, contribuye a la transmisión continua en la comunidad. Por lo tanto, la implementación de estrategias más activas para la detección temprana de la TB justifica la necesidad de realizar tamizajes sistemáticos en poblaciones de riesgo.

El tamizaje sistemático de la TB se recomienda priorizar en contactos estrechos de personas con TB, personas con infección por el VIH, trabajadores expuestos a la sílice y en personas privadas de libertad (PPL). La priorización en otros grupos debe basarse en la situación epidemiológica local y los objetivos del tamizaje. También se sugiere en poblaciones con alta prevalencia de TB (0,5 % o más), comunidades urbanas desfavorecidas, migrantes, refugiados, personas sin hogar y poblaciones indígenas. En áreas con alta prevalencia de TB, se aconseja tamizaje para quienes buscan atención médica y en personas con lesiones fibróticas en radiografías. (47)

Las pruebas de tamizaje tienen como objetivo identificar a personas con alta probabilidad de estar enfermos. Su función es reconocer grupos con mayor riesgo de enfermedad activa. Si se obtiene un resultado positivo, se debe seguir un algoritmo que incluya pruebas bacteriológicas para confirmar o descartar la TB. Las herramientas en la población general y en grupos de alto riesgo (excepto en personas con VIH) incluyen: el tamizaje por síntomas asociados con la TB pulmonar y a través de radiografía de tórax o de pruebas moleculares de diagnóstico rápido (PDRm). (48)

El tamizaje por síntomas incluye tres alternativas: 1) tos con una sensibilidad de 51 % y una especificidad de 88 %, 2) tos prolongada (dos semanas o más de duración), que es aún menos sensible (42 %) pero sumamente específico (94 %). Ello significa que ambas

herramientas no detectarán a la mayoría de los casos de TB activa, aunque resultan útiles para reducir el número de pacientes derivados a realizar pruebas diagnósticas. Por último, 3) detectar cualquier síntoma que sea habitual en la TB, (tos de cualquier duración, esputo, hemoptisis, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso). La sensibilidad es más alta que las anteriores de 71 %, pero su especificidad resulta baja (64 %). Ello implica que se enviarían más personas sin TB para una evaluación diagnóstica y se tendrían que realizar más pruebas para confirmar un caso de TB.

La radiografía de tórax es crucial para clasificar y detectar la TB pulmonar, en especial antes de que aparezcan síntomas y cuando no se puede confirmar mediante exámenes bacteriológicos. Tiene una sensibilidad del 94 % y una especificidad del 89 % al detectar cualquier imagen anormal, aunque estas cifras cambian con imágenes específicas indicativas de TB (85 % de sensibilidad y 96 % de especificidad). A pesar de su precisión, la radiografía puede ser costosa y su logística complicada en la búsqueda activa de casos. La incorporación de la lectura de imágenes mediante inteligencia artificial facilita su interpretación. (48)

Aunque las estrategias de diagnóstico actuales se centran en la bacteriología, la radiografía puede servir para seleccionar individuos para pruebas adicionales. El acceso a radiografías de calidad es limitado en muchos entornos. La combinación con pruebas recomendadas por la OMS puede acelerar el diagnóstico de TB y mejorar su detección. (49)

Para el diagnóstico microbiológico de la TB se utilizan las pruebas convencionales y las PDRm. La baciloscopia (método tradicional de diagnóstico desarrollado hace más de 100

años) se utiliza de forma frecuente por la técnica de tinción Ziehl-Neelsen y un microscopio de luz. Este método posee baja sensibilidad y no diferencia los aislados sensibles de los farmacorresistentes, pero aún se emplea en muchos entornos con alta carga de TB o recursos limitados. El cultivo es la prueba diagnóstica de referencia. Permite identificar la especie y realizar estudios fenotípicos de resistencia a los fármacos antituberculosos. Tiene el inconveniente de su baja sensibilidad (30-50 %) y de la necesidad de dos a cuatro semanas para obtener el resultado definitivo.

Las PDRm recomendadas por la OMS son muy precisas y aceleran el inicio del tratamiento, lo que mejora los resultados para los pacientes y resultan costo-eficaces. Entre estas pruebas se incluyen: Xpert® MTB/RIF y Xpert® MTB/RIF-Ultra, TB-LAMP, Truenat™ MTB y LPA (prueba con sondas lineales para detectar la TB -*Line probe assay*, por sus siglas en inglés-). Además, se utiliza la detección en muestras de orina de lipoarabinomanano mediante inmunocromatografía de flujo lateral (LAM-ICL), como marcador biológico en ciertos grupos de pacientes con VIH y sospecha de TB. (50-52) La estrategia “Fin de la TB” busca mejorar el acceso a estas pruebas y promover su uso como diagnóstico inicial. (9)

1.1.5 La epidemiología molecular en el diagnóstico de la tuberculosis

En el contexto de las enfermedades transmisibles, la epidemiología molecular se define como la aplicación de métodos moleculares para el estudio de agentes infecciosos con el objetivo de determinar su distribución, dinámica y determinantes de salud y enfermedad en poblaciones humanas. Esta metodología revoluciona el estudio de la TB al integrar herramientas genómicas con enfoques epidemiológicos tradicionales. A través

de estos métodos, es posible analizar la diversidad genética de Mtb y facilita la identificación de patrones de transmisión, brotes y relaciones entre cepas. Un principio fundamental de esta disciplina establece que los aislamientos que se relacionan desde el punto de vista epidemiológico se derivan de la expansión clonal de un mismo patógeno. Ello permite identificar cadenas de transmisión y focos de infección con precisión sin precedentes. (53-55)

Entre las principales técnicas de genotipificación utilizadas en la epidemiología molecular de la TB se incluyen: el análisis de la restricción de fragmentos de longitud polimórfica de la secuencia de inserción IS6110 (*RFLP-IS6110*; por sus siglas en inglés), la tipificación con unidades repetitivas interespaciadas de micobacterias con número variable de repeticiones en tándem (*MIRU-VNTR*; por sus siglas en inglés), la tipificación con oligonucleótidos espaciadores (Spoligotyping, por su abreviatura en inglés) y secuenciación del genoma completo (*WGS*, por sus siglas en inglés). En general, *MIRU-VNTR* y *WGS* son las técnicas más prometedoras para un análisis detallado, mientras que *RFLP* y Spoligotyping, son relevantes en contextos específicos. (56, 57)

La identificación de casos infectados por una mismo aislado, permite agruparlos en conglomerados y evidenciar eventos de transmisión reciente. Esta capacidad resulta fundamental para la investigación de brotes, sobre todo en entornos institucionales cerrados donde la transmisión puede ocurrir de forma rápida. Además, permite diferenciar de forma clara entre reactivaciones endógenas y reinfecciones exógenas. Este aspecto es crucial para el manejo clínico y epidemiológico de los pacientes con recurrencia de la enfermedad. Por otra parte, estos métodos permiten definir la

distribución internacional de linajes de Mtb, identificar aislados de alto riesgo epidemiológico y analizar elementos evolutivos de este patógeno. (53-57)

A pesar de su utilidad, la aplicación de técnicas de genotipificación en la epidemiología molecular de la TB enfrenta múltiples limitaciones técnicas, logísticas y operativas para la implementación en programas de control. Entre sus principales restricciones se pueden mencionar: 1) la dependencia, de la mayoría de las técnicas, de cultivos bacterianos en lugar de muestras clínicas directas, lo que retrasa el diagnóstico hasta 4-8 semanas; 2) costos y complejidad operativa con necesidad de infraestructura especializada; 3) desafíos en la estandarización de protocolos; 4) requerimiento de mayor capacitación para interpretar resultados en contextos epidemiológicos específicos.

En Cuba, el uso de estas herramientas es limitado. Las técnicas avanzadas, como MIRU-VNTR y Spoligotyping, se realizan solo en el Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de TB, Lepra y otras Micobacterias (LNRI-TLM) del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La falta de acceso a equipos especializados y plataformas bioinformáticas en laboratorios regionales impide la descentralización de estas herramientas y su aplicación rutinaria en todo el país. La implementación de tecnologías como la secuenciación genómica, requiere inversiones significativas en equipos, reactivos y capacitación. Esto representa un desafío financiero para el sistema de salud cubano, que prioriza otras necesidades básicas. La logística para transportar muestras desde regiones remotas al LNRI-TLM puede afectar la calidad del material genético y retrasar los resultados. Además, la sostenibilidad de estas técnicas moleculares depende

del acceso continuo a reactivos importados que se afectan por restricciones económicas o comerciales. (23)

A pesar de estas limitaciones, el país cuenta con algunos estudios de epidemiología molecular para la identificación de brotes, patrones genéticos, transmisión reciente y con fines filogenéticos. (58-63)

1.1.6 Tratamiento de la tuberculosis

En la actualidad se recomiendan tres esquemas para el tratamiento de la TB fármaco-sensible (TB-FS). El primero, es un tratamiento de seis meses que consiste en dos meses de administración de isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) seguido de cuatro meses de isoniacida y rifampicina (2HRZE/4HR). Para este esquema se fija una frecuencia óptima de administración diaria durante todo el tratamiento, así como el uso de comprimidos con dosis fijas combinadas. Además, se proponen dos esquemas acortados de cuatro meses con eficacia comprobada. El denominado 2HPMZ/2HPM, incluye dos meses de isoniacida, rifapentina, moxifloxacina y pirazinamida seguidos de dos meses de rifapentina, isoniacida y moxifloxacina. Este esquema se recomienda para mayores de 12 años, con independencia de la gravedad de la enfermedad. El segundo esquema acortado, 2HRZ[E]/2HR, de dos meses de isoniacida, rifampicina y pirazinamida (con o sin etambutol) seguidos de dos meses de isoniacida y rifampicina. Este último se destina para los pacientes de tres meses a 16 años con TB pulmonar o ganglionar periférica no grave. (64-66)

Para tratar la TB multirresistente (TB-MDR) se dispone de diversos esquemas terapéuticos. La elección del tratamiento depende de varios factores como: el perfil de

farmacorresistencia del paciente y sus contactos cercanos, la exposición previa a medicamentos antituberculosos, la edad y los antecedentes del enfermo; así como la extensión de la TB pulmonar y la localización de las lesiones extrapulmonares asociadas. (67) Entre los esquemas se encuentra el BPaLM de seis meses; que combina bedaquilina (B), pretomanid (Pa), linezolid (L) y moxifloxacin (M) (aunque se puede omitir esta última, en caso de resistencia). También existe un esquema oral de nueve meses para pacientes sin resistencia a las fluoroquinolonas, que incluye bedaquilina, levofloxacin o moxifloxacin, entre otros. En aquellos pacientes que no responden a tratamientos previos, se proponen esquemas alargados e individualizados con una duración mínima de 18 meses, adaptados según el patrón de resistencia y el perfil médico del paciente. (52)

1.1.7 La carga de morbilidad y mortalidad por tuberculosis

Pese a los esfuerzos y avances mundiales, la TB permanece como la enfermedad infecciosa que representa la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Poner fin a la epidemia mundial de TB sigue siendo un objetivo lejano.

En 2023, la OMS estima que 10,8 millones de personas a nivel mundial enferman de TB, y que 1,25 millones fallecen por esta causa; incluidas 161 000 personas que viven con VIH. La tasa de incidencia de TB se incrementa un 4,6 % entre 2020 y 2023, de 129 en 2020 a 134 en 2023. Este aumento se produjo tras descensos de alrededor del 2 % anual entre 2010 y 2020; lo cual refleja el impacto de la COVID-19. (1) De los casos estimados solo se notifican 8,2 millones de personas; lo que significa que 2,6 millones no se reportan

de manera oficial, ni acceden a los beneficios del diagnóstico y tratamiento. Por ello, la cobertura de tratamiento alcanza solo el 76 %. (1)

La mayor carga de la enfermedad se produce entre los hombres adultos (55 %), seguidos de las mujeres adultas (33 %) y los niños con el 12 %. La mayoría de los casos se reporta en la región de Asia Sudoriental (45 %), seguida de África (24 %) y el Pacífico Occidental (17 %). Las regiones del Mediterráneo Oriental (8,6 %), las Américas (3,2 %) y Europa (2,1 %) contribuyen en menor medida. El 87 % de todos los casos estimados ocurren en 30 países clasificados como de alta carga de TB. Ocho de estos países concentran más de dos tercios del total de casos del mundo: India (26 %), Indonesia (10 %) y China (6,8 %), Filipinas (6,8 %), Pakistán (6,3 %), Nigeria (4,6 %), Bangladesh (3,5 %) y la República Democrática del Congo (3,1 %). (1)

La coinfección TB/VIH representa el 6,1 % del total de casos, y su mayor incidencia se observa en la región de África. La TB- MDR/RR representa una amenaza a nivel mundial, se reporta en el 3,2 % del total de casos nuevos y 16 % entre los que reciben tratamiento previo (estimado total de 400 000 casos). La mayoría de estos casos se concentra en cinco países: India (27 %), Federación Rusa (7,4 %), Indonesia (7,4 %), China (7,3 %) y Filipinas (7,2 %). (1)

La tasa de éxito de tratamiento en 2022 en los casos nuevos y recurrentes alcanza un 88 %. En el grupo de los pacientes con tratamiento previo es del 77 %. Para la cohorte de coinfectados con TB/VIH el éxito es de 79 %, y en los TB-MDR/RR registrados en 2021 es de 68 %. (1)

En 2023, la OMS estima que en la región de las Américas enferman de TB 342 000 personas; de las cuales 35 383 fallecen por esta causa. Del total de casos estimados se notifican 266 295, lo que indica una brecha de 75 705 personas que no acceden al diagnóstico y tratamiento. Esto se traduce en una cobertura de tratamiento del 78 %. De los casos notificados, el 66 % corresponden a hombres, el 32 % a mujeres y el 4 % a niños menores de 15 años.

La carga de TB en la región es heterogénea. Los países considerados de alta carga presentan tasas superiores a 45 por 100 000 habitantes o reportan más de 10 000 casos cada año. En este grupo, Brasil, Perú y México concentran más del 56 % de todos los casos en 2023. Las mayores tasas de incidencia se registran en Haití con 101 casos, Perú con 94, Bolivia con 76 y El Salvador con 68 por 100 000 habitantes. Por otro lado, los países de baja incidencia (tasas <10 por 100 000 habitantes), incluyen a EE.UU., Canadá, Cuba, Jamaica, Costa Rica y otras islas angloparlantes del Caribe. (1)

Entre las PVV se estima que 42 374 enferman de TB en 2023. Sin embargo, solo se notifican 23 637 (56 % de lo estimado). Ello representa el 9 % del total de casos de TB notificados en la región (23 637/266 295). (24)

Países como Perú, Brasil y México, concentran el mayor número de casos con TB-MDR/RR. Según la OMS, se estima la ocurrencia de 14 500 casos de TB farmacorresistente en las Américas en 2023. Del total, se notifican 6 162 casos de MDR (42 % del estimado) y solo 5 469 casos (89 %) inician el tratamiento con medicamentos de segunda línea. (1, 24)

1.1.8 La tuberculosis en Cuba

La lucha contra la TB comienza en Cuba a fines del siglo XIX y transita por tres etapas: colonial (antes de 1902), república mediatizada (1902-1958) y posterior a 1959. Desde sus inicios en 1963, el Programa de Control de la TB se caracteriza por la implementación de acciones preventivas asistenciales, integración en los servicios generales de salud y cobertura completa a toda la población. En 1971 se introduce el tratamiento directamente observado, y en 1982 se incorpora la rifampicina al esquema terapéutico. Estos cambios contribuyen a una reducción anual media de casos nuevos de TB del 5 % entre 1965 y 1991. Así, se observa una disminución de 4 958 casos nuevos notificados en 1965 (65 por 100 000 habitantes) a 514 casos en 1991 (4,8 por 100 000 habitantes). Sin embargo, entre 1991 y 1994 la tasa de incidencia aumenta a 14,7 por 100 000 habitantes relacionado con la situación económico-social del país tras la caída del campo socialista; así como deficiencias operativas del PNCT y a cambios en la definición de caso adoptada en 1994. Ante esta situación, se implementa una fuerte respuesta nacional con la actualización del PNCT. Para el año 2000, se recupera la tendencia descendente en la notificación de casos de TB, hasta alcanzar menos de 10 por 100 000 habitantes. (20-22, 68)

A pesar de los logros en el control, en las últimas décadas no se alcanza la reducción esperada (tasas de notificaciones sostenidas alrededor de 6 por 100 000 habitantes). Después de la pandemia de la COVID-19, se observa una tendencia al incremento en el número de casos notificados. Según datos del PNCT reportados al Programa Mundial de TB, en 2023 se notifican 753 casos de un total estimado de 870 por la OMS. Esto se traduce en una tasa de 6,8 por 100 000 habitantes y una cobertura del 87 %. Del total de

casos notificados, el 75 % corresponden a los hombres ≥ 15 años, el 23 % a las mujeres y el 2 % a los niños menores de 15 años. Se reportan 58 casos entre las PVV (7,7 %) y 93 en las PPL (12 %). El éxito del tratamiento se alcanza en el 85 % de los casos nuevos y recurrentes, el 55 % de los casos con tratamiento previo y el 71 % de los enfermos con TB-MDR/RR. (1, 21)

1.1.9 Estrategias de la OMS para el control de la tuberculosis.

A inicios de la década de 1990, la Asamblea Mundial de Salud reconoce la creciente importancia de la TB como problema de salud pública y las potencialidades existentes para su control. La persistencia de la enfermedad como un flagelo para la humanidad se debe en gran medida al descuido en el control de la enfermedad por parte de los gobiernos, la mala administración de los programas de control y a factores como la pobreza, el crecimiento de la población y la migración. Además, se observa un aumento significativo de los casos de TB en las zonas donde el VIH es endémico. (8, 9)

Estrategia DOTS/TAES (1994-2005): Se implementa en el marco de la estrategia mundial “Salud para todos”. Sus componentes claves incluyen: el compromiso de los gobiernos; la detección de casos mediante una localización en general de forma pasiva; un tratamiento breve estandarizado al menos para todos los pacientes con baciloscopia positiva en condiciones adecuadas de atención; un suministro regular de medicamentos y un sistema de seguimiento y evaluación del programa. Se establece como meta detectar al menos el 70 % de los casos nuevos con baciloscopia positiva y curar al menos el 85 % de ellos. Para el año 2000, ya 148 países habían adoptado la estrategia y un 27 % de los casos a nivel mundial se tratan bajo esta iniciativa. (7)

Estrategia “Alto a la TB” (2006-2014): En el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), se define dentro del objetivo 6c: detener y disminuir la incidencia por TB. Las metas de la alianza “Alto a la TB” incluyen disminuir la prevalencia y la mortalidad en un 50 % para 2015 respecto a 1990. Esta estrategia amplía el enfoque DOTS e incorpora componentes para enfrentar retos emergentes, como la coinfección TB/VIH y la TB-MDR. Se establecen metas más ambiciosas para la detección y tratamiento, así como para la integración con programas de VIH, lo que permite un abordaje más integral y efectivo de la epidemia. (7, 8, 69)

Estrategia “Fin de la TB” (2015 en adelante): Se adopta por la Asamblea Mundial de la Salud, bajo la visión de “un mundo sin TB” y el objetivo de poner fin a la epidemia de TB para 2035. Es una meta incluida en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). Para su logro se requiere aplicar una combinación de intervenciones biomédicas, de salud pública y socioeconómicas, además de medidas de investigación e innovación.

Esta estrategia se cimienta en tres pilares fundamentales: 1) atención y prevención integradas centradas en el paciente, que incluye los componentes para la detección temprana, el diagnóstico rápido, el tratamiento adecuado y el apoyo a los pacientes; 2) políticas audaces y sistemas de apoyo, que implican la cobertura universal de salud, la protección social y el abordaje de los determinantes sociales de la TB y 3) investigación e innovación intensificadas para desarrollar nuevas herramientas de diagnóstico, tratamientos más eficaces y vacunas preventivas. Los pilares se sostienen sobre cuatro principios clave: 1) la rectoría y la rendición de cuentas de los gobiernos; 2) la construcción de una sólida coalición con la sociedad civil y las comunidades afectadas; 3) la protección y promoción de los derechos humanos, la ética y la equidad y 4) la

adaptación de la estrategia y las metas a nivel de país, con el respaldo de la colaboración mundial. (9, 70)

1.1.10 Desafíos a nivel mundial para el control de la tuberculosis

Los desafíos mundiales para el control de la TB son numerosos y complejos. Entre los principales retos se encuentra el desarrollo de resistencia a los medicamentos, como la TB-MDR/RR y la TB-XDR (TB fármaco-resistente extensiva) que complican y encarecen el tratamiento. Además, muchos países enfrentan limitaciones en el acceso a diagnósticos rápidos y confiables y los costos de pruebas y tratamientos son elevados. El insuficiente financiamiento es otro obstáculo relevante, ya que la inversión en investigación y desarrollo para la TB es menor en comparación con otras enfermedades. Ello lleva a muchos países a depender de fondos internacionales inestables. (1, 10)

Otro reto importante es el gran número de personas con ITB, que representa una cuarta parte de la población mundial, actúan como reservorio de la infección y constituyen la fuente de la cual emergen muchos casos nuevos. El abordaje de la ITB y la aplicación de tratamiento preventivo para la TB en aquellos con mayor riesgo de enfermar, constituyen elementos innovadores con importante repercusión para avanzar hacia la eliminación de la TB. (47, 57, 66) A pesar de los avances tecnológicos en el diagnóstico y la disponibilidad de novedosos esquemas terapéuticos acortados, continúa entre los principales desafíos la lentitud en el diagnóstico y el uso de tratamientos muy largos debido a las limitaciones e inequidad en el acceso. (50, 51)

Determinantes sociales y económicos como la pobreza, la malnutrición y la cobertura insuficiente de servicios de salud, contribuyen a la propagación de la TB. Mientras que

la estigmatización de las personas afectadas puede disuadirlas de buscar atención. Las limitaciones de la vacuna BCG (cuya eficacia en los adultos es limitada y no previene la infección) y la falta de estrategias de salud pública efectivas que se adapten a las realidades locales, resultan preocupaciones adicionales. (6) La educación y la concienciación también son vitales, ya que la desinformación puede causar diagnósticos tardíos y aislamiento. Por su parte, la falta de capacitación de los profesionales de salud sobre el diagnóstico y tratamiento de la TB resulta crucial. Por último, otro reto importante es revertir el impacto que causó la pandemia de la COVID-19. Las acciones para su enfrentamiento afectaron los esfuerzos dedicados a la prevención, diagnóstico y tratamiento. (1, 6)

La TB como problema social de carácter complejo, debe ser concebida necesariamente desde la determinación social de la salud para avanzar hacia su eliminación. Es imprescindible el esfuerzo multisectorial para enfrentar los determinantes sociales que contribuyen a la distribución desigual de la enfermedad en determinados grupos de población y territorios. (18)

Finalmente, valdría la pena considerar que, ante la complejidad de las brechas en el conocimiento y la implementación de estrategias para la eliminación de la TB, se requiere una respuesta global, coordinada y sostenida. Superarlas implica invertir en investigación, fortalecer los sistemas de salud, garantizar el acceso equitativo a servicios y fomentar la innovación en diagnóstico, tratamiento y prevención.

En esta lógica de contribución a la ciencia y la práctica de los programas de control, debería ubicarse el documento de tesis que se presenta.

CAPÍTULO II

CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño general de la investigación

Se diseñó una investigación en servicios y sistemas de tipo operacional, insertada en el funcionamiento del PNCT de Cuba. El horizonte temporal fue de 27 años (1995-2021) y el alcance incluye el contexto nacional y las particularidades de la provincia La Habana. Este territorio resulta el de mayor densidad poblacional del país y notifica históricamente el mayor número de casos de TB. (71-73). En la provincia residen alrededor de la mitad de las personas que viven con el VIH (PVV) en todo el país. (74) Además, la capital cubana forma parte de los sitios de Latinoamérica y el Caribe que se integran en el marco de trabajo de la OPS para el control de la TB en grandes ciudades. (75)

Para los propósitos de esta investigación, se combinaron los resultados de cinco estudios observacionales con componente evaluativo. Se consideraron los periodos asociados a las estrategias orientadas por el Programa Mundial de TB de la OMS: 1995-2004 (estrategia DOTS/TAES), (7, 76) 2005-2014 (Alto a la TB) (7, 8, 69, 77) y 2015-2021 (Fin de la TB). (9)

Se evaluaron indicadores de carga de incidencia de TB, tendencia de las notificaciones y conglomerados de casos en territorios y grupos vulnerables. Para emitir un juicio de valor sobre los desafíos en la eliminación de la TB en Cuba, se tuvo en cuenta las diferencias territoriales y su relación con determinantes socioeconómicos

Estas investigaciones formaron parte de proyectos de colaboración entre el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) y el Instituto de Medicina Tropical de Amberes

titulados: “Valoraciones sobre un conjunto de intervenciones diferenciadas para el control de la tuberculosis en Cuba” y “Determinantes asociados con la efectividad y eficiencia de las intervenciones para eliminar la tuberculosis”.

2.2 Lógica de la investigación

La figura 1 muestra la secuencia en que fueron realizados los estudios para el alcance de los resultados y el horizonte temporal.

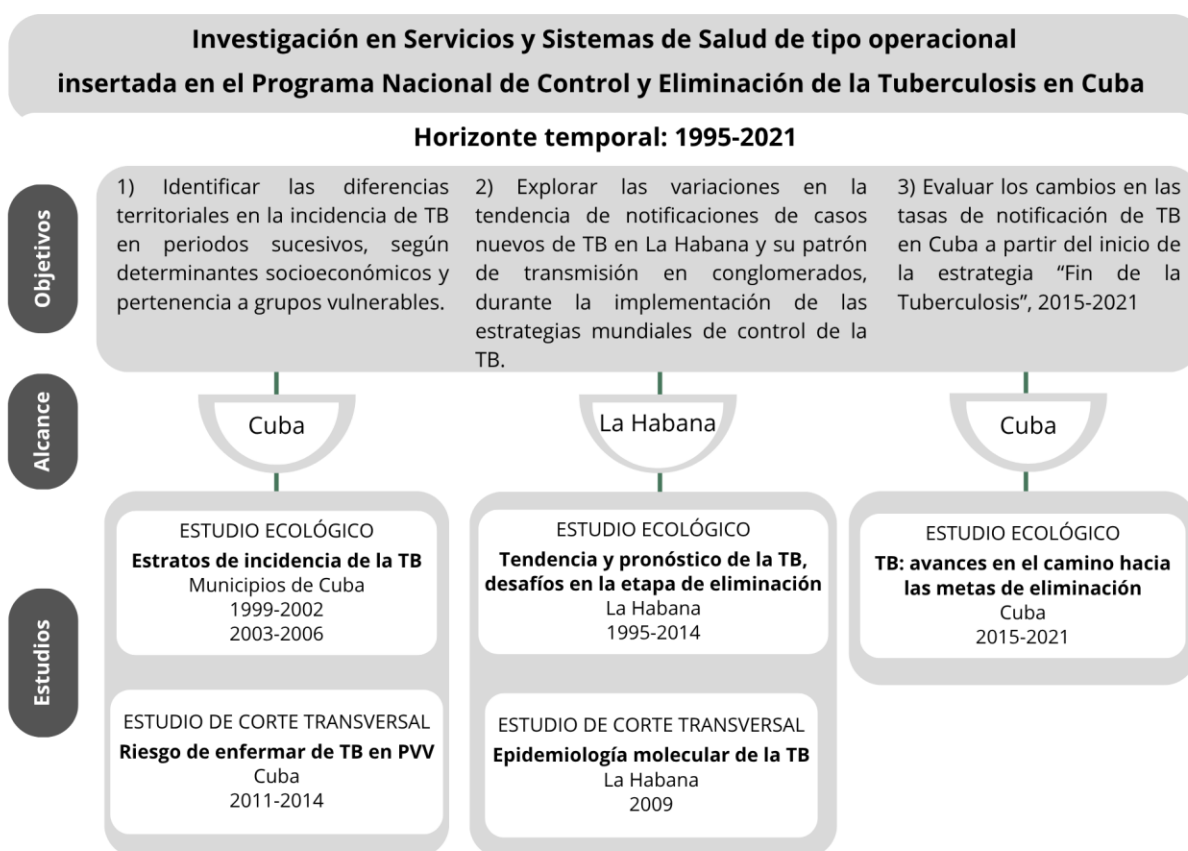


Figura 1. Organización de la Investigación

Para dar salida al objetivo 1 (alcance nacional) se combinan: 1) un estudio ecológico para identificar la distribución territorial de la incidencia de TB (casos nuevos, en todas

sus formas clínicas) notificadas por municipios del país en los periodos 1999–2002 y 2003–2006 y 2) un estudio de corte transversal para estimar el riesgo de enfermar de TB en las PVV en Cuba entre 2011-2014.

Como parte del objetivo 2 (alcance provincia La Habana) se combinan: 1) un estudio ecológico de series temporales para describir la tendencia y la variación de las notificaciones de casos nuevos de TB y de TB/VIH (1995-2014) y 2) un estudio de epidemiología molecular para describir los conglomerados de TB, estimar la proporción de casos de TB atribuibles a transmisión reciente y los factores asociados a la pertenencia a conglomerados de casos.

Para el objetivo 3 (alcance nacional): se realizó un estudio ecológico de series temporales de los casos de TB notificados para evaluar los cambios en las tendencias entre 2015 hasta 2021 en las diferentes provincias del país.

2.3 Operacionalización de variables

Definiciones de casos

Caso de tuberculosis: para esta investigación se utilizó la definición de “enfermo de tuberculosis” del PNCT, (78) en concordancia con la del Programa Mundial de TB. (79) Incluye aquellos con diagnóstico bacteriológico en los que se obtuvo una muestra biológica positiva mediante baciloscopia, cultivo o prueba molecular rápida. También se consideró a los casos con diagnóstico clínico en los que un facultativo decidió iniciar un ciclo completo de tratamiento sobre la base de las anomalías clínicas, radiológicas o histología sugestiva de TB.

Persona que vive con el VIH: personas con resultados positivos a la prueba de detección del VIH.

Variable	Tipo de variable	Escala de clasificación	Definición operacional
Objetivo 1 Identificar las diferencias territoriales en la incidencia de TB en Cuba en periodos sucesivos, según determinantes socioeconómicos y pertenencia a grupos vulnerables			
Municipio de residencia	Cualitativa nominal politómica	Todos los municipios del país (169)	Lugar de residencia del enfermo
Periodo de estudio	Cualitativa nominal	1999-2002 y 2003-2006	Cuatrienios seleccionados
Tasa de incidencia (TI) de TB por periodos	Cuantitativa continua	Numérica	TI= Total de casos nuevos notificados de TB en todas sus formas en cada periodo / total de la población estimada del periodo por 100 000 habitantes
Estrato de incidencia (80)	Cualitativa ordinal politómica	Agrupados según tasa de incidencia: habitantes Alto (≥ 10) Medio (5-9,9) Bajo (< 5)	Tasa estimada por 100 00 habitantes

Variable	Tipo de variable	Escala de clasificación	Definición operacional
Índice de relación entre el nivel de densidad demográfica y actividad económica predominante (DDAEP) (81)	Cualitativa nominal politómica	I (16 municipios)	Municipios de la capital y Varadero: territorios urbanos, con alta densidad poblacional (media de 9 389,4 hab./km ²), cuya actividad económica fundamental es la industria y los servicios
		II (16 municipios)	En su gran mayoría municipios capitales de provincia, territorios urbanos y algunos rural-urbanos (densidad poblacional media de 315,8 hab./km ²), dedicados en general a actividades de industria y servicios
		III (56 municipios)	Otros municipios urbanos y rural-urbanos (media de 93,2 hab./km ²), con economía fundamentalmente agropecuaria y algunas actividades de industria y servicios
		IV (81 municipios)	Municipios con bajas densidades de población (media de 63,3 hab./km ²), principalmente rural-urbanos y rurales, con una economía esencialmente agropecuaria y forestal
Años	Numérica ordinal	2011, 2012, 2013 y 2014	Años seleccionados
Personas Viviendo con el VIH (PVV)	Categórica nominal dicotómica	Si No	Número de personas con estado serológico positivo o negativo al VIH

Variable	Tipo de variable	Escala de clasificación	Definición operacional
Coinfección TB/VIH	Categórica nominal dicotómica	Si No	Personas con diagnóstico de TB entre las PVV
Tasas de incidencia de TB según grupo seleccionado	Numérica continua	Numérica	TI= Total de casos nuevos notificados de TB en todas sus formas en población general y en PVV / total de la población estimada en cada grupo poblacional por 100 000 habitantes para cada año seleccionado

Objetivo 2. Explorar las variaciones en la tendencia de notificaciones de casos nuevos de TB en La Habana y su patrón de transmisión en conglomerados de casos relacionadas con las estrategias mundiales de control de la TB

Tipo de TB localización anatómica de la TB (83)	Categórica nominal dicotómica	Según localización anatómica de la TB (82) -Pulmonar (TBp) - -Extrapulmonar (TBe)	Pulmonar: paciente con lesión tuberculosa en el parénquima pulmonar o del árbol traqueobronquial Extrapulmonar Una persona con TB que afecta órganos distintos del parénquima pulmonar o del árbol traqueobronquial (por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos, tracto digestivo, tracto genitourinario, piel, articulaciones y huesos, meninges).
Categoría de la TBp	Categórica nominal dicotómica	Según categoría bacteriológica de TBp Baciloscopia + (BAAR+) Baciloscopia – (BAAR-)	Resultado del examen bacteriológico del esputo

Variable	Tipo de variable	Escala de clasificación	Definición operacional
Grupos etarios	Categórica ordinal	<p>Categorizada por análisis:</p> <p>Para análisis temporo-espacial en: <15, 15-64 y ≥ 65</p> <p>Para el estudio de epidemiología molecular en: 0-24; 25-34; 35-44; 45-54 y ≥ 55</p>	Años de edad cumplidos en el momento del diagnóstico
Sexo	Categórica nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico
Tipo de caso	Categórica nominal dicotómica	<p>Según el historial de tratamiento previo para la TB (83)</p> <p>Nuevo Recurrente</p>	<p>Nuevo: una persona con TB que nunca ha recibido tratamiento para la TB o que solo ha tomado medicamentos para la TB por menos de un mes.</p> <p>Recurrente: Una persona con TB que previamente ha sido tratada por TB y declarada curada o en tratamiento completado al final de su ciclo más reciente de tratamiento de la TB y a la que ahora se le diagnostica un nuevo episodio de TB. (anteriormente denominado como recaída)</p>
Contacto de TB(83)	Categórica nominal dicotómica	Si No	Cualquier persona que haya estado expuesta a una persona con TB y haya sido declarado en la investigación epidemiológica del caso y sus contactos

Variable	Tipo de variable	Escala de clasificación	Definición operacional
VIH	Categórica nominal dicotómica	Si No	Según datos reportados en encuesta epidemiológica, historia clínica individual o cuestionario de re-entrevista
Alcoholismo	Categórica nominal dicotómica	Si No	
Diabetes	Categórica nominal dicotómica	Si No	
Otra Inmunosupresión	Categórica nominal dicotómica	Si No	
Recluso o exrecluso	Categórica nominal dicotómica	Si No	
Trabajador de la salud	Categórica nominal dicotómica	Si No	
Residentes en instituciones de salud (hogares de ancianos, discapacitados físicos y/o mentales)	Categórica nominal dicotómica	Si No	
Genotipificado	Categórica nominal dicotómica	Si No	Registros del Laboratorio Nacional de Referencia
Patrón molecular	Categórica nominal dicotómica	Único Conglomerado	Registros del Laboratorio Nacional de Referencia
Objetivo 3. Evaluar los cambios en las tasas de notificación de TB en Cuba a partir del inicio de la estrategia Fin de la Tuberculosis, 2015-2021			
Periodo	Categórica nominal	2025-2019 2020-2021	Años prepandemia COVID-19 y durante la pandemia
Provincia	Categórica nominal	15 provincias y municipio especial	Según reporte por provincia de residencia

Variable	Tipo de variable	Escala de clasificación	Definición operacional
Tasas de TB notificada	Numérica continua	Por 100 000 habitantes	Total de casos nuevos notificados de TB / total de la población estimada del periodo por 100 000 habitantes
Tasa de incidencia de TB estimada	Numérica continua	Por 100 000 habitantes	Tasas estimadas por Programa Mundial de TB de la OMS
Sintomáticos respiratorios de 21 días y más	Numérica discreta		Número de pacientes con tos por 21 días y más registrados
Baciloscopias realizadas	Numérica discreta		Número de exámenes baciloscópicos reportados
Cultivos realizados	Numérica discreta		Número de cultivos reportados

2.4 Fuentes de información

El número de casos notificados por municipios, provincias, grupos de edades y categoría de TB se obtuvo por revisión documental del registro de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) del PNCT. Los estimados de población se tomaron de los emitidos por la Oficina Nacional de Estadísticas y disponibles en la Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud (DRMES) del del Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Para los datos individuales se revisaron las encuestas epidemiológicas para la investigación del caso y sus contactos -modelo 81-51- del MINSAP (Anexo1). En caso de datos faltantes, se consultaron las historias clínicas individuales. Los detalles específicos para cada estudio se describen en las secciones correspondientes.

2.5 Técnicas y procedimientos para la recolección y análisis de los datos

Para dar cumplimiento al objetivo 1: Identificar las diferencias territoriales en la incidencia de TB en Cuba en periodos sucesivos, según determinantes socioeconómicos y pertenencia a grupos vulnerables.

Se compilaron el total de casos y las estimaciones poblacionales por municipio y a nivel nacional a partir de los registros de la DRMES del MINSAP. Además, se obtuvo información sobre el número de PVV entre 2011 y 2014, basada en los datos ofrecidos por el Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/sida. El total de casos nuevos y recurrentes de TB entre las personas viviendo con y sin VIH se obtuvo de las bases de datos del PNCT.

Se estimó la tasa de incidencia (TI) de TB (todas las formas) en los municipios para cada uno los periodos según la fórmula:

$$TI = \frac{\sum_{i=1}^4 fi}{\frac{(N_1+N_4)}{2} \times 4}$$

TI es la tasa de incidencia del período.;

fi es el número de casos nuevos en cada año.

*N*₁ es la población del primer año del período.

*N*₄ es la población del último año del período.

Los municipios se dividieron en tres categorías según estratos de incidencia (alta, mediana y baja). Se comparó la distribución en función de su estrato en cada período por medio de la prueba χ^2 de Pearson. (83) Se cotejaron las proporciones en variables

ordinales. Se realizó la comparación de proporciones de la TI para muestras independientes en cada estrato, en ambas aplicándose un nivel de significación de $p < 0,05$.

Se calcularon las TI por período (1999-2002 y 2003-2006). Se estimó el porcentaje de variación entre los períodos y sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %), para los municipios estratificados según los niveles de DDAEP.

Para visualizar la distribución espacial de los territorios según las TI se utilizó la base cartográfica de Cuba por municipios, elaborada por GEOCUBA, y se diseñaron mapas temáticos con la ayuda del programa SIGEpi versión 1.0.

Para la estimación del riesgo de enfermar de TB en PVV se calculó la TI en la población general, en las PVV y en personas sin VIH. Se estimó la razón de las tasas de incidencia de TB entre las personas con y sin VIH, con sus IC 95 % y el porcentaje de enfermos con TB/VIH del total de casos de TB para cada uno de los años.

Para dar cumplimiento al objetivo 2: Explorar las variaciones en la tendencia de notificaciones de casos nuevos de TB en La Habana y su patrón de transmisión en conglomerados, durante la implementación de las estrategias mundiales de control de la TB.

Las frecuencias absoluta y relativa de casos de TB y de la coinfección TB/VIH se distribuyeron según municipios, tipo de TB, categoría bacteriológica y grupos de edad. Se obtuvieron para cada uno de los años a través de la revisión documental de los registros de la EDO de la Dirección Provincial de Salud (DPS) de La Habana (Códigos

CIE X para TB A15-A19). (84) Se estimó la tasa de incidencia total de TB en la provincia, desglosada por municipios y grupos de edad.

Como parte del análisis, se dividió la serie de casos totales en dos periodos de diez años cada uno: 1995-2004 y 2005-2014. Se estimó la tendencia de la incidencia de TB en La Habana, utilizando un modelo de regresión lineal. Se compararon los coeficientes de regresión de ambos periodos mediante la prueba de Chow para identificar un posible punto de ruptura estructural en la serie. (85) Se consideró un nivel de significación de $p < 0,05$. Además, se estimaron los cambios ocurridos en la distribución porcentual entre ambos periodos (variación total y variación media anual) mediante la prueba de chi cuadrado.

En el marco del proyecto de investigación de la colaboración con el Instituto de Medicina Tropical de Amberes se desarrolló el estudio de epidemiología molecular. Se consideró como población elegible el total de los casos de TB notificados en La Habana en 2009. Se utilizó el reporte de la genotipificación de los aislados de Mtb.

El ADN de los aislados de Mtb (un aislado por caso) que fueron recibidos en el LNRI-TLM se extrajo y se genotipificó mediante la técnica MIRU-VNTR (24 *loci*). (54) Se compararon los patrones de Mtb, para identificar aquellos que forman conglomerados (pacientes infectados por una misma cepa) o únicos (infectados por una cepa con genotipo único en esa población). Los datos sociodemográficos, clínicos, epidemiológicos y el lugar de residencia se recolectaron mediante revisión documental de los registros de EDO de la DRMES y del registro de casos de TB del PNCT del MINSAP. También, se revisaron las encuestas epidemiológicas de los casos y sus

contactos disponibles en el CPHEM (Anexo 1). Estas se completan como parte de la vigilancia de rutina por el responsable del programa de los municipios y el médico de la familia. Para el completamiento de datos faltantes se revisaron las historias clínicas individuales.

A los casos incluidos en los conglomerados, se les realizó una re-entrevista por personal capacitado (enero 2010 y noviembre 2011). Para ello se utilizó un cuestionario diseñado al efecto, que permitió profundizar en la investigación de casos y contactos (Anexo 2). Se triangularon los resultados de la investigación epidemiológica de rutina con la de epidemiología molecular para la descripción de conglomerados específicos (los que incluyeron al mayor número de casos).

Los investigados se dividieron en genotipificados o no. Para los genotipificados, se evaluó la pertenencia a conglomerados o con patrones únicos. Se realizaron comparaciones según: edad, sexo, lugar de residencia, caso nuevo/recurrente, tipo de TB, TB pulmonar (TBp) BAAR positivo (BAAR+) y cultivo positivo, TBp BAAR negativo (BAAR-) y cultivo positivo, TB extrapulmonar (TBe).

Se exploró en las comparaciones la presencia de factores de riesgo de TB tales como: trabajo en sector de salud, residente en centros de salud, antecedente de reclusión penitenciaria (recluido o ex-recluido), condición de VIH, inmunodepresión diferente al VIH, diabetes, alcoholismo, contacto con caso conocido de TB.

Se calculó la proporción de casos debidos a transmisión reciente (TR) y su IC 95 %, según la fórmula:(86)

$$TR = \frac{(\text{número de casos en conglomerados} - \text{número de conglomerados})}{\text{número de casos genotipificados}} \times 100$$

Para identificar los factores asociados a pertenecer a un conglomerado (variable dependiente), se realizó un análisis bivariado. Se utilizó la prueba de chi cuadrado o exacta de Fisher en caso que el valor esperado de alguna de las celdas fuese menor de cinco. Se empleó la prueba U de Mann-Whitney para las variables numéricas continuas y se fijó el nivel de significación en 0,05. Las variables identificadas como asociadas a pertenecer a conglomerados de TB o posible factor de confusión se incluyeron en un modelo multivariado de regresión logística. Se calculó el Odds Ratio ajustado y su intervalo de confianza (ORa; IC 90 %). El análisis se realizó con EpiInfo™ 3.5.4 (CDC, Atlanta, GA, EE.UU.) e IBM SPSS Statistics para Windows, v22 (IBM Corp. Armonk, Nueva York).

Para la descripción y comunicación visual estructurada de las interacciones entre los incluidos en los conglomerados, se utilizó Microsoft Visio (Microsoft Corp. Redmond, WA, EE.UU.).(87) Se crearon diagramas utilizando formas y símbolos para representar los casos y los nexos epidemiológicos. Los casos no genotipificados incluidos en el diagrama se identificaron como contactos mediante la investigación epidemiológica rutinaria o la re-entrevista. Para la distribución temporal se consideró como línea de tiempo la fecha de notificación del caso. La representación espacial se organiza en sectores, que toman como base la relación con la institución penitenciaria denominada como “A”.

Para dar cumplimiento al objetivo 3: Cambios en las tasas de notificación de TB en Cuba, a partir del inicio de la estrategia Fin de la TB en 2015.

La información sobre el total de casos de TB (en todas sus formas, incluidos casos nuevos y recurrentes) se obtuvo mediante la revisión documental del registro de EDO. Se consideraron los estimados poblacionales de la Oficina Nacional de Estadísticas e información disponible en la DRMES del MINSAP. Los datos de las tasas de incidencia de TB se triangularon con las reportadas por el PNCT al Programa Mundial de TB de la OMS. (88) Además, se recopiló información sobre los sintomáticos respiratorios de 21 días y más (SR+21), baciloscopias y cultivos realizados, a partir de los informes emitidos por el sistema de vigilancia de tuberculosis de la DRMES.

Se calcularon las tasas de notificación de casos de TB de Cuba y sus provincias para cada uno de los años de la serie. La tendencia se analizó a través de la representación gráfica de la serie temporal y el examen de la pendiente de la recta de regresión. Los porcentajes de variación de las tasas se estimaron mediante la fórmula:

$$Variación = \frac{tasa\ año\ (final) - tasa\ año\ (inicial)}{tasa\ año\ (inicial)} \times 100$$

Se consideró que, si los años inicial y final eran consecutivos, se trataba de la variación anual de las tasas. En caso contrario, se consideró la variación del periodo. Se calculó la variación entre los años extremos, 2015 y 2021. Se obtuvo el porcentaje de variación media anual al dividir la variación total del periodo entre el número de años del mismo, menos uno.

Se dividieron los casos en dos periodos: 2015-2019 (antes de la pandemia de la COVID-19) y 2020-2021 (durante la pandemia). Se calculó el promedio de casos notificados y las tasas de notificación para cada uno de los periodos; así como la variación entre ellos.

Se estimó la brecha en el diagnóstico al comparar las diferencias entre las tasas de incidencia estimadas por la OMS y las tasas notificadas por el PNCT. Por último, se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson para comparar el número de casos notificados con los SR+21 detectados, las baciloscopias y cultivos realizados (nivel de significación de $p < 0,05$).

2.6 Aspectos éticos

La investigación cumplió los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki. (89)

El protocolo de la investigación se aprobó por los Comités de Ética de la Investigación Científica (CEI) del IPK y del Instituto de Medicina Tropical (IMT) de Amberes. Presentado, además en el Consejo Científico del CPHEM de La Habana e IPK.

Se garantizó la absoluta confidencialidad de la información personal de los sujetos, su anonimato y custodia. A los participantes re-entrevistados se les informó acerca de las características de la investigación y los riesgos/beneficios de su participación. La voluntariedad para participar se solicitó a través del consentimiento informado. (Anexo 3)

El plan de difusión de los resultados se acordó entre los investigadores locales, el IPK y el IMT, sin que existieran conflictos de intereses. Se presentaron en eventos nacionales, internacionales y publicaciones científicas.

2.7 Control de sesgos

Los encuestadores se capacitaron por el grupo de investigación y los cuestionarios y registros se sometieron a un proceso de doble entrada.

Se triangularon las fuentes de datos relacionadas con el reporte, tarjetas de EDO y registros de tratamiento para garantizar la confiabilidad de los datos.

El uso de guías estandarizadas para el reporte garantiza la trazabilidad de las mediciones y la calidad de las publicaciones.

Los resultados se presentaron según las normas internacionales STROBE (90) para el reporte de estudios observacionales y STROME-ID (53) para el reporte de estudios de epidemiología molecular de enfermedades infecciosas.

CAPÍTULO III

CAPÍTULO III. RESULTADOS

3.1 Diferencias territoriales en la incidencia de tuberculosis en Cuba, 1999-2002 y 2003-2006

3.1.1 Variación de la incidencia entre periodos (1999–2002) y (2003–2006)

En el período 1999–2002, 60 de los 169 municipios del país lograron la meta de eliminación como problema de salud pública (incidencia menor a 5 por 100 000 habitantes). Para 2003-2006 la alcanzaron 97 (57,4 %). Los municipios con una incidencia superior a 10 por 100 000, disminuyeron de 38 a 10 (tabla 1). La tendencia al descenso entre los periodos fue estadísticamente significativa ($\chi^2=25,7$; gl = 2; $p<0,0001$).

Tabla 1. Distribución de municipios de Cuba según estratos de incidencia de tuberculosis (en todas sus formas clínicas), 1999–2002^a y 2003–2006^b

<i>Estratos de incidencia</i> ^c <i>(tasa por 100 000)</i>	Periodos				Variación ^d No.	Valor <i>p</i> ^e
	DOTS ^a		Alto a la TB ^b			
	1999-2002 (n= 169)		2003-2006 (n= 169)			
	No.	%	No.	%		
(I) ≥ 10	38	22,5	10	5,9	-28	< 0,001
(II) 5 - 9,9	71	42,0	62	36,7	-9	0,4
(III) < 5	60	35,5	97	57,4	37	0,0001

Fuente: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud, MINSAP, Cuba.

^a durante la estrategia DOTS; ^b inicio de la estrategia Alto a la TB

^c Los estratos corresponden a la clasificación de los municipios según las metas para la eliminación de la tuberculosis como problema de salud pública (80, 91)

^d diferencia en el número de municipios ubicados en cada estrato entre los periodos

^e prueba de chi cuadrado

Al comparar las TI de ambos períodos, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los municipios incluidos en los estratos I y III ($p < 0,0001$ y $p = 0,0001$, respectivamente).

La tabla 2 muestra los cambios ocurridos entre periodos. Del total de 60 municipios ubicados en el estrato bajo, 11 (18,3 %) se reubicaron en el estrato medio con incrementos en las tasas de incidencia. De los 71 municipios con tasas entre 5-9,9 por 100 000 habitantes (estrato medio) en el primer período, 41 (57,7 %) redujeron su incidencia a menos de 5 por 100 000 habitantes.

Por último, de los 38 municipios con alta incidencia, 21 (55,2 %) disminuyeron sus tasas y ascendieron al estrato medio. Siete (18,4 %) pasaron al grupo de baja incidencia y 10 se mantuvieron en el mismo estrato.

Tabla 2. Variación de la incidencia de tuberculosis en municipios de Cuba, según estratos. 1999–2002 y 2003–2006

<i>Periodos</i>	Estratos de Incidencia ^{a,b}	<i>2003-2006</i>			<i>Total</i>
		III (< 5)	II (5 - 9,9)	I (≥ 10)	
<i>1999-2002</i>	I (Alto)	7	21	10	38
	II (Medio)	41	30	0	71
	III (Bajo)	49	11	0	60
	Total	97	62	10	169

Fuente: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud, MINSAP, Cuba.

^a Tasa por 100 000 habitantes.

^b Los estratos corresponden a la clasificación de los municipios según las metas para la eliminación de la tuberculosis como problema de salud pública (17, 92).

3.1.2 Estratificación de los municipios según niveles de densidad demográfica y actividad económica predominante (DDAEP)

Las mayores TI del primer período se concentraron en los municipios ubicados en los niveles DDAEP I y II (territorios urbanos con mayores densidades de población y dedicados a actividades de la industria y los servicios). Los valores más bajos correspondieron a los municipios del nivel IV (los de menor densidad poblacional y básicamente agropecuarios). De forma general en el país, la TI mostró una reducción significativa del 28,7 % (IC95 %; 25,8–33,2); con una variación de 8,7 por 100 000 (IC95 % 7,9-9,4) a 6,2 por 100 000 (IC95 % 5,8–6,6). La mayor reducción se observó en el nivel III (41,2 %) y la menor en el nivel IV (18,2 %). En todos niveles, la reducción de las tasas fue estadísticamente significativa como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de municipios según índice DDAEP y tasa de incidencia de tuberculosis (todas sus formas clínicas). Cuba, 1999-2002 y 2003-2006

Niveles DDAEP (No. de municipios)	Incidencia ^a 1999-2002		Incidencia ^a 2003-06		Reducción ^c (%)	
		IC95 % ^b		IC95 % ^b		IC95 % ^b
I (16)	10,9	(7,8 -13,9)	8,3	(6,3 -10,2)	23,8	(17,5 - 32,8)
II (16)	11,1	(7,7 -14,5)	7,7	(4,7- 8,6)	30,8	(24,9 - 36,1)
III (56)	8,5	(7,0 - 9,9)	5,0	(4,3 - 5,7)	41,2	(34,8 - 47,5)
IV (81)	5,5	(4,8 - 6,2)	4,5	(4,0 - 5,7)	18,2	(10,1 - 26,3)
Total	8,7	(7,9 - 9,4)	6,2	(5,8 - 6,6)	28,7	(25,8 - 33,2)

Fuente: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud, MINSAP, Cuba.

a Tasa por 100 000 habitantes.

b Intervalo de confianza de 95 %.

c Porcentaje de reducción = Tasa (1999–2002) – Tasa (2003–2006) / Tasa (1999–2002) × 100.

3.1.3 Distribución espacial

En el periodo de 1999-2002 las mayores tasas de incidencia por municipios se concentraron en: la Ciudad de la Habana (10 de 15 municipios), las capitales provinciales del país y los municipios con frontera común a estas. Los municipios con baja incidencia se ubicaron en su mayoría en la región oriental y en las provincias Matanzas y Camagüey.

Entre 2003-2006, se mantuvieron en el estrato alto sólo 10 municipios: cuatro de ellos de Ciudad de la Habana (Centro Habana, La Habana Vieja, Diez de Octubre y Cerro); tres capitales provinciales Santa Clara, Ciego de Ávila y Las Tunas y los municipios de Santo Domingo (Villa Clara), Perico (Matanzas) y Venezuela (Ciego de Ávila). La mayoría de los municipios de las provincias de Guantánamo (8/10), Holguín (12/14), Camagüey (11/13), Santiago de Cuba (7/9), Matanzas (10/14) y Granma (9/13) alcanzaron tasas <5 por 100 000 habitantes (figura 2).

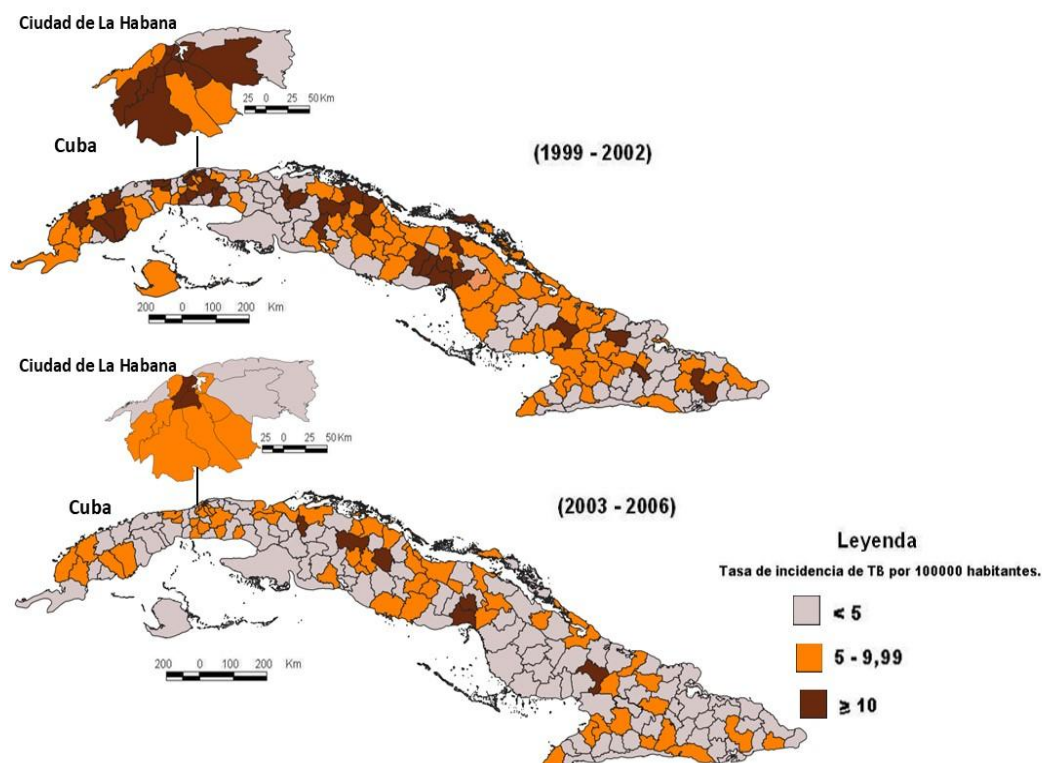


Figura 2. Incidencia de tuberculosis (TB) por municipios en Cuba, 1999–2002 y 2003–2006

3.1.4 Riesgo de enfermar en personas viviendo con VIH en Cuba 2011- 2014

Según se muestra en la tabla 4, el número de casos de TB notificados (nuevos y recurrentes) se redujo de 837 casos en 2011 a 733 en 2014 (12,5 % de reducción). La proporción que representan los coinfectados TB/VIH del total de casos de TB, aumentó de 8,2 % a 11,4 %. Ello equivale a un incremento del 20,2 % y una variación media anual de 5 %.

La razón de las tasas de incidencia mostró el elevado riesgo de las PVV en comparación con las personas sin VIH. Mientras la tasa en la población sin VIH permaneció entre 5,8 y 6,6 por 100 000 habitantes; en las PVV fluctuó en un rango entre 371 y 508. Ello

significó un riesgo entre 59 y 78 veces mayor de enfermar de TB en este grupo vulnerable.

Tabla 4. Comparación de frecuencias y tasas de incidencia de tuberculosis en población general y en las personas que viven con o sin VIH. Cuba 2011-2014

Años	Población general		Personas viviendo con VIH			Población sin VIH		Razón de riesgo (IC 95%)
	N	Casos n (tasa) ^a	N	Casos n (tasa) ^a [%] ^b		N	Casos n (tasa) ^a	
2011	11244543	813 (7,2)	13169	67 (508,8) [8,2]		11231374	746 (6,6)	76,6 (59,7-98,3)
2012	11163934	738 (6,6)	14610	56 (383,3) [7,6]		11149324	682 (6,1)	62,7 (47,7-82,4)
2013	11210064	758 (6,8)	16441	61 (371,0) [8,0]		11193623	697 (6,2)	59,6 (45,9-77,4)
2014	11224190	739 (6,6)	18270	84 (459,8) [11,4]		11205920	655 (5,8)	78,7 (62,7-98,7)

^a tasa por 100 000 habitantes (incluye casos nuevos y recurrentes); ^b porcentaje de casos TB/VIH del total de casos de TB

3.2 Variaciones en la tendencia de notificaciones de casos de TB y patrón de transmisión en La Habana.

3.2.1 Variación temporal y espacial de la incidencia de TB por municipios de la Habana, 1995-2014

La incidencia de TB en La Habana decreció de 16,8 por 100 000 habitantes en 1995 (369 casos) a 9,3 en 2014 (198 casos). La reducción total fue del 44,4 % (2,3 % anual). El máximo reporte ocurrió en 1996 (444 casos; 20,2 por 100 000). A partir del siguiente año comenzó una reducción hasta el año 2004, en el cual se reportó una tasa de 7,7 por 100 000 habitantes. Después, se produjo un incremento hasta alcanzar 9,3 por 100 000 habitantes en 2014.

Al comparar las pendientes de las series 1995-2004 y 2005-2014 mediante la prueba de Chow (figura 3) se observaron diferencias significativas entre los coeficientes de regresión de ambas series ($p < 0.005$). Ello significó una diferencia en la curva de las pendientes, con una tendencia al incremento de los casos entre 2005 y 2014.

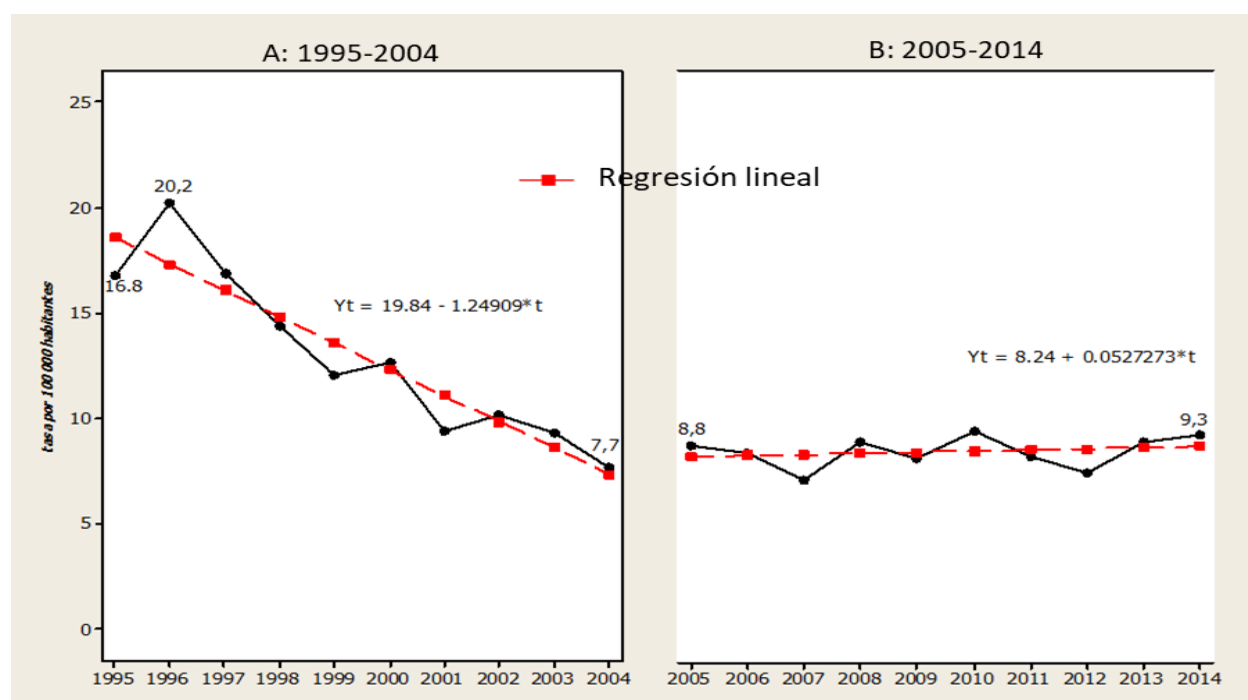


Figura 3. Cambios en la tendencia de las tasas de incidencia de tuberculosis en la provincia de La Habana, en periodos sucesivos (1995-2004 y 2005-2014)

Entre 1995 y 2014 la TB pulmonar (TBp) representó el 87,3 % del total de casos; mientras que la forma extrapulmonar fue del 12,7 % (tabla 5). No se constataron diferencias significativas en la distribución proporcional de ambas formas entre los periodos analizados. Los casos de TBp BAAR+ constituyeron el 60,4 % del total en todo el periodo. Entre 1995 y 2004 los casos BAAR+ representaron el 58,6 % con una reducción del 54 % (6 % anual). Los casos con baciloscopia negativa (BAAR-) que aportaban el 28,8 %, disminuyeron en un 63,7 % (7,1 % anual).

Entre 2005 y 2014, los BAAR+ alcanzaron el 63,3 % y mostraron una reducción del 10,5 %. En cambio, los BAAR- representaron el 23,7 %; incrementándose del 19,2 % en 2005 al 27 % en 2014 (aumento del 45,9 %; 5,1 % anual). Se encontraron diferencias estadísticas significativas para ambos grupos ($p=0,001$ y $0,0001$ respectivamente). En material suplementario (Anexo 4) se ofrece información detallada para cada uno de los años.

La proporción de coinfección TB/VIH mostró un aumento de 3,4 % en el periodo 1995-2004 a 15 % en 2005-2014; con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,0001$).

Tabla 5. Variación total y media anual de la frecuencia de casos de TB según localización, categoría, y coinfección TB/VIH. La Habana, 1995-2004 y 2005-2014

Años	TB (total) N	TB pulmonar						TB extrapulmonar		TB/VIH	
		BAAR (+)		BAAR (-)		total		n	(%) ^a	n	(%) ^a
		n	(%) ^a	n	(%) ^a	n	(%) ^a				
1995-2014	4697	2838	60,4	1263	26,9	4101	87,3	596	12,7	372	7,9
1995	369	228	61,8	113	30,6	341	92,4	28	7,6	3	0,8
2004	168	104	61,9	41	24,4	145	86,3	23	13,7	16	9,5
1995-2004	2854	1672	58,6	826	28,9	2498	87,5	356	12,5	96	3,4
VT ^b	-54,5	-54,4		-63,7		-57,5		-17,9		433,3	
VMA ^c	-6,1	-6,0		-7,1		-6,4		-2,0		48,1	
2005	193	133	68,9	37	19,2	170	88,1	23	11,9	17	8,8
2014	198	119	60,1	54	27,3	173	87,4	25	12,6	32	16,2
2005-2014	1843	1166	63,3	437	23,7	1603	87,0	240	13,0	276	15,0
VT ^b	2,6	-10,5		45,9		1,8		8,7		88,2	
VMA ^c	0,3	-1,2		5,1		0,2		1,0		9,8	
Valor p ^d		0,001		0,0001		0,6		0,6		<0,0001	

^a Porcentaje con relación al total de los casos nuevos de TB en todas sus formas clínicas

^b VT (Variación total); ^c VMA (Variación media anual) ^d Comparación de proporciones entre periodos 1995-2004 y 2005-201; BAAR: bacilo 'ácido alcohol resistente, referido a casos dónde se identificó Mtb en la baciloscopia y/o el cultivo.

Entre 1995 y 2004 todos los municipios de La Habana disminuyeron sus tasas de incidencia (figura 4). La reducción total en la provincia fue de 54,2 % (6 % anual).

Esta reducción a nivel de sus municipios, fluctuó entre 15,6 % (1,7 % anual) en La Habana Vieja y 83,7 % (9,3 % anual) en Guanabacoa.

Entre 2005 y 2014, se observó un incremento total de la incidencia en la provincia del 6,1 % (0,7 % anual), con un aumento en siete de sus municipios. El incremento porcentual de las TI en estos municipios estuvo entre el rango del 8,3 % en San Miguel del Padrón hasta el 125 % en Playa. En este último, se incrementa la TI desde 3,2 por 100 000 habitantes en 2005 hasta 7,2 en 2014. (Ver anexo 4). También se destacó el aumento en los municipios: Centro Habana (67,2 %), La Lisa (66,7 %), Marianao (56,7 %) y La Habana Vieja con 47 %.

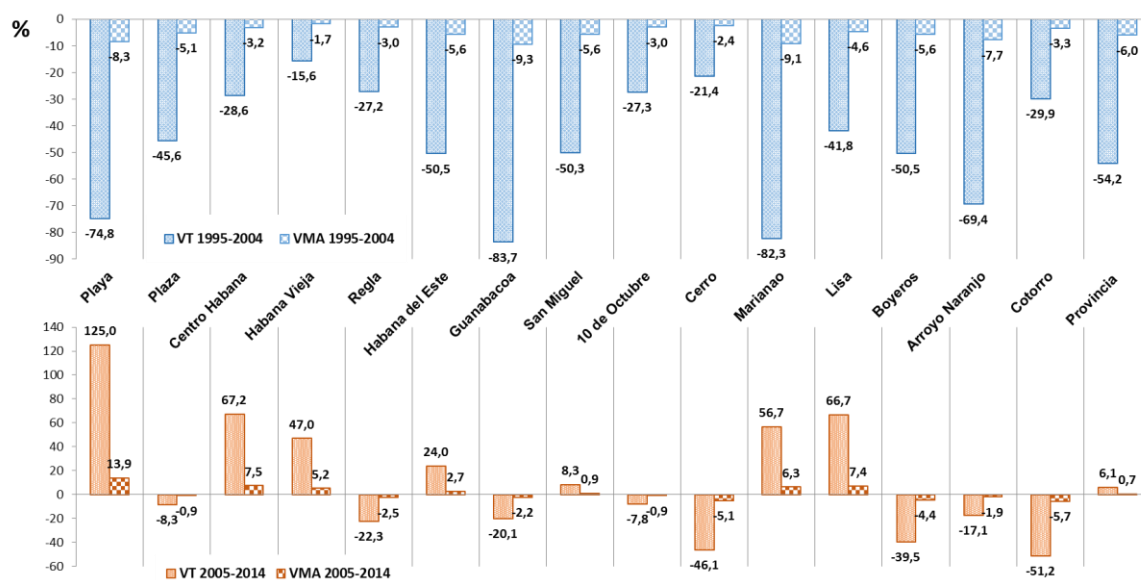


Figura 4. Variación total (VT) y media anual (VMA) de las tasas de incidencia de tuberculosis en municipios de La Habana, 1995-2004 y 2005-2014

La tendencia de las TI de TB por grupos de edades (figura 5) muestra una reducción en los mayores de 65 años del 82,2 % (de 51,9 por 100 000 habitantes en 1995 a 9,7 en 2014; 4,3 % anual). Los adultos mayores presentaron las tasas más elevadas durante

casi todo el periodo. El grupo de 15-64 redujo un 31,2 % (1,6 % anual), de 15,6 (1995) a 10,7 (2014). La población menor de 15 años a `pesar de mantener bajas TI durante todo el periodo, mostró un incremento del 47,3 % (2,5 % anual), de 1,7 (1995) a 2,5 (2014).

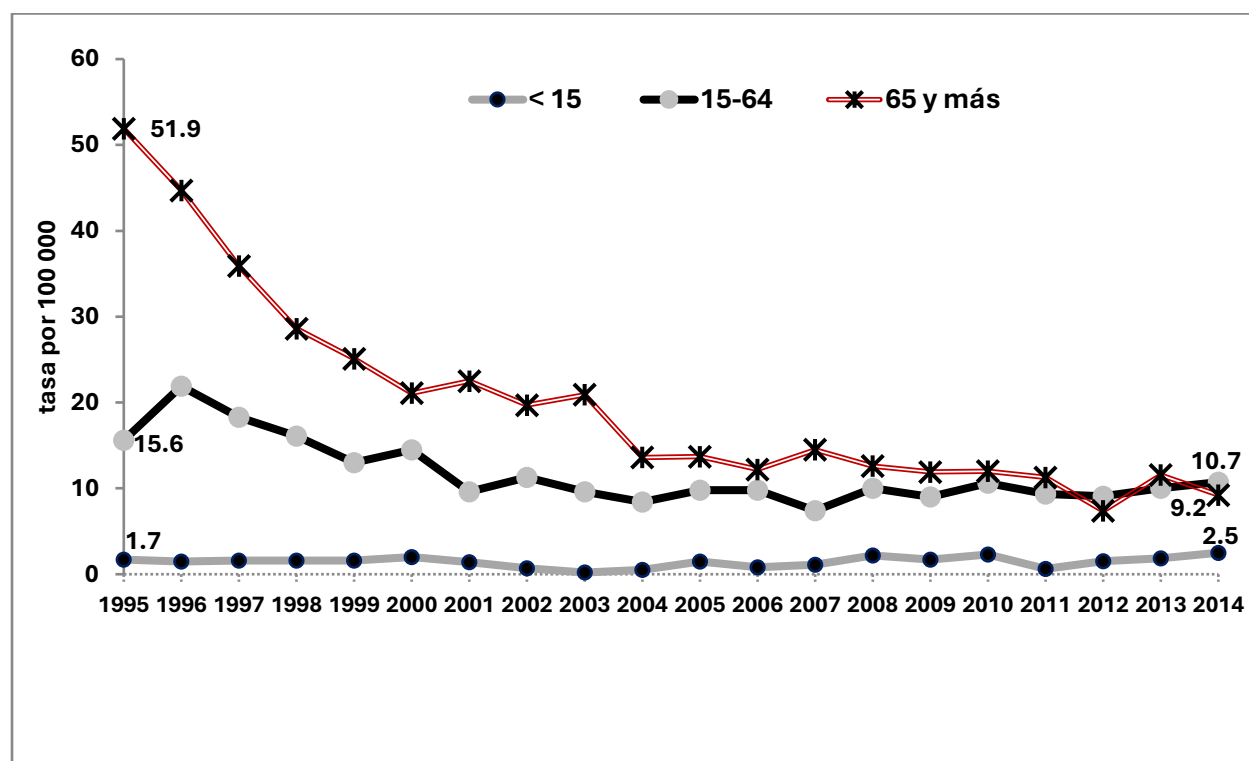


Figura 5. Tasas de incidencia de tuberculosis por grupos de edades, La Habana 1995-2014

3.2.2 Patrón de transmisión en conglomerados de La Habana, 2009

En 2009 se notificaron 186 casos de TB en La Habana. De un total de 150 cultivos realizados (81 % de los notificados), 97 (65 %) resultaron positivos para Mtb (tabla 6). Se genotipificaron 61 (84,7 %) de los 72 aislados recibidos en el LNRI-TLM (32,8 % de todos los casos de TB notificados y 62,9 % de los casos con cultivo positivo). La mayoría de los aislados genotipificados (81,9 %) procedieron de casos de TBp BAAR+.

Tabla 6. Resultados de los cultivos realizados en cada paso del proceso diagnóstico (desde el cultivo a nivel de los CPHEM hasta la genotipificación en el Laboratorio Nacional de Referencia) Cuba, 2009.

PASOS	Tipo de caso de TB			TOTAL
	TB pulmonar	TB pulmonar	TBe	(N=186)
	BAAR positivo (N=120)	BAAR negativo (N=46)	(N=20)	
	n (%) *	n (%)*	n (%)*	n (%)*
Cultivado realizado	104 (86,7)	43 (93,5)	3 (15,0)	150 (80,6)
Cultivo positivo	77 (74,0)	17 (39,5)	3 (100,0)	97 (64,7)
Llegan al LNRI-TLM	55 (71,4)	15 (88,2)	2 (66,7)	72 (74,2)
Genotipificados	50 (90,9)	9 (60,0)	2 (100,0)	61 (84,7)

* Para cada paso, el denominador de los porcentajes es la cifra del paso anterior.

CPHEM; Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología

BAAR: bacilo acido-alcohol resistente; TB: tuberculosis; TBp: tuberculosis pulmonar; TBe: tuberculosis extrapulmonar; LNRI-TLM: Laboratorio Nacional de Referencia e Investigación en tuberculosis, lepra y otras micobacterias

Todos los casos notificados fueron cubanos. La mediana de edad fue de 48 años [rango intercuartil (RIC), 36-61 años]. Seis casos fueron menores de 15 años. (Datos no mostrados en tablas).

El 95,2 % (20/21) de los casos VIH positivos fueron hombres. Los enfermos con antecedentes de encarcelamiento (todos hombres) tuvieron más probabilidades de ser VIH positivos (24 % vs. 9 %, $p=0,04$). Los casos VIH positivos se asociaron más con tener TBe y TBp BAAR (-) que los VIH negativos.

Los casos con baciloscopia positiva tuvieron más probabilidades de ser cultivados que los negativos y con TBe (86,7 % vs. 69,7 %; $p=0,005$). De forma similar, en los casos con antecedentes de encarcelamiento se observó una mayor probabilidad de tener muestras cultivadas frente a los sin este antecedente (96 % vs. 78 %; $p=0,02$). Entre los casos que se cultivaron, las PVV tuvieron más probabilidades de tener un resultado positivo que los VIH negativos (89 vs. 62 %; $p=0,03$); al igual que los que presentaron antecedentes de encarcelamiento (83 % vs. 62 % $p=0,05$). Los casos genotipificados fueron más jóvenes, en su mayoría PVV y con antecedentes de encarcelamiento.

A través de la técnica molecular, se identificaron 28 aislados únicos (46 % de los casos genotipificados) y cinco conglomerados (33 casos; 54 % de los genotipificados). La proporción de casos debidos a transmisión reciente fue del 46 % (IC 95 %: 33-58 %).

En 29 de los casos incluidos en los conglomerados (87,8 %) se realizó una re-entrevista para explorar antecedentes y nexos epidemiológico. En cuatro casos no fue posible (tres fallecidos, uno no localizado). Los casos agrupados tenían más probabilidades de tener antecedentes de encarcelamiento ($p=0,03$). En el análisis de regresión logística multivariado se constató que tener antecedentes de encarcelamiento siguió siendo el único factor de riesgo significativo para pertenecer a conglomerados de casos (ORa: 5,4; IC 90 % 1,8-16,5). (Datos no mostrados en tablas)

Tabla 7. Características seleccionadas de los casos notificados de TB en La Habana, 2009.

Características	Total	Genotipificados		Valor p	Conglomerados	Únicos	Valor p
	(N=186) No. (%)	SI (n= 125) No. (%)	NO (n=61) No. (%)		(n=33) No. (%)	(n=28) No. (%)	
Tipo de caso TB							
Nuevo	176 (94,6)	119 (67,6)	57 (32,4)	0,73 [§]	30 (52,6)	27 (47,4)	0,62 [§]
Recurrente	10 (5,4)	6 (60,0)	4 (40,0)		3 (75,0)	1 (25,0)	
Tipo de TB							
TBp BAAR positivo	120 (64,5)	70 (58,3)	50 (41,7)	0,001 [§]	26 (52,0)	24 (48,0)	0,74 [§]
TBp BAAR negativo	46 (24,7)	37 (80,4)	9 (19,6)		6 (66,7)	3 (33,3)	
TB EP	20 (10,8)	18 (90,0)	2 (10,0)		1(50,0)	1(50,0)	
Grupo de edad							
0-24	19 (10,2)	15 (78,9)	4 (21,1)	0,006	3 (75,0)	1 (25,0)	0,64 [§]
25-34	25 (13,4)	11 (44,0)	14 (56,0)		8 (57,1)	6 (42,9)	
35-44	40 (21,5)	24 (60,0)	16 (40,0)		8 (50,0)	8 (50,0)	
45-54	35 (18,8)	21 (60,0)	14 (40,0)		9 (64,3)	5 (35,7)	
≥ 55	67 (36,0)	54 (80,6)	13 (19,4)		5 (38,5)	8 (61,5)	
Sexo							
Masculino	132 (71,0)	83 (62,9)	49 (37,1)	0,05	25 (51,0)	24 (49,0)	0,33
femenino	54 (29,0)	42 (77,8)	12 (22,2)		8 (66,7)	4 (33,3)	
Contacto de caso por investigación de rutina*							
Si	21 (11,3)	14 (66,7)	7 (33,3)	0,86	6 (85,7)	1 (14,3)	0,12 [§]
No	150 (80,6)	97 (64,7)	53 (35,3)		27 (50,9)	26 (49,1)	
VIH							
Si	21 (11,3)	6 (28,6)	15 (71,4)	<0,001	8 (53,3)	7 (46,7)	0,95
No	165 (88,7)	119 (72,1)	46 (37,9)		25 (54,3)	21 (45,7)	
Alcoholismo							
Si	44 (23,7)	30 (68,2)	14 (31,8)	0,87	7 (50,0)	7(50,0)	0,73
No	142 (76,3)	95 (66,9)	47 (33,1)		26 (55,3)	21 (44,7)	
Diabetes							
Si	10 (5,4)	8 (80,0)	2 (20,0)	0,50 [§]	0 (0,0)	2 (100)	0,21 [§]
No	176 (95,6)	117 (66,5)	59 (33,5)		33 (55,9)	26 (44,1)	
Otra inmunosupresión (no VIH)							
Si	8 (4,3)	7 (87,5)	1 (12,5)	0,28 [§]	1 (100)	0 (0,0)	1 [§]
No	178 (95,7)	118 (66,5)	60 (33,7)		32 (53,3)	28 (46,7)	
Recluso o exrecluso							
Si	25 (13,4)	8 (32,0)	17 (68,0)	<0,001	13 (76,5)	4 (23,5)	0,03
No	161 (86,6)	117 (72,7)	44 (27,3)		20 (45,5)	24 (55,5)	
Trabajador de salud							
Si	15 (8,1)	13 (86,7)	2 (13,3)	0,15 [§]	1 (50,0)	1 (50,0)	1 [§]
No	171 (91,9)	112 (65,5)	59 (34,5)		32 (54,2)	27 (45,8)	
Residentes en hogares de ancianos o centros para discapacitados físicos y/o mentales							
Si	6 (3,2)	4 (66,7)	2 (33,3)	1,0 [§]	1 (50,0)	1 (50,0)	1,0 [§]
No	180 (96,8)	121 (67,2)	59 (32,8)		32 (54,2)	27(45,8)	

*No disponibles (excluidos): uno genotipificado, 14 no genotipificados, uno con patrón único. [§]prueba exacta de Fisher.

Tres conglomerados (C3, C4 y C5) se integraron por dos o tres casos (tabla 8). Ninguno de sus casos reportó ser contactos de pacientes con TB en la investigación epidemiológica de rutina. Durante el estudio de estos conglomerados, dos de los tres

pacientes del C3 informaron un contacto con un mismo caso de TB notificado en 2008 (sin genotipificación). Los dos conglomerados más grandes, (C1 y C2) incluyeron siete y 19 casos, respectivamente.

Tabla 8. Características seleccionadas de los casos de TB en los cinco conglomerados identificados en La Habana, 2009.

Características N=33	Conglomerados				
	C1 (n=7) No. (%)	C2 (n=19) No (%)	C3 (n=3) No (%)	C4 (n=2) No (%)	C5 (n=2) No (%)
Tipo de casos de TB					
Nuevos	7 (100)	17 (89,5)	2 (66,7)	2 (100)	2 (100)
Recurrentes	0	2 (10,5)	1 (33,3)	0	0
Tipo de TB					
TBp BAAR positivo	4 (57,1)	17 (89,5)	3 (100)	1 (50,0)	1 (50,0)
TBp BAAR negativo	2 (28,6)	2 (10,5)	0	1 (50,0)	1 (50,0)
TB extrapulmonar	1 (14,3)	0	0	0	0
Grupos de edad (años)					
0-24	3 (42,9)	0	0	0	0
25-34	2 (28,6)	4 (21,1)	1 (33,3)	0	1 (50,0)
35-44	2 (28,6)	6 (31,6)	0	0	0
45-54	0	5 (26,3)	1 (33,3)	2 (100)	1 (50,0)
≥ 55	0	4 (21,1)	1 (33,3)	0	0
Sexo					
Masculino	5 (71,4)	17 (89,5)	1 (33,3)	1 (50,0)	1 (50,0)
Femenino	2 (28,6)	2 (10,5)	2 (66,7)	1 (50,0)	1 (50,0)
Contacto de casos TB por investigación de rutina					
Si	2 (28,6)	4 (21,1)	0	0	0
No	5 (71,4)	15 (78,9)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
VIH					
Si	4 (57,1)	17 (89,5)	2 (66,7)	0	0
No	3 (42,9)	2 (10,5)	1 (33,3)	2 (100)	2 (100)
Alcoholismo					
Si	0	6 (31,6)	0	0	1 (50,0)
No	7 (100)	13 (68,4)	3 (100)	2 (100)	1 (50,0)
Recluso o exrecluso					
Si	3 (42,9)	9 (47,4)	0	0	1 (50,0)
No	4 (57,1)	10 (52,6)	3 (100)	2 (100)	1 (50,0)

3.2.3 Investigación epidemiológica de los conglomerados (C) con mayor número de casos

En el C1 (figura 6) durante la investigación epidemiológica de rutina sólo se identificaron dos casos (c) como contactos de TB (c10 y c120).

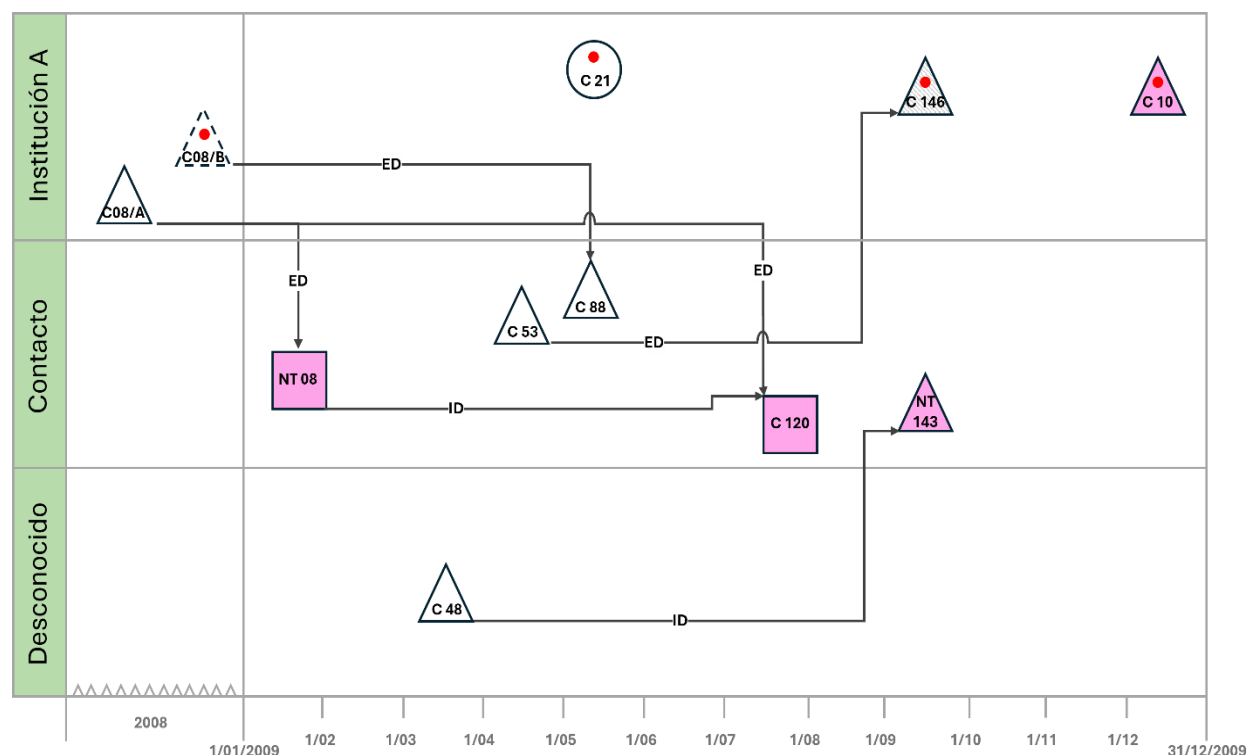


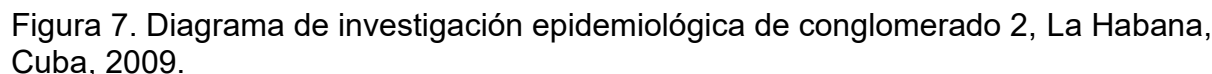
Figura 6. Diagrama de investigación epidemiológica del conglomerado 1, La Habana, Cuba, 2009.

Los sectores (*Institución A*, *Contacto* y *Desconocido*) representan el posible lugar/fuente de transmisión de tuberculosis (TB). La línea de tiempo indica la fecha de notificación de los casos; antes de 2009 esta comprimida. Cada símbolo (triángulo, cuadrado y círculo) representa un caso de TB. El texto dentro de cada símbolo comienza con C si el caso pertenece a un conglomerado, y con NT si no fue genotipificado; seguido del identificador único del paciente (numérico para casos de 2009, alfanumérico en casos antes de 2009). Los conectores indican la relación entre los casos y el texto sobre ellos, el tipo de relación (ID= Intradomiciliario, ED= extradomiciliario). Los símbolos: Δ = TB con baciloscopia positiva; \square = TB con baciloscopia negativa; \circ = TB extrapulmonar; símbolo con líneas discontinuas = TB recurrente; símbolo rayado = ex-recluso; símbolo coloreado = contacto de TB en la investigación epidemiológica de rutina; \bullet = refiere contacto con una caso de TB en la institución A.

Se encontró un vínculo epidemiológico del grupo con dos casos no genotipificados (NT08 y NT143) que se identificaron como contactos de TB durante la investigación de rutina. Tres casos relacionados se detectaron mientras estaban privados de libertad en la institución denominada (para los efectos de esta investigación) como A (c08/B, c21, c10) y dos después de la liberación (c146; tres semanas después y c08/A; dos meses).

Dos casos relacionados (c88, c120) y uno de los casos no genotipificado (NT08), nunca estuvieron en el régimen institucionalizado (A) pero tenían vínculos con los casos anteriores. No se pudo encontrar ningún vínculo epidemiológico en el c48; (un trabajador de la salud cuya pareja fue notificada seis meses después) como un caso de TB, pero no fue genotipificado (NT143).

En el C2, (figura 7), como parte la investigación epidemiológica de rutina se identificaron solo cuatro casos como contactos de TB (c49, c86, c118 y c164). Tres de los casos no genotipificados tenían vínculos epidemiológicos; de ellos dos notificados en años anteriores, 2004 (NTD) y 2008 (NTC) y uno notificado en 2009 (NT141). Este último se identificó como contacto de TB durante la investigación epidemiológica de rutina. Se notificaron seis casos agrupados mientras estuvieron privados de libertad en la misma institución A (c42, c49, c114, c118, c5, c164) y tres después de su liberación (c16; un año y c24 y c107; tres años después). Los casos c24 y c42 fueron recurrentes, con un primer episodio registrado en 2006 y 2003, respectivamente (mientras estaban en la Institución A).



Dos casos agrupados (c86 y c117) no reportaron antecedentes de convivencia en la institución A, pero eran contactos del caso NT C (notificado dos años después de su liberación de dicho régimen institucionalizado). El caso c24 tuvo contacto con el c113

que nunca residió en la institución A. Este último, con antecedentes de alcoholismo, fue contacto de otros dos casos (c11 y c85) con similar factor de riesgo. El c113 tuvo a su vez contacto de c151, alcohólico y NT141. El c11 fue el contacto domiciliario del caso NTD (2004). No se encontró ningún vínculo epidemiológico en sólo cuatro casos (c76, c82, c140 y c156).

3.3 Cambios en las tasas de notificación de TB en Cuba a partir del inicio de la estrategia Fin de la TB (2015).

La tasa de notificación de casos de TB en Cuba disminuyó de 6,2 (694 casos) en 2015 a 4,5 (508 casos) en 2021. La reducción total fue de 26,6 % y la reducción anual media de 4,4 %. Entre 2015 y 2018, las tasas de notificación se mantuvieron estables (6,1 y 6,3 por 100 000 habitantes; rango 682-710 casos). A partir del 2019 se observó un descenso sostenido de las notificaciones, con una reducción anual de 10,4 % en 2019; 8,2 % en 2020. Para 2021 se constató un incremento de 12,3 %.

En el periodo 2015-2021, según se muestra en la tabla 9, La Habana notificó el 29 % del total de casos (1312/4512). En comparación con la tasa promedio nacional de este periodo (5,7 por 100 000 habitantes), notificaron tasas superiores las provincias de Ciego de Ávila, Mayabeque y La Habana con 10,5; 9,8 y 8,8 respectivamente. También superaron el promedio, pero en menor medida, Villa Clara y Cienfuegos (6,4 cada una); mientras que la de Granma fue similar. Las otras nueve provincias y el municipio especial Isla de la Juventud alcanzaron tasas inferiores, según se muestra en la tabla 9. En general, todas las provincias redujeron sus tasas en 2021 con respecto a 2015; excepto Santiago de Cuba que incrementó de 4,4 a 4,8 y Camagüey de 2,6 a 2,8 por 100 000

habitantes. Las mayores reducciones se observaron en Holguín, Artemisa, Isla de la Juventud y Villa Clara.

Entre 2020 y 2021 (años pandémicos), la reducción proporcional fue mayor en la Isla de la Juventud, Holguín, Mayabeque, Cienfuegos, Camagüey y Villa Clara. Mientras que incrementaron Artemisa, Matanzas, Santiago de Cuba, Pinar del Río y Granma (tabla 9).

Tabla 9. Tuberculosis (casos nuevos y recurrentes): número de casos, tasas de notificación y variación de las tasas por provincias, Cuba 2015-2021

Provincias	2015	2016		2017		2018		2019		2020		2021		2015-21			
	No* (T)†	No* (T)†	V‡	No* (T)†	V‡	No* (T)†	V‡	No* (T)†	V‡	No* (T)†	V‡	No* (T)†	V‡	No	T	VT£	VMA&
Pinar del Río	29 (4,9)	25 (4,3)	-13,8	24 (4,1)	-3,9	37 (6,3)	54,3	26 (4,3)	-32,2	20 (3,4)	-19,9	21 (3,6)	5,2	181	4,4	-26,9	-4,5
Artemisa	20 (4)	26 (5,1)	29,2	22 (4,3)	-15,9	33 (6,4)	49,1	13 (2,5)	-60,7	7 (1,4)	-46,2	10 (1,9)	42,8	131	3,7	-51,1	-8,5
La Habana	199 (9,4)	194 (9,1)	-2,6	204 (9,6)	5,0	203 (9,6)	-0,6	214 (9,5)	-1,2	158 (7,4)	-21,6	154 (7,2)	-2,7	1312	8,8	-23,4	-3,9
Mayabeque	34 (8,9)	47 (12,3)	37,8	52 (13,6)	10,3	42 (11)	-19,5	34 (9,4)	-14,2	32 (8,3)	-11,5	20 (5,2)	-37,8	263	9,8	-42,1	-7,0
Matanzas	26 (3,7)	22 (3,1)	-15,9	22 (3,1)	-0,6	18 (2,5)	-18,6	20 (2,8)	11,0	18 (2,5)	-10,2	22 (3,1)	22,0	148	3,0	-17,2	-2,9
Villa Clara	70 (8,9)	52 (6,6)	-25,5	51 (6,5)	-1,6	39 (5)	-23,3	48 (6,3)	26,4	51 (6,6)	4,0	36 (4,7)	-29,1	348	6,4	-47,6	-7,9
Cienfuegos	32 (7,8)	14 (3,4)	-56,4	28 (6,8)	99,2	26 (6,3)	-14,6	32 (8,2)	33,3	32 (7,9)	1,6	21 (5,2)	-34,0	183	6,4	-33,8	-5,6
Sancti Spíritus	27 (5,8)	17 (3,6)	-37,1	36 (7,7)	111,5	28 (6)	-22,3	18 (3,9)	-35,6	19 (4,1)	5,7	18 (3,9)	-4,6	163	5,0	-32,9	-5,5
Ciego de Ávila	46 (10,7)	45 (10,4)	-2,6	45 (10,3)	-0,5	58 (13,3)	28,3	41 (9,4)	-29,3	50 (11,4)	22,2	36 (8,3)	-27,5	321	10,5	-22,1	-3,7
Camagüey	20 (2,6)	23 (3)	15,3	27 (3,5)	17,7	26 (3,4)	-3,4	28 (3,7)	8,3	30 (3,9)	6,3	21 (2,8)	-29,7	175	3,3	6,1	1,0
Las Tunas	29 (5,4)	41 (7,6)	41,0	34 (6,3)	-17,2	36 (6,7)	5,7	17 (3,3)	-49,9	25 (4,7)	40,2	23 (4,3)	-7,7	206	5,5	-20,0	-3,3
Holguín	45 (4,3)	46 (4,4)	2,2	40 (3,9)	-13,0	41 (4)	2,6	49 (4,7)	19,9	33 (3,2)	-32,1	17 (1,7)	-48,3	271	3,8	-61,6	-10,3
Granma	45 (5,4)	57 (6,8)	26,6	53 (6,3)	-7,0	57 (6,8)	7,6	42 (4,9)	-27,9	38 (4,6)	-5,4	39 (4,8)	2,6	330	5,7	-11,3	-1,9
Santiago de Cuba	46 (4,4)	55 (5,2)	19,6	57 (5,4)	3,7	42 (4)	-26,3	52 (5,0)	24,2	49 (4,6)	-5,5	55 (5,3)	12,3	356	4,8	20,5	3,4
Guantánamo	24 (4,7)	16 (3,1)	-33,3	9 (1,7)	-43,7	18 (3,5)	100	10 (1,9)	-44,3	15 (3,0)	52,3	14 (2,8)	-6,7	106	3,0	-40,5	-6,7
Isla de la Juventud	2 (2,4)	2 (2,4)	0,1	3 (3,6)	50,2	6 (7,1)	100	1 (1,2)	-83,3	3 (3,6)	202,3	1 (1,2)	-66,7	18	3,1	-49,3	-8,2
Total	694 (6,2)	682 (6,1)	-1,8	707 (6,3)	3,6	710 (6,3)	0,1	645 (5,6)	-10,4	580 (5,2)	-8,2	508 (4,5)	-12,3	4512	5,7	-26,6	-4,4

*No de casos notificados por el programa nacional de control y eliminación de tuberculosis

† Tasa de notificación por 100 000 habitantes; ‡ V= variación; £ VT= Variación total 2015-21; & VMA= VT/n-1, donde n = años del periodo.

Variación calculada con cifras de las tasas sin redondear

La tasa de notificación de Cuba para el periodo 2015-2019 fue de 6,1 por 100 000 habitantes (685 casos como promedio anual); mientras que en los años pandémicos se redujo hasta 4,9 (544 casos como promedio anual; $p < 0,001$).

Las mayores reducciones se observaron en las provincias Artemisa, Holguín y Mayabeque. En tanto, aunque leve, Santiago de Cuba, Camagüey y Cienfuegos incrementaron la tasa de casos notificados, según se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Promedio de casos de tuberculosis notificados y sus tasas por provincias. Cuba, 2015-2019 y 2020-2021

Provincias	2015-19		2020-21		Variación porcentual	
	Promedio	Tasa*	Promedio	Tasa*	Promedio	Tasa**
Pinar del Río	28	4,8	21	3,5	-27	-26
Artemisa	23	4,5	9	1,7	-63	-63
La Habana	200	9,4	156	7,3	-22	-23
Mayabeque	42	11,0	26	6,7	-38	-39
Matanzas	22	3,0	20	2,8	-7	-8
Villa Clara	52	6,7	44	5,6	-17	-16
Cienfuegos	26	6,3	27	6,5	2	3
Sancti Spíritus	25	5,4	19	4,0	-27	-26
Ciego de Ávila	47	10,8	43	9,9	-9	-9
Camagüey	25	3,2	26	3,3	3	3
Las Tunas	32	5,9	24	4,5	-24	-23
Holguín	44	4,3	25	2,4	-43	-43
Granma	51	6,0	39	4,7	-24	-22
Santiago	50	4,8	52	5,0	3	4
Guantánamo	15	3,0	15	2,9	-6	-4
Isla de la Juventud	3	3,3	2	2,4	-29	-28
Cuba	685	6,1	544	4,9	-21	-20

*tasa del periodo calculada con la sumatoria del total de casos dividido por la sumatoria de las poblaciones de cada año, por 100 000 habitantes

**porcentajes de variación de la tasa calculada con cifras sin redondear

La diferencia entre las tasas estimadas y las de notificación (brecha en el diagnóstico) se incrementaron entre 2020 y 2021 (figura 6).

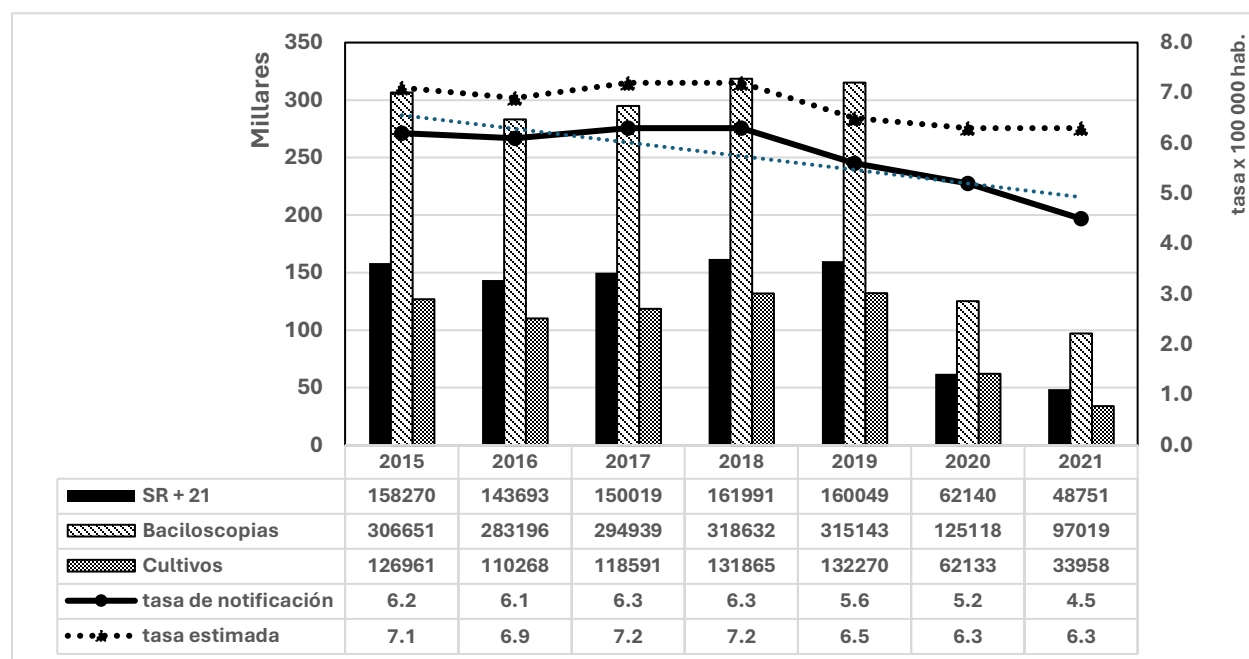


Figura 6. Tasas notificadas y estimadas de tuberculosis (casos nuevos y recurrentes), sintomáticos respiratorios detectados y exámenes bacteriológicos realizados en Cuba, 2015-2021.

Entre los años 2015 al 2019 la diferencia cada año entre ambas tasas fue entre 0,8 y 0,9 por 100 000 habitantes; o sea, que alrededor de 100 casos por año no alcanzaron los beneficios del diagnóstico y del tratamiento. En el 2021, esta diferencia se duplicó hasta 1,8 por 100 000 habitantes (≈ 200 casos estimados no fueron diagnosticados ni tratados).

En los años 2020 y 2021 se observó una correlación positiva entre la reducción del número SR + 21 detectados, baciloscopias y cultivos realizados con la reducción del número de casos notificados ($r = 0,9$; $p < 0,001$). Como promedio en el periodo 2015-2019 se identificaron 154 804 SR+21. Este valor decreció en 2020-2021 hasta 55 445 (2,8 veces menos). Pero también las baciloscopias realizadas decrecieron desde 303

712 como promedio en 2015-2019 hasta 110 068 en 2020-2021 (2,7 veces menos). Los cultivos realizados se redujeron de 123 991 como promedio en 2015-2019 hasta 48 045 en 2020-2021 (2,6 veces menos).

CAPÍTULO IV

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

El análisis de la incidencia de TB en Cuba mostró desigualdades en los niveles municipal y provincial, con una reducción de las tasas de incidencia entre los periodos 1999-2002 y 2003-2006. En La Habana, a pesar de su tendencia descendente entre 1995 y 2014 (en especial en los adultos mayores), se evidenció un incremento de los casos con coinfección TB/VIH. Se identificó el antecedente de reclusión como factor de riesgo de conglomerados institucionales que involucran a la comunidad. Después de 2015, la variación en las tasas de notificaciones resultó desigual entre provincias. La reducción observada en el periodo pandémico se relacionó con las afectaciones de los servicios de atención y las estrategias de búsqueda de casos y contactos.

La principal limitación del estudio radicó en que los análisis e interpretaciones se basan en datos de rutina de la vigilancia del PNCT. La complejidad de los factores que influyen en la transmisión local como el hacinamiento, la calidad de la vivienda, los movimientos poblacionales (incluido la migración); así como otros aspectos socioeconómicos y conductuales de las familias y poblaciones vulnerables, necesitan abordarse con diseños complejos e interdisciplinarios.

La información sobre antecedentes de institucionalización y otros datos epidemiológicos de los conglomerados de casos se basó en entrevistas y registros, lo que pudo estar sujeto a sesgos de memoria o de reporte. Dado que el estudio molecular se limitó a La Habana en 2009 y sólo el 32,8 % de los casos notificados se genotipificó, no es posible

generalizar los hallazgos sobre el patrón de transmisión a otras provincias o a otros períodos de tiempo.

Las evidencias sobre las desigualdades territoriales se presentaron a partir de un análisis longitudinal de más de 25 años (1995-2021), lo cual fortalece las atribuciones y conclusiones del estudio. A pesar de que el estudio no tuvo como propósito establecer relaciones causales, se examinaron asociaciones entre variables que influyen de manera significativa en el comportamiento de la incidencia en la población general y grupos vulnerables.

El abordaje de La Habana como ciudad capital que concentra el mayor número de enfermos de TB constituye una fortaleza de la investigación. Ello permitió generar pistas de entendimiento e hipótesis sobre la dinámica de la transmisión para la consecución de las metas de la eliminación como problema de salud pública. Considerar el efecto de la pandemia de la COVID-19 en las notificaciones de TB, agregó una perspectiva relevante y actualizada a los resultados que se presentan.

Entre los periodos 1999-2002 y 2003-2006 se constató que municipios urbanos de Cuba con alta densidad poblacional tuvieron las mayores tasas; pero también significativas reducciones. Lo anterior puede atribuirse a un impacto positivo de las acciones del programa durante las estrategias DOTS/TAES y "Alto a la TB".

Varios estudios internacionales (93-96) demuestran la efectividad de la implementación de la estrategia DOTS/TAES en la reducción de la incidencia de TB. También se aborda su efecto en las tasas de curación y la adherencia al tratamiento. De forma similar se

documentan los resultados de la estrategia “Alto a la TB”, al incluir la expansión y mejora continua de DOTS y el enfrentamiento a los desafíos de la TB asociada al VIH y la TB-multirresistente. Esta estrategia promueve fortalecer los sistemas de salud, mejorar la atención integral a los pacientes con TB y el empoderamiento de las comunidades. (8) La efectividad de ambas iniciativas se evidencia al medirse en la reducción a nivel global de la mortalidad (47 %) y la incidencia (18 %) alcanzada en el año 2000 respecto a 1990. En conjunto, se estima que la eficacia del diagnóstico y el tratamiento de la TB salva la vida de unos 43 millones de personas entre el 2000 y el 2014. (9)

La literatura científica documenta de manera extensa la asociación de la TB a la pobreza en diferentes contextos. (1, 18, 97-101) Una revisión sistemática de 79 artículos publicados muestra que los conglomerados espaciales o puntos calientes de TB suelen formarse en regiones con malas condiciones socioeconómicas y alta densidad poblacional. (98) Aunque en escenarios tan diferentes como China y Etiopía se aborda también la ineficiente atención médica como un determinante. (98, 102)

Los hallazgos sobre la mayor incidencia de TB en municipios con alta densidad poblacional en Cuba, se alinean con la teoría de la “transición epidemiológica”. Dicho marco postula que las enfermedades infecciosas tienden a concentrarse en estas áreas urbanas con elevada densidad poblacional. (103) En estos territorios ocurre una mayor exposición a las fuentes de infección, como consecuencia de una urbanización no planificada. Por el contrario, los municipios con menor densidad poblacional y una economía basada en la agricultura mostraron las tasas más bajas; asociado no solo a mejores condiciones de vida sino también a menores tasas de contacto.

Diversos estudios epidemiológicos y revisiones científicas han documentado una asociación positiva entre la densidad poblacional y la incidencia de TB. (98, 104) Investigaciones en regiones como India, (105) Indonesia (106) y China (107) han encontrado que la densidad poblacional explica una proporción significativa de la variabilidad en los casos de TB. Por ejemplo, en Maharashtra (India), aproximadamente el 75 % de la variación en los casos de TB puede atribuirse a la densidad poblacional y a la altitud. (105) La asociación es más fuerte en contextos de pobreza, viviendas precarias y falta de saneamiento, donde el hacinamiento se combina con otras. Aunque la tendencia general es a una correlación positiva, existen excepciones en ciertas regiones donde otros factores (como el acceso a servicios de salud o las condiciones socioeconómicas) pueden modificar la relación directa entre densidad e incidencia. (98, 108)

Por otro lado, las áreas urbanas con alta densidad suelen recibir migrantes, lo que puede introducir aislados con patrones genéticos nuevos y aumentar la transmisión comunitaria. (98, 109)

El análisis espacial se utiliza como una herramienta valiosa para comprender y abordar la TB. Ofrece información sobre su distribución geográfica, grupos y factores de riesgo. Además, permite identificar puntos calientes de transmisión, rastrear patrones y orientar intervenciones dirigidas a territorios con altas incidencias. (110, 111)

El éxito de los PNCT, en la mayor parte del mundo en desarrollo, se obstaculiza por la falta de consideración de la heterogeneidad espacial en la distribución de la enfermedad. Es habitual que se implementen intervenciones uniformes en diferentes entornos sin

evidencias del comportamiento de la heterogeneidad espacial de la enfermedad en fina escala. (111) En contextos de baja incidencia, una mejor comprensión de la epidemiología espacial de la TB puede guiar a los responsables de las políticas a la formulación de estrategias efectivas de prevención y control. (112, 113). Esto cobra mayor importancia en los países con recursos limitados como Cuba, donde es necesario priorizar la asignación de recursos en territorios y grupos que concentran la mayor carga de enfermedad.

Los datos que se analizan en esta investigación resultan sólidos si se considera que durante los periodos analizados no ocurren modificaciones en las definiciones y procedimientos de diagnóstico. (20) La división político-administrativa de los municipios del país, no experimenta cambios substanciales. (114) Sin embargo, no se desconoce, e incluso se toma en cuenta para las conclusiones de este estudio, que durante el periodo de la COVID-19 se de manera significativa la intensidad de la búsqueda de casos y exámenes bacteriológicos realizados, por razones obvias.

Como se refiere en los inicios de este capítulo, las capitales, ciudades con alta densidad poblacional, los grupos poblacionales especiales y la existencia de conglomerados de casos demandan miradas y estrategias diferenciadas para su atención y manejo.

El incremento en la incidencia en los menores de 15 años de La Habana, y el porcentaje de casos con coinfección TB/VIH observado para 2014 son indicadores de transmisión activa en los hogares, la comunidad y en grupos específicos. Esto constituye una alerta sobre posibles fallas en el diagnóstico, el seguimiento o el control de los enfermos.

A nivel mundial, la TB infantil sigue representando entre el 4 % y el 5 % del total de casos, con tasas más elevadas en países de bajos y medianos ingresos. (24, 109, 115) En algunos contextos, como Asia y África, la proporción puede ser aún mayor debido a la alta carga de enfermedad y dificultades en el diagnóstico. (1) Pero también en Europa en el 2023, representa el tercer año consecutivo de aumento en la notificación de casos pediátricos. Los niños y adolescentes menores de 15 años representan el 4,3 % de todos los casos de TB notificados en la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo, con un incremento del 25,9 % en los casos notificados entre 2022 y 2023 (de 1 341 a 1 689 casos). (116)

El predominio de la incidencia en personas mayores de 65 años se corresponde con el de países desarrollados con buenos programas de control; donde la ocurrencia se asocia a reactivaciones de infecciones “latentes” adquiridas en décadas anteriores. (13, 14) La reducción sostenida en este grupo de edad contrastó con el estancamiento en la tendencia de los adultos más jóvenes y el incremento observado en los menores de 15 años. Estos hallazgos, unidos a la elevada transmisión en las PVV y las PPL refuerzan la presencia de brechas y desafíos en el programa cubano.

A nivel mundial, las PVV son de manera significativa más susceptibles a la enfermedad debido a su sistema inmunitario debilitado. La coinfección TB/VIH representa un importante problema de salud pública, en especial en los países con ingresos bajos y medios. (1, 117) Se documenta que las PVV tienen entre 12 y 16 veces más probabilidades de desarrollar TB en comparación con las personas sin VIH. (77, 118-120). También la TB es la principal causa de muerte en este grupo. En 2023, se atribuyen

161 000 muertes a la TB asociada al VIH, (1) lo que pone de relieve la combinación letal de estas dos enfermedades.

La epidemia de VIH en Cuba se caracteriza por una baja prevalencia en población general (0,4 %). En 2023, se diagnostican 1 949 casos nuevos, lo que significa un incremento con respecto al promedio de 1 500 casos anuales antes de la pandemia. Su crecimiento es lento, con relevancia en zonas urbanas y la transmisión sexual es la vía predominante (99,6 %). Afecta más a los hombres (80,4 %), y en particular a los que tienen sexo con otros hombres. Estos últimos representan el 81,6 % de los casos masculinos y más del 70 % del total diagnosticado. (120)

El Sistema de Salud cubano, que incluye el acceso universal a la terapia antirretroviral y un sólido Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/sida muestra indicadores favorables en comparación con otros países de la región de las Américas y el Caribe. (120) Sin embargo, en este estudio se constató un elevado riesgo de desarrollar TB en las PVV, con una probabilidad entre 58 y 78 veces mayor que la población general.

Informes de Cuba al Programa Mundial de TB de la OMS (Datos de la DRMES del MINSAP), documentan un incremento en la contribución proporcional de las PVV a la carga de incidencia de TB en el país, del 7,7 % (58/753) en 2023 al 10,1 % (107/1061) en 2024. Aunque la coinfección solo contribuye con el 10 % del total de los casos, el efecto de esta sinergia conduce a cuadros clínicos más graves, tasas de mortalidad más altas y peores resultados del tratamiento en comparación con la TB en población general. De manera ilustrativa, las tasas de éxito del tratamiento reportadas en las cohortes de

coinfectados de 2021 y 2022 son de 58 % y 71 %; mientras que en las cohortes de la población general el éxito superó el 80 %. (1, 2).

La complejidad del manejo de la coinfección TB/VIH y en particular de aquellos con ITB, subraya la urgencia de abordar estos desafíos para el alcance de las metas del PNCT. La OMS recomienda el tamizaje sistemático de la TB en las PVV teniendo en cuenta la sintomatología clínica, el uso de la radiografía digital, el acceso a las pruebas moleculares rápidas y el uso de otras alternativas de diagnóstico como la prueba del LAM-ICL y la proteína C reactiva. Otro aspecto crucial es la necesidad de introducir nuevos esquemas acortados de tratamiento y en dosis fijas combinadas, tanto para el manejo de la ITB como para los casos con enfermedad activa. Todo ello contribuirá a una mejor adherencia al tratamiento y de la calidad de vida asociada a un menor consumo de tabletas diarias. (77, 118, 119)

A manera de síntesis, estrategias innovadoras como la introducción de nuevas herramientas de diagnóstico, la optimización de regímenes terapéuticos y la implementación de medidas de control de infecciones, resultan fundamentales para mejorar los resultados del tratamiento y reducir las tasas de transmisión en este grupo poblacional. (121, 122)

No cabe duda que en el camino de la eliminación de la TB la identificación de brotes y conglomerados de casos y las investigaciones epidemiológicas de los enfermos y sus contactos resultan de vital importancia para interrumpir cadenas de transmisión.

El estudio que se presenta, se contabiliza entre los pocos realizados en el país con enfoque de epidemiología molecular. La proporción de casos debidos a transmisión reciente alcanzó el 46 %. Una investigación de la década anterior que utiliza la técnica de RFLP (también en La Habana), muestra una proporción de transmisión reciente del 31 %, como resultado de la inclusión de 51 casos notificados durante un período más corto. (63) Estos hallazgos no difieren de los reportados en otro estudio de la década de los 90 fuera de La Habana, en el cual un 36 % se atribuye a transmisión reciente. (62)

El antecedente de encarcelamiento es un factor importante asociado con la transmisión reciente, como se identifica en los dos conglomerados más grandes de casos de TB de este estudio molecular. Ello coincide con los hallazgos de una revisión sistemática que incluye 36 estudios de 17 países, donde las proporciones de transmisión reciente varían entre 4,1 % y el 60,4 %, con una mediana del 28,1 %. (123)

Los factores de riesgo de agrupamiento identificados en otros estudios (86, 124) incluyen: sexo masculino, edad joven, ser nativo (en comparación con los que nacen en el extranjero), residencia urbana, alcoholismo, drogadicción, estar en situación de calle, estar expuesto a entornos de hacinamiento (incluidos centros penitenciarios), y padecer TB pulmonar. Mientras que vivir con VIH y la TB-MDR se consideraron factores de riesgo solo en algunos entornos. (124).

En esta investigación, el sexo y la edad no se asociaron con el agrupamiento; pero pudo deberse a que entre los casos genotipificados los adultos mayores y las mujeres estaban poco representados. El VIH tampoco se asoció con el agrupamiento. Reportes anuales del país entre 2000 y 2009 estiman que la prevalencia de la TB-MDR en Cuba es baja

(0,4 % en casos nuevos y 8,8 % en recurrentes). (125). No se incluyó información sobre la farmacorresistencia para este estudio.

En estudios previos realizados en Cuba, (62, 63) el antecedente de encarcelamiento se identifica en 50 % de los casos. Los datos del PNCT muestran una reducción del 74,6 % en el número de casos de TB en las cárceles entre 2000 y 2009. Sin embargo, datos recientes (no publicados) del PNCT, revelan un incremento de más del doble en la proporción que representan los casos notificados en las instituciones penales; del 12,4 % (93/753) en 2023 al 25,8 % (274/1061) en 2024.

A nivel mundial, el encarcelamiento es un factor de riesgo bien documentado para la infección por Mtb y el desarrollo de la enfermedad activa, debido a las condiciones presentes en los ambientes carcelarios. (126-128) Una revisión sistemática indica que las PPL en América Latina presentan tasas de incidencia de TB 26 veces mayores (IC 95 %: 17,1 - 40,1) que la población general. Esta disparidad es la mayor entre las regiones del mundo. (129)

Según los lineamientos de la OPS para la respuesta a la TB, el VIH, las ITS y las hepatitis virales en PPL en América Latina y el Caribe, (130) la tasa de notificación en prisiones es 50 veces mayor que en la población general. En algunos países es hasta 100 veces superior. Además, esta región reporta en 2021 la tasa de encarcelamiento más alta a nivel mundial; estimada en 346 por cada 100 000 habitantes. Cuba se encuentra entre los nueve países de la región y los 15 del mundo con elevadas tasas de encarcelamiento (510 por 100 000 habitantes). (130) Esta situación, sumada a la tendencia creciente de

la incidencia de TB en las PPL, subraya la urgencia de implementar intervenciones específicas para revertir esta problemática.

Aunque el porcentaje de casos de TB que se presentan entre los PPL se informa comúnmente por los programas de control, se subestima la verdadera carga de TB atribuibles a las prisiones. La alta rotación de la población penitenciaria, combinada con los períodos variables de latencia de la enfermedad, da lugar a un segmento considerable de personas (entre 23 y 42 %) que adquieren la infección en prisión, pero desarrollan la enfermedad después de ser liberadas. Una vez en la comunidad, el historial de reclusión no suele registrarse siempre en las bases de datos, lo que dificulta la identificación de estos casos como vinculados a los centros penitenciarios. (128)

También los estudios de epidemiología molecular contribuyen a identificar transmisión comunitaria a partir de PPL como se identifica en esta investigación. El patrón observado reveló redes de transmisión en la ciudad que involucraban a la población penitenciaria. El fortalecimiento de las medidas de control de la TB en entornos penitenciarios y la extensión de la investigación epidemiológica también a los contactos fuera de ellos, requiere un abordaje urgente e integrado. El PNCT para minimizar la transmisión comunitaria incluye el tamizaje sistemático en reclusos y exreclusos, hasta dos años después de su liberación. (78) Los resultados de este estudio refuerzan la importancia de monitorear el cumplimiento de estas actividades.

En este estudio, la investigación epidemiológica de rutina solo identificó como contacto de TB una pequeña proporción (seis casos) del total agrupado con un patrón genotípico

similar. El uso de técnicas moleculares permitió el descubrimiento de vínculos epidemiológicos en un grupo significativo (14 casos).

Este hallazgo tiene importantes implicaciones para futuras intervenciones en el control de la TB. En primer lugar, evidenció que la incorporación de herramientas moleculares complementarias a la investigación epidemiológica tradicional puede aumentar de forma significativa la detección de vínculos de transmisión, que de otro modo pasarían desapercibidos. Además, permitió un rastreo de contactos más exhaustivo y preciso; facilitando la interrupción oportuna de cadenas de transmisión ocultas.

La limitada sensibilidad de la investigación epidemiológica rutinaria de los contactos y su complementariedad con los estudios moleculares está descrita en la literatura. (86, 131) La genotipificación se utiliza en la investigación de contactos y la búsqueda de los casos primarios en países de altos ingresos y baja incidencia. (132-135) Un estudio realizado en Países Bajos revela el limitado valor añadido de la genotipificación, en términos del número adicional de casos de ITB y de TB activa detectados. Sin embargo, demuestra su utilidad en la evaluación del rendimiento de la investigación de contactos y las estrategias para fortalecerla. (132)

La pandemia de la COVID-19 generó consecuencias devastadoras en la Estrategia “Fin de la TB”. Después de un aumento sostenido entre 2017 y 2019, se produce una reducción a nivel mundial del 18 % del número de casos de TB notificados en 2020. En comparación con 2019 disminuyen de 7,1 millones a 5,8 millones. Los países de las Américas, muestran un descenso promedio del 14,8 % en igual periodo. Este retroceso

revierte años de avances en la reducción de la carga de la TB y evidencia la fragilidad de los logros alcanzados frente a crisis sanitarias. (4, 136, 137)

En el análisis quinquenal de la incidencia de TB entre 2015 y 2020 (tomado el 2015, como línea de base para la estrategia), se estima una reducción del 11 % a nivel mundial. Ello dista de forma considerable de la meta del 20 % fijada como hito para el 2020. (4) En la región de las Américas, el progreso en la reducción de la incidencia es aún más limitado y no se observan avances significativos.

Cuba, por su parte, tampoco alcanza el objetivo propuesto. En el mismo periodo, la tasa de notificación disminuyó apenas un 16 %. (88) Las notificaciones de TB mostraron una tendencia a la disminución entre 2019 y 2021, con una reducción significativa a partir de 2020 y una aún más marcada en 2021.

Algunos estudios (138, 139) sugieren que las medidas de control implementadas durante la pandemia, como el distanciamiento social, el aislamiento respiratorio y el uso generalizado de mascarillas, contribuyeron a esta reducción. (140, 141) Sin embargo, los hallazgos de este estudio indicaron que esta tendencia también se relaciona con la disminución en la búsqueda de casos, evidenciada por la reducción en más de la mitad de la identificación de los SR+21 y la realización de exámenes bacteriológicos en comparación con el período prepandémico.

Las citadas circunstancias contribuyen a aumentar la brecha diagnóstica (diferencia entre lo estimado y lo notificado) al final del período. Por lo tanto, la disminución observada debe interpretarse desde otra perspectiva. Asimismo, los efectos económicos y sociales

negativos de la pandemia conllevan a una modificación de las prioridades del Sistema de Salud cubano. (140-143) La situación se agrava por el recrudecimiento del bloqueo económico, comercial y financiero al que está sometido el país. (144)

Al analizar las notificaciones de TB en 2020 con respecto al año anterior, en algunos países de baja incidencia de la región se constata, por ejemplo: que Canadá y Jamaica reportan reducciones del 7,7 % y 19 %, respectivamente; mientras que Costa Rica disminuye un 17 %. (88, 145) En Estados Unidos, se registra una reducción del 19 % en las notificaciones seguida de un incremento de más del 9 % entre 2020 y 2021. Esto último atribuible a la demora en el diagnóstico de casos cuyos síntomas comenzaron en 2020. (146) Un estudio realizado en 43 centros de TB de 19 países evidencia el impacto negativo en los servicios de atención a la TB durante la pandemia de la COVID-19. (136) Similares resultados se reportan en otros estudios. (147-149)

En Cuba, basados en el supuesto de que con la recuperación de las acciones del PNCT y los efectos de los casos no diagnosticados que perpetúan la transmisión, se prevé un incremento de la incidencia para los años siguientes a la pandemia. La tasa de notificación en el país ya para 2023 y 2024 muestra un incremento progresivo (7,7 y 10,7 por 100 000 habitantes, respectivamente) [Datos no publicados del PNCT]. Esto significa un retroceso en los niveles de incidencia de más de 20 años. Desde el año 2000 no se reportan tasas superiores a 10 por 100 000 habitantes. La meta para 2025 de reducir la tasa hasta 3,1 por 100 000 habitantes (50 %, en comparación con la tasa de 6,2 en 2015) no resulta alcanzable en términos prácticos, si tenemos en cuenta el comportamiento posterior a la pandemia de la COVID-19.

La diferencia demostrada en la variación de las tasas entre las provincias, hace necesario profundizar en los posibles factores asociados y realizar intervenciones integrales y multisectoriales. Acelerar el progreso hacia la eliminación de la TB, requiere además un enfoque local según su carga de TB y las condiciones sociodemográficas, socioculturales y socioeconómicas propias.

Así por ejemplo, Santiago de Cuba, Camagüey y Cienfuegos mantuvieron similar promedio de casos notificados, a diferencia de otras provincias como Artemisa, Holguín y Mayabeque. ¿Estas diferencias realmente se deben a un mejor o mantenido desempeño del programa en la detección de los casos de las primeras en comparación con las últimas?, o ¿el impacto de la COVID-19 fue mayor en aquellas provincias donde la reducción de la incidencia fue más brusca? Las respuestas a estas interrogantes pudieran contribuir a disminuir la actual brecha en el diagnóstico, por lo que deben ser objeto de investigaciones operacionales.

La realidad es que el aumento en las tasas incidencia de TB no está lejos de lo previsto. La mayoría de las provincias incrementan sus tasas en los años 2023-2024 y en correspondencia también la tasa nacional. En 2024, seis provincias se ubican con tasas superiores a 10 por 100 000 habitantes (Mayabeque, La Habana, Ciego de Ávila, Santiago de Cuba, Pinar del Río y Granma) y 53 municipios del país superan esta cifra. Otras siete provincias (Cienfuegos, Guantánamo, Camagüey, Las Tunas, Villa Clara, Holguín y Matanzas) y 43 municipios presentan tasas entre 5 y 10. Las provincias de Sancti Spíritus, Artemisa y el municipio especial Isla de la Juventud y 73 municipios muestran tasas menores de 5. (Datos no publicados del PNCT)

Al concluir este proceso de síntesis de evidencias, no cabe duda que persisten interrogantes relevantes, entre las cuales a juicio del autor se destaca: ¿Cómo contribuir a superar los desafíos actuales del control de la TB y revertir el impacto negativo de la pandemia de la COVID 19, en un contexto de máximas restricciones económicas y retos que ponen a prueba la capacidad de respuesta del PNCT en Cuba?

Para el abordaje de las desigualdades, heterogeneidad y desafíos de la TB en Cuba es fundamental reflexionar sobre tres aspectos claves: 1- La organización y conducción del programa en el sistema de salud; 2- el enfoque multisectorial y 3- la participación de la sociedad civil y comunitaria

En primer lugar, la organización y conducción del programa demanda como prioridad adoptar un enfoque diferenciado y territorial basado en los datos epidemiológicos acumulados. La identificación de los municipios, barrios, consejos populares, instituciones de mayor incidencia y principales grupos vulnerables, contribuye a priorizar y adaptar las intervenciones según el contexto epidemiológico. Antes de la pandemia, la incidencia de la TB en Cuba, se mantuvo estancada alrededor de 6 por 100,000 habitantes. La heterogeneidad en su distribución y la concentración en grupos de riesgo en ciudades con gran densidad de población, sugiere la existencia de nichos no bien identificados que perpetúan la transmisión.

La incorporación de tecnologías avanzadas, como la radiografía digital y la detección asistida por computadora (recomendada por el Programa Mundial de TB), (47-49, 77) sin duda mejora la sensibilidad y especificidad del tamizaje en poblaciones vulnerables. Sin

embargo, la implementación a gran escala enfrenta limitaciones económicas y de infraestructura.

Los actuales algoritmos de tamizaje que se utilizan en el país se basan fundamentalmente en la detección de los SR+21 y en el uso de la baciloscopia y cultivo como métodos diagnósticos principales. La reconocida baja sensibilidad de la baciloscopia, la aparición retrasada de los síntomas respecto a la instauración de la enfermedad y la demora de los resultados de los cultivos puede contribuir a la detección tardía de casos. Es por ello que se requiere aprovechar la tecnología de radiografía digital disponible con máxima eficiencia, hasta lograr de manera gradual la cobertura deseada. Considerar el desarrollo de tecnologías de producción nacional para la lectura e interpretación de imágenes y lograr una soberanía tecnológica puede acelerar su accesibilidad a todo el país.

La expansión del uso de PDRm es clave. Según el reporte del Programa Mundial de TB 2024, a nivel global el 48 % de los casos se diagnosticaron inicialmente con estas pruebas en 2023; en las Américas, la cifra es similar (47 %). Países como Chile, República Dominicana, Estados Unidos, El Salvador y Surinam superan el 80 % de cobertura, mientras que Argentina y México no alcanzan el 30 %. (24) En Cuba, solo el 36 % de los casos son diagnosticados inicialmente mediante PDRm en 2023, (1, 24) lo que indica la necesidad de avanzar hacia la meta establecida del 100 %.

En la actualidad, Cuba cuenta con solo 14 equipos GeneXpert para el diagnóstico de la TB. Ello resulta insuficiente para garantizar una adecuada cobertura nacional. La mejora en la logística de transporte de muestras y la optimización del uso de los recursos

disponibles son alternativas viables ante las limitaciones económicas y de insumos. Por tal razón, se deben considerar el desarrollo de iniciativas locales que favorezcan el traslado de las muestras a los laboratorios.

La disminución de la destreza clínica y la falta de conciencia sobre la TB son también obstáculos significativos que requieren un continuo desarrollo de capacidades técnicas. Asimismo, contar con un sistema eficaz de gestión de medicamentos con garantía de un suministro ininterrumpido de fármacos antituberculosos es un pilar fundamental para el éxito del tratamiento y la prevención de la resistencia. La implementación de esquemas terapéuticos novedosos y la inversión financiera para la adquisición de combinaciones a dosis fijas y regímenes acortados son retos a enfrentar. Diversos estudios documentan episodios de desabastecimiento y sus efectos negativos. (150-154) Cuba también enfrenta desafíos en el acceso, abastecimiento y producción nacional de medicamentos en 2024. (Informes del PNCT no publicados).

La atención del programa dirigida a los grupos vulnerables (PVV, PPL, entre otros) que generan y perpetúan cadenas de transmisiones institucionales y comunitarias, requiere de la ejecución de intervenciones focalizadas e investigaciones operacionales con la urgencia que ello demanda. (121, 130)

En segundo lugar, la complejidad de la TB exige un abordaje multisectorial que trascienda el sistema de salud. Es importante el compromiso político a todos los niveles, pero el fortalecimiento del liderazgo local con la asesoría del programa y la descentralización de las competencias hacia los municipios es crucial. La integración de la TB en las agendas gubernamentales locales y la adopción de un enfoque de

eliminación local permiten adaptar estrategias a contextos específicos. (155-157) Cegielski y *co/s.* (158) demuestran la utilidad de dirigir los esfuerzos e intervenciones hacia vecindarios de mayor incidencia para contribuir en el avance hacia la eliminación. Si bien la TB es un problema de salud pública, su eliminación es responsabilidad de los gobiernos. (159) Entonces, es consecuente que se deriven funciones y responsabilidades hacia todos los niveles de gobierno. Esta descentralización permitirá respuestas más ágiles y contextualizadas a su situación epidemiológica.

Por otra parte, la actualización de los mecanismos normativos, regulatorios y de rendición de cuentas multisectorial, acompañados de la colaboración entre ministerios, comunidades y la sociedad civil es clave para la sostenibilidad de las intervenciones. (160) La integración de nuevas formas de gestión económica y la replicación de estrategias efectivas aprendidas durante la pandemia de la COVID-19 pueden fortalecer la respuesta de las comunidades en su lucha contra la TB.

Finalmente, pero no menos importante, la participación activa de la sociedad civil, las comunidades y las familias afectadas por la TB, en alianza con el sistema de salud resulta vital para la mejora de los cuidados y el apoyo al tratamiento. La atención debe ser centrada en las personas según sus necesidades, aceptabilidad y preferencias; e incluir el apoyo, la motivación y comprensión sin coerción. El término de “atención y apoyo al tratamiento” sustituye al antiguo “tratamiento directamente observado”. (122, 161) No caben dudas que ajustarse a las nuevas recomendaciones de la estrategia, implica de un cambio de paradigma.

Nuevas investigaciones se requieren para evaluar y enfrentar los desafíos actuales en el control de la TB. El Sistema de Salud cubano con la voluntad política de tomar decisiones basadas en evidencias, debe planificar y ajustar una agenda que promueva la eliminación de la TB frente a los retos contemporáneos.

De cualquier manera, las aportaciones de este trabajo de tesis pueden constituir puntos de partida para evaluar el cambio, monitorear las desviaciones y sobre todo, “aprender haciendo” en la búsqueda de la eliminación de la TB en Cuba.

CONCLUSIONES

1. Las diferencias territoriales entre periodos y la contribución proporcional de grupos vulnerables a la incidencia sugieren la necesidad de un abordaje diferenciado entre municipios de Cuba con diferentes contextos socioeconómico que resultan determinantes para la transmisión a nivel comunitario en la incidencia de TB entre 1999-2002 y 2003-2006.
2. El incremento en la tendencia en las notificaciones de casos nuevos de La Habana, incluido la coinfección TB/VIH y los patrones de transmisión en conglomerados de instituciones penitenciarias que involucran casos comunitarios, la ubican como un escenario estratégico para el abordaje de nuevos desafíos hacia la eliminación en Cuba.
3. La reducción de las tasas de notificaciones con una variación desigual entre provincias se relaciona con la afectación de los servicios de salud para la atención de la TB durante la pandemia y se prevé un incremento posterior a la pandemia.

RECOMENDACIONES

Para la investigación Científica

Considerar la continuidad de estudios con fundamento en esta investigación como estrategia de monitoreo y validación del alcance de las metas de eliminación de la TB a nivel local y municipal.

Para los decisores de salud

Poner a disposición de los programas de control los resultados de la investigación para su utilización como estrategia metodológica en la evaluación de las desigualdades territoriales y dirigir intervenciones integrales multisectoriales diferenciadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization[Internet]. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: WHO. 2024[actualizado 2024; citado 16 ag 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
2. World Health Organization[Internet]. Global Tuberculosis Report 2023. Geneva: WHO. 2023[actualizado 2024; citado 16 ag 2024].Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
3. World Health Organization[Internet]. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: WHO. 2022[actualizado 2024; citado 16 ag 2024].Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
4. World Health Organization[Internet]. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: WHO. 2021[actualizado 2024; citado 16 ag 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
5. World Health Organization[Internet]. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: WHO. 2020[actualizado 2024; citado 16 ag 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
6. Pedrazzoli D, Wingfield T. Biosocial Strategies to Address the Socioeconomic Determinants and Consequences of the TB and COVID-19 Pandemics. Am J Trop Med Hyg. 2021;104(2):407-9. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1641>

7. Organización Mundial de la Salud. Un marco ampliado de DOTS para el control eficaz de la Tuberculosis: Alto a la tuberculosis. Enfermedades transmisibles[Internet]. Ginebra: OMS; 2002[citado 16 ag 2024]. 26p. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/67790>
8. World Health Organization. Estrategia Alto a la tuberculosis: Construyendo y mejorando el DOTS para lograr los Objetivos de Desarrollo del Milenio relacionados con la tuberculosis[Internet]. Ginebra:WHO; 2006[citado 16 ag 2024]. 30p. Disponible en: <https://www.paho.org/es/node/47498>
9. Organización Mundial de la Salud. Aplicación de la estrategia fin de la TB: aspectos esenciales[Internet]. Ginebra: OMS; 2016[citado 16 ag 2024].130p. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/end-tb-essential-spanish-web.pdf?sfvrsn=dec878b7_2
10. World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials, 2022 update[Internet].Geneva: WHO; 2022[citado 16 ag 2024]. 76p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065093>
11. Koenigsmann CFN, Schoch OD, Lange C. Tuberculosis: The Past, the Present and the Future. Respiration. 2021;100(7):553-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000516509>
12. Matteelli A, Rendon A, Tiberi S, Al-Abri S, Voniatis C, Carvalho ACC, *et al.* Tuberculosis elimination: where are we now? Eur Respir Rev. 2018;27(148):180035. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/16000617.0035-2018>

13. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, *et al.* Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J.* 2015;45(4):928-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/09031936.00214014>
14. World Health Organization. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries[Internet]. Geneva: WHO; 2014[actualizado 2024; citado 16 ag 2024].77p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241507707>
15. Rendon A, Fuentes Z, Torres-Duque CA, Granado Md, Victoria J, Duarte R, *et al.* Roadmap for tuberculosis elimination in Latin American and Caribbean countries: a strategic alliance. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1282-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01549-2016>
16. Andrews JR, Basu S, Dowdy DW, Murray MB. The epidemiological advantage of preferential targeting of tuberculosis control at the poor. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19 (4):375-80. Disponible en: <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0423>
17. Ortblad KF, Salomon JA, Bärnighausen T, Atun R. Stopping tuberculosis: a biosocial model for sustainable development. *Lancet.* 2015;386:2354-62. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00324-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00324-4)
18. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc. Sci. Med*[Internet]. 2009[citado 23 nov 2024];68(12):2240-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.03.041>

19. Organización Panamericana de la Salud. VII Reunión Regional de países de baja incidencia de tuberculosis de las Américas[Internet]. Bogotá:OPS. 2015[actualizado 2024; citado 23 nov 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/node/54247>
20. González E, Armas L, Llanes M. Progress towards tuberculosis elimination in Cuba. Int J Tuberc Lung Dis [Internet]. 2007[citado 23 nov 2024];11(4):405-11. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2007/00000011/00000004/art00008>
21. Marrero A, Caminero J, Rodríguez R, Billo N. Towards elimination of tuberculosis in a low income country: the experience of Cuba, 1962–97. Thorax 2000;55:39-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/thorax.55.1.39>
22. García-Cortina J, Ferrán-Torres RM, Gonzalez-Dias A, Martínez-Morales M, González-Ochoa E. Impacto sobre la incidencia de la tuberculosis en Cuba, 1994-2015. Rev Cub Salud Publica[Internet]. 2022[citado 24 en 2023]; 48 (2) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662022000200003&lng=es&tlng=es.
23. González E, Díaz R, Suárez L, Abreu G, Armas L, Beldarraín E, *et al*. Eliminación de la tuberculosis en Cuba: contribuciones recientes, resultados y desafíos. Rev Cubana de Med Trop[Internet]. 2017[citado 24 en 2023]; 69p. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300010&lng=es

24. Organización Panamericana de la Salud. Situación de la tuberculosis en Las Américas, 2023[Internet]. Washington D.C.: OPS. 2024[actualizado 2024; citado 12 en 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis/situacion-tuberculosis-americas>
25. Cartes JC. Breve historia de la tuberculosis. Rev Med Cos Cen[Internet]. 2013[citado 20 dic 2023]; 70(605): 145-50. Disponible en:<https://www.medigraphic.com/cgi-in/new/resumen.cgi?IDARTICULO=40692>
26. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. J Prev Med Hyg. 2017;58(1):E9-E12. Disponible en: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.1.728>
27. Túñez V, García MR, Pérez ML, Lado FL. Epidemiología de la tuberculosis. Med Integr[Internet]. 2002[citado 20 dic 2023];39(5):172-80. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-epidemiologia-tuberculosis-13029943>
28. Sanyaolu A, Schwartz J, Roberts K, Evora J, Dhoother K , Scurto F, *et al*. Tuberculosis: A Review of Current Trends. Epidemiol Int J. 2019;3(2):000123.Disponible en: <https://doi.org/10.23880/eij-16000123>
29. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(10 Suppl 2): S231-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529902/>

30. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N Engl J Med*. 2012; 367(10):931-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1205429>
31. Mandell GL, Dolin R, Blaser MJ. Enfermedades infecciosas : principios y práctica. 8th ed. Barcelona: Elsevier Health Sciences; 2015.
32. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, *et al*. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1):16076. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
33. Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, D'Ambrosio L, Centis R, Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe (Sheff)*. 2021; 17(3): 210079. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/20734735.0079-2021>
34. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, *et al*. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4): e00021-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/cmr.00021-18>
35. Nguyen HV, Tiemersma E, Nguyen NV, Nguyen HB, Cobelens F. Disease Transmission by Patients With Subclinical Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2023; 76(11):2000-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad027>
36. Horton KC, Richards AS, Emery JC, Esmail H, Houben RMGJ. Reevaluating progression and pathways following *Mycobacterium tuberculosis* infection within the spectrum of tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023; 120(47): e2221186120. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.2221186120>

37. Coussens AK, Zaidi SMA, Allwood BW, Dewan PK, Gray G, Kohli M, *et al.* Classification of early tuberculosis states to guide research for improved care and prevention: an international Delphi consensus exercise. *Lancet Respir Med.* 2024; 12(6): 484-98. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00028-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00028-6)
38. World Health Organization. Report of the WHO consultation on asymptomatic tuberculosis. Geneva, Switzerland, 14-15 October 2024[Internet]. Geneva: WHO; 2025[citado 15 ag 2024]. 52p. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/380616/9789240106932-eng.pdf?sequence=1>
39. Kinsella RL, Zhu DX, Harrison GA, Bridwell AEM, Prusa J, Chavez SM, *et al.* Perspectives and Advances in the Understanding of Tuberculosis. *Annu Rev Pathol.* 2021; 16: 377-408. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042120-032916>
40. Kahla IB, Henry M, Boukadida J, Drancourt M. Pyrosequencing assay for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex species. *BMC Res Notes.* 2011;4:423. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-423>
41. Riojas MA, McGough KJ, Rider-Riojas CJ, Rastogi N, Hazbón MH. Phylogenomic analysis of the species of the *Mycobacterium tuberculosis* complex demonstrates that *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti* and *Mycobacterium pinnipedii* are later heterotypic synonyms of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2018; 68(1): 324-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.002507>

42. Dawson KL, Bell A, Kawakami RP, Coley K, Yates G, Collins DM. Transmission of *Mycobacterium orygis* (*M. tuberculosis* Complex Species) from a Tuberculosis Patient to a Dairy Cow in New Zealand. J Clin Microbiol. 2012; 50(9): 3136-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.01652-12>
43. Chandra R. Convergence of host immune mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis. In: Saxena SK, editor. Trends in Infectious Diseases. Rijeka: Intech; 2014. [aprox 20 pantallas]. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/58319>
44. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis: tests for tuberculosis infection[Internet]. Geneva: WHO; 2022[actualizado 2024; citado 15 ag 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347>
45. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection[Internet]. Geneva:WHO; 2022[actualizado 2024; citado 15 ag 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240056084>.
46. Baquero-Artigao F, del Rosal T, Falcón-Neyra L, Ferreras-Antolín L, Gómez-Pastrana D, Hernanz-Lobo A, *et al*. Actualización del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. An Pediatr(Barc). 2023;98(6):460-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.03.011>

47. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 2: Tamizaje. Tamizaje sistemático de la tuberculosis[Internet]. Washington, D.C: OPS; 2022[actualizado 2024; citado 15 ag 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326220>.
48. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 2: Tamizaje. Tamizaje sistemático de la tuberculosis[Internet]. Washington, D.C: OPS; 2022[actualizado 2024; citado 15 ag 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326176>.
49. World Health Organization. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches[Internet]. Geneva: WHO; 2016[actualizado 2024; citado 11 ag 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511506>
50. World Health Organization. WHO standard: universal access to rapid tuberculosis diagnostics[Internet]. Geneva: WHO; 2023[actualizado 2024; citado 11 ag 2024]. 52p. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366854/9789240071315-eng.pdf?sequence=1>
51. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, 2020. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275325391>.

52. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Modulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para detectar la tuberculosis, 2020. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275325377>.
53. Field N, Cohen T, Struelens MJ, Palm D, Cookson B, Glynn JR, *et al*. Strengthening the Reporting of Molecular Epidemiology for Infectious Diseases (STROME-ID): an extension of the STROBE statement. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(4):341-52. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70324-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70324-4)
54. Coll P, García de Viedma D. Epidemiología molecular de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* . 2018;36(4):233-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.01.001>
55. Houben RMGJ, Glynn JR. A systematic review and meta-analysis of molecular epidemiological studies of tuberculosis: development of a new tool to aid interpretation. *Trop Med Int Health*. 2009;14(8):892-909. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02316.x>
56. Satta G, Lipman M, Smith GP, Arnold C, Kon OM, McHugh TD. *Mycobacterium tuberculosis* and whole-genome sequencing: how close are we to unleashing its full potential? *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(6):604-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.10.030>
57. Comas I, Gardy JL. TB Transmission: Closing the Gaps. *eBioMedicine*. 2018;34:4-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.07.020>

58. Gómez Delgado RI, Díaz Rodríguez R, García Acosta N, Valdivia Álvarez JA. Estudio epidemiológico-molecular de un brote de tuberculosis en el hospital psiquiátrico de La Habana. Rev Cuba Hig Epidemiol[Internet]. 2000[citado 3 jun 2024];38(3):201-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032000000300008&lng=es
59. Herrera YM, Fonseca CM, Gozá R, Martínez IM, Lemus D, Llanes MJ, *et al.* Tipificación con oligonucleótidos espaciadores de *Mycobacterium tuberculosis* en Cuba. Rev Cubana Med Trop[Internet]. 2015[citado 3 jun 2024]; 67(1): 85-96. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602015000100009&lng=es
60. Calzado A, Oliva N, Vergara R. Tuberculosis. Epidemiología Molecular. Invest Medicoquir[Internet]. 2020[citado 3 jun 2024];12(2):1-17. Disponible en: <https://revcimeq.sld.cu/index.php/img/article/view/629>
61. Martínez-Rodríguez IM, Herrera-Avila YM, Gozá-Valdés R, Rodríguez-Bertheau AM, Díaz-Rodríguez R. Patrones genéticos, sublinajes y dinámica de transmisión de tuberculosis en Cuba, país de baja carga. Rev Cuba Hig Epidemiol[Internet]. 2024[citado 3 jun 2024];61. Disponible en: <https://revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/1541>

62. Diaz R, Kremer K, de Haas PE, Gomez RI, Marrero A, Valdivia JA, et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Cuba outside of Havana, July 1994-June 1995: utility of spoligotyping versus IS6110 restriction fragment length polymorphism. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(9):743-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9755929/>
63. Diaz R, Gomez R, Restrepo E, Rumbaut R, Sevy-Court J, Valdivia JA, et al. Transmission of tuberculosis in Havana, Cuba: a molecular epidemiological study by IS6110 restriction fragment length polymorphism typing. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96(4):437-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/s0074-02762001000400001>
64. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment[Internet]. Ginebra: WHO; 2022[actualizado 2024; citado 3 jun 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240050761>
65. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment[Internet]. Geneva: WHO; 2022[actualizado 2024; citado 3 jun 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>
66. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents[Internet]. Geneva: WHO; 2022[actualizado 2024; citado 3 jun 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>

67. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update 2022[Internet]. Geneva: WHO; 2022[actualizado 2024; citado 3 jun 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>
68. Beldarraín ER. Los programas de control de la tuberculosis de 1963 y 1970 en Cuba. Análisis histórico. MediSur[Internet]. 2015[citado 3 jun 2024];13(1):58-74. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2015000100008&lng=es
69. Stop TB Initiative & Stop TB Partnership. The Global Plan to Stop Tuberculosis: Stop TB Partnership[Internet]. Ginebra: OMS; 2002[citado 3 jun 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/67355>
70. World Health Organization. WHO. Documentation for World Health Assembly 67. Geneva: WHO; 2014.
71. Borroto S, Armas L, González E, Peláez O, Arteaga AL, Sevy J. La tuberculosis en Ciudad de la Habana. Rev Cuba Hig Epidemiol[Internet]. 2000[citado 3 jun 2024];38(1):5-16. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032000000100001&lng=es
72. Gala Á, Oropesa L, Armas L, González E. Tuberculosis por municipios y sus prioridades: Cuba 1999-2002. Rev Cubana Med Trop[Internet]. 2006[citado 3 jun 2024];58(1): 68-72. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602006000100012&lng=e

73. Borroto Gutiérrez S, Armas Pérez L, González Ochoa E, Peláez Sánchez O, Arteaga Yero AL, Sevy Court J. Distribución y tendencia de la tuberculosis por grupos de edades y por municipios en Ciudad de la Habana, Cuba (1986-1998). Rev Esp Salud Pública[Internet]. 2000[citado 3 jun 2024];74(5-6): 507-15. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272000000500007&lng=es
74. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Plan estratégico nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH/sida/ 2014–2018. La Habana: MINSAP; 2013.
75. Organización Panamericana de la Salud. Marco de trabajo para el control de la tuberculosis en grandes ciudades de Latinoamérica y el Caribe[Internet]. Washington, DC: OPS; 2016[actualizado 2024; citado 3 jun 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/marco-trabajo-para-control-tuberculosis-grandes-ciudades-latinoamerica-caribe-2016>
76. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 6: tuberculosis and comorbidities[Internet]. Geneva: WHO; 2024[actualizado 2024; citado 3 jun 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240087002>
77. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities, second edition[Internet]. Geneva:WHO; 2024 [actualizado 2024; citado 15 ag 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091290>

78. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional y Normas de Procedimiento para la Prevención y Control de la Tuberculosis. 3rd ed. La Habana: MINSAP; 2014.
79. Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis - revisión 2013[Internet]. Ginebra:OMS; 2013[actualizado 2024; citado 7 jun 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241505345>
80. Organización Panamericana de la Salud. Programa de Enfermedades Trasmisibles. Programa Regional de Tuberculosis. 1ra Reunión Subregional de países de baja prevalencia de tuberculosis. San José de Costa Rica 29 Noviembre– 2 Ddiciembre, 1999. Washington, DC: OPS; 2000.
81. Batista R, Coutin G, Feal P, González R, Rodríguez D. Determinación de estratos para priorizar intervenciones y evaluación en Salud Pública. Rev Cuba Hig Epidemiol[Internet]. 2001[citado 7 jun 2024];39(1): 32-41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032001000100005&lng=es
82. World Health Organization. Consolidated guidance on tuberculosis data generation and use. Module 1: Tuberculosis surveillance[Internet]. Geneva:WHO; 2024[actualizado 2024; citado 7 jun 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240075290>
83. McHugh ML. The chi-square test of independence. Biochemia medica. 2013;23(2):143-9. Disponible en: <https://doi.org/10.11613/BM.2013.018>

84. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima revisión. (CIE-10) Manual de instrucciones. Washington DC: OPS; 1995 [actualizado 2019; citado 27 en 2019]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/6283>
85. Chow GC. Tests of Equality Between Sets of Coefficients in Two Linear Regressions. *Econometrica*. 1960; 28(3):591-605. Disponible en: <https://doi.org/10.2307/1910133>
86. Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, *et al*. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med*. 1994;330(24):1703-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199406163302402>
87. de Vries G, van Hest RA, Burdo CC, van Soolingen D, Richardus JH. A *Mycobacterium tuberculosis* cluster demonstrating the use of genotyping in urban tuberculosis control. *BMC Infect Dis*. 2009;9:151. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-151>
88. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme on Tuberculosis & Lung Health[Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022[actualizado 2024; citado 7 jun 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>

89. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM -Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos[Internet]. Ginebra: AMM; 2024[actualizado 2024; citado 04 nov 2024]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
90. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. Rev Esp Salud Pública[Internet]. 2008[citado 7 jun 2024];82(3):251-9. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272008000300002&lng=es
91. Organización Panamericana de la Salud. Plan Regional de Tuberculosis 2006-2015. Washington, DC: OPS; 2006.
92. Keshavjee S, Dowdy D, Swaminathan S. Stopping the body count: a comprehensive approach to move towards zero tuberculosis deaths. Lancet. 2015; 386(10010): e46-7. Disponible en: [https://doi.org/0.1016/S0140-6736\(15\)00320-7](https://doi.org/0.1016/S0140-6736(15)00320-7)
93. Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City--turning the tide. N Engl J Med. 1995; 33(4):229-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199507273330406>
94. Tian JH, Lu ZX, Bachmann MO, Song FJ. Effectiveness of directly observed treatment of tuberculosis: a systematic review of controlled studies. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(9):1092-8. Disponible en: <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0867>

95. Zuñiga JA. An integrated review of directly observed therapy for tuberculosis in Latin America. *Hisp Health Care Int.* 2015; 13(1):46-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1891/1540-4153.13.1.46>
96. Otu AA. Is the directly observed therapy short course (DOTS) an effective strategy for tuberculosis control in a developing country? *Asian Pac J Trop Dis.* 2013;3(3):227-31. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(13\)60045-6](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(13)60045-6)
97. Dye C, Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Raviglione M. Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. *Bull World Health Organ.* 2009; 87(9): 683-91. Disponible en: <https://doi.org/10.2471/blt.08.058453>
98. Teibo TKA, Andrade RLP, Rosa RJ, Tavares RBV, Berra TZ, Arcêncio RA. Geo-spatial high-risk clusters of Tuberculosis in the global general population: a systematic review. *BMC Public Health.* 2023;23(1):1586. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16493-y>
99. Lima S, Dos Santos AD, Duque AM, de Oliveira MA, da Silva MV, da Conceição D, *et al.* Spatial and temporal analysis of tuberculosis in an area of social inequality in Northeast Brazil. *BMC Public Health.* 2019;19(1):873. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7224-0>
100. World Health Organization. A conceptual framework for action on the social determinants of health: Social Determinants of Health Discussion Paper 2[Internet]. Geneva: WHO; 2010[citado 11 jun 2024].76p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241500852>

101. Költringer FA, Annerstedt KS, Boccia D, Carter DJ, Rudgard WE. The social determinants of national tuberculosis incidence rates in 116 countries: a longitudinal ecological study between 2005–2015. BMC Public Health. 2023;23(1):337. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15213-w>
102. Asemahagn MA, Alene GD, Yimer SA. Spatial-temporal clustering of notified pulmonary tuberculosis and its predictors in East Gojjam Zone, Northwest Ethiopia. PLoS One. 2021;16(1):e0245378. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245378>
103. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. Milbank Q. 2005;83(4):731-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2005.00398.x>
104. Liyew AM, Clements ACA, Akalu TY, Gilmour B, Alene KA (2024) Ecological-level factors associated with tuberculosis incidence and mortality: A systematic review and meta-analysis. PLOS Glob Public Health 4(10): e0003425. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0003425>
105. Rao M, Johnson A. Impact of population density and elevation on tuberculosis spread and transmission in Maharashtra, India. J emerg investig. 2021;4:1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.59720/21-056>
104. Dowdy DW, Golub JE, Chaisson RE, Saraceni V. Heterogeneity in tuberculosis transmission and the role of geographic hotspots in propagating epidemics. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2012;109(24):9557-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1203517109>

105. Gwitira I, Karumazondo N, Shekede MD, Sandy C, Siziba N, Chirenda J. Spatial patterns of pulmonary tuberculosis (TB) cases in Zimbabwe from 2015 to 2018. PLoS One. 2021;16(4):e0249523. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249523>
106. Lin H, Zhang R, Wu Z, Li M, Wu J, Shen X, *et al.* Assessing the spatial heterogeneity of tuberculosis in a population with internal migration in China: a retrospective population-based study. Front Public Health. 2023;11: 1155146 Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1155146>
106. Agusputri LND, Hendrati LY. (2023). Correlation between population density, cure rate, mortality rate with TB AFB+incidence in Surabaya 2018-2020. Jurnal Berkala Epidemiologi. 2023; 11(2):180-188. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.20473/jbe.v11i2>
107. Wang Y, Liu X, Li Y, Liu M, Wang Y, Zhang H, *et al.* Association of urbanization-related factors with tuberculosis incidence among 1992 counties in China from 2005 to 2019: a nationwide observational study. Infect Dis Poverty. 2025; 14(1):30.Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s40249-025-01299-4>
108. Lai P-C, Low C-T, Tse W-SC, Tsui C-K, Lee H, Hui P-K. Risk of tuberculosis in high-rise and high density dwellings: An exploratory spatial analysis. Environ. Pollut. 2013;183:40-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.11.025>

109. _Abreu Suárez G, González Valdés JA, Sánchez de la Osa R, Suárez Álvarez L, Fuentes Fernández G, Portuondo Leyva R, *et al.* Tuberculosis infantil en Cuba. Rev Cubana Pediatr[Internet]. 2020[citado 23 nov 2024];92(3):e1056. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000300004&lng=es
110. Dowdy DW, Golub JE, Chaisson RE, Saraceni V. Heterogeneity in tuberculosis transmission and the role of geographic hotspots in propagating epidemics. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109(24):9557-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1203517109>.
111. Gwitira I, Karumazondo N, Shekede MD, Sandy C, Siziba N, Chirenda J. Spatial patterns of pulmonary tuberculosis (TB) cases in Zimbabwe from 2015 to 2018. PLoS One. 2021;16(4):e0249523. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249523>
112. Lin H, Zhang R, Wu Z, Li M, Wu J, Shen X, *et al.* Assessing the spatial heterogeneity of tuberculosis in a population with internal migration in China: a retrospective population-based study. Front. Public Health. 2023;11: Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1155146>
113. Huang CC, Trevisi L, Becerra MC, Calderón RI, Contreras CC, Jimenez J, *et al.* Spatial scale of tuberculosis transmission in Lima, Peru. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2022;119(45):e2207022119. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.2207022119>

114. Duarte R, Hernández OL. La nueva división político – administrativa de Cuba. Rev. Mendeive[Internet]. 2011[citado 11 jun 2024];9(3):170-5. Disponible en: <https://mendeive.upr.edu.cu/index.php/MendeiveUPR/article/view/445>
115. Guarda ME, Kreft J. La Tuberculosis en el niño, ¿cómo se diagnostica? Rev Med Clín Condes. 2017;28(1):104-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.02.011>
116. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2025 – 2023 data. Stockholm: ECDC/WHO Regional Office for Europe.[Internet].2025. [actualizado 2025; citado 11 may 2025] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2025-2023-data>
117. Okhovat-Isfahani B, Bitaraf S, Mansournia MA, Doosti-Irani A. Inequality in the global incidence and prevalence of tuberculosis (TB) and TB/HIV according to the human development index. Med. J. Islam. Repub. Iran. 2019;33:45. Disponible en: <https://doi.org/10.34171/mjiri.33.45>
118. Jadhav S, Nair A, Mahajan P, Nema V. The Crosstalk Between HIV-TB Co-Infection and Associated Resistance in the Indian Population. Venereology. [Internet]. 2024[citado 16 may 2025];3(4):183-98. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/venereology3040015>.
119. Aliyu A, Adeleke O. Latest Progress on Tuberculosis and HIV Co-Infection: A Closer Look at People of Different Ages. Adv Ther. [Internet]. 2024[citado 14 may 2025];8 Disponible en: <https://doi.org/10.1002/adtp.202400033>

120. Organización Panamericana de la Salud Situación del VIH en las Américas.[Internet]; 2023[actualizado 2024; citado 15 feb 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/situacion-vih-americas>.
121. Organización Mundial de la Salud. Guía para el monitoreo y la evaluación de las actividades de colaboración TB/VIH – revisión de 2015[internet] Ginebra: OMS;2015[actualizado 2024; citado 15 en 2025].Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241508278>
122. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Atención y apoyo para la tuberculosis[Internet]. Washington, D.C: OPS; 2024[actualizado 2024; citado 15 en 2025].Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/manual-operativo-oms-sobre-tuberculosis-modulo-4-tratamiento-atencion-apoyo-para>
123. Fok A, Numata Y, Schulzer M, FitzGerald MJ. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(5):480-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18419882/>
124. Borgdorff MW, van Soolingen D. The re-emergence of tuberculosis: what have we learnt from molecular epidemiology? *Clin Microbiol Infect*. 2013 Oct;19(10):889-901. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12253>
125. Montoro E, Lemus D, Echemendia M, Díaz R, Mederos L, Martínez MR, *et al*. Vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos en Cuba, 2000–2009. *Rev Panam Salud Publica*[Internet]. 2011[citado 15 ene 2025];30(6):615-8. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/9410>

126. Walter KS, Pereira dos Santos PC, Oliveira Gonçalves T, Oliveira da Silva B, Da Silva Santos A, de Cássia Leite A, *et al.* The role of prisons in disseminating tuberculosis in Brazil: A genomic epidemiology study. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2022;9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100186>
127. Placeres AF, de Almeida Soares D, Delpino FM, Moura HSD, Scholze AR, dos Santos MS, *et al.* Epidemiology of TB in prisoners: a metanalysis of the prevalence of active and latent TB. *BMC Infectious Diseases*. 2023;23(1):20. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07961-8>
128. Sequera G, Aguirre S, Estigarribia G, Walter KS, Horna-Campos O, Liu YE, *et al.* Incarceration and TB: the epidemic beyond prison walls. *BMJ Global Health*. 2024;9(2):e014722. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-014722>
129. Cords O, Martinez L, Warren JL, O'Marr JM, Walter KS, Cohen T, *et al.* Incidence and prevalence of tuberculosis in incarcerated populations: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2021;6(5):e300-e308. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00025-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00025-6)
130. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos para la respuesta a la tuberculosis, el VIH, las ITS y a las hepatitis virales en personas privadas de libertad en América Latina y el Caribe. Washington, D.C.: OPS; 2025[citado 13 may 2025]. Disponible en : <https://iris.paho.org/handle/10665.2/65423>.

131. Borrell S, Español M, Orcau A, Tudó G, March F, Caylà JA, *et al.* Factors associated with differences between conventional contact tracing and molecular epidemiology in study of tuberculosis transmission and analysis in the city of Barcelona, Spain. J Clin Microbiol. 2009;47(1):198-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.00507-08>
132. Lambregts-van Weezenbeek CS, Sebek MM, van Gerven PJ, de Vries G, Verver S, Kalisvaart NA, *et al.* Tuberculosis contact investigation and DNA fingerprint surveillance in The Netherlands: 6 years' experience with nation-wide cluster feedback and cluster monitoring. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12):S463-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.06358-11>
133. Kamper-Jørgensen Z, Andersen AB, Kok-Jensen A, Bygbjerg IC, Andersen PH, Thomsen VO, *et al.* Clustered tuberculosis in a low-burden country: nationwide genotyping through 15 years. J Clin Microbiol. 2012;50(8):2660-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.06358-11>
134. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis genotyping--United States, 2004-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep[Internet] 2012 Sep 14;61(36):723-5 [citado 02 Abr 2024] Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6136a3.htm>.
135. World Health Organization Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. Geneva: WHO; 2012. 3, Molecular Epidemiological Studies. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179070/>

136. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar J-W, Denholm J, Tadolini M, Alyaquobi F, *et al.* Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study. *Eur Respir J.* 2021;58(5):2101786. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01786-2021>
137. de Souza CDF, Coutinho HS, Costa MM, Magalhães MAFM, Carmo RF. Impact of COVID-19 on TB diagnosis in Northeastern Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(11):1220-2. Disponible en: <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0661>
138. Vázquez-Temprano N, Ursúa-Díaz MI, Salgado-Barreira Á, Vázquez-Gallardo R, Túnñez Bastida V, Aníbarro L. Descenso en la incidencia de tuberculosis y pandemia COVID-19, ¿ficción o realidad? *Arch. bronconeumol.* 2022;58(3):272-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.05.014>
139. Kwak N, Hwang S-S, Yim J-J. Effect of COVID-19 on Tuberculosis Notification, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(10):2506-08. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2610.202782>
140. Díaz Rodríguez R, Lemus Molina D, Martínez Romero MR. La tuberculosis en Cuba en tiempos de COVID-19: ¿retroceso en su plan de eliminación? *Rev Cubana de Med Trop.*[Internet]. 2020 [citado 02 Abr 2024] ;72. Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/585/485>
141. Powell MA, Erwin PC, Bermejo PM. Comparing the COVID-19 Responses in Cuba and the United States. *Am. J. Public Health.* 2021;111(12):2186-93. Disponible en: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2021.306526>

142. Rodríguez JL, Odriozola S. Impactos Económicos y Sociales de la COVID 19 en Cuba: Opciones de políticas.PNUD.[Internet].2020.[citado 02 Abr 2024] Disponible en: <https://www.greenpolicyplatform.org/sites/default/files/downloads/resource//266%20IMPACTOS%20DE%20LA%20COVID-19%20EN%20CUBA-24%20JUNIO-2020.pdf>.
143. Gamboa Díaz Y, Lugo Valdés M, García Vargas A, Domínguez Arencibia B. Impacto económico de la COVID-19 en Sistema de Salud Cubano y capacidad de respuesta. INFODIR [Internet]. 2022 [citado 16 Abr 2025]; 0 (37) . Disponible en: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1131>
144. Ministerio de Relaciones Exteriores. República de Cuba. Actualización al Informe del Secretario General (A/75/81) sobre la resolución 74/7 de la Asamblea General de las Naciones Unidas, titulada “Necesidad de poner fin al bloqueo económico, comercial y financiero impuesto por los Estados Unidos de América contra Cuba”. [Internet]. MINREX. República de Cuba; 2021. [citado 12 ag 2024]. Disponible en: <https://undocs.org/es/A/75/81>
145. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe Regional 2020. [Internet]. Washington D.C: OPS; 2021. [citado 12 ag 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55047>
146. Filardo TD, Feng PJ, Pratt RH, Price SF, Self JL. Tuberculosis - United States, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(12):441-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7112a1>

147. Pai M, Kasaeva T, Swaminathan S. Covid-19's Devastating Effect on Tuberculosis Care — A Path to Recovery. *N Engl J Med*. 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2118145>
148. Maurer FP, Shubladze N, Kalmambetova G, Felker I, Kuchukhidze G, Drobniewski F, *et al*. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis national reference laboratory services in the WHO European Region, March to November 2020. *Euro Surveill*. 2021;26(24):2100426. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.03890-2020>
149. McQuaid CF, McCreesh N, Read JM, Sumner T, Houben RMGJ, White RG, *et al*. The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2001718. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01718-2020>
150. Jain N, Jain M, Chaturvedi A, Jain NK. Stockout of anti-TB drugs: Are we going to lose the gains achieved in year 2022-2023? *Lung India*. 2024;41(5):333-4. Disponible en: https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_181_24
151. Jeong Y, Min J. Impact of COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Preventive Services and Their Post-Pandemic Recovery Strategies: A Rapid Review of Literature. *J. Korean Med. Sci*. 2023;38(5):e43. Disponible en: [10.3346/jkms.2023.38.e43](https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e43)
152. Mhazo AT, Miyango S, Palani L, Maponga CC. Tuberculosis commodities supply chain performance in the WHO African region: A scoping review. *PLOS global public health*. 2024;4(5):e0003219. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0003219>

153. Nabity SA, Agraz-Lara R, Bravo A, Benjamin R, Fong V, Lam CK, Keh C, Mase S, Flood J. Notes from the Field: Supply Interruptions of First- and Second-Line Oral Drugs to Treat Tuberculosis During the Previous 12 Months - California, January-March, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024 Jan 5;72(5253):1390-1391. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm725253a2>.
154. García-García J-M, Rodrigo Sanz T, Quirós Fernández S, de la Rosa Carrillo D. Desabastecimiento de fármacos antituberculosos en combinación en España. Arch Bronconeumol (Engl Ed).2020; 56(2):118-119. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.08.011>
155. González Ochoa E, González Díaz A, Ferrán Torres R . Propuesta de modelo de eliminación local de la TB. Bol Epidemiol. Sem IPK [Internet]. 2023 [actualizado 2024; ;citado 3 ag 2024]; 33(16):122-26. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/2023/05/08/boletin-epidemiologico-del-ipk-no-16-2023/>
156. González Ochoa E, González Díaz A, Ferrán Torres R. Guía resumen para elaborar el Plan Estratégico Local. Para la prevención, atención y control de la tuberculosis hacia su eliminación. Bol Epidemiol. Sem IPK [Internet]. 2023 [actualizado 2024; citado 3 ag 2024];. 33(41):324-25 Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/2023/10/30/boletin-epidemiologico-del-ipk-no-41-2023/>
157. Ferrán Torres RM, González Díaz A, Hernández Mestre D, Llerena Díaz AY, Fragonal Saavedra B, González Ochoa E. La tuberculosis en el municipio Marianao: tendencias en dos periodos recientes, 2001-2005 y 2015-2020. Respirar [Internet]. 2023.[citado 02 Abr 2024];15(4). Disponible en: <https://doi.org/10.55720/respirar.15.4.4>

158. Cegielski JP, Griffith DE, McGaha PK, Wolfgang M, Robinson CB, Clark PA, Hassell WL, *et al.* Eliminación de la tuberculosis, un vecindario por vez. Am J Public Health 2013;103(7):1292-300. Disponible en: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.300781s>
159. Horwitz A. La eliminacion de la tuberculosis en todo el mundo funcion que corresponde a los gobiernos. Bol. Oficina Sanit. Panam. 1961;51(6):505-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14449128/>
160. World Health Organization. Multisectoral accountability framework to accelerate progress to end tuberculosis by 2030. [Internet]. Geneva: WHO; 2019. [citado 15 ene 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2019.10>
161. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Atención y apoyo para la tuberculosis. Washington, D.C.: OPS; 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275328194>.

Anexo 1. Modelo 81.51 para la Investigación epidemiológica del caso de tuberculosis y sus contactos

MODELO 81-51 MINISTERIO DE SALUD PUBLICA TISIOLOGIA			TUBERCULOSIS CONTROL DE FOCO			NUM. ORDEN :					
I. IDENTIFICACION APELLIDO						NOMBRE(S)			NUMERO DE IDENTIDAD [][][][][][][][][][][][]		
EDAD :		SEXO : FEM. [] MASC. []		COLOR DE BLANCA [] AMARILLA [] LA PIEL : NEGRA [] MESTIZA []		NACIONALIDAD : CUBANA [] EXTRANJERA []			PROV. O PAIS DE NACIMIENTO :		
RECIDENCIA HABITUAL (Calle, No., entre calles, ciudad o pueblo) :											
PROVINCIA :			MUNICIPIO :			AREA DE SALUD:			CONSULTORIO		
OCUPACIÓN :						CENTRO DE TRABAJO O ESTUDIO :					
EDUCADOR [] JUBILADO [] TRAB. SALUD [] JUB. QUE TRAB. [] MINERO [] RECLUSO [] MILITAR [] OTRO TRABAJO [] AMA CASA [] DESOCUPADO [] ESTUDIANTE []						DIRECCIÓN :					
						MUNICIPIO :			PROVINCIA :		
II. CATEGORIA DEL ENFERMO : PULMONAR [] EXTRAPULMONAR [] GANGLIONAR [] GENITO-URIN [] MILIAR GEN. [] PLEURAL [] MININGEA [] OTRA : _____						CASO NUEVO { INDICE [] CONTACTO { DOMICI [] EXTRADOMICIL []			RECAÍA (fecha de alta curado anterior) DÍA MES AÑO		
¿ES UN ENFERMO SIDA ? SI [] NO []		¿ES SEROPositIVO AL VIH ? SI [] NO []		FACTORES DE RIESGOS : IMUNODEPRES. [] INGESTIÓN PROLONG. ESTEROIDES [] ADQUIRIDA DIABETICO [] ALBERGADO INSTITUC. CERRADA [] ALCOHOLICO [] QUILOGRAMOS DE PESO PERDIGOS EN LOS ULTOMOS DOS MESES							
III. SINTOMAS (Cuadro Clínica) :											
TOS		SI NO		DOLOR TORACICO		SI NO		PERDIDA DE PESO		SI NO	
EXPECTORACIÓN		[] []		FALTA DE AIRE		[] []		FIEBRE		[] []	
ESPUTO SANGUINEO		[] []		ASTENIA (cansancio)		[] []					
OTROS : _____											

<p>III.(cont.) ¿CUALES DE LOS SINTOMAS ANTES MENCIONADOS MOTIVO PRIMERA CONSULTA POR ESTE EPISODIO DE ENFERMEDAD ?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="width: 45%;"> <p>TIEMPO DE DEMORA (fechas. días, mes y año)</p> <p>COMIENZO DE LOS SINTOMAS</p> <p>PRIMERA CONSULTA POR ESTOS SINTOMAS</p> <p>→ EN CONS. MF. <input type="checkbox"/> POLIC. <input type="checkbox"/> HOSP. <input type="checkbox"/> OTRO <input type="checkbox"/></p> <p>INDICACIÓN DEL PRIMER ESPUTO</p> <p>CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO</p> <p>NOTIFICACIÓN</p> <p>INICIO DEL CONTROL DE FOCO</p> <p>INICIO DEL TRATAMIENTO</p> </div> <div style="width: 50%;"> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="padding: 2px 5px;">DÍA</th> <th style="padding: 2px 5px;">MES</th> <th style="padding: 2px 5px;">AÑO</th> </tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td></tr> </table> </div> </div>	DÍA	MES	AÑO																			<p>IV. LA ENFERMEDAD FUE DIAGNOSTICADA EN :</p> <p>CONSULTORIO MF. <input type="checkbox"/> POLICLINICO <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/> OTRO <input type="checkbox"/></p> <p>¿CUAL ? _____</p> <p>V. DIAGNOSTICO POR :</p> <p>BACILOSCOPIA <input type="checkbox"/> RESULT. RESULT. DIR. 1 <input type="checkbox"/> DIR. 2 <input type="checkbox"/></p> <p>CULTIVO <input type="checkbox"/> RESULTADO CULTIVO <input type="checkbox"/></p> <p>BIOPSIA <input type="checkbox"/> NECROPSIA <input type="checkbox"/></p> <p>RAYOS X <input type="checkbox"/> MANTUX <input type="checkbox"/></p> <p>¿SE LE REALIZO SEROLOGÍA (VIH) ?</p> <p style="text-align: center;">SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>
DÍA	MES	AÑO																				

<p>VI. TIEMPO EN EL DIAGNOSTICO.</p> <p>En caso de haber sido diagnosticado FUERA DEL CONSULTORIO DEL MEDICO DE LA FAMILIA el paciente BUSCO ATENCIÓN MEDICA por sus síntomas en su consultorio del Med. Fam. en los seis meses anteriores al momento del diagnóstico ?</p> <p style="text-align: center;">SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>→ SI LA RESPUESTA ES AFIRMATIVA :</p> <p>¿CUANTAS VECES FUE ATENDIDO POR SU MEDICO DE LA FAMILIA ? _____</p> <p>¿SE ORDENARON INVESTIGACIONES COMO ?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>EXAMEN DE ESPUTO : SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ING. <input type="checkbox"/></p> <p>RAYOS X DE TORAX SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ING. <input type="checkbox"/></p> <p>¿LE OORIENTARON INTERCONS. ? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ING. <input type="checkbox"/></p> <p>¿CONCURRIO A LA INTERCONSULTA? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>¿FUE REMITIDO AL HOSPITAL? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ING. <input type="checkbox"/></p> <p>¿CONSURRIO AL HOSPITAL ? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>PREFIRIO IR AL POLICLINICO <input type="checkbox"/></p> <p>PREFIFIO IR AL HOSPITAL <input type="checkbox"/></p> <p>CONCURRIO Y NO PUDO VER A SU MEDICO DE FAMILIA. <input type="checkbox"/></p> <p>CONCURRIO A OTRO SERVICIO POR MAYOR COMODIDAD O CONFIANZA <input type="checkbox"/></p> </div> </div> </div> </div> <div style="width: 45%;"> <p>→ SI LA RESPUESTA ES NEGATIVA</p> <p>¿POR QUE ? _____</p> </div>	
--	--

¿CONOCE SI TENIA ALGUNA LESIÓN PULMONAR ?

SI ☐ NO ☐

→ EN CASO AFIRMATIVO ¿CUANDO? (aprox.)

¿DÓNDE LE DIJERON ? _____

D	M	A

VII. LOCALIZACIÓN DE LA FUENTE DE INFECCIÓN CASOS ENTRE LOS CONTACTOS		DOMICILIARIO		EXTRADOMICILIARIO				
		15 AÑOS	5 Y MÁS	15 AÑOS	15 Y MÁS			
CONTACTOS REGISTRADOS								
DE ELLOS : CONTACTOS INVESTIGADOS								
EXAMINADOS CON DIRECTO DE ESPUTO DE ELLOS : POSITIVOS CON CULTIVO REALIZADO DE ELLOS : DE ELLOS : POSITIVOS HIPERECTORES AL MANTOUX RAYOS X SOSPECHOSO DE TB CASOS NUEVOS								
Relación de CONTACTOS	EDAD	SINTOMATICO RESPIRATORIO		SE INVESTIGO		REALIZO SEROLOGIA (VIH)		POSITIVO
NOMBRES Y APELLIDOS		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								

Relación de CONTACTOS EXTRADOMICILIARIOS (laborales, escolares, inst. sociales, penitenciaria, etc).								
NOMBRES Y APELLIDOS	EDAD	SINTOMATICO RESPIRATORIO		SE INVESTIGO		REALIZO SEROLOGIA (VIH)		POSITIVO
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
OBSERVACIONES Y CONCLUSIONES								

Anexo 2. Cuestionario para la re-entrevista de los casos

CUESTIONARIO PARA LA RE-ENTREVISTA DE LOS CASOS

SECCIÓN I. DATOS GENERALES.

1. Nombre y apellidos: _____

2. Dirección: _____ 3. Teléfono: _____

4. Datos del Carné de Identidad (CI) → N° CI: / / / / / / / / / / / / / /

Dirección según CI: _____

5. Sexo: ☐ M ☐ F 6. Color de la piel: ☐ B ☐ N ☐ M

7. Edad _____ (en años cumplidos) 8. Fecha de nacimiento: / /

9. Provincia de nacimiento _____ -10. Nacionalidad _____

11. En caso de ser extranjero o nacido fuera de La Habana, ¿cuanto tiempo residió en la provincia LH antes de enfermarse? - años/meses [táchese lo que no se aplica].

12. En caso de ser extranjero, ¿fue pesquisado para TB a la entrada en Cuba? ☐ SI [Llenar sección IV]
☐ No

13. Escolaridad _____ (Último grado vencido)

14. EN LOS 2 AÑOS ANTES DE SER DIAGNOSTICADO CON TB:

14.1 ¿Vivió en el mismo lugar donde reside ahora? → ☐ SI ☐ No [enumerar todas las direcciones donde vivió en los 2 años antes de enfermarse]

Direcciones de residencia antes de enfermarse	Desde	Hasta el
_____	/ /	/ /
_____	/ /	/ /

14.2. ¿Residía en cuartería o solar? ☐ SI ☐ No

[El entrevistador mismo debe contestar a estas preguntas]

14.3. ¿Residía en zona con alta incidencia de TB? ☐ SI ☐ No

14.4. ¿Era un caso social y económicamente vulnerable? ☐ SI ☐ No

14.5. ¿A qué se dedicaba Usted?

☐ Trabajador estatal ☐ Trabajador por cuenta propia ☐ Jubilado ☐ Ama de casa
☐ Estudiante ☐ Esperaba trabajo ☐ Desempleado
☐ Colaborador o trabajador en extranjero (dónde-país) _____
☐ Otro _____

14.5.1 En el caso de los trabajadores, ¿qué labor(es) ha realizado? [Listar todos los trabajos realizados en los 2 años antes de enfermarse de TB]

Labor	Dirección	Fecha de inicio y fin
_____	_____	/ / - / /
_____	_____	/ / - / /
_____	_____	/ / - / /

14.6. ¿Estuvo Ud. recluido en algún centro penitenciario o una unidad de Internamiento prolongado alguna vez?

☐ Si (especificar tipo de centro _____) ☐ No

14.6.1 En caso afirmativo:

Nombre del lugar	Dirección	Fecha de entrada y salida
_____	_____	__/__/__ __/__/__
_____	_____	__/__/__ __/__/__
_____	_____	__/__/__ __/__/__

14.6.1.1 ¿Le realizaron pesquisa de TB en el centro? → ☐ Si [Llenar sección IV] ☐ No

SECCIÓN II. DATOS DE SU NÚCLEO FAMILIAR:

1 ¿En los 2 años antes de enfermarse, cuántas personas compartían en algún momento el hogar con Ud.? [Dormían y/o comían en el mismo hogar que usted]: ____

1.2. Diga nombre y apellidos:

Nombre y Apellidos	Edad actual	TB previa a su diagnóstico	TB después a su diagnóstico
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
		<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé	<input type="checkbox"/> Si __/__/__ <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

SECCIÓN III. DATOS SOBRE SU ESTILO DE VIDA, CONDUCTA SOCIAL Y CONTACTOS EN LOS 2 AÑOS ANTES DE SER DIAGNOSTICADO CON TB:

1. ¿Fumador? ☐ SI ☐ No ☐ Ex fumador, ¿desde cuándo? _____

2. ¿Recuerda cuántos compañeros trabajaban o estudiaban con Ud., en su mismo local? ☐ SI ☐ No

2.1 En caso afirmativo, cuántos _____

Nombre y Apellidos	Dirección de sus domicilios	Centro de trabajo / estudio
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

2.2. ¿Otros compañeros que se relacionaban estrechamente con Ud. dentro de ese centro? ☐ SI ☐ No

2.2.1 En caso afirmativo: ¿Nos brindaría su nombre y apellidos?

Nombre y Apellidos	Dirección de sus domicilios	Centro de trabajo / estudio
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

3. Dígame lugares que Ud. frecuentaba con regularidad y si recuerda su dirección.

- ☐ Bodega _____
- ☐ Panadería _____
- ☐ Estanquillo del periódico _____
- ☐ Juego de dominó _____
- ☐ Club de abuelos _____
- ☐ Lleva a los niños al Circulo Infantil _____
- ☐ Lleva a los niños a la escuela _____
- ☐ Otro _____

4. En los 2 años antes de enfermarse ¿Ud. visitaba regularmente a familiares y/o amigos? ☐ SI ☐ No

4.1 En caso afirmativo: ¿Nos brindaría su nombre y apellidos?

Nombre y Apellidos	Dirección de sus domicilios	Frecuencia (veces por semana/mes/año)
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

5. ¿Qué personas lo visitaban regularmente a Ud? ¿Podría darnos los mismos datos de los anteriores?

Nombre y Apellidos	Dirección de sus domicilios	Frecuencia (veces por semana/mes/año)
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

6. En los 2 años antes de ser diagnosticado con TB, ¿estuvo en contacto con Ud. alguna persona que padecía de tuberculosis? ☐ SI ☐ No ☐ No sé

6.1 En caso afirmativo: ¿Nos brindaría su nombre y apellidos?

Nombre y apellidos	Dirección
_____	_____

6.2 Tipo de contacto:

☐ Domiciliario estrecho ☐ Domiciliario ocasional ☐ Trabajo ☐ Escuela
☐ Prisión ☐ Centro de salud ☐ Hogar de ancianos
☐ Otro _____

6.3 Cuando (fecha) _____ Lugar de contacto _____

6.4 Duración del contacto (días/ semanas/ meses/ años) _____

Intensidad del contacto (horas por día) _____

6.5 ¿Le realizaron a Ud. pesquisa de TB? ☐ SI [Llenar sección IV] ☐ No

7. Recuerda si Ud. estuvo en contacto con alguna persona entre sus amistados o familiares que presentaba tos permanente (crónica) o catarras seguidos? → ☐ SI ☐ No

7.1 En caso afirmativo: ¿Nos brindaría su nombre y apellidos?

Nombre y apellidos	Dirección
_____	_____
_____	_____
_____	_____

8. En los 2 años antes de ser diagnosticado con TB, ¿se quedó más de un mes en un país extranjero?

☐ Sí ☐ No

8.1 En caso afirmativo, Cuál país _____ Fecha de ____/____/____ hasta ____/____/____

¿Cuánto tiempo? _____ Le realizaron pesquisa de TB? → ☐ Sí (Llenar sección IV) ☐ No

SECCIÓN IV. DATOS SOBRE ANTECEDENTES DE PESQUISA DE TB EN LOS 2 AÑOS ANTES DE SER DIAGNOSTICADO CON TB

1. ¿Le realizaron pesquisa de TB en algún momento? [Verificar con respuestas en preguntas sobre pesquisa en secciones antecedentes]

☐ Sí [Si más que una pesquisa, utilizar hoja adicional] ☐ No

1.1 En caso afirmativo, por cual razón:

☐ Contacto de caso de TB ☐ Extranjero a la entrada en Cuba

☐ Al regreso en Cuba después periodo en país de alta carga de TB

☐ En prisión a la entrada / a la salida / durante la estancia (táchese lo que no proceda)

☐ Pertenece a grupo a riesgo según PNCT (Cuál _____) [El entrevistador mismo debe averiguar si pertenece a grupo de riesgo utilizando lista en anexo y anotar grupo]

☐ Otro (Cuál _____)

1.2 Dónde _____ 1.3 Fecha _____

1.4 Le realizaron [ver las opciones de la a) a la d]):

a) PPD: ☐ No ☐ Sí b) RX tórax: ☐ No ☐ Sí c) ☐ Otra (Cuál _____) d) ☐ No recuerda

1.5 Conoció sus resultados ☐ No ☐ Sí (Cuál _____) ☐ No se acuerda

1.6 Recibió algún tratamiento ☐ No ☐ Sí (Cuál _____) ☐ No se acuerda

SECCIÓN V. DATOS SOBRE LA ENFERMEDAD

1. ¿Cuándo comenzó a sentirse mal? (presentó decaimiento, tos u otro sintoma que Ud. recuerde). Fecha: Día ____ Mes ____ Año ____.

2. ¿Cómo cree que se haya Ud. enfermado? _____

3. ¿Desearía hacer algún comentario o sugerencia sobre la enfermedad que Ud. ha padecido o padece?

SECCIÓN VI. OTRAS OBSERVACIONES [El entrevistador debe buscar y anotar aquí todos los datos que faltan en la encuesta epidemiológica]:

Fecha de la entrevista _____

Nombre y apellidos del entrevistador _____

HOJA ADICIONAL [Utilizar esta hoja si no hay suficiente espacio para anotar las respuestas en el formulario principal.]

Especificar número de página_____

Sección [táchese lo que proceda] ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V ☐ VI

Número de pregunta _____

Anotar la respuesta: _____

[illegible]

Anexo 3. Consentimiento informado

Título del estudio: Epidemiología molecular de la tuberculosis en Cuba. **Investigador Principal:** Dr. Alexander González Díaz, MSc. **Institución:** Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, La Habana.

El Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” de La Habana y el Instituto de Medicina Tropical de Amberes, Bélgica con la colaboración del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana están desarrollando un estudio de la transmisión de la tuberculosis en La Habana.

Este consentimiento consta de dos partes:

Parte I: Hoja informativa (para compartir información del estudio con Ud.)

Parte II: Firma del consentimiento (para su firma si decide participar en el estudio)

Le será entregada una copia de ambos documentos.

Parte I: Hoja Informativa

Introducción: Lo invitamos a participar en un estudio de investigación llamada “Epidemiología molecular de la tuberculosis en La Habana, Cuba”. Antes de decidirse a ser parte de este estudio, es importante que usted entienda la información de este formulario, porque explica sus derechos y nuestras responsabilidades para con usted. A continuación, le explicamos el estudio y a la vez le invitamos a formar parte de esta investigación. Este documento pudiera tener palabras que quizás no entienda, por favor siéntase libre de poder hacer cualquier pregunta relacionada con el estudio, antes de decidir su participación. Si surgiera alguna pregunta posteriormente, Ud. puede realizarla al responsable del estudio Dr. Alexander González Díaz o a cualquier miembro del equipo.

Objetivos y descripción de la investigación: La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, causada por una bacteria cuyo nombre es “*Mycobacterium tuberculosis*”, que se transmite por vía respiratoria de una persona enferma a otra. Es una de las enfermedades infecciosas que provoca mayor número de muertes en el mundo. En nuestro país, esta afección está controlada y la localización temprana de las personas con síntomas sospechosos de la enfermedad contribuye, junto al tratamiento inmediato a que no aparezcan nuevos enfermos. La provincia de La Habana aporta el mayor número de casos en el país.

Estamos investigando cómo la tuberculosis se transmite de una persona a la otra en La Habana y cuáles son los factores de riesgo para la transmisión de la tuberculosis, o sea, si hay factores que facilitan o previenen su transmisión. Los resultados del estudio pueden ayudar a definir mejor las estrategias para prevenir la transmisión y un mejor control de la tuberculosis en la comunidad.

A los involucrados en este estudio se les solicitará un poco de tiempo para realizar una breve entrevista.

Selección de los participantes: Las personas diagnosticadas con tuberculosis en La Habana entre 2011 y 2013 serán invitados a participar en el estudio. Aproximadamente cada año entre 160 y 200 personas desarrollan tuberculosis en La Habana.

Participación voluntaria: Su participación en esta investigación es enteramente voluntaria. Es su decisión participar o no en el estudio.

Procedimientos: Si aceptará participar en el estudio, se le hará una entrevista en la cual le realizaremos unas pocas preguntas sobre sus contactos, su estilo de vida y conducta social antes de enfermarse de tuberculosis y sobre la enfermedad. Esto no tomará mucho tiempo, un trabajador de salud, designado para este estudio le realizará la entrevista. La entrevista realizada será complementada con la información que fue recogida en la entrevista que se realiza de forma habitual a todos los enfermos de tuberculosis cuando se le diagnostica la enfermedad para su mejor control y prevención de nuevos casos.

Riesgos e incomodidades: No existe riesgo físico alguno. Solamente compartirás información personal, y en el caso que Ud. considere alguna pregunta demasiado personal o que lo hace sentir incómodo no tiene que responderla. El estudio no interferirá con la atención que Ud. recibe y el seguimiento por los profesionales de salud de su área.

Beneficios: Ud. no recibirá beneficios directos de este estudio, ni incentivos para participar. Sin embargo, los resultados de esta investigación pueden ayudar a redefinir y adaptar las estrategias de control de la tuberculosis en Cuba y apoyar en el avance hacia la eliminación de la enfermedad en el país.

Confidencialidad: La información que Ud. nos brinde será mantenida de forma confidencial, no será compartida con personas ajenas a la investigación. Esta información solo será utilizada para los fines de esta investigación, así como tampoco poseerá sus datos de identidad personal.

Divulgación de los Resultados: Los resultados de esta investigación serán compartidos con los gerentes del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y pudieran ser publicados en revistas científicas nacionales o internacionales.

Derechos de rechazar o abandonar el estudio: La participación en este estudio es voluntaria y Ud. no está obligado a participar. Si Ud. prefiere no participar esto no influirá en la atención médica y tratamiento que recibe. Además Ud. puede retirarse del estudio en cualquier momento. Si tiene alguna pregunta sobre el estudio, por favor puede realizar todas las preguntas que desee.

Si Ud. tiene alguna otra pregunta, puede realizarla ahora o en cualquier otro momento. En ese caso pudiera contactar al investigador principal de este estudio, *Dr. Alexander González Díaz* (ver debajo).

Parte II: Firma del consentimiento.

Parte para el participante o su representante legal: Yo declaro que he sido informado sobre este estudio y que he recibido una copia del Consentimiento Informado. La información brindada ha sido explicada y leída para mí y comprendo los objetivos y procedimientos del estudio, donde los datos colectados serán utilizados solamente para los propósitos de esta investigación. He tenido la oportunidad de hacer cualquier pregunta sobre la investigación y de esclarecer adecuadamente cualquier duda surgida.

Yo consiento voluntariamente participar en este estudio y comprendo que tengo el derecho de abandonar el estudio cuando lo estime conveniente, sin que cause algún perjuicio para mí.

Para constancia de lo expuesto firmo este documento en: **Fecha:** día ____ mes ____ año ____

Nombre y apellidos del participante: _____ **Nombre y apellidos del representante legal (en caso de menor)** _____

Firma _____

Firma:

Parte para el investigador: He leído debidamente el formulario de consentimiento para el probable participante, y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado su consentimiento libremente. **Fecha:** día ____ mes ____ año ____ **Nombre y apellidos del Investigador:** _____ **Firma** _____

Toda pregunta sobre el estudio puede dirigirse al responsable del estudio: Dr. Alexander González Díaz. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Autopista Novia del Mediodía Km 6½. PO Box 601, Marianao 13, La Habana Tel: 72553214 Fax: 2046051

Anexo 4. Frecuencia anual de casos nuevos de TB notificados según localización, categoría bacteriológica, y con coinfección TB/VIH. La Habana, 1995-2014

Años	TB (total) No	TB pulmonar						TB extrapulmonar		TB/VIH	
		BAAR (+)		BAAR (-)		total		No	(%) ^a	No	(%) ^a
		No	(%) ^a	No	(%) ^a	No	(%) ^a				
1995	369	228	61,8	113	30,6	341	92,4	28	7,6	3	0,8
1996	444	265	59,7	133	30	398	89,6	46	10,4	3	0,7
1997	375	208	55,5	124	33,1	332	88,5	43	11,5	10	2,7
1998	321	178	55,5	94	29,3	272	84,7	49	15,3	11	3,4
1999	264	161	61,0	67	25,4	228	86,4	36	13,6	8	3,0
2000	278	159	57,2	72	25,9	231	83,1	47	16,9	4	1,4
2001	207	118	57,0	57	27,5	175	84,5	32	15,5	9	4,3
2002	224	135	60,3	62	27,7	197	87,9	27	12,1	15	6,7
2003	204	116	56,9	63	30,9	179	87,7	25	12,3	17	8,3
2004	168	104	61,9	41	24,4	145	86,3	23	13,7	16	9,5
2005	193	133	68,9	37	19,2	170	88,1	23	11,9	17	8,8
2006	186	114	61,3	53	28,5	167	89,8	19	10,2	34	18,3
2007	157	92	58,6	36	22,9	128	81,5	29	18,5	19	12,1
2008	197	131	66,5	41	20,8	172	87,3	25	12,7	37	18,8
2009	176	113	64,2	43	24,4	156	88,6	20	11,4	18	10,2
2010	202	124	61,4	48	23,8	172	85,1	30	14,9	37	18,3
2011	176	120	68,2	39	22,2	159	90,3	17	9,7	40	22,7
2012	164	90	54,9	42	25,6	132	80,5	32	19,5	25	15,2
2013	194	130	67,0	44	22,7	174	89,7	20	10,3	17	8,8
2014	198	119	60,1	54	27,3	173	87,4	25	12,6	32	16,2
1995-2014	4697	2838	60,4	1263	26,9	4101	87,3	596	12,7	372	7,9

Anexo 5. Tasas de incidencia de tuberculosis por municipios de La Habana, 1995-2014.

Municipios	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Playa	14,7	19,6	12,0	8,5	7,5	6,0	5,9	8,1	6,4	3,7	3,2	5,9	2,1	10,7	3,9	7,9	5,7	5,6	8,3	7,2
Plaza	15,8	21,9	10,1	7,2	7,5	11,6	9,2	6,8	4,3	8,6	8,1	8,1	5,0	9,3	7,7	5,9	8,5	9,4	8,1	7,4
Centro Habana	16,8	21,7	16,0	22,6	15,6	21,6	15,4	12,9	12,6	12,0	12,1	15,9	8,3	13,3	9,1	14,6	9,9	11,3	13,3	20,2
Habana Vieja	17,3	43,6	24,0	22,0	20,1	25,6	16,6	16,6	17,7	14,6	12,7	18,0	17,9	22,2	21,9	22,1	16,6	13,5	19,8	18,7
Regla	9,2	20,5	24,9	9,0	18,6	18,6	7,0	9,3	9,0	6,7	9,0	4,5	18,0	2,3	2,3	9,4	4,7	2,2	9,3	7,0
Habana del Este	10,1	10,0	13,1	9,9	3,9	4,4	4,9	4,3	5,6	5,0	5,1	9,0	3,4	1,7	9,8	9,3	5,2	5,0	6,3	6,3
Guanabacoa	27,0	19,2	36,2	36,0	24,4	37,6	15,0	13,1	10,6	4,4	13,3	6,2	7,1	8,8	3,6	12,3	11,6	8,0	4,4	10,6
San Miguel	18,9	27,8	16,1	16,0	15,5	14,9	8,4	13,5	10,0	9,4	10,7	7,6	7,5	11,9	7,0	12,0	12,1	10,5	14,0	11,6
Diez de Octubre	15,0	19,2	11,3	10,9	8,9	8,1	9,4	14,2	11,4	10,9	11,5	8,9	7,1	8,0	4,6	9,9	6,6	7,1	11,1	10,6
Cerro	20,1	11,9	12,5	15,4	11,7	9,5	14,7	11,7	12,1	15,8	15,9	9,1	7,6	6,8	9,3	10,1	14,1	7,6	7,8	8,6
Marianao	24,9	26,9	21,8	18,9	18,9	12,3	9,4	12,2	12,5	4,4	5,2	8,9	10,3	8,9	13,5	9,8	11,4	7,5	6,7	8,2
Lisa	7,9	16,5	21,6	10,3	17,1	8,9	9,5	8,6	10,7	4,6	5,3	3,8	5,3	2,3	9,2	6,0	5,3	9,0	11,0	8,8
Boyeros	10,7	9,4	22,9	12,2	10,9	13,6	7,5	10,1	8,5	5,3	9,6	3,7	4,8	8,5	5,9	5,4	7,1	7,5	7,7	5,8
Arroyo Naranjo	17,0	23,6	18,9	13,2	8,1	9,1	6,0	7,0	6,7	5,2	8,1	9,5	5,7	4,8	10,5	6,2	5,3	4,4	5,3	6,7
Cotorro	7,7	12,3	7,6	12,2	10,8	8,1	8,1	5,3	4,0	5,4	2,7	8,1	2,7	8,0	6,7	8,0	2,7	1,4	4,0	1,3
Provincia	16,8	20,2	16,9	14,4	12,1	12,7	9,4	10,2	9,3	7,7	8,8	8,5	7,2	9,0	8,2	9,5	8,3	7,5	9,0	9,3

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR

Publicaciones del autor incluidas en la tesis

1. **González Díaz A**, Pérez Soler K, Sánchez Valdés L, Matthys F, González Ochoa E, Van der Stuyft P. Estratos de incidencia de tuberculosis en los municipios de Cuba: 1999–2002 y 2003–2006. Rev Panam Salud Publica. 2010;28(4):275–81. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/9624>

2. **González Díaz A**, Sánchez Valdés L, Armas Pérez L, Rodríguez Vargas L, Salgado Villavicencio A, Borrero Pérez H, González-Ochoa E. Tendencias y pronósticos de la tuberculosis, desafíos en etapa de eliminación en La Habana 1995-2010. Rev Cubana Med Trop. [Internet] 2012; Vol 64(2): 163-175. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602012000200006&lng=es&nrm=iso

3. **González Díaz A**, Battaglioli T, Diaz Rodríguez R, Goza Valdés R, González Ochoa E, Van Der Stuyft P. Molecular Epidemiology of tuberculosis in Havana, Cuba, 2009. Trop Med Int Health.2015; 20(11): 1534–42. Disponible en: <http://.doi.org/10.1111/tmi.12569>

4. **González Díaz A**, González Ochoa E, Armas Pérez L. Necesidad de mejorar el seguimiento profiláctico de la tuberculosis en las personas viviendo con VIH, 2015. En: Tuberculosis en Cuba, asegurando la sostenibilidad hacia su eliminación como problema de salud pública 1963-2019: 354-59. Editorial Lazo Adentro. La Habana 2020: pág. 103-126 ISBN 978-959-283-185-5.

5. **González Díaz A**, Martínez Rodríguez A, de Armas Rodríguez Y, González Ochoa ER. Tuberculosis en Cuba, 2015-2021: avances en el camino hacia las metas de eliminación. Rev Cuba Med Tropical [Internet]. 2023;75(1). Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/922>

Publicaciones del autor relacionadas con el tema de tesis

1. Armas Pérez L, **González Díaz A**, Leyva de la Cruz Y, Torres Delís Y, Martínez Agarrado J, González Ochoa E. Importancia de la evaluación de la quimioterapia en pacientes con tuberculosis. Rev Medisan [Internet]. 2011; 15(8): 1055-1062. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000800003&lng=es.

2. González-Ochoa E, Martínez AI, **González Díaz A**, Matthys F, Rodríguez Vargas L, Martínez Morales MA, *et al*. Towards a sustained reduction of tuberculosis case fatalities in Havana, Cuba. Trop Med Int Health 2011;16(1):155. Disponible en: <http://hdl.handle.net/1854/LU-2023259>

3. Pérez K, **González A**, Ochoa E, Sánchez L, Armas L, Ruiz Y. La estratificación Epidemiológica en el Control de la Tuberculosis. Bol Epidemiol. Sem IPK [Internet]. 2012; 22(1): 1-5. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/files/2012/02/bol05-12.pdf>

4. González-Ochoa E, **González Díaz A**, Díaz Castrillo OA, Torres Delis Y, Armas Pérez L. Sobre los pasos hacia la meta de eliminación de la tuberculosis como problema de Salud Pública. Bol. Epidemiol Sem IPK [Internet]. 2012; 22(3): 17-20. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/2012/01/21/boletin-epidemiologico-del-ipk-no-03-2012/>

5. Armas Pérez L, Pérez Chacón D, Castro Peraza M, **González Díaz A**, González Ochoa, E. Validez y fiabilidad de indicadores sintéticos para la vigilancia y control de la tuberculosis. Rev Cubana Med Trop [Internet] 2015; 67(1):28-40. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602015000100004&lng=es.

6. González E, Díaz R, Suárez L, Abreu G, Armas L, Beldarraín E, *et al*. Eliminación de la tuberculosis en Cuba: contribuciones recientes, resultados y desafíos. Rev Cubana de Med Trop [Internet]. 2017; 69p. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300010&lng=es

7. González Ochoa E, **González Díaz A**, Armas Pérez L, Llanes Cordero MJ, Marrero Figueroa A, Suárez Álvarez L, *et al*. Tendencia de la incidencia de Tuberculosis en Cuba: lecciones aprendidas en 1991-1994 y su transcendencia en 2004-2012. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2015;67(1): 122-138. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602015000100012&lng=es.

8. Plascencia-Hernández A, Hernández-Cañaveral I, Santos-Hernández JE, **González Díaz A**, de Armas-Rodríguez Y, González-Ochoa E. Infección tuberculosa latente en grupos seleccionados de población infantil, Guadalajara, México. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2016; 68(2): 165-170. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602016000200006&lng=es
9. Martínez-Rodríguez A, **González-Díaz A**, Armas L, Sánchez L, Martínez-Morales MA, González-Ochoa E. Survival of Cuban Patients with Pulmonary Tuberculosis (2009–2010). MEDICC Review [Internet]. 2016;18(1-2):22-27. Disponible en : <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=437545653005>
10. **González Díaz A**, Ferrán Torres RM, González Ochoa E. Situación de la tuberculosis en Cuba. Bol Epidemiol.Sem IPK [Internet] 2019;(29)48:377. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/2020/01/03/boletin-epidemiologico-del-ipk-no-49-2019/>
11. Oliva Núñez N, Calzado Benítez A, Vergara Águila R, **González Díaz A**, González Ochoa E, Guerrero Riviera D. Radiografía de tórax en la detección de tuberculosis: una herramienta importante en grupos vulnerables. Invest Mediquir [Internet] 2019; 11 (Marzo-Abril) : Supl 1 Disponible en: <https://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/469>
12. **González Díaz A**, González Ochoa E. La investigación apoyando la eliminación de la tuberculosis. Fortalecimiento en Cuba. 2020-2025. Bol Epidemiol. Sem IPK [Internet]. 2020;30(44):346. Disponible en: https://files.sld.cu/ipk/files/2020/11/Bol-44w-20_.pdf
13. **González Díaz A**, González Ochoa E, Armas Pérez L. Necesidad de mejorar el seguimiento profiláctico de la tuberculosis en las personas viviendo

con VIH, 2015. En: Tuberculosis en Cuba, asegurando la sostenibilidad hacia su eliminación como problema de salud pública 1963-2019: 354-59. Editorial Lazo Adentro. La Habana 2020: pág. 103-126 ISBN 978-959-283-185-5.

14. **González Díaz A**, Gómez Murcia P, García Acosta R, Molina González L, González Ochoa E, Armas Pérez L. Pesquisa sistemática de TB en grupos vulnerables: nuevas herramientas para el registro y análisis de sus datos, 2014. En: Tuberculosis en Cuba, asegurando la sostenibilidad hacia su eliminación como problema de salud pública 1963-2019: 354-59. Editorial Lazo Adentro. La Habana 2020: pág. 367-375. ISBN 978-959-283-185-5.

15. Calzado Benítez A, **González Díaz A**, González Ochoa E, Armas Pérez L, León Venero MA, Oliva Núñez N. Quimioterapia antituberculosa en pacientes con antecedentes de habitar en instituciones cerradas, Región Central de Cuba. Invest. Medicoquir 2021;13(1) disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/664>

16. Plascencia A, González RM, Hernandez II, Luévanos A, Martínez PA, **González A**, *et al.* Latent tuberculosis infection in Mexican pediatric HIV-patients. A prevalence study in Guadalajara, Mexico, comparing Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube. PLoS One. 2022;17(3):e0264982. Disponible en: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0264982>

17. Ferrán Torres RM, García Cortina JR, Baldoquin Rodríguez W, **González Díaz A**, Pérez Chacón D, González Ochoa E. Tendencias y desigualdades de la tuberculosis en provincias cubanas para potenciar intervenciones diferenciadas. Rev Cub de Salud Pública [Internet] 2022; 48

(2). Disponible en:

<http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/2433/1803>

18. García-Cortina J, Ferrán Torres RM, **Gonzalez-Díaz A**, Martínez-Morales M, González-Ochoa E. Impacto sobre la incidencia de la tuberculosis en Cuba, 1994-2015. Rev Cub Salud Publica[Internet]. 2022; 48 (2) Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662022000200003&lng=es&tlng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662022000200003&lng=es&tlng=es)

19. González Ochoa E, **González Díaz A**. La tuberculosis en Cuba: del control a la eliminación. En: Colectivo de autores. Organización Panamericana de la Salud: 120 años con Cuba. [internet] Editorial Ciencias Médicas; 2022: 212-219. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/65842>

20. Ferrán Torres RM, **González-Díaz A**, González-Ochoa ER. Modelo general de la determinación social de la salud para la tuberculosis. Arch méd Camagüey [Internet]. 2023; 27. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552023000100012&lng=es

21. González-Ochoa ER, **González-Díaz A**, Ferrán-Torres RM. Propuesta de modelo de eliminación local de la TB. Bol Epidemiol Sem IPK [Internet]. 2023; 33(16): 122-26. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/2023/05/08/boletin-epidemiologico-del-ipk-no-16-2023/>
22. **González Díaz A**, Ferrán Torres RM, Martínez Rodríguez A, García Cortina JR, Armas L, Armas Y, *et al*. Alternativas de procesos para la búsqueda de casos de tuberculosis bajo condiciones económicas limitadas. Cuba 2022-2025. Respirar [Internet]. 2023;15(3):163-71 Disponible en: <https://respirar.alatorax.org/index.php/respirar/article/view/144>
23. González-Ochoa ER, **González-Díaz A**, Ferrán-Torres RM. Guía resumen para elaborar el plan estratégico local. Para la prevención, atención y control de la tuberculosis hacia su eliminación. Bol Epidemiol. Sem IPK [Internet]. 2023; 33(41): 324-25. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/files/2023/10/Bol41w-23.pdf>
24. Ferrán Torres RM, **González Díaz A**, Hernández Mestre D, Llerena Díaz AY, Fragonal Saavedra B, González Ochoa E. La tuberculosis en el municipio Marianao: tendencias en dos periodos recientes, 2001-2005 y 2015-2020. Respirar [Internet]. 2023;15(4). Disponible en: <https://doi.org/10.55720/respirar.15.4.4>
25. Ferrán Torres RM, Piña Milán EC, **González Díaz A**, González Ochoa E. Desigualdades territoriales de la tuberculosis entre los municipios de La Habana, 2015 y 2016-2020. Respirar. 2023;15(1):26-35. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.55720/respirar.15.1.4>

26. Martínez-Rodríguez A, **González-Díaz A**. Mantenernos actualizados: necesidad impostergable para asumir los desafíos de la eliminación de la tuberculosis. Bol Epidemiol. Sem IPK [Internet]. 2024;34(51):401-8. Disponible en: <https://files.sld.cu/ipk/2024/01/24/boletin-epidemiologico-del-ipk-no-52-2024/>
27. García Cortina JR, **González Díaz A**, Martínez Rodríguez A, Trujillo Machado C, Martínez Morales MÁ, Álvarez Suárez L, *et al*. Tuberculosis, migraciones y estudiantes foráneos. Rev Cubana Hig Epidemiol. [Internet]. 2023; 60:[e1418 p.]. Disponible en: <https://revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/1418>.
28. Ferrán-Torres R, **González-Díaz A**, González-Ochoa E, León Venero MA, de Armas Fernández JR, Pérez Chacón D, *et al*. Marco legal y la eliminación de la tuberculosis en Cuba. Revista Inclusiones 2024,11(2):62-80. Disponible en: <https://doi.org/10.58210/fprc3536>
29. González Ochoa ER, Ferrán Torres RM, García Cortina JR, **González Díaz A**, Martínez Rodríguez A. La categorización como instrumento valorativo del control de la tuberculosis. Respirar.2024; 16(4): 373-382 Disponible en: <https://doi.org/10.55720/respirar.16.4.5>

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS EN EVENTOS CIENTÍFICOS

1. 40ª Conferencia de TB y Enfermedades Respiratoria de La Unión. (poster)
1-Estratificación comparada de la TB por municipios. Cuba 1999-2002 y 2003-2006; 2- Un indicador sintético evalúa satisfactoriamente la detección de casos de tuberculosis en dos municipios capitalinos, 2005-2009. Cancún, México 03 al 07/diciembre/2009.

2. Convención Internacional de Salud pública Cuba Salud 2012. (Simposio de Desafíos para el control y eliminación de la tuberculosis) Temas: 1- Determinantes asociados al desenlace desfavorable de la quimioterapia antituberculosa. Cuba, 2009-2010; 2- Una aproximación a la determinación contextual de la tuberculosis en la Habana. 3-7 Diciembre /2012

3. VIII Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología. 14-16 octubre de 2014. Curso pre-congreso “Coinfección TB-sida”. Conferencista: Vigilancia de la coinfección TB/VIH/sida en Cuba, 1986-2013. (13/octubre/2014)

Poster: Análisis de supervivencia y riesgo para fallecer en pacientes cubanos de Tuberculosis Pulmonar. (Coautor)

4. Convención de Salud Pública “Cuba Salud 2015”. Simposio de TB (Ponente: Pesquisa sistemática de TB en grupos vulnerables: nuevas herramientas para el registro y análisis de sus datos”. 20-24/ abril/2015

5. XIII Havana Course Tropical and Travel Medicine 2020. Havana, Cuba March 2-4, 2020. Conferencia: TB elimination program. Cuban experience. 02/03/2020

6. Simposio de Tuberculosis en el marco de la Convención Internacional Cuba-Salud 2022. VIII Congreso de Higiene y Epidemiología. Mesa Redonda. Actualización con enfoque de eliminación de la estrategia “Fin de la Tuberculosis” en Cuba. 18/03/2022

7. Coordinador de Simposio (virtual) de Tuberculosis “Actualización en la Eliminación de la Tuberculosis, experiencia cubana” en el Marco de XXVI Congreso de la Federación Latinoamericana de Parasitología (FLAP) 1-4/noviembre 2022. Ponencia: Situación de la TB en Cuba. Plan Estratégico hacia su eliminación.

8. Curso–Taller: Atención Integral a la TB y otras enfermedades respiratorias. Municipio Marianao. Mayo-julio 2023. Ponencia: Alternativas para mejorar el control y diagnóstico de la TB a nivel local

9. Reunión Regional de jefes de programas y de laboratorio de TB de las Américas “Innovación para acelerar hacia la eliminación de la tuberculosis en las Américas. Traduciendo los compromisos en acciones”. Río de Janeiro, Brasil, 10 -12 octubre, 2023. Presentación: Situación de la TB en Cuba.

10. Coordinador del taller nacional “Plan Estratégico Nacional para la eliminación de la tuberculosis. Coinfección TB-VIH. Cuba, 2023. Aprobación y apoyo para su implementación”. La Habana el 24-25 diciembre, 2023. Presentación: Desafíos para la eliminación en Cuba

11. Consulta de expertos de la OMS: Desarrollo de guías sobre criterios y procesos para la validación de la eliminación de la TB. Estambul, Turquía, 14 – 15 de diciembre de 2023 (convocada por el Programa Mundial

de la TB). Ponencia: Adressing tuberculosis elimination in Cuba: progress and challenges.

12. Taller Nacional por el Día Mundial de la Tuberculosis. Hospital Neumológico Benéfico Jurídico. Ponencia: Tuberculosis en Cuba: del control a su eliminación La Habana, 20 de Marzo de 2024.

13. U.S.-Cuba Virtual Scientific Technical Exchange Series: Tuberculosis. Conference: Addressing the Management of Drug-Resistance for a Successful Treatment towards the local tuberculosis elimination in Cuba. 17 de Abril de 2024.

14. Coordinador del Curso-Taller Internacional: Manejo de la tuberculosis y la coinfección VIH/TB. El cambio de paradigma para poner fin a la tuberculosis. IPK/ 27-31 de mayo, 2024. Ponencia Resultados del tratamiento. Desafíos hacia la eliminación en Cuba.

15. Reunión regional de jefes de programa de tuberculosis de América Latina. Acelerando la innovación hacia la eliminación de la tuberculosis en las Américas. Panamá, 28 al 31 de octubre 2024. Presentación "ScreenTB: Una herramienta para optimizar las estrategias de tamizaje sistemático de la tuberculosis" 28 de octubre de 2024

16. I Simposio Interdisciplinario Manuel Fajardo. Presentación Tuberculosis en Cuba. Desafíos para su control y eliminación. 24/1/2025.

17. Foro Internacional de Higiene y Epidemiología 2025 en el marco de la V Convención Internacional Cuba-Salud 2025. Panel: Actualización de las estrategias para el control de la tuberculosis. 24 de abril de 2025.

Premios y reconocimientos científicos

Premio anual de la salud.2022. Artículo científico. Impacto sobre incidencia de la tuberculosis en Cuba, 1994-2015. Coautor

Resultado Relevante Institucional 2022. Desigualdades territoriales de la tuberculosis: aportes de la implementación del monitoreo para su eliminación.

Dra. Rita María Ferrán Torres MSc (30%), Dr. Alexander González Díaz MSc (15%), Prof. Edilberto González Ochoa Dr C (15%), Dr. José R. García Cortina (10%), Dr. C Dennis Pérez Chacón (10%); Dr. Waldernar Baldoquín Rodríguez (5%), Lic. Dayniel Hernández Mestre (5%), Dr. Miguel Ángel Martínez Morales (4%), Dr. C Gladis Abreu Suarez (4%); Dr. Alfredo Leal Gutiérrez (2%)

Resultado Relevante Institucional 2021. Herramientas para la formación académica en vigilancia, control, y eliminación de la tuberculosis en Cuba.

Autores principales: Dr. C. Edilberto R. González Ochoa, Dra. Luisa A. Armas Pérez. (colaborador)