

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

Departamento de Inmunología Microbiología y Parasitología

ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN BILBAO (2003-2012)

—La década de la inmigración y las resistencias—

Trabajo dirigido por:

Profesor Dr. Ricardo Franco Vicario

Codirectores:

Profesora Dra. Lucila Madariaga Torres

Profesor Dr. Luis Cosme Cubas Largacha

Memoria presentada por:

Patricia Martínez Olaizola

Para optar al grado de

Doctor por la Universidad del País Vasco /Euskal Herriko Unibertsitatea

Bilbao 2016

AGRADECIMIENTOS

«A mi familia»

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, gracias a su colaboración y apoyo, han hecho posible este proyecto.

En primer lugar, a mi director de tesis Dr. Ricardo Franco Vicario, a los codirectores Dra. Lucila Madariaga Torres y Dr. Cosme Cubas Largacha, por su inestimable ayuda durante todo este proceso.

Al Hospital Universitario Basurto, centro en el que se ha realizado este trabajo, especialmente a su personal que ha hecho posible la realización del mismo.

A la Dra. Mireia de la Peña, que me hizo más llevadera la tediosa recogida de datos.

Al Servicio de Microbiología, en especial al Dr. Ramón Cisterna Cáncer, por su apoyo en el estudio de los datos microbiológicos.

A la Dra. Susana Rubio Cabello y al Dr. José Manuel Llamazares Medrano que fueron los que iniciaron esta línea de investigación en décadas previas.

Al Servicio de Documentación Clínica, Dra. Elena Gutiérrez Alonso, siempre dispuesta a colaborar.

A Lourdes, Secretaria de Medicina Interna y al personal de archivos, por su diligencia a la hora de facilitarnos las historias clínicas de la casuística.

A Begoña Lejona y a Maite Rodríguez, bibliotecarias del Hospital Universitario Basurto, por su disponibilidad y eficacia en la realización de las búsquedas bibliográficas.

A Inmaculada Larragán, Mercedes Bayona, del Departamento de Medicina Unidad Docente H.U. Basurto, y a Mariangel Lozoya del Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología de la UPV, por su imprescindible apoyo en la superación de todos los trámites administrativos.

A Sabino San José, de la Unidad Epidemiológica de Bizkaia, que fue el que me aportó los informes anuales de tuberculosis en Bizkaia.

A Patricia Bárcena, de CEAR, Euskadi, que me facilitó el acceso a las estadísticas de la población migrante.

A Fernando Caballero, que ha realizado la asombrosa transformación de esta tesis desde un producto bruto formato Word en un libro.

A todos mis compañeros de trabajo que siempre me animaron a seguir.

Con todos ellos quiero compartir el resultado de este trabajo ya que de alguna manera, son colaboradores necesarios del mismo.

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	17
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO	23
2.1. OBJETIVOS	23
2.1.1. Objetivo general	23
2.1.2. Objetivos específicos	24
3. REVISION DOCTRINAL	27
3.1. <i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i>	27
3.1.1. Diagnóstico microbiológico	28
3.1.2. Prueba de la tuberculina (PPD)	29
3.1.3. Interferón gamma en sangre (IGRA)	30
3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA	31
3.2.1. Epidemiología	31
3.2.2. Inmigración	34
3.2.2.1. <i>Flujos migratorios en Europa</i>	34
3.2.2.2. <i>Inmigración en España</i>	36
3.2.2.3. <i>Inmigración en la Comunidad Autónoma Vasca</i>	37
3.3. ENFERMEDAD TUBERCULOSA E INMIGRACIÓN	38
3.3.1. TB e inmigración mundial y en Europa	38
3.3.2. TB e inmigración en España	45
3.3.3. TB e inmigración en la Comunidad Autónoma Vasca	47
3.4. CUADRO CLÍNICO	52
3.5. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA	53
3.5.1. Fármacos antituberculosos	53
3.5.2. Efectos adversos y toxicidad	57
3.6. TB Y COINFECCION VIH	59

3.6.1. Tratamiento coinfección TB/VIH.....	64
3.6.1.1. <i>Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica</i>	64
3.6.1.2. <i>Tratamiento antituberculoso</i>	64
3.6.1.3. <i>Tratamiento antirretroviral</i>	68
3.6.1.4. <i>Tiempo de inicio del TARGA</i>	70
3.7. TB RESISTENCIAS Y MULTIRESISTENCIAS.....	70
3.7.1. Fármaco resistencias definición y diagnóstico	70
3.7.2. Fármaco resistencias a nivel mundial y en Europa	75
3.7.3. Fármaco resistencias en España	80
3.7.4. Fármaco resistencias en la Comunidad Autónoma Vasca	82
3.8. VACUNA ANTITUBERCULOSA.....	82
4. MATERIAL Y MÉTODO	89
5. RESULTADOS	107
5.1. INDICES EPIDEMIOLÓGICOS.....	107
5.2. MORTALIDAD	115
5.3. DATOS DEMOGRÁFICOS Y SOCIALES	116
5.4. INDICES ASISTENCIALES.....	127
5.5. ESTANCIA HOSPITALARIA.....	128
5.6. TIEMPOS DE DEMORA	134
5.7. ANTECEDENTES PERSONALES Y FACTORES DE RIESGO	141
5.8. CUADRO CLÍNICO	146
5.9. CRITERIOS BIOQUÍMICOS Y ANALÍTICA	153
5.10. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	156
5.11. RADIOLOGÍA	165
5.12. TRATAMIENTO Y EFECTOS SECUNDARIOS	166

5.13. RESISTENCIAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS.....	168
5.14. RECIDIVAS	173
6. DISCUSIÓN.....	181
6.1. INDICES EPIDEMIOLÓGICOS.....	182
6.2. MORTALIDAD	184
6.3. DATOS DEMOGRÁFICOS Y SOCIALES	186
6.4. INDICES ASISTENCIALES.....	192
6.5. ESTANCIA HOSPITALARIA Y TIEMPOS DE DEMORA.....	192
6.6. TIEMPOS DE DEMORA	193
6.7. ANTECEDENTES PERSONALES Y FACTORES DE RIESGO.....	193
6.8. CUADRO CLÍNICO	195
6.9. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	196
6.10. RADIOLOGÍA	200
6.11. TRATAMIENTO Y EFECTOS SECUNDARIOS	200
6.12. RESISTENCIAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS.....	203
6.13. RECIDIVAS	205
7. CONCLUSIONES	209
8. ANEXOS	213
8.1. ABREVIATURAS.....	213
8.2. INDICE DE GRÁFICAS.....	215
8.3. INDICE DE FIGURAS	219
8.4. INDICE DE TABLAS	220
9. BIBLIOGRAFÍA.....	225

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad tuberculosa (TB) es una de las patologías infecciosas con mayor morbilidad en el mundo y con una mortalidad en países en vías de desarrollo nada desdeñable, no obstante es prevenible y curable. El peso de la enfermedad en la población mundial es muy importante. El informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2014, hace referencia a la carga mundial de tuberculosis en 2013; en ese año se estimaron 9 millones de nuevos casos con una mortalidad de 1,5 millones de pacientes. En dicho periodo se tasaron 550.000 nuevos casos de tuberculosis en niños < de 15 años, con una mortalidad de 80.000 (VIH negativos). Dado que la mayoría de las muertes por tuberculosis son evitables la mortalidad por dicha enfermedad es inaceptable.

La tuberculosis es una enfermedad infecto contagiosa producida por los microorganismos del Complejo *Mycobacterium tuberculosis*. El contagio se realiza de persona a persona, habitualmente por vía aérea, con la inhalación del bacilo tuberculoso, infectándose el receptor que, en función de su estado inmunitario y nutricional, desarrollará ó no la enfermedad a lo largo de su vida. La tuberculosis es una enfermedad ligada a la historia de la humanidad, ya que situaciones como la desnutrición, los hábitos higiénicos inadecuados o el hacinamiento favorecen la transmisión y desarrollo.

Las personas que están infectadas por el bacilo tuberculoso pero no han desarrollado la enfermedad tienen una tuberculosis latente, y se calcula que el riesgo de padecer la enfermedad en este grupo es del 10%, sin embargo este riesgo es mucho mayor en pacientes con inmunosupresión, infección por VIH, diabetes, desnutrición y tabaquismo.

Los pacientes que desarrollan la enfermedad frecuentemente tardan en consultar al médico, retrasándose el diagnóstico. Por dicha demora se prorroga la posibilidad de contagio de la enfermedad, que será mayor si el contacto vive

en situación de hacinamiento. Por ello es importante actuar sobre las poblaciones de riesgo para delimitar la propagación de la infección tuberculosa, conseguir un diagnóstico y un tratamiento precoces.

En décadas previas, con la aparición del SIDA, la tuberculosis ha estado asociada a dicha patología. La situación cambia a partir del año 1995 con las nuevas terapias antirretrovirales. La tuberculosis asociada a infección por VIH desciende, y simultáneamente aumentan los casos de enfermedad tuberculosa en la población inmigrante procedente de países de renta baja.

A final de la década de 1990 se produjo un cambio importante en los flujos migratorios en España, reflejados en los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), que registra en 1999 un 2% de población inmigrante, objetivándose un claro aumento de la misma en 2009 con un 12% de inmigrantes.

Ello se ve reflejado en nuestra casuística. En Vizcaya, de los diagnósticos de tuberculosis realizados en 2003, los inmigrantes representaban el 9%, aumentando al 33% en 2008. Como vemos, la epidemiología de la tuberculosis se relaciona estrechamente con los cambios migratorios, que desencadenan la movilización de personas procedentes de zonas de alta endemia a otras de baja endemia de tuberculosis.

Según la OMS de los casos de tuberculosis registrados en 2013, el 56% pertenecían a las regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental, y un 29% a África. Dos países China e India representan el 24% y 11% de los casos totales.

En los últimos años uno de los problemas más relevantes al respecto es la aparición de resistencias a los fármacos antituberculosos.

En Junio de 1994, hace ya más de 20 años, la OMS inicio el Proyecto Global de la vigilancia de las fármaco resistencias en la lucha contra la tuberculosis (DRS—"Drug Resistance Surveillance"). La ardua labor realizada se ve reflejada en los datos publicados por este Organismo Internacional. En 2014 colaboraron 144 países en el registro de las fármaco resistencias a los antituberculosos, aportando el 95% de los casos de TB de la población mundial. Si los comparamos con datos anteriores es evidente la mejoría cooperativa, ya que en el período

1994-1999 colaboraron tan solo 33 países, (20% de los casos de TB de la población mundial).

En 2014 la OMS estima un 5% de tuberculosis multirresistentes a tuberculostáticos (MDR-TB). En la TB de novo se estima un 3,5% de fármaco resistencias, que aumenta al 20,5% en las TB ya tratadas con anterioridad.

Los datos de fármacorresistencia no tienen una distribución homogénea en la población mundial. En 108 países, que representan el 75% de los que participan en este proyecto, la fármacorresistencia es < del 3%, a diferencia de Europa del Este y Asia Central que alcanzan el 35% de MDR-TB en nuevos casos, un 75% en TB previamente tratadas. Los países que aportan más del 50% de los casos de MDR-TB son India, China y Federación Rusa, planteando un problema muy importante de epidemia de MDR-TB. En el 2013 la proporción de casos de MDR-TB extremadamente resistente a fármacos TB (XDR-TB) es del 9%.

Los países que tiene la proporción más alta de MDR-TB con XDR-TB son Lituania 24.8%, Kazakhistán 22.7%, Letonia 21.7%, Tajikistán 21.0%, y Georgia 20.0% ⁽¹⁾.

Según los datos aportados por la OMS, el porcentaje de tuberculosis con resistencias a tuberculostáticos es mayor en la población inmigrante que en la autóctona; por ello deberemos revisar las estrategias para el control de la tuberculosis, considerando primordial que la población inmigrante tenga acceso a una atención Sanitaria adecuada, independientemente de su situación administrativa.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

Este trabajo es la continuación de 2 proyectos que arrancaron en décadas previas: 1983-1992 ⁽²⁾ y 1993-2002 ⁽³⁾. Desde hace años, en Bilbao, en el Hospital Universitario Basurto (H.U.B), se han investigado los aspectos epidemiológicos, socio-demográficos, clínicos, microbiológicos, los fármacos antituberculosos administrados, los efectos secundarios y resistencias de los mismos, la mortalidad y secuelas de la infección, la asociación de tisis-VIH y la localización de los nichos de enfermedad ^(4, 5).

El período estudiado en esta tesis, 2003-2012, coincide con un aumento muy importante de los flujos migratorios en nuestro entorno. La inmigración ejerce un gran impacto en la epidemiología de la TB. Por ello en este trabajo hacemos especial hincapié en el estudio de la población inmigrante y su relación con la tuberculosis en nuestro medio.

Nuestra investigación da continuidad a los estudios anteriores, consiguiendo un seguimiento de la enfermedad tuberculosa durante un período de 30 años consecutivos en toda la población, incluida la pediátrica, de la metrópoli de Bilbao, en el Hospital Universitario Basurto, centro que atiende a una población de 350.000 habitantes.

2.1. OBJETIVOS

2.1.1. Objetivo general

Estudiar la enfermedad tuberculosa en el período 2003-2012 en la comarca de Bilbao. Analizar las características epidemiológicas, socio demográficas, clínicas microbiológicas, los fármacos antituberculosos administrados, los efectos secundarios y resistencias de los mismos, la asociación TB-VIH, la mortalidad y las secuelas de la infección.

2.1.2. Objetivos específicos

Analizar las características de la enfermedad tuberculosa en la Comarca de Bilbao de la población inmigrante. Influencia de la inmigración en la epidemiología de la TB en nuestro medio. Relación entre inmigración y mutirresistencias en nuestra población.

REVISIÓN DOCTRINAL

3. REVISIÓN DOCTRINAL

3.1. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa producida por los microorganismos del Complejo *Mycobacterium tuberculosis*. En este Complejo se incluyen *M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum*, *M.microti*, *M.canetti*, *M.caprae*, y *M.pinnipedi*. Todas estas especies son las causantes de la enfermedad tuberculosa⁽⁶⁾. En nuestro medio, *M. tuberculosis* es el agente etiológico habitual ya que la especie africana es excepcional y la transmisión de *M. bovis* casi ha desaparecido al generalizarse el consumo de productos lácteos pasteurizados.

Se trata de un bacilo aerobio estricto que tiene como características ser ácido-alcohol resistente, sensible a la luz solar, al calor, la luz ultravioleta y algunos desinfectantes, pero resistente a la desecación.

Los microorganismos del género *Mycobacterium* tiene una envoltura celular muy característica, con alto contenido en lípidos, en especial ácidos grasos de cadena larga (ácidos micólicos). Esta composición especial de la envoltura celular confiere a las micobacterias su ácido alcohol resistencia.

El acceso de la micobacteria en el organismo, es a través de la vía respiratoria. Mediante la inhalación el germen alcanza los pulmones tras lo cual se pueden dar diferentes situaciones. En ocasiones el huésped consigue la eliminación del microorganismo. En otros casos se infectan de forma activa desarrollando la TB o bien se produce una infección no activa o infección latente. Solo un 5-10% de los pacientes con infección latente desarrollarán la TB en un futuro.

3.1.1. Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico se realiza por técnicas de microscopía y de cultivos ⁽⁷⁻⁹⁾. Actualmente para el diagnóstico de la tuberculosis la microscopía (baciloscopia) es la técnica más rápida, sencilla, barata y accesible, que proporciona una orientación diagnóstica preliminar. Para ello utilizamos la tinción ácido-alcohol resistente, mediante la técnica de Ziehl-Neelsen. Se informan como positivas aquellas muestras en las que se observen al menos 3 bacilos ácido-alcohol resistentes por cada 300 campos de 100 aumentos. Tiene una sensibilidad moderada (20% a 80%) en función de variables como tipo de muestra, cantidad de muestra y cantidad de bacterias en la muestra. Para que la baciloscopia sea positiva, la muestra analizada debe contener de 5.000-10.000 bacilos/ml.

También se puede realizar mediante la técnica fluorescente de Auramina-Rodamina. La positividad se obtiene con la visualización de al menos 3 bacilos ácido-alcohol resistentes por cada 300 campos de 100 aumentos.

Tanto la técnica de Ziehl-Neelsen como la fluoresceína Auramina-Rodamina tienen una especificidad muy similar ⁽¹⁰⁾.

Es importante realizar el recuento del número de bacilos por muestra, ya que dicho parámetro, ayuda a evaluar la evolución de la enfermedad. También permite comprobar la adecuación del tratamiento antituberculoso instaurado y el seguimiento y control de los casos de fármaco resistencias ⁽¹¹⁾. Por ello se recomienda realizarlo de manera rutinaria. Cuando la baciloscopia es negativa el paciente se clasificará como no bacilífero, aunque ello no excluye la enfermedad. Para considerar que un paciente no es bacilífero, deberemos analizar por lo menos 3 muestras de secreciones de buena calidad recogidas en días diferentes y que todas sean negativas.

La prueba de referencia para el diagnóstico de certeza de tuberculosis es el cultivo e identificación posterior. Permite detectar entre 10-100 bacterias /ml de muestra, por ello es una prueba mucho más sensible que la tinción. Además con el cultivo podemos identificar la especie y realizar el estudio de la sensibilidad a los fármacos antituberculosos.

El cultivo tiene como inconveniente el tiempo de espera hasta conocer el resultado del mismo. Dado que el *Mycobacterium tuberculosis* tiene un crecimiento lento pueden precisarse hasta 6–8 semanas para obtener la positividad del mismo en medios sólidos (Löwenstein-Jensen). No obstante los medios líquidos y los sistemas automatizados como el Sistema BACTEC MGIT 960 que detecta consumo de O₂ mediante sensores fluorométricos, utilizado en el Servicio de Microbiología Clínica y Control de la Infección del HUB, permiten un crecimiento más rápido.

Además, al combinarse el inóculo de una mayor cantidad de muestra con las características del medio, son en general más sensibles que los medios sólidos. Así, la mayoría de los sistemas en medio líquido reducen de forma significativa los resultados falsos negativos respecto a los medios sólidos. Sin embargo, dado que en algún caso el cultivo resulta positivo en el medio sólido y negativo en el medio líquido, en el momento actual se recomienda utilizar ambos medios. Este es el procedimiento seguido en el Servicio de Microbiología Clínica y Control de la Infección del HUB.

En los pacientes con sospecha diagnóstica de tuberculosis siempre deberemos realizar cultivo de todas las muestras. El cultivo es un método válido también para la monitorización de la TB. La negativización de los mismos es un criterio de curación, recomendándose la realización de cultivos de esputo bimensuales coincidiendo con los controles médicos.

3.1.2. Prueba de la tuberculina (PPD)

La prueba de la tuberculina (PPD) ó intradermorreacción de Mantoux se utiliza para el diagnóstico de la TB. Se administra un extracto del filtrado de cultivos de bacilos tuberculosos esterilizados y concentrados. Se inyecta 0,1ml de PPD, dosis de 2 UT, en la cara ventral del antebrazo, la lectura se realiza a las 48 -72 horas, midiendo la induración del diámetro transversal respecto al longitudinal.

La PPD tiene proteínas que son comunes a *Mycobacterium tuberculosis*, al bacilo de la vacuna, bacilo de Calmette y Guérin (BCG) y a algunas micobacterias

ambientales lo que resta especificidad a esta prueba. Para que una PPD positiva sea indicativa de infección por TB, se debe tener en cuenta la probabilidad de que el paciente este infectado por el bacilo tuberculoso, y el riesgo para desarrollar la enfermedad tuberculosa.

En España, en los no vacunados, se considera positiva la induración ≥ 5 mm. En los vacunados con la BCG, la vacuna interfiere en la interpretación de la PPD. En estos casos se considera positiva si tienen una induración ≥ 5 mm. junto con el antecedente de contacto íntimo ó frecuente con pacientes bacilíferos. En los pacientes inmunocomprometidos como en la infección por VIH, trasplantados, tratamientos biológicos etc..., se considera positiva cualquier induración de la PPD.

Para interpretar la PPD correctamente hay que tener en cuenta el efecto "booster".

La PPD puede actuar como estímulo en personas que se infectaron con *Mycobacterium tuberculosis* y que con el paso del tiempo se ha debilitado la respuesta. Debido a este efecto podemos interpretar como seroconversión a la tuberculina lo que es un restablecimiento de la capacidad de respuesta ó efecto "booster". Este efecto se observa en mayores de 55 años y en vacunados de BCG. Por eso, en estos casos, se aconseja que cuando la PPD sea negativa se repita en un plazo de 7 a 10 días, tomando como definitivo el segundo resultado. Se define como conversión de la tuberculina el paso de negativa a positiva en un intervalo menor de 2 años ⁽⁸⁾.

3.1.3. Interferón gamma en sangre (IGRA)

La técnica de detección in vitro de interferón-gamma en sangre (IGRA), acrónimo del inglés Interferon-Gamma Release Assays, se basa en la detección de una citoquina fundamental en el control de la infección tuberculosa. Esta citoquina se libera como respuesta a la estimulación in vitro de las células T sensibilizadas con antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* ⁽¹²⁾.

Esta técnica está bastante implantada aunque no hay consenso sobre su aplicación. Dicha prueba, al igual que la tuberculina no diferencia entre infección latente y enfermedad activa aunque presenta la ventaja de ser más específica para *M. tuberculosis* por lo que no se producen interferencias con la vacunación previa ni con otras micobacterias. También incorpora controles para detectar las anergias que pueden darse en los inmunocomprometidos resultando en falsos negativos.

La IGRA es también más objetiva que la tuberculina y puede repetirse inmediatamente sin riesgo de efecto “booster”. Su principal desventaja respecto a la tuberculina es el precio. Se emplea frecuentemente en países con baja prevalencia de TB. Es de gran utilidad como información complementaria para el diagnóstico de TB en situaciones clínicas concretas, como en la TB extrapulmonar y en el diagnóstico de TB en niños. De acuerdo con lo dicho hay que tener presente que la negatividad del IGRA no descarta la TB activa ⁽¹³⁾.

Recientemente se ha publicado en España la “Guía de práctica clínica sobre el uso de las pruebas de liberación de Interferón Gamma para el diagnóstico de infección tuberculosa” realizada por un panel de expertos en TB ⁽¹⁴⁾.

3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

3.2.1. Epidemiología

La enfermedad tuberculosa (TB) es una de las patologías infecciosas con mayor morbilidad en el mundo y con una importante mortalidad en los países en vías de desarrollo. Anualmente millones de personas en el mundo fallecen por TB y es junto a la infección por VIH una de las causas principales de muerte a nivel mundial.

La TB esta presente en todos los países del mundo, sin embargo las tasas de enfermedad, la posibilidad de acceder al diagnóstico y al tratamiento precoz, la mortalidad por la enfermedad y las resistencias a los fármacos antituberculosos son muy diferentes de unas regiones a otras. Además las desigualdades sociales,

el hacinamiento y la pobreza son factores que predisponen a la transmisión de la enfermedad. En regiones de renta baja coinciden las condiciones que favorecen la transmisión de la enfermedad junto con la falta de medios para el control y tratamiento. Por ello la incidencia y prevalencia de la TB se relaciona directamente con el grado de pobreza.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró en 1993 la tuberculosis como una emergencia mundial. A lo largo de estos años ha trabajado para el control de la enfermedad realizando diferentes proyectos y con una estrategia "Fin a la Tuberculosis" y con metas en el control de la TB como los "Objetivos de Desarrollo del Milenio" (ODM) entre 2006-2015 ⁽¹⁵⁾. En España se desarrolló el "Plan para la prevención y control de la Tuberculosis", para la detección diagnóstico y tratamiento precoces de la TB, el estudio de contactos e implantación de unos criterios unificados en todo el Estado ⁽¹⁶⁾.

La finalidad de estas iniciativas es reducir la carga de TB a nivel mundial. Para ello es necesario el acceso universal a la atención de alta calidad a todos los pacientes con TB e identificar y proteger de la enfermedad a las poblaciones vulnerables, especialmente la asociación VIH/TB. Es prioritario conocer las mutirresistencias y reducir al carga socio económica asociada con la enfermedad. También se debe proteger y promover los derechos humanos en la prevención, atención y control de la tuberculosis.

Es imprescindible apoyar el desarrollo de nuevas herramientas para el control de la TB como pruebas de diagnóstico rápido, identificación de la fármaco resistencia e investigación de nuevos fármacos para el tratamiento eficaz.

La OMS realiza una labor muy importante en el control de la TB y con sus líneas de trabajo se han conseguido grandes avances. Se han alcanzado los "Objetivos del Desarrollo del Milenio" para 2015 al invertir la tendencia ascendente de la epidemia. En las últimas décadas ha aumentado el número de países implicados en el control y declaración de los casos de TB. Actualmente registran los datos 205 países y territorios. La mortalidad desde 1990 hasta el 2015 se ha reducido en un 47%. Además se estima que entre el 2000 al 2014, el correcto diagnóstico y tratamiento de la TB ha salvado a 43 millones de vidas ⁽¹⁷⁾.

La distribución de la enfermedad en el mapa mundial no es homogénea. En el año 2013 de los 9 millones de nuevos casos de TB, el 56% pertenecían a regiones de Asia Sudoriental y Pacífico Occidental y el 25% a África. De estas regiones China aporta el 24% e India el 11% y el continente africano presentó las mayores tasas de incidencia y mortalidad⁽¹⁾.

Uno de los grandes problemas del control de la TB son las fármaco resistencias. Al igual que con la carga de enfermedad, el reparto de las fármaco resistencia en los diferentes países no es uniforme. Hay tres países que se reparten entre ellos más del 50% del cómputo mundial de fármaco resistencias, son: China, India y la Federación Rusa⁽¹⁾.

Actualmente se está implementando la nueva estrategia "End TB Strategy"- "Estrategia fin TB", que fue aprobada en la Asamblea Mundial de la Salud en mayo del 2014. Esta diseñada para acabar con la epidemia mundial de TB. Los objetivos de esta nueva estrategia para el 2035 son: reducir el número de muertes en un 95%, la tasa de incidencia en un 90% (respecto a los niveles del 2015) y evitar que las familias tengan que hacerse cargo de costes ruinosos para el tratamiento de la enfermedad⁽¹⁸⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el año 1997 publica anualmente el "TB Global Report", aportando todos los datos de la enfermedad en el mundo. La realización de estos informes tiene como finalidad aportar una completa y actualizada puesta al día de la epidemia tuberculosa en el mundo. Asimismo ayudar en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB. En estos informes se aportan los datos de TB a nivel mundial y se indican las estrategias adoptadas para el control de la enfermedad.

En 2014, la estimación realizada de nuevos casos de TB en todo el mundo, fue de 9,6 millones. Con una distribución de 5,4 millones en hombres, 3,2 millones en mujeres y 1 millón de niños. De esta cifra global de 9,6 millones se predijo un 12% de VIH+. Sin embargo se declararon 6 millones de nuevos casos de TB, que supone el 63% de los casos que se estimaron. Por ello se calcula que hay un 37% de nuevos casos de TB del 2014 que o no se han declarado o no se han diagnosticado.

En 2014 fallecieron por TB 1,5 millones de personas: 890.000 hombres, 480.000 mujeres y 140.000 niños. Del total de fallecidos el 73% eran VIH- y el 27% VIH+. En 2014 se estimó que las muertes por infección por VIH eran de 1,2 millones de personas que incluían a 0,4 millones de muertes por TB en pacientes VIH+. Estas cifras de mortalidad por TB son inaceptables dado que es una enfermedad que podemos prevenir, tratar y curar.

3.2.2. Inmigración

3.2.2.1. Flujos migratorios en Europa

En la última década, en nuestro medio, se ha producido un importante aumento de los flujos migratorios. En el año 2010 en la Unión Europea (UE) residían 32,5 millones de extranjeros que representan el 6,5% de la población. En esta población de extranjeros el 63% proceden de países que no pertenecen a la UE y el 37% son ciudadanos de otro Estado miembro.

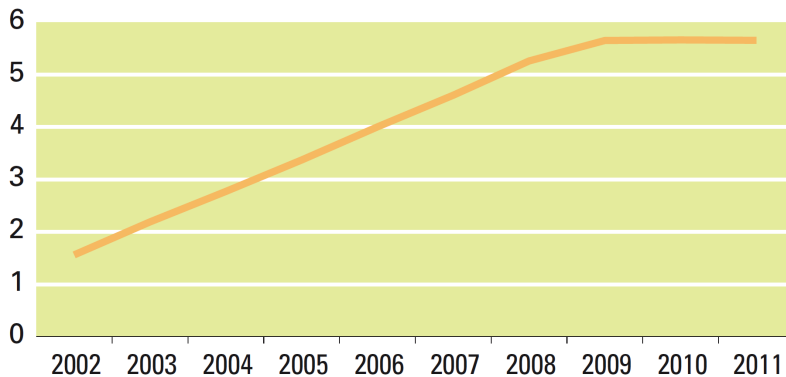
Más del 75% de todos los extranjeros que residen en la Unión Europea viven en 5 países: Alemania, España, Reino Unido, Italia y Francia. Las nacionalidades predominantes entre los extranjeros residentes en la UE son la turca y la rumana. En España en 2011 la nacionalidad más frecuente es la rumana 14,9% seguida de la marroquí 13,6%. En la mayoría de los países de la UE los residentes extranjeros proceden de un país no miembro de la Unión. Pero hay excepciones como en Luxemburgo, Irlanda, Bélgica, Chipre, Eslovaquia y Hungría donde los extranjeros procedentes de otro país de la UE superan a los procedentes de países no miembros. En nuestro país el 58% de los extranjeros pertenecen a un Estado no miembro y el 41,1% a países de la UE.

España es el segundo país de la Unión Europea que tiene más población extranjera y donde ésta representa una de las proporciones más altas respecto de la población total. En los datos estatales aportados por el INE en 2012, la población extranjera está formada por 5,7 millones de habitantes que supone el 12% de la población total ⁽¹⁹⁾. En la última década el número de extranjeros residentes en España se ha multiplicado por 3. Sin embargo desde el año 2010,

a raíz de la crisis económica, se observa un estancamiento en la población extranjera, gráfica 1.

Población extranjera en España

Millones de personas

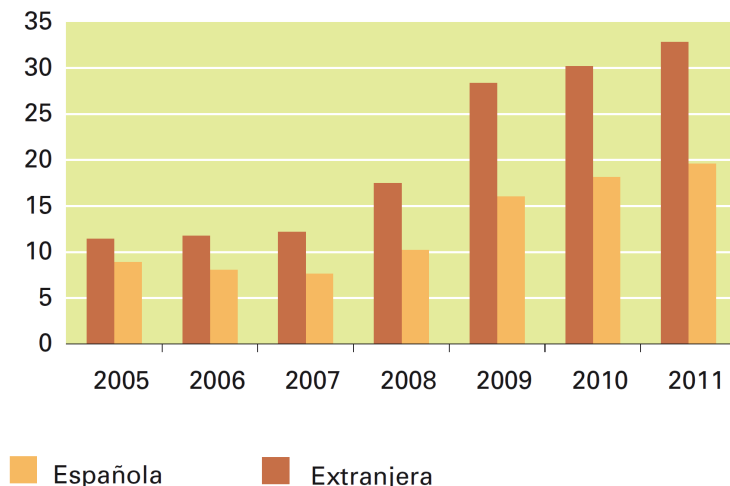


Gráfica 1: Población extranjera en España. Fuente Eurostat.

Naciones Unidas, basándose en diversos indicadores económicos y sociales, ha elaborado una clasificación de los Países, según su Índice de Desarrollo Humano (IDH). En los registros, de los extranjeros residentes en la UE en 2010, el 63,4% procedían de un país con IDH alto, un 31,5% con medio y el 5,1% con bajo. Cuatro países de la UE: España, Francia, Reino Unido e Italia, constituyen la excepción, ya que el porcentaje de residentes con IDH alto es menor que la media de la EU. En España el 60,9% de los residentes extranjeros tienen un IDH alto, aunque menor que el que se obtiene en otros países de la UE ⁽¹⁹⁾.

En la mayoría de los países de la UE la tasa de desempleo es mayor entre la población extranjera que en la nacional. España registra en los datos del 2011 la tasa de paro más alta entre su población extranjera que es del 32,9%, gráfica 2. Así las cosas, en España el porcentaje de extranjeros con IDH alto es menor y la tasa de paro es mayor que en otros países de la UE.

Tasa de paro según nacionalidad (%)



Gráfica 2: Tasa de paro en nativos y extranjeros. Fuente Eurostat.

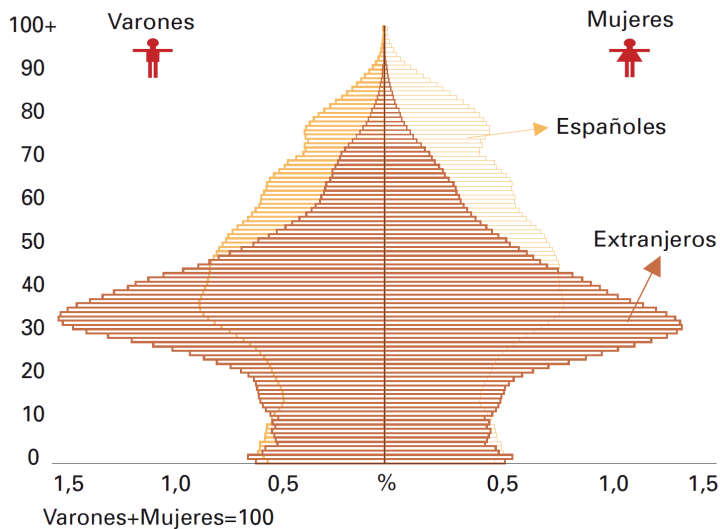
La edad mediana de la población extranjera en el conjunto de la UE en 2010 es de 34,4 años. En el mismo período, en España, la población extranjera tiene una edad mediana de 32,9 años, con una diferencia de casi 9 años con la población nacional que es de 41,5 años.

3.2.2.2. Inmigración en España

El Observatorio Permanente de la Inmigración (OPI), regulado por Real Decreto 345/2001, de 4 de abril, es una estructura encargada de recoger y elaborar la información necesaria que permite conocer en cada momento la situación real y poder hacer así un diagnóstico sobre la evolución y consecuencias de la inmigración en la sociedad española. El OPI describe la distribución territorial de los extranjeros en España ⁽²⁰⁾. En los datos aportados del 2012, Cataluña es la Comunidad Autónoma donde residen el mayor número de extranjeros con 1.183.913 seguida de la Comunidad de Madrid 1.009.926, superando ambas el

millón de personas. Le siguen la Comunidad Valenciana con 879.166 y Andalucía 743.620. Estas cifras nos indican que 2 de cada 3 Inmigrantes residen en estas 4 Comunidades Autónomas.

Pirámide de población de España a 1 de enero de 2012



Gráfica 3: Pirámide poblacional de España (1012). Fuente Eurostat.

3.2.2.3. Inmigración en la Comunidad Autónoma Vasca

La evolución de la Inmigración en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) se puede valorar en la siguiente tabla 1. Observamos un aumento llamativo del número de extranjeros que residen en la CAPV en los últimos años, pasando de un 2,3% de población extranjera en 2003 a un 6,9% en 2012. Es a partir del 2013 cuando observamos una tendencia a la baja con cifras de 6,4% en 2014. Analizando los datos por territorios en 2003, el 48,5% residen en Vizcaya, el 30,2% en Guipúzcoa y el 21,3% en Álava. Estos porcentajes se mantienen muy similares durante toda la década ⁽²¹⁾.

Tabla 1: Población total y extranjera CAPV 1998-2014.**Evolución de la población total y extranjera en la CAPV. 1998-2014**

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Total	2.098.628	2.100.441	2.098.596	2.101.478	2.108.281	2.112.204	2.115.279	2.124.846
Extranjeros	15.198	16.793	21.140	27.438	38.408	49.231	59.166	72.894
% Extranjeros	0,7	0,8	1,0	1,3	1,8	2,3	2,8	3,4

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Total	2.133.684	2.141.860	2.157.112	2.172.175	2.178.339	2.184.606	2.193.093	2.191.682	2.188.849
Extranjeros	85.542	98.524	117.337	132.865	139.369	145.256	151.894	148.877	140.917
% Extranjeros	4,0	4,6	5,4	6,1	6,4	6,7	6,9	6,8	6,4

Fuente: INE. Elaboración: Ikuspegi

Los extranjeros residentes en 2003 en la CAPV son un 46% procedentes de Latinoamérica, el 28% de Europa, un 18% África de los cuales el 12% son de Marruecos y un 4,8% Asiáticos. En los datos de INE del 2012 se objetiva un aumento de la población Asiática hasta el 7,3% casi dobla la previa, la población Africana alcanza el 24% (el 16% de ellos de Marruecos), los Europeos se mantienen en cifras similares y Latinoamérica baja a un 40%.

3.3. ENFERMEDAD TUBERCULOSA E INMIGRACIÓN

3.3.1. TB e inmigración mundial y en Europa

La tuberculosis continua siendo en el siglo XXI, una de las enfermedades transmisibles con mortalidad más alta. En el año 2014 se estimaron 9,6 millones de nuevos casos de TB y 1,5 millones de muertes por la enfermedad⁽¹⁷⁾. Estos datos son alarmantes si tenemos en cuenta que la tuberculosis es una enfermedad en la que desde hace décadas se conocen las condiciones socio económicas favorables para su transmisión, disponiendo de tratamiento y esquemas terapéuticos con capacidad para curar la enfermedad.

La TB está presente en todo el mundo pero las consecuencias de padecerla son muy diferentes dependiendo del país en el que se reside. En los países desarrollados los pacientes tienen acceso al diagnóstico y tratamiento precoz con tasas de curación altísimas. Así mismo, se realiza el estudio de contactos, labor fundamental para evitar la propagación de la enfermedad, sobre todo en pacientes con tuberculosis bacilíferas. Además, se realiza el seguimiento de los pacientes hasta comprobar la curación de la enfermedad.

Sin embargo, en los países más pobres estas condiciones no se cumplen o solo se realizan de forma parcial. Ello es consecuencia de una sanidad precaria, una situación socio económica desfavorable, que dificultan la implementación de los programas para alcanzar los objetivos del Desarrollo del Milenio para el control de la TB ⁽¹⁾.

La prevalencia de la TB es diferente en función de la zona geográfica. En los datos de la OMS del 2013, de los 9 millones de nuevos casos, más del 56% se registraron en la zona del Sudeste de Asia y en el Pacífico Occidental. Como ya sabemos, los datos de fármaco resistencia no tienen una distribución homogénea en la población mundial. Los países con índice más alto de fármaco resistencia son la India, China y la Federación Rusa. Estas referencias nos dan una idea de la importancia de los flujos migratorios en la propagación de la enfermedad.

La inmigración produce la movilización de personas de países con alta prevalencia de TB a otros con baja prevalencia. Ya en la década de los 70 a 90 del siglo pasado, en países como Estados Unidos y Canadá se objetivó un declive en el control de la TB. Observaron que la curva de incidencia de la enfermedad era descendente en la población autóctona, en cambio en la población inmigrante era ascendente. Por ello concluyen que el control de la TB en la población inmigrante es una prioridad ⁽²²⁻²⁴⁾.

En el informe técnico realizado en 2014 por el Centro Europeo de Prevención y Control de enfermedades (ECDC), encuentran que en la población inmigrante de la Unión Europea (UE) y del Área Económica Europea (AEE) tienen un número de casos desproporcionado de TB. La OMS estimó que en 2011 el 4,3% de todas las TB diagnosticadas en el mundo las aportaba Europa fundamentalmente

Europa del Este ⁽²⁵⁾. Este organismo tiene registrados a 18 países de Europa como de alta prioridad para el control de la TB con implantación de programas específicos. Estos fundamentalmente pertenecen a Europa del Este, de estos países 5 son Estados Miembros de la UE que son: Bulgaria, Estonia, Latvia, Lituania y Rumania ⁽²⁵⁾.

La UE considera una prioridad la salud de la población inmigrante. Ello se debe al trabajo realizado por países como Portugal y España durante sus presidencias en la UE en los años 2007 y 2010 respectivamente, ya que pusieron el tema en la agenda de actuación de la UE. En Lisboa 2007 de la conferencia "Salud e inmigración en la UE, mejor salud para todos en una sociedad inclusiva" se adoptaron unas conclusiones por el Consejo de Empleo, Política Social, Consejo de Salud y Consumo para la mejora en esta materia.

Cuando la UE estuvo bajo la presidencia española, uno de los temas de trabajo prioritario fue la migración y la salud dentro del estudio de las desigualdades en salud. Ello condujo a la adopción por la Comisión Europea "Conclusiones del Consejo sobre la equidad y la salud en todas las políticas: solidaridad en materia de salud", que llevo a una línea de trabado del ECDC sobre la salud del migrante y en particular las desigualdades en salud.

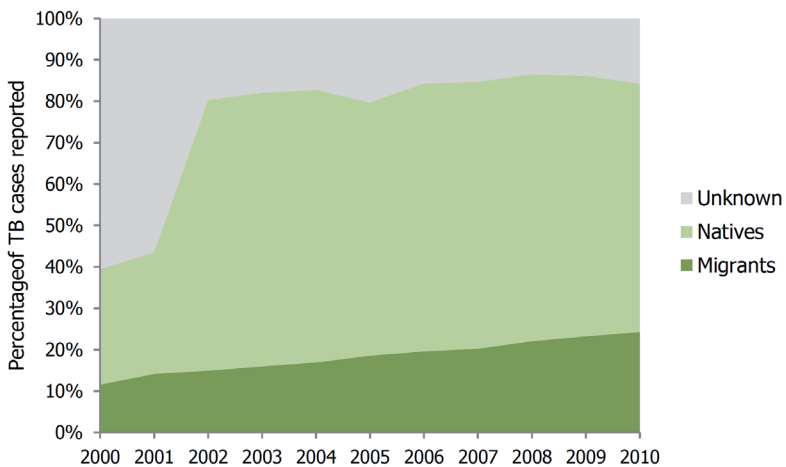
Otras organizaciones europeas, como la conferencia de Ministros de Sanidad del Consejo de Europa, en noviembre del 2007 adoptó "La declaración de Bratislava en Salud, Derechos Humanos y Migración" han trabajado en la mejora de la salud en los migrantes.

El Centro Europeo de Prevención y Control de enfermedades (ECDC) está desarrollando actualmente un marco de salud pública para mejorar el control de salud de los migrantes y las enfermedades infecciosas en la UE / AEE.

En la UE/AEE el mayor número de casos de TB se registran en la población autóctona, aunque la población inmigrante tiene un número de casos nada desdeñables. Además en los últimos años la proporción entre casos de TB en inmigrantes ha aumentado. Así en el año 2000 los inmigrantes representaban el 10% de los pacientes con TB en la UE/AEE mientras que en el 2010 alcanzan el 25%.

La TB esta relacionada con la pobreza con el hacinamiento y las malas condiciones socio laborales. Los inmigrantes es un colectivo que cumple esas condiciones, fundamentalmente en los primeros años de residencia en el país adoptivo. Por ello los inmigrantes son un grupo vulnerable para el desarrollo de TB. Es prioritario implementar programas de control de TB en este colectivo eliminando las barreras que puedan dificultar el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad.

El registro de los datos de procedencia de los inmigrantes no se hacen de forma homogénea en todos los países de la UE. Se recogen como lugar de nacimiento, si no disponemos de este dato como nacionalidad. Pero hay países como Austria, Bélgica, Grecia, y Polonia que lo registran por la nacionalidad. Esta en algunos casos se puede adquirir por el tiempo de residencia en dicho país. Sin embargo en Dinamarca y Países Bajos se registran con el lugar de nacimiento de los padres. En Dinamarca los menores de 26 años con padres inmigrantes quedan registrados como inmigrantes aunque el paciente sea nativo por nacimiento. A pesar de estas diferencias los registros de la procedencia de los pacientes con diagnóstico de TB activa han mejorado a lo largo de los años, como queda reflejado en la siguiente gráfica 4.

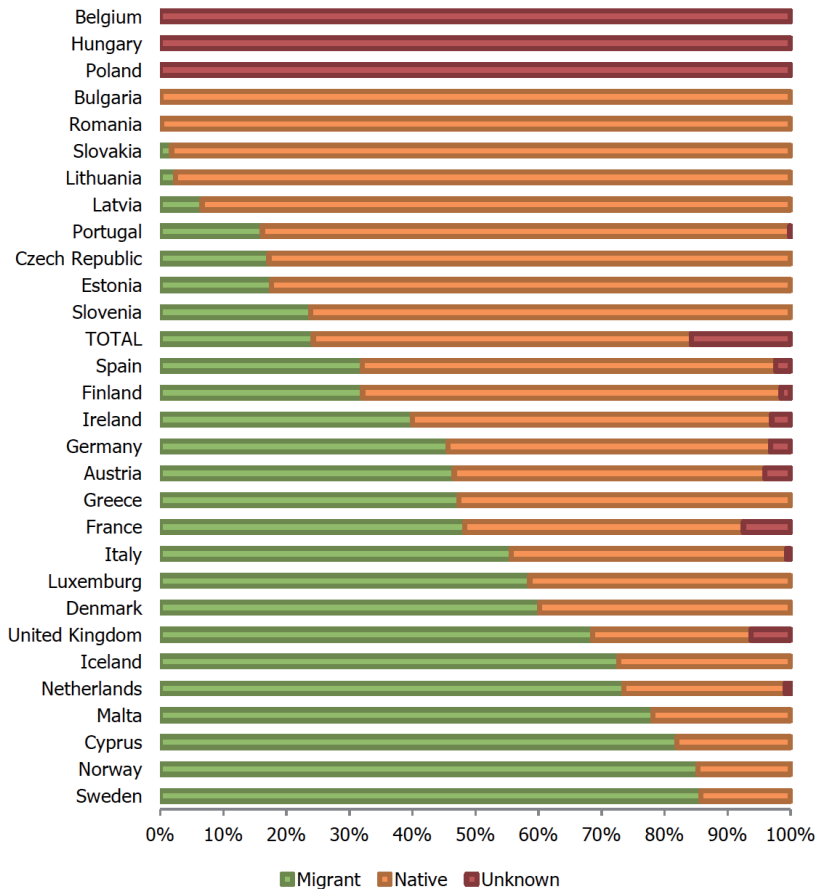


Gráfica 4: Casos de TB registrados en la UE/AEE según estatus migratorio 2000-2010.

Fuente ECDC.

Dentro de la UE/AEE no todos los países tienen la misma proporción de TB en la población nativa e inmigrante. En algunos países como Chipre, Islandia, Países Bajos, Noruega y Reino Unido, en 2011 más del 70% de los casos declarados de TB se registraron en la población inmigrante ⁽²⁵⁾.

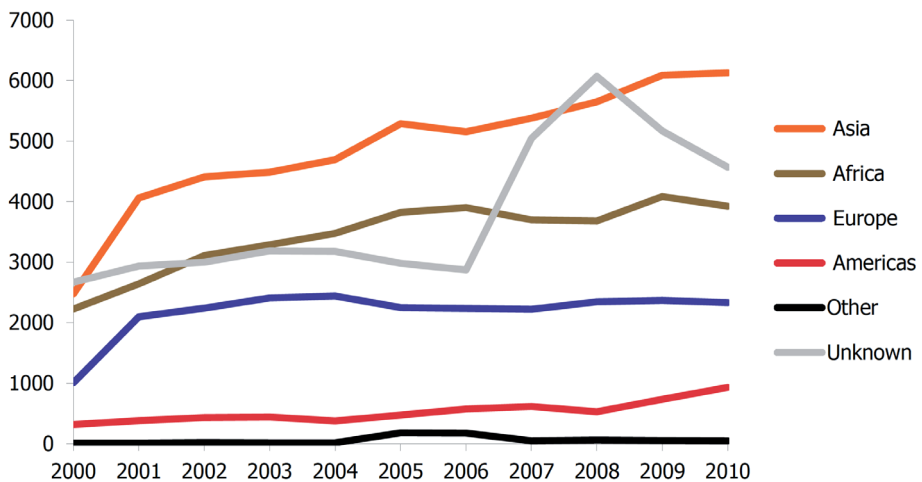
En los datos globales de TB en la UE/AEE, en el 2010 se registraron 73.994 de los cuales el 24,3% eran en población inmigrante, 60% en nativos y el 15,8% desconocidos. Bélgica Hungría y Polonia no aportan estos datos al Sistema Europeo de vigilancia por ello no aparecen en la gráfica 5 donde se registra la distribución por países de TB en nativos e inmigrantes.



Gráfica 5: Porcentaje de TB en estado miembros de EU/AEE en 2010. Fuente ECDC.

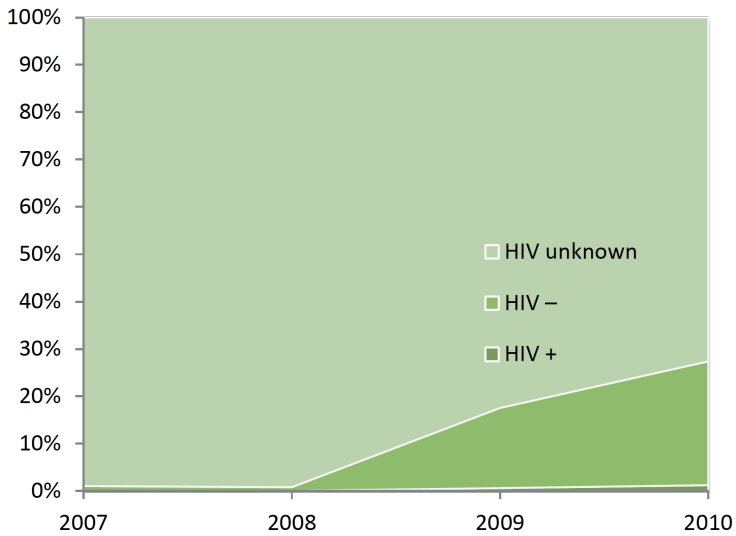
En los últimos años hay una disminución de casos de TB en la población nativa sin embargo esto no ocurre en la población inmigrante. Sólo en 6 países que son: Bélgica, Dinamarca, Estonia, Alemania, Luxemburgo y Eslovenia, se objetiva una disminución de casos de TB en inmigrantes. En resto de países miembros de la UE, en 10 no hay cambios con los datos previos y en 11 entre los que se encuentra España, hay un aumento de TB en inmigrantes.

La población inmigrante asentada en la UE/AEE, proceden de Asia el 34%, de África el 22% y el 13% de otro país Europeo. En el 25% de los extranjeros no constaba el país de origen ⁽²⁵⁾. Estos datos quedan reflejados a lo largo de la década en la siguiente gráfica 6.

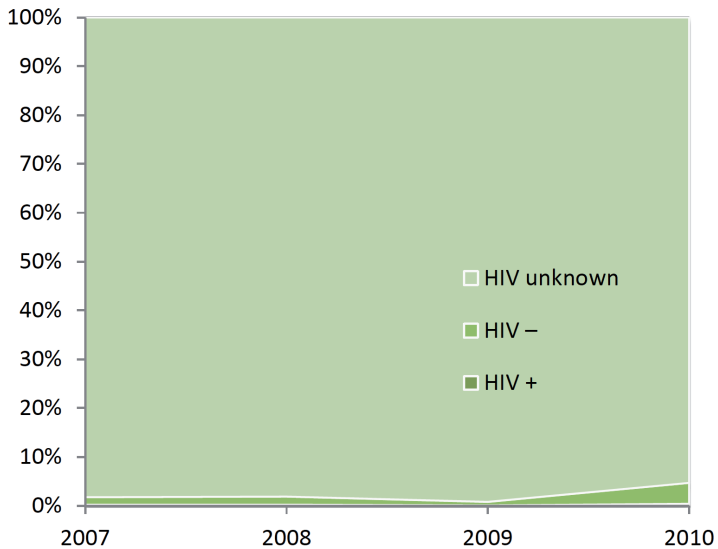


Gráfica 6: TB en inmigrantes en UE/AEE en números absolutos. Fuente ECDC.

Según los datos aportados por el ECDC los inmigrantes con TB tienen una edad media de 37,5 años y los nativos de 46,3 años, con una diferencia de 9 años más jóvenes los inmigrantes. Los datos del estatus VIH de los pacientes diagnosticados de TB son muy escasos. Se desconoce la situación VIH de los pacientes, por consiguiente es difícil valorar la incidencia de la coinfección TB/VIH en la población inmigrante ⁽²⁵⁾. En el 2010 se registró la situación VIH en el 4,7% de los inmigrantes frente al 27% de los nativos, gráficas 7 y 8.



Gráfica 7: Nativos y estatus VIH. Fuente ECDC.



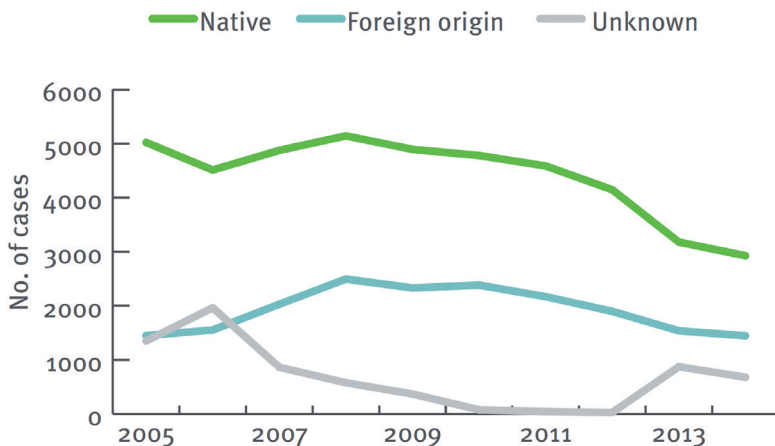
Gráfica 8: Inmigrantes y estatus VIH. Fuente ECDC.

3.3.2. TB e inmigración en España

La TB es de declaración obligatoria en España desde el inicio del siglo XX, pero solo las TB respiratorias y de una forma numérica, lo que imposibilita el estudio epidemiológico de variables básicas (sexo, edad...). Desde la creación de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en 1995, se estableció la declaración individualizada de los casos de TB respiratorias y se añadieron las TB meníngeas. En el 2004 se amplió la definición de caso para incluir todas las formas de TB, siguiendo las recomendaciones Europeas (26-28). Con los nuevos protocolos de RENAVE aprobados en 2013, en los que se incluye la declaración individualizada, respecto a pruebas de laboratorio, test de sensibilidad y factores de riesgo, se objetiva una mejora en las declaraciones del 2014 ⁽²⁹⁾.

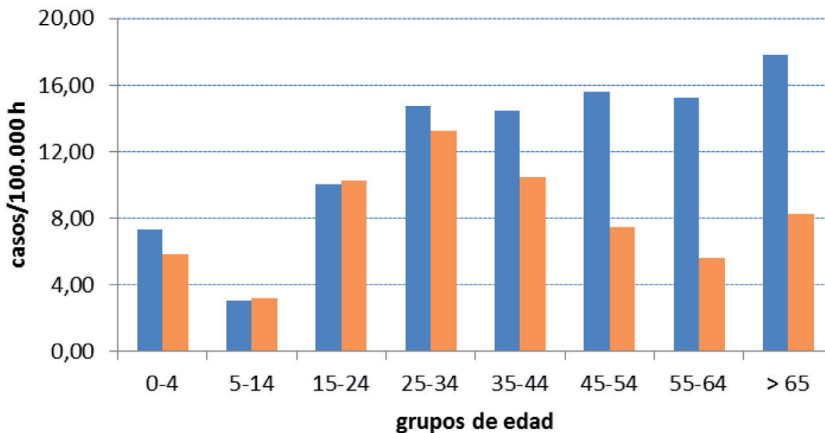
España, como país miembro de la UE, comunica anualmente a la ECDC los casos de TB. Esta dentro del grupo de países con baja incidencia de TB. En el último informe, que recoge los datos del 2014, registra una tasa de 10,9 casos de TB/100.000 habitantes, con un 28,6% de extranjeros. España con una disminución de la tasa de TB del 9% por año tiene unos datos de mejora superiores a la de otros países con baja incidencia ⁽³⁰⁾.

En la siguiente gráfica 9 se observa la distribución en España de TB en nativos, extranjeros y origen desconocido.



Gráfica 9: TB en España por origen geográfico 2005-2014. Fuente ECDC.

En España, el 30% de los casos diagnosticados de TB en el 2014 eran extranjeros. Los pacientes inmigrantes eran mas jóvenes (edad media 37 ± 15) que los nativos (edad media 50 ± 23). En la siguiente gráfica 10 se muestra la distribución de los casos de TB diagnosticados en función de edad y oriundez.



Gráfica 10: TB España 2014 grupo de edad y oriundez. Fuente: RENAVE.

La proporción de extranjeros con TB varía en las diferentes Comunidades Autónomas. La Comunidad de Cataluña y la de Madrid, con 46% cada una, son las que tienen mayor proporción de extranjeros, en cambio Asturias con un 3% es la Comunidad con menos casos. La oriundez, nacido en España /nacido fuera, consta en el 90% de los pacientes, sin embargo el país de origen solo esta registrado en el 62% de los extranjeros. En el 36,4% consta el tiempo que llevan residiendo en España, (16% llevan 2 años, 17% entre 2 y 5 años, y el 35% entre 5 y 10 años). Marruecos es el país que aporta el mayor número de casos, seguido de Rumanía y Pakistán ⁽³¹⁾.

Frecuentemente la TB en inmigrantes procedentes de países con alta prevalencia, se debe a la reactivación de TB importadas. Estas se manifiestan en los primeros 5 años de estancia en el país de acogida. En el estudio realizado en

Barcelona por Borrell et al, encuentran que la mitad de los inmigrantes desarrollan la TB en los 2 primeros años desde su llegada y en la mayoría de los casos es una reactivación de una TB latente ⁽³²⁾. Aunque hay un número de pacientes que adquieren la TB en el país de acogida dadas las malas condiciones socio laborales en las que viven a su llegada. Sin embargo a los 5 años parece que la incidencia se iguala a la de las personas nativas del mismo nivel socio económico.

En los diferentes estudios epidemiológicos realizados con técnicas moleculares concluyen que no hay evidencia que la transmisión de la enfermedad de inmigrantes a autóctonos tenga una relevancia significativa. Los datos del estudio realizado en Dinamarca entre 1992 -2004 refieren que la transmisión de TB entre autóctonos e inmigrantes es muy limitada, y los inmigrantes tienen más riesgo de contagiarse de los nativos ⁽³³⁾. El trabajo realizado en Alemania por Judit Barniol et al, confirman los hallazgos de otros estudios, en los que no encuentran una transmisión significativa de TB entre nativos e inmigrantes ⁽³⁴⁾.

3.3.3. TB e inmigración en la Comunidad Autónoma Vasca

En el informe de la Unidad Epidemiológica de Bizkaia (UVE) sobre la “Situación de la Tuberculosis en Bizkaia 2001-2012” consta en la población extranjera el registro del tiempo transcurrido desde la llegada al país de acogida y el diagnóstico de la enfermedad. Los datos están expuestos en la siguiente tabla 2.

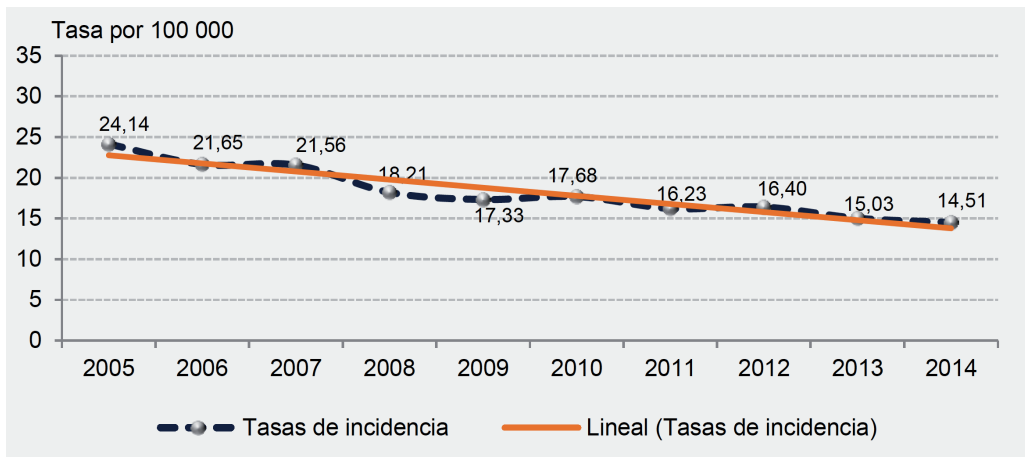
En los datos del 2014 aportados por la (UVE), de las enfermedades de declaración obligatoria (EDO), la tasa de incidencia de TB por cada 100.000 habitantes es de 14,51 similar a la del 2013, la tasa de tendencia y la línea de tendencia desde el 2005 es descendente como se objetiva en la siguiente gráfica 11.

Hay grandes diferencias en la tasa de TB en la población residente en Bizkaia según su condición de nativo ó de extranjero, gráfica 12. Estas diferencias persisten durante todo el período 2003-2012, alcanzando en 2008 cifras máximas en población extranjera con 116 frente a 13,1 en nativos ⁽³⁵⁾.

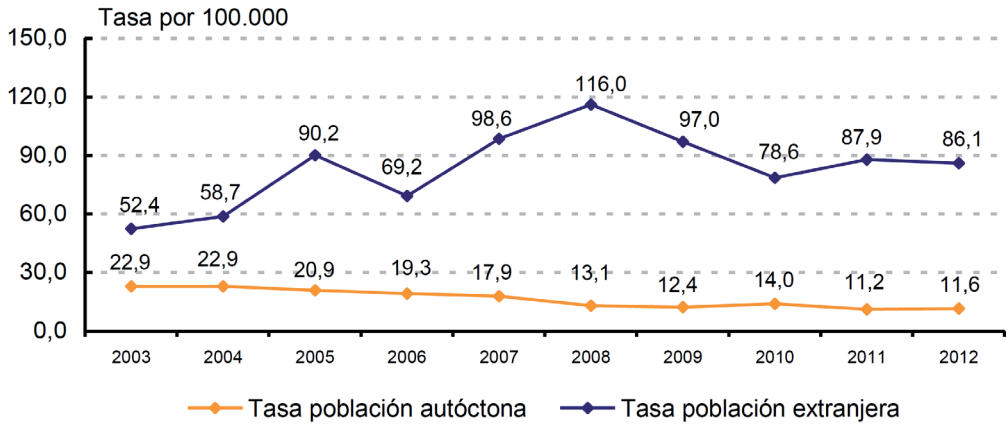
Tabla 2: TB en Bizkaia 2001-2012. Tiempo de estancia de la población extranjera.

Fuente EDO Bizkaia

Año	Nº casos extranjeros	Nº con fecha de llegada conocida	Mediana de estancia en meses (30 días)	Nº < 5 años de estancia	Nº ≥ 5 años de estancia	% casos ≥ 5 años de estancia
2003	25	21	7 meses	12	3	14%
2004	28	26	44 meses	18	8	31%
2005	43	36	24 meses	26	10	28%
2006	33	29	34 meses	17	12	41%
2007	49	36	35 meses	29	7	19%
2008	68	57	34 meses	39	18	32%
2009	64	59	41 meses	44	15	25%
2010	54	45	57 meses	22	23	51%
2011	66	55	56 meses	29	26	47%
2012	65	59	72 meses	22	37	63%



Gráfica 11: TB Bizkaia tasa de incidencia y línea de tendencia 2005-2014. Fuente UVE.

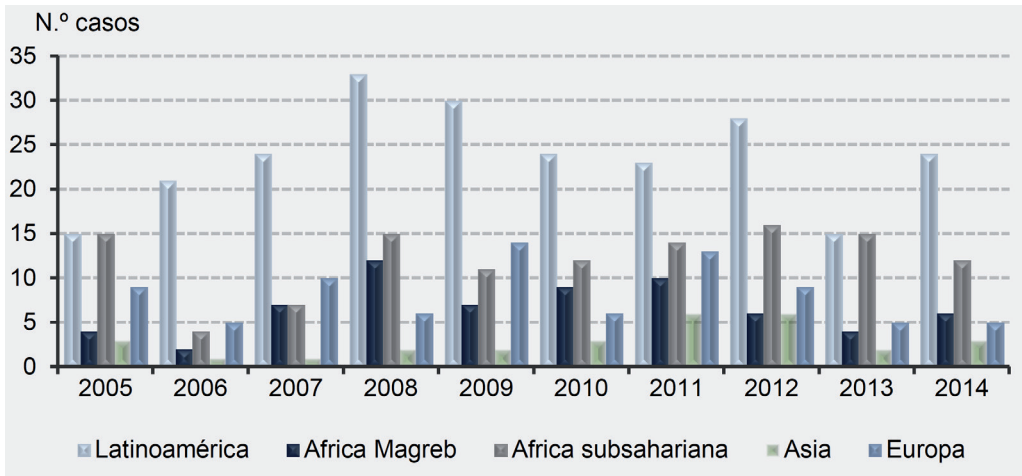


Gráfica 12: TB en población nativa y extranjera Tasas/100.000 habitantes.

Fuente: Unidad Epidemiológica de Bizkaia 2003-2012

En Bizkaia en 2014 se diagnosticó TB a 50 pacientes extranjeros que representan el 30% del número de casos totales. Procedían de Latinoamérica el 48%, de África el 36%, de Asia el 6% y de Europa el 10%. De los Europeos el 80% eran Rumanos. Esta cifra es superior a la del 2013, ya que se diagnosticaron 41 casos de TB en extranjeros ⁽³⁶⁾. Desde el año 2002 la tendencia de TB en la población inmigrante es ascendente. En la siguiente gráfica 13 vemos la evolución en Bizkaia de la TB en extranjeros.

La distribución de la TB en Bizkaia no es homogénea, ya que si analizamos los casos de TB por Comarcas Sanitarias, la de Bilbao-Basurto, es la que tiene mayor número de casos, tanto en el total como en el porcentaje de TB en extranjeros. La comarca Bilbao-Basurto tiene una tasa de TB de 20/100.000 habitantes y un porcentaje de extranjeros del 44%. Este porcentaje es más del doble que en la Comarca de Uribe con 21% siguiente en número de casos ⁽³⁶⁾. Estos datos están reflejados en la siguiente tabla 3.



Gráfica 13: TB Bizkaia extranjeros según origen. Fuente UVE.

Tabla 3: TB en Bizkaia por Comarca Sanitaria. Fuente UVE.

Tuberculosis. Tasa y nº de casos total y en extranjeros por comarca sanitaria EDO. Bizkaia 2014*				
OSI	TOTAL CASOS		CASOS EXTRANJEROS	
	Casos	Tasa/100 000	Casos	Porcentaje
Bilbao-Basurto	70	19,96	31	44%
Ezkerralde. Enk. Cruces	15	9,06	3	20%
Barrualde-Galdakao	43	15,75	7	16%
Uribe	24	11,16	5	21%
Barakaldo-Sestao	13	10,08	4	31%

* No incluye 2 casos de Ermua.

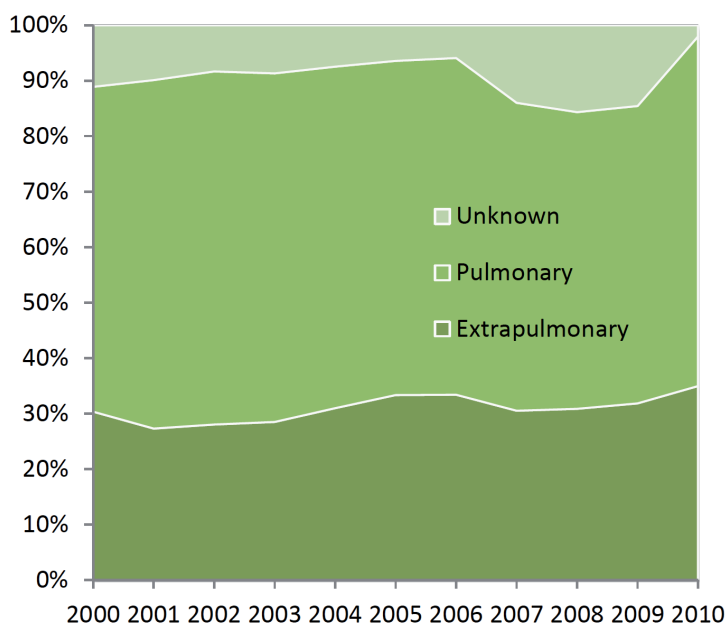
Los protocolos de TB (RENAVE 2013) indican la investigación y pautas de actuación en los contactos. Se debe realizar estudio de contactos en cada caso diagnosticado de TB, siendo prioritario en los de mayor capacidad contagio, es decir las TB de vía respiratoria con baciloscopia ó cultivo de esputo positivos. El objetivo es conseguir el diagnóstico y tratamiento de nuevos casos de TB ⁽²⁹⁾. En el período 2001-2012, debido a la disminución de casos de TB se observa una disminución del número de estudios de contactos realizados. Los datos se exponen en la siguiente tabla 4.

Tabla 4: TB Bizkaia. 2001-2011 Estudio de contactos. Fuente EDO.

Año	Nº estudios realizados	% sobre el total de casos	Nº personas estudiadas	Razón estudiados/ estudios	Nº TIT prescritos	Razón estudiados/TIT prescritos	Nº enfermos detectados
2001	162	60	1141	7,0	212	5,4	3
2002	176	63	1099	6,2	252	4,4	8
2003	184	67	1474	8,0	384	3,8	7
2004	173	62	1433	8,3	342	4,2	10
2005	179	66	1370	7,7	300	4,6	5
2006	151	60	1609	10,7	342	4,7	8
2007	135	56	804	5,9	152	5,3	6
2008	105	50	639	6,1	169	3,8	6
2009	111	56	909	8,2	242	3,8	14
2010	107	53	788	7,4	186	4,2	4
2011	94	50	605	6,4	126	4,8	6
2012	97	51	625	6,4	130	4,8	9

3.4. CUADRO CLÍNICO

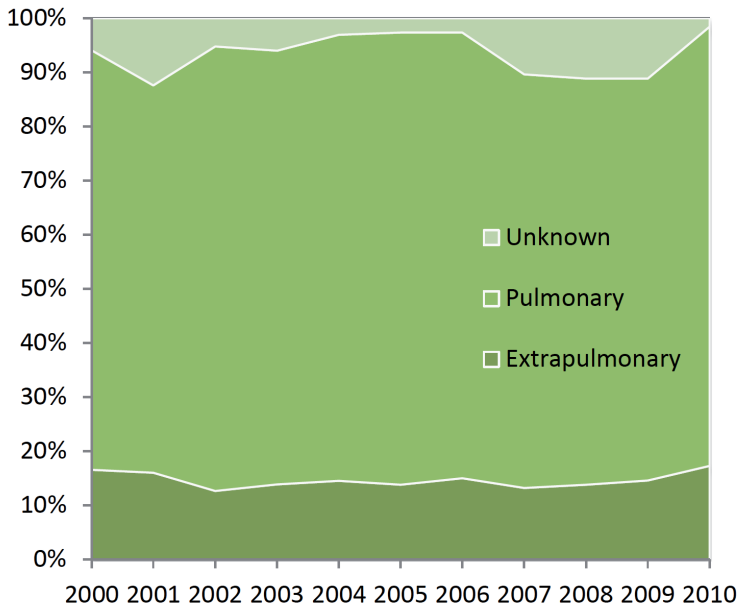
La TB extrapulmonar es más frecuente en la población inmigrante que en la nativa. En los datos aportados por la ECDC, durante el período 2000-2010, el promedio de TB extrapulmonar en inmigrantes fue del 31,1% y en nativos del 14,4%, cifras que permanecen durante los 10 años registrados ⁽²⁵⁾. Estos datos quedan reflejados en la siguientes gráficas 14 y 15.



Gráfica 14: TB extrapulmonar en inmigrantes. Fuente ECDC.

Los inmigrantes oriundos de Asia representan más del 46% de los casos de TB extrapulmonar.

En España en 2014, de los inmigrantes con diagnóstico de TB, un 25,7% la presentación era extrapulmonar, mientras que en los nativos era un 19,3% ⁽³¹⁾.



Gráfica 15: TB Extrapulmonar y nativos. Fuente ECDC.

La UVE en los datos registrados en 2014, la presentación pulmonar, bien de forma aislada ó asociada a otras localizaciones, se presenta en el 70% de los casos⁽³⁶⁾.

3.5. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

3.5.1. Fármacos antituberculosos

Los objetivos del tratamiento de la TB son: erradicar la infección del *Mycobacterium tuberculosis* y prevenir tanto el desarrollo de las fármaco resistencias como las recidivas de la enfermedad. Para conseguir estos objetivos deberemos tratar con una combinación de fármacos, reducir la posibilidad de transmisión de TB en la comunidad y realizar controles a los contactos. Es importante verificar la adherencia al tratamiento, y en algunos casos de dudoso

cumplimiento realizaremos el tratamiento directamente observado (DOT), es decir con controles de la toma del mismo. Ya que para conseguir que el tratamiento sea eficaz la administración de los fármacos debe ser de forma regular y sin interrupciones.

Al iniciar un tratamiento de TB tenemos que organizar un programa de controles periódicos, para comprobar la eficacia curativa, detectar las intolerancias y los efectos secundarios de los fármacos. En la gran mayoría de los pacientes con realizar controles a los 15 días, al mes y a los 2, 4 y 6 meses es suficiente. Sin embargo cuando se asocian otras patologías como infección VIH, hepatopatías, insuficiencia renal, los controles deben realizarse con mayor frecuencia.

En los años 70 y 80, diferentes organismos como "British Medical Research Council", "British Thoracic Association" y "Hong Kong Chest Service" realizaron diferentes estudios para determinar la combinación óptima de fármacos antituberculosos y la duración del tratamiento (37-44). Estos trabajos establecieron la eficacia de los tratamientos cortos de 6 meses. Estos constan de una fase inicial de 2 meses con 4 fármacos y una fase de continuación durante 4 meses más, con la administración de 2 fármacos. Durante 2 meses se trata con Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol. Cuando se identifique la sensibilidad de la cepa a estos fármacos se puede suspender el Etambutol continuando con 3 fármacos. Si no es posible utilizar Etambutol se puede sustituir por Estreptomina. Completamos 2 meses de tratamiento (con 4 o 3 fármacos si sensibilidad demostrada) y posteriormente se continúa 4 meses más con Isoniazida y Rifampicina hasta completar un total de 6 meses.

Las pautas en la meningitis TB y los tuberculomas son de 12 meses y en los pacientes con silicosis y espondilitis TB de 9 meses ⁽⁸⁾. Se recomienda la asociación con corticoides en la TB meníngea y la pericárdica. En las siguientes tablas-5, 6 y 7, están reflejadas las pautas y dosis habituales de fármacos antituberculosos.

Tabla 5: Tratamiento de la TB.

Fuente: Documento de Consenso sobre diagnóstico tratamiento, prevención de la TB (8).

<i>Situación</i>	<i>Pauta</i>
Pulmonar y extrapulmonar	2HRZE/4HR ^{*/**}
Tratamientos iniciales alternativos	2HRZS/4HR 2HRE/7HR
Situaciones especiales (gota, hepatopatía crónica grave)	2HRE/7HR
Meningitis, tuberculomas	2HRZE/10HR
Silicosis, espondilitis TB con afección neurológica	2HRZE/7HR

E: etambutol; H: isoniácida; R: rifampicina; S: estreptomycin; TB: tuberculosis; Z: piracinamida.

* Cuando el antibiograma demuestra sensibilidad a todos los fármacos se podría retirar E.

** Si no es posible utilizar E, puede sustituirse por S (2HRZS/4HR)

Tabla 6: TB fármacos de 1ª línea.

Fuente: Documento de Consenso sobre diagnóstico tratamiento, prevención de la TB.

<i>Fármaco</i>	<i>Diaria (según peso)</i>		
	<i>< 40 kg</i>	<i>40-90 kg</i>	<i>> 90 kg</i>
Isoniacida (H)	5-7 mg/kg	300 mg	450 mg
Rifampicina (R)	10 mg/kg	600 mg (máximo 600 mg)	600 mg
Piracinamida (Z)		25-30 mg/kg (máximo 2.500 mg)	
Etambutol (E)		25 mg/kg [*] (máximo 2.000 mg)	
Estreptomycin (S)	15 mg/kg	750 mg ^{**}	

* Inicio del tercer mes de tratamiento: 15 mg/kg.

** Menores de 50 años de más de 50 kg de peso: 1.000 mg/día.

Tabla 7: TB fármacos de 2ª línea.

Fuente: Documento de Consenso sobre diagnóstico tratamiento, prevención de la TB.

<i>Categoría</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Dosis en adultos</i>
Inyectables	Amicacina	15 mg/kg/día
	Capreomicina*	
	Kanamicina	
Fluoroquinolonas	Moxifloxacino*	400 mg/24 h
	Levofloxacino	500 mg/12 h
	Ofloxacino	400 mg/12 h
Otros	Cicloserina	15–20 mg/kg/día (en 2–3 dosis)
	PAS	10–15 mg/kg/día (en 2 dosis)
	Protionamida*	8–12 g/día (en 2–3 dosis)

PAS: ácido para-amino-salicílico.

* Fármacos de utilización preferente en cada grupo.

En los pacientes hepatópatas se intentará realizar la pauta estándar con vigilancia clínica y controles analíticos de la función hepática. Ante hepatopatía avanzada se retirará uno de los fármacos hepatotóxicos, preferentemente la Pirazinamida.

En la insuficiencia renal crónica se administra el tratamiento estándar sin modificar la dosis (excepto con la estreptomina). En pacientes con aclaramientos de creatinina < de 30 ml/min ó en hemodiálisis se administrará el tratamiento 3 veces por semana después de la diálisis, a las dosis habituales.

En Estados Unidos, las mujeres embarazadas se tratan durante 9 meses, los 2 primeros con Isoniacida Rifampicina y Etambutol, para continuar 7 meses más con Isoniacida y Rifampicina ⁽⁴⁵⁾. Si se obtiene sensibilidad a Rifampicina y a Isoniacida se administrará Etambutol solo durante un mes. Consideran que la Pirazinamida no es absolutamente necesaria dados los limitados datos de seguridad en el embarazo. La OMS en el embarazo recomienda la pauta estándar de tratamiento incluida la Pirazinamida. Durante el embarazo están

contraindicados Estreptomicina, Kanamicina, Amikacina, Capreomicina y las Quinolonas.

Se realizarán controles microbiológicos y moleculares, para verificar la negativización de las muestras y detectar las fármaco resistencias. También realizaremos pruebas radiológicas, para constatar la mejoría y resolución de las lesiones, y analíticas para valorar la intolerancia y la toxicidad farmacológica. En hepatitis aguda y hepatopatías en fase terminal no se utilizará ningún fármaco hepátotóxicos, se administrará una Quinolona con un inyectable y Etambutol o bien Cicloserina ⁽⁸⁾.

A veces se dan situaciones especiales en las que debido a la toxicidad deberemos administrar pautas de tratamiento no estándar. Estas se adecuaran según la susceptibilidad de la cepa y la toxicidad de los fármacos antituberculosos.

- Intolerancia a la Isoniazida: Se administrarán 6 meses de tratamiento con Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol. Otra alternativa es Rifampicina y Etambutol durante 12 meses preferiblemente con Pirazinamida los 2 primeros meses ^(39, 46).
- Intolerancia a la Rifampicina: Se administrarán pautas de 12 a 18 meses de Isoniazida y Etambutol, se puede añadir Quinolona o Pirazinamida durante los 2 primeros meses ^(47, 48). En pacientes con TB extensa o para acortar el tratamiento a 12 meses, se puede añadir un inyectable durante los primeros 2 a 3 meses.
- Intolerancia a la Pirazinamida: Se realizará un tratamiento de 9 meses con Isoniacida y Rifampicina. Añadir Etambutol hasta que se demuestre la susceptibilidad de la cepa a ambos fármacos.

3.5.2. Efectos adversos y toxicidad

El efecto adverso más frecuente de los fármacos antituberculosos es la intolerancia digestiva. Es importante tratarla adecuadamente para evitar la toma irregular o el abandono del tratamiento. En ocasiones deberemos añadir

antieméticos e inhibidores de la bomba de protones hasta la resolución de los síntomas.

A todos los pacientes que inicien tratamiento antituberculoso se les debe realizar un control analítico completo que incluya batería hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina). Debido a que la Rifampicina, Isoniacida y Pirazinamida, en mayor o menor medida, son todos fármacos hepatotóxicos. La Rifampicina produce más colostásis mientras que la Isoniazida y la Pirazinamida más citolisis. La frecuencia de los controles analíticos se establecerá en función de: los valores basales, si tienen enfermedad hepática previa, etilismo, embarazo, sospecha de toxicidad o tratamiento concomitante con otros fármacos hepatotóxicos.

El 20% de los pacientes asintomáticos con pauta de Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida, tienen elevación de las transaminasas que se resuelve espontáneamente. En los pacientes con clínica y aumento de 3 veces el valor normal de las transaminasas o en asintomáticos con aumento de 5 veces deberemos suspender los fármacos antituberculosos. Si por la gravedad de la TB no podemos interrumpir el tratamiento cambiaremos la pauta a un Aminoglucósido con Quinolona y Etambutol.

Al reiniciar los fármacos de primera línea, hepatotóxicos lo haremos de uno en uno. Primero la Rifampicina junto con el Etambutol durante una semana, si no se altera la analítica reiniciaremos la Isoniazida. La Pirazinamida puede reintroducirse o no en función del grado de hepatotoxicidad previa. Durante el tratamiento de la TB evitaremos la toma de paracetamol, alcohol y otros hepatotóxicos.

El Etambutol produce toxicidad ocular, por ello se realizará control de la agudeza visual y de discriminación de colores a los pacientes en tratamiento con este fármaco. Las polineuritis es un efecto secundario de la Isoniazida, para prevenir esta toxicidad se administra conjuntamente con piridoxina.

La aparición de rash es otro de los efectos secundarios frecuentes de los fármacos antituberculosos. Aparece durante el primer mes de tratamiento y se manifiesta como exantema o urticaria. El tratamiento es sintomático y habitualmente remite espontáneamente si precisa se administrarán antihistamínicos. En raras ocasiones

se presentan como reacciones de hipersensibilidad generalizadas precisando la administración de corticoides y el cambio de tratamiento antituberculoso.

La fiebre de origen medicamentoso es un efecto adverso del tratamiento antituberculoso. Aparece en pacientes tras una clara mejoría semanas después de iniciar el tratamiento. Comienzan de forma sorpresiva con fiebre obligándonos a descartar otros focos que la justifiquen.

3.6. TB Y COINFECCION VIH

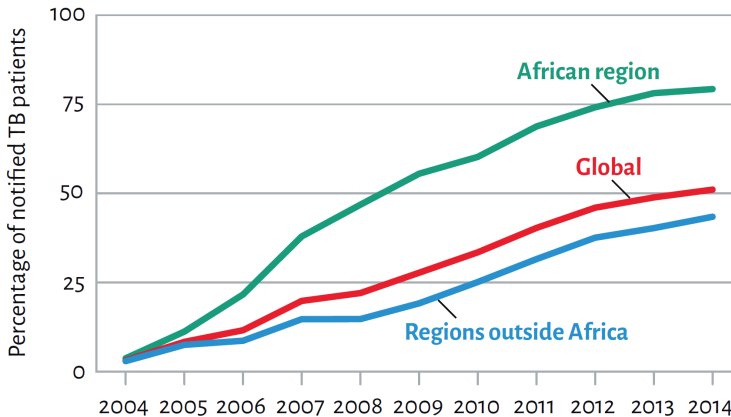
A nivel mundial, la asociación de TB e infección por VIH es un importante problema de salud. La asociación de estas 2 enfermedades se da frecuentemente, ya que el estado de inmunosupresión presente en la infección por VIH favorece tanto la infección como la reactivación de la TB.

La epidemia del SIDA, a principios de 1980, causó el resurgir de la TB y el aumento de la mortalidad por TB, especialmente en África. Afortunadamente en las últimas décadas ha mejorado drásticamente el tratamiento y pronóstico de los pacientes con infección por VIH. Este cambio se debe al descubrimiento del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y la posibilidad de acceso a estas terapias en los países de renta baja ^(49, 50).

En 2004 la OMS recomendó la realización de programas de actividad conjunta entre ambas patologías TB y VIH. Los objetivos eran: 1) Establecer mecanismos de colaboración entre los programas de VIH y de TB, 2) Disminuir la carga de TB en los pacientes VIH, 3) Disminuir la carga de VIH en los pacientes con TB ⁽⁵¹⁾.

Se propuso ofertar la realizando test de VIH a los pacientes con TB o sospecha de padecerla, y el acceso a tratamiento tanto antituberculoso como antirretroviral a la población con VIH. El trabajo de estos años va dando resultados, ya que el porcentaje de pacientes que se han realizado serología de VIH, es decir estatus VIH conocido, ha aumentado en los últimos años. África es el continente que notifica los mayores porcentajes, gráfica 16, en 30 países se conoce el VIH en $\geq 75\%$ de los casos de TB y en 23 en $\geq 90\%$ ⁽¹⁷⁾.

Percentage of notified TB patients with known HIV status, 2004–2014



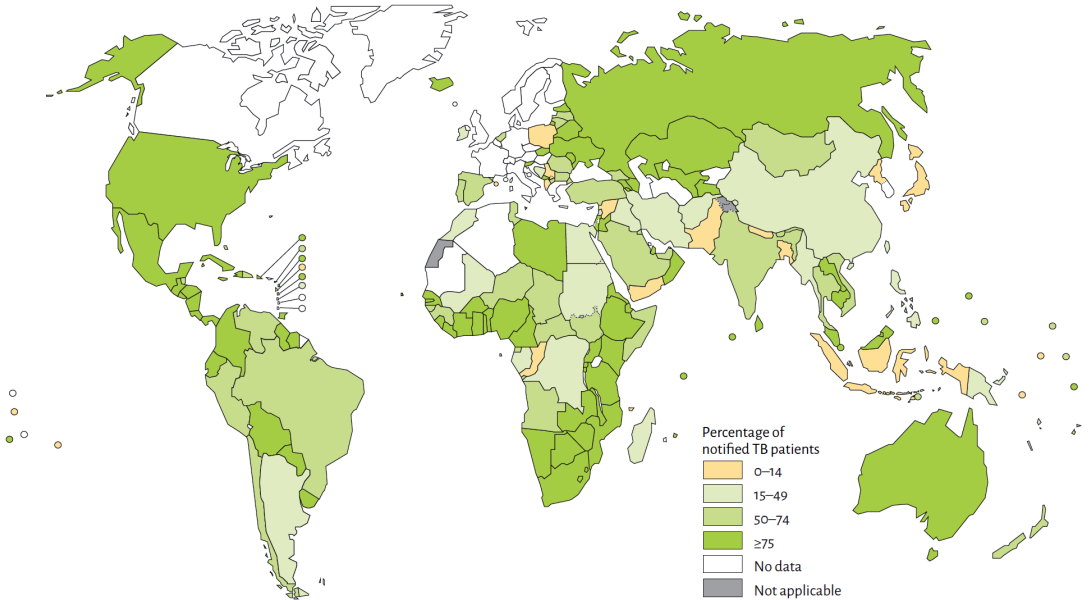
Gráfica 16: Notificación de estatus VIH en pacientes con TB 2004-2014. Fuente OMS.

Todavía queda margen de mejora porque la notificación de estatus VIH, en los pacientes con diagnóstico de TB, no es homogénea. En 2014 tenemos datos muy dispares con registros del 5% en Indonesia y del 99% en Ruanda. En el siguiente mapamundi (figura-1) queda representado el estatus VIH notificado en 2014.

Los pacientes con infección por VIH tienen un riesgo mayor de padecer TB. Tras la seroconversión de VIH hay una disminución de las células T helper específicas a *M. Tuberculosis* que predispone a la infección tuberculosa, tanto a la reactivación de TB latente como a TB de novo. A mayor inmunosupresión el riesgo de TB es mayor y los 2 primeros años son los de mayor riesgo^(52, 53).

Los pacientes con infección por VIH, debido a la inmunosupresión que padecen, el tiempo entre exposición al *M. Tuberculosis* y la aparición de la clínica es más corto, la presentación es más aguda y la progresión más rápida que en los pacientes VIH negativos (54). En los estudios realizados sobre la probabilidad de transmisión de TB encontramos que los pacientes con infección VIH e inmunosupresión severa ($CD4 < 250 \text{ cel/ } \mu\text{L}$) el riesgo de transmisión de la enfermedad es bajo⁽⁵⁵⁾.

Percentage of notified TB patients with known HIV status by country, 2014^a



^a Data for the Russian Federation are for new TB patients in the civilian sector only.

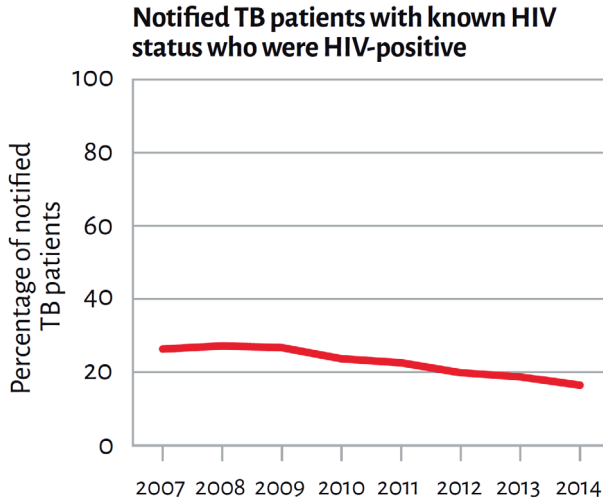
Figura 1: Notificación de estatus VIH en pacientes con TB 2014. Fuente OMS.

La mejora de los resultados es patente ya que en el período 2004-2014 el número de pacientes con coinfección TB/VIH ha disminuido un 32%, con un máximo de 570.000 pacientes coinfectados en 2004 que disminuyen hasta 390.000 en 2014.

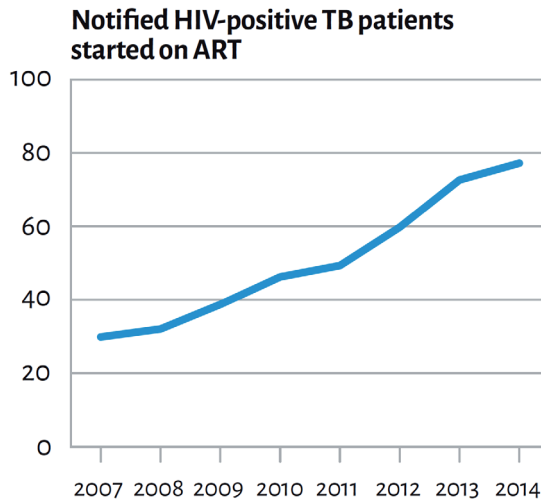
En 2014, se ha notificado el estatus VIH en 3,2 millones de pacientes con TB que representa el 51% del total de TB. Comparándolo con el 2013 se han notificado 3 millones más de pacientes ó un 49% más casos.

La coinfección TB/VIH aumenta la morbi mortalidad, por ello es imprescindible conocer el VIH en los pacientes con TB para realizar un tratamiento adecuado ⁽⁵⁶⁾. Según los datos globales de la OMS, los pacientes con TB en los que se realiza serología de VIH, en un 16% esta es positiva, coincidiendo así el diagnóstico de ambas enfermedades. En 2014 se estimó que el 94% de los diagnósticos de coinfección ocurrían en 41 países con alta carga de TB/VIH. Desde el 2008 el

porcentaje de pacientes con TB que al testar el VIH da positivo esta decreciendo coincidiendo con el aumento de los paciente con acceso a tratamiento antirretroviral⁽¹⁷⁾, gráficas 17 y 18.



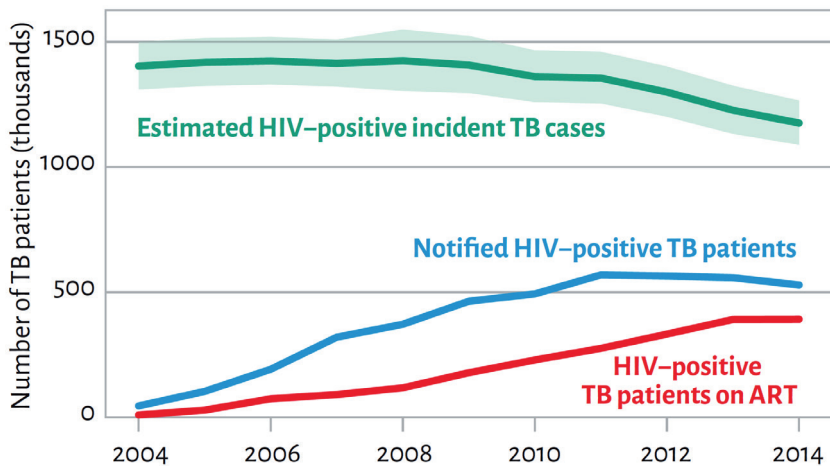
Gráfica 17: Pacientes con TB y notificación de VIH+. Fuente OMS.



Gráfica 18: TB con notificación de VIH+ inician antirretrovirales. Fuente OMS.

El objetivo es detectar de forma precoz los pacientes con TB coinfectados con VIH, para iniciar tratamiento precoz con fármacos antituberculosos y antirretrovirales. Es primordial conocer el estatus VIH en los paciente diagnosticados de TB dadas las implicaciones que tiene el control del VIH en la buena evolución de la TB.

El número de pacientes con TB que notifican su estatus VIH ha aumentado desde unos niveles muy bajos en 2004, a 392.000 en 2014. El 77% de los pacientes que notifican VIH+ inician tratamiento antirretroviral, estos datos quedan reflejados en la siguiente gráfica 19.



Gráfica 19: TB y VIH estimado, notificado y tratamiento antirretroviral 2004-2014.

Fuente OMS.

Con estos proyectos se estima que se han salvado a 5,8 millones de pacientes con coinfección TB/VIH. En 2014 la OMS estima 1,2 millones de nuevos casos de TB/VIH+, que representan el 12% del total de las TB. De este 12% de TB/VIH+, el 75% proceden de África.

3.6.1. Tratamiento coinfección TB/VIH

3.6.1.1. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

El tratamiento de los pacientes con coinfección TB/VIH es complejo. Como consecuencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SRI) y las interacciones entre los fármacos antituberculosos y antirretrovirales. Por ello se precisa una valoración del momento adecuado para el inicio del tratamiento antirretroviral, (en función del riesgo de aparición de SRI) y un control estricto de la toxicidad. La monitorización de la respuesta al tratamiento es obligatoria⁽⁵⁷⁾.

El SRI se desarrolla con la restauración de la respuesta inmunológica antígeno específica inducida por el tratamiento antirretroviral. Conlleva a reactivaciones de infecciones subclínicas del paciente, a manifestaciones exuberantes de enfermedades autoinmunes y de procesos neoplásicos⁽⁵⁸⁾. Se produce un empeoramiento paradójico de las infecciones preexistentes. Aunque el SRI habitualmente es una reacción auto limitada causa un aumento de la morbi mortalidad.

La manifestaciones clínicas de los pacientes con coinfección TB/VIH que desarrollan un SIR son: aparición de nuevas adenopatías ó aumento del tamaño de las previas, serositis de nueva aparición, empeoramiento de los infiltrados pulmonares, aumento de tuberculomas cerebrales y fiebre persistente. El tratamiento del SIR con corticoides se asocia a una resolución más rápida de la sintomatología, menores requerimientos de intervenciones terapéuticas y de hospitalización⁽⁵⁹⁾. En el caso de aparición de SIR, las guías recomiendan no suspender el tratamiento antituberculoso ni el antirretroviral. El riesgo de aparición de este síndrome esta relacionado con el estado inmunitario del paciente⁽⁵⁸⁾.

3.6.1.2. Tratamiento antituberculoso

En la coinfección TB/VIH se iniciará tratamiento específico para la TB. El tratamiento de la TB en pacientes con VIH+ es tan efectivo como en los VHI-, si lo medimos en parámetros de negativización del esputo y finalización del

tratamiento, pero la mortalidad de los pacientes VIH+ es más alta⁽⁶⁰⁾. Como principio general siempre que se pueda se debe incluir Rifampicina.

Las pautas de tratamiento antituberculoso recomendadas en los pacientes con VIH+ son las mismas que en los seronegativos. En los pacientes con TB e infección por VIH avanzada no se recomiendan las pautas de tratamiento intermitente, porque son un factor de riesgo para las recaídas y la aparición de resistencias a la Rifampicina⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾.

En los pacientes con TB se inicia tratamiento con 4 fármacos: Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida y Etambutol durante 2 meses y se continúa con Rifampicina e Isoniacida 4 meses más, hasta completar 6 meses. Esta pauta es la adecuado para la mayoría de los casos de TB e infección por VIH. Se realizarán pautas más prolongadas de 9 meses en pacientes con esputos positivos tras 2 meses de tratamiento y en los pacientes con $CD4 < 100 \text{ cels/mm}^3$ que no tengan una adecuada recuperación inmunológica. En los casos de TB con afectación del sistema nervioso central se recomienda continuar el tratamiento durante 9 a 12 meses.

Se puede suspender el Etambutol si se demuestra sensibilidad de la cepa a los fármacos de primera línea. La administración de los antituberculosos debe realizarse diariamente, al menos durante la fase de inducción. No se recomiendan las pautas de administración de 2 veces por semana y están absolutamente contraindicadas en los pacientes con inmunodepresión severa por su VIH, $CD4 < 100 \text{ mm}^3$. Usaremos combinaciones coformuladas de los fármacos antituberculosos ya que mejoran la adherencia al tratamiento. Se recomienda el uso de corticoides, al igual que en la población general, en la TB meníngea, espinal ó pericárdica⁽⁶⁵⁾.

El tratamiento empírico ampliado es el que además de fármacos de primera línea incluye fármacos de segunda línea. Se utiliza en pacientes con TB y fallo del tratamiento (positividad del esputo tras 4 meses de tratamiento) o recidiva de TB tratada (TB recurrente después de tratamiento completo con aparente curación). También se administra tratamiento empírico ampliado a pacientes con TB en áreas de alta prevalencia de mutirresistencias o con sospecha de contagio de un

paciente multirresistentes. Por consiguiente iniciaremos el tratamiento estándar con Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol añadiendo 2 fármacos más de 2ª línea, Quinolona (Levofloxacin o Moxifloxacin) más un agente inyectable (ej: Capreomicina), tabla 8. Cuando dispongamos de la sensibilidad de la cepa a los diferentes fármacos se realizarán los ajustes necesarios a la pauta inicial.

Tabla 8: Fármacos antituberculosos para la TB multirresistentes.

Fuente: OMS Guidelines.

Las interacciones entre los fármacos antituberculosos y los antirretrovirales

A. Fluoroquinolones*	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	
B. Second-line injectable agents	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin)	
C. Other core second-line agents*	Ethinamide/prothionamide Cycloserine/terizidone Linezolid Clofazimine	
D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1	Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid
	D2	Bedaquiline Delamanid
	D3	Para-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin [¶] Meropenem [¶] Amoxicillin-clavulanate [¶] (Thioacetazone) ^Δ

son frecuentes. Por lo tanto deberemos realizar una revisión exhaustiva de los fármacos administrados para evitar iatrogenia, ya que pueden sumarse los efectos secundarios de ambos tratamientos, antituberculosos y TARGA. Sin embargo en la TB latente, en tratamiento solo con Isoniazida, se puede administrar cualquier pauta de TARGA⁽⁶⁶⁾.

A los pacientes en tratamiento con Isoniazida se debe administrar suplementos de piridoxina para prevenir la neuropatía periférica, que es un efecto secundario de este fármaco. Hay que tener en cuenta que algunos antirretrovirales como la Estavudina producen también neuropatía periférica por ello no deberemos asociarlos para no potenciar los efectos secundarios. La Estavudina no se utiliza como tratamiento de primera línea en USA ni en Europa, pero si en países con TB endémica y con pocos recursos.

La Rifampicina se considera un fármaco fundamental para el tratamiento de la TB, ya que los tratamientos que no la incluyen son menos efectivos. Por ello las pautas deberán contener Rifampicina ó Rifabutina eligiendo el tratamiento antirretroviral adecuado.

La Rifampicina es un inductor hepático del CYP3A4 que puede acelerar el metabolismo de los Inhibidores de la proteasa (IP) y de los Inhibidores de las transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINN). La Rifampicina es un inductor hepático más potente que la Rifabutina. En cambio los niveles de Rifabutina pueden disminuir por la administración concomitante de antirretrovirales como el Efavirenz.

La utilización de la Rifabutina en vez de Rifampicina debe evitarse, únicamente la utilizaremos si es absolutamente imprescindible el uso de inhibidores de la proteasa (IP) en el TARGA. La Rifabutina no permite utilizar las combinaciones formuladas de antituberculosos, ya que precisa ajuste de dosis, ello conlleva a una mala adherencia y a la selección de resistencias a las Rifamicinas⁽⁶⁵⁾.

Tanto en el documento "Manejo de las interacciones farmacológicas y del tratamiento de la TB en VIH" del Centers for Disease Control and Prevention Office of Infectious Diseases (CDC), como en el realizado por el panel de Expertos

del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA) se indican las recomendaciones y pautas de tratamiento en la coinfección TB/VIH, los ajustes necesarios y el manejo de las interacciones farmacológicas⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

3.6.1.3. *Tratamiento antirretroviral*

El tratamiento antirretroviral parece ser tan eficaz en los pacientes con infección VIH como en la coinfección TB/VIH. No obstante es imprescindible vigilar las interacciones y los efectos secundarios de ambos tratamientos, TARGA y antituberculosos. El tratamiento de la TB que incluye Rifampicina se puede asociar con un número limitado de fármacos antirretrovirales, debido a las interacciones farmacológicas que provocan la disminución de la eficacia del TARGA.

La combinación de TARGA más frecuentemente utilizada, en pacientes con coinfección TB/VIH, es un fármaco inhibidor transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) con dos fármacos análogos de nucleósidos (ITIAN).

Los análogos de los nucleósidos y la Rifampicina no tienen interacciones significativas para su administración conjunta y no hay evidencia que se potencie la toxicidad entre ellos.

Los ITINN más utilizados en el tratamiento de la TB son Efavirenz y Nevirapina. Como la Rifampicina altera más la concentración de Nevirapina que la de Efavirenz, se recomienda elegir Efavirenz como ITINN⁽⁶⁸⁾. Esta elección se debe a que el Nevirapina se metaboliza por el citocromo P450 isoenzima del CYP3A4 y también una parte por el CYP2B6. En cambio el Efavirenz se metaboliza casi exclusivamente por CYP2B6. La Rifampicina se metaboliza por el CYP2B6 un 9^a y por el CYP3A4 una 55^a parte⁽⁶⁹⁾.

Aunque la Rifampicina disminuye en menor cuantía los niveles de Efavirenz, la dosis a administrar es controvertida. Hay estudios realizados que encuentran que la concentración de Efavirenz es un 20% menor cuando se asociaba con la toma de Rifampicina y otros en los que no se confirma que la asociación de Rifampicina

tenga un impacto significativo sobre la concentración de Efavirenz ^(70, 71). Indicando la administración de Efavirenz 600 mg/24h y en los pacientes con más de 50 Kg de peso con 800 mg/24h.

Sin embargo en otros trabajos se ha encontrado que aunque los niveles de Efavirenz en pacientes de >60 Kg eran menores, si los comparamos con los de <60Kgs, en los pacientes de > de 60 Kg la carga viral era menor a las 48 semanas de tratamiento. Otro estudio encontró que el efecto de la Rifampicina sobre el Efavirenz estaba contrabalanceado por el efecto inhibidor concentración dependiente de la Isoniazida ⁽⁷²⁾. Los niveles altos de Efavirenz producen un incremento de los efectos secundarios como la sordera. El Efavirenz esta contraindicado en el primer trimestre del embarazo, en niños menores de 3 años y pacientes con cepas resistentes a ITINN.

Otros ITINN como Rilpivirina y Etravirina no se utilizan asociadas con Rifampicina. Ya que disminuyen de forma importante los niveles de Rilpivirina y se cree que ocurre lo mismo con Etravirina.

La recomendación de las Guías es elegir Efavirenz a las dosis habituales de 600mg/24h (sin necesidad de ajustar por peso), a los pacientes con coinfección TB/VIH en tratamiento con Rifampicina ⁽⁶⁷⁾.

En la coinfección TB/VIH, los estudios realizados sobre el efecto que tiene la elección de ITINN en los resultados virológicos, concluyen que los pacientes con Efavirenz tienen niveles de supresión de viremia mayores que los toman Nevirapina. Sin embargo los pacientes VIH + con Nevirapina y diagnóstico posterior de TB, el inicio de tratamiento específico no altera la supresión de la viremia. En los pacientes con Efavirenz no hay diferencias en el control de la viremia entre el grupo de infección por VIH y el de coinfección TB/VIH ⁽⁶⁸⁾.

En los estudios realizados en pacientes con TARGA, comparando un grupo de pacientes con infección por VIH y otro con coinfección TB/VIH, la supresión de la viremia y la recuperación de los CD4 fue similar en ambos grupos. La mayoría de los pacientes de este estudio estaban con un ITINN y dos análogos de nucleósido ⁽⁷³⁾.

Los antirretrovirales que no pueden asociarse con la Rifampicina son los otros no análogos (ITINN) y los Inhibidores de proteasa (IP). En el caso excepcional que un IP fuese la única opción de tratamiento, debe sustituirse la Rifampicina por Rifabutina y realizar el ajuste de dosis.

3.6.1.4. *Tiempo de inicio del TARGA*

El tiempo óptimo de inicio del TARGA dependerá del estado inmunitario del paciente. Diferentes estudios valoran el momento adecuado del inicio del TARGA ^(65, 74-78). El tratamiento antituberculoso y el TARGA no deben iniciarse simultáneamente.

Las últimas recomendaciones propugnan que con $CD4 < 50 \text{ cels/mm}^3$, el inicio del TARGA debe ser precoz, en un plazo menor a 2 semanas desde el inicio del tratamiento antituberculoso. Con $CD4 > 220 \text{ cel/mm}^3$ se pospone el inicio del TARGA hasta 8 a 12 semanas. Sin embargo, el momento de inicio en los pacientes con $CD4$ entre 50 a 220 cel/mm^3 es más incierto. Recomiendan iniciar el TARGA entre 2 a 4 semanas si la infección por VIH es avanzada y de 8 a 12 semanas si no esta en fase avanzada. En los pacientes con infección por VIH y meningitis TB con el inicio precoz de TARGA se producen muchos efectos adversos graves y no mejora la evolución de la enfermedad, por ello se recomienda el inicio tardío ⁽⁷⁹⁾.

3.7. TB RESISTENCIAS Y MULTIRESISTENCIAS

3.7.1. **Fármaco resistencias definición y diagnóstico**

Se define como TB resistente cuando el *Mycobacterium tuberculosis* aislado es resistente a uno ó más fármacos antituberculosos. La resistencia a fármacos antituberculosos es un gran problema de salud a nivel mundial y representa una amenaza para el control de la TB. El manejo de la TB resistente es complicado, precisando fármacos antituberculosos de 2ª línea y, en ocasiones es preciso realizar resecciones quirúrgicas. Los casos de TB resistente necesitan para su manejo el apoyo de expertos.

Las definiciones de la TB fármaco resistentes son:

- TB fármaco resistente: Resistencia a uno o más fármacos antituberculosos.
- TB mono resistente: Resistencia a un solo fármaco antituberculoso.
- TB poli resistente: Resistencia a más de un fármaco, incluyendo la Isoniacida o a la Rifampicina pero no ambos a la vez.
- TB multirresistente (MDR-TB): Resistente a Isoniacida, a Rifampicina con o sin otro fármaco más.
- TB resistencia extensa (XDR-TB): Resistente a Isoniacida, Rifampicina y además a Quinolonas o bien a Aminoglucósidos o a ambos.
- TB resistencia total (TDR-TB): Resistente a todos los fármacos testados. En los primeros estudios realizados la definición de la TDR-TB no incluía a los fármacos de uso poco frecuente como Cicloserina ó Carbapenems.

La resistencia a los fármacos antituberculosos puede ser primaria ó secundaria.

- Resistencia primaria — Cuando no hay antecedente de TB anteriormente tratada.
- Resistencia secundaria — En los pacientes que con TB no resistente, han sido tratados con fármacos antituberculosos, no se han reinfectado, pero han desarrollado resistencias ⁽⁸⁰⁾.

La diferenciación de resistencia primaria ó secundaria tiene implicaciones epidemiológicas importantes. Ya que se considera que la resistencia en casos previamente tratados es debida a deficiencias corregibles en el control de la enfermedad en un área determinada, mientras que la resistencia en casos nuevos sería debida a mutaciones espontáneas en el mismo paciente o al contagio a partir de cepas resistentes.

Los factores de predicción de las fármaco resistencias son: haber sido tratado previamente de TB, la mala evolución clínica con persistencia de los síntomas y/o empeoramiento de las imágenes radiográficas. También son factores predictivos

positivos residir o viajar a una zona de TB resistente o el antecedente de exposición a TB resistente ⁽¹⁷⁾.

Las pruebas de sensibilidad de los aislamientos deberían realizarse al primer aislamiento de *M. tuberculosis* complex que se obtenga de cada paciente recién diagnosticado, así como ante la sospecha de fracaso clínico del tratamiento y ante la recidiva de la enfermedad. Además, cuando la tuberculosis afecte simultáneamente a más de un órgano, los estudios de sensibilidad deberían individualizarse para cada localización sin presuponer que el resultado vaya a ser siempre coincidente. Las pruebas iniciales de sensibilidad para *M. tuberculosis* complex deberían incluir todos los fármacos de primera línea: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomina, ya que esta selección de fármacos proporciona al clínico información sobre el esquema terapéutico actualmente recomendado para la mayoría de los pacientes. Como la resistencia a estos fármacos no es predecible e implicará modificaciones en el tratamiento, es esencial poder disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad en el menor plazo de tiempo posible.

El estudio de sensibilidad de las cepas aisladas puede llevarse a cabo en medios líquidos y por métodos moleculares que detectan mutaciones responsables de resistencias. Los test de sensibilidad a fármacos se basan en la detección en el cultivo de un porcentaje superior al 1% de bacterias resistentes en comparación con un control de crecimiento sin antibiótico. La existencia de estas bacterias resistentes se debe a la elevada tasa de mutaciones de resistencia que presentan frente a los distintos antibióticos utilizados en el tratamiento. En el momento actual, en el mercado se dispone varios sistemas comerciales estandarizados, basados en los mismos medios líquidos automatizados o semiautomatizados utilizados en el cultivo (MGIT960, MB/BacT ALERT 3D y VersaTREK).

Existen también comercializados métodos moleculares para detección de resistencias, que permiten dar el resultado en un tiempo mucho menor. Se conocen mutaciones relacionadas con la resistencia a los distintos fármacos de primera línea, aunque hay una proporción de aislados en los que se no se observan y, por tanto, no son detectables por esta metodología.

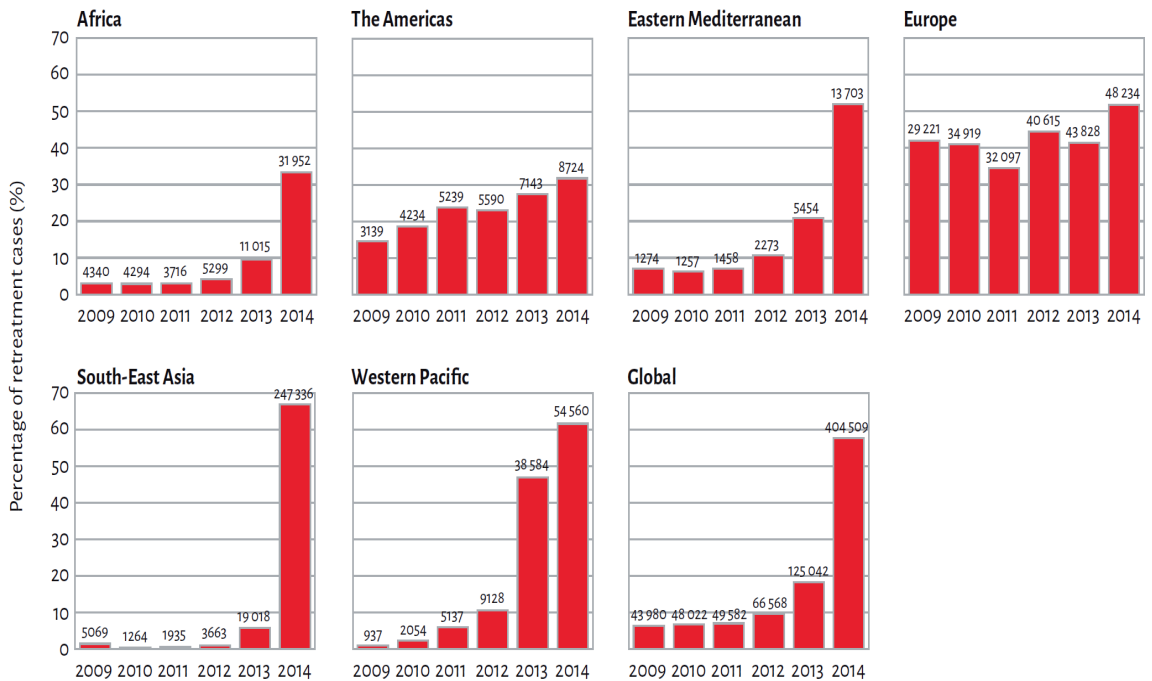
Los dos kits comercializados más utilizados son el Xpert MTB/Rif® que detecta simultáneamente y de forma rápida *M tuberculosis* y resistencia a Rifampicina, que es a su vez un marcador de multirresistencia; y GenoType® MTBDRplus que detecta resistencias a Rifampicina e Isoniacida o bien, mediante un kit distinto, resistencias a fármacos de segunda línea ⁽⁸¹⁻⁸³⁾. Así, más del 95% de las resistencias a Rifampicina son debidas a mutaciones localizadas en un corto fragmento de 81 nucleótidos del gen *rpoB* que codifica la subunidad b del la RNA polimerasa.

En el 68-90% de los casos, la resistencia a la Isoniazida se asocia con mutaciones en el gen *katG* y con la región intergénica *mabA-inhA*. El primero codifica la enzima ca-talasa-peroxidasa, implicada en la transformación de la Isoniacida en su compuesto activo. Determinadas alteraciones del gen provocan resistencia al impedir la activación del fármaco. Las mutaciones en este gen *katG* son responsables del 60-70% de las resistencias a la Isoniacida.

En cuanto a los restantes fármacos de primera línea, se hallan mutaciones en el gen *embB* en el 50% de las resistencias a Etambutol, en los genes *rrs* y *rpsL* en el 55% de los aislados resistentes a Estreptomina y en el gen *pncA* en el 94% de los casos con resistencia a la Pirazinamida. La mayoría de los protocolos de detección se basan en el análisis simultáneo de la mutación y de su secuencia silvestre correspondiente, lo que le confiere una especificidad muy elevada. Cuando la detección genética de resistencias se aplica sobre aislamientos de cultivo, la sensibilidad es cercana al 100%, siempre que la mutación causal esté incluida en el diseño de la técnica. En muestras clínicas sólo se utiliza cuando la baciloscopia es intensamente positiva, ya que de lo contrario la sensibilidad es baja. La detección de mutaciones de resistencia a Isoniazida y Rifampicina está indicada en aislamientos de cultivo positivo o directamente en muestras con baciloscopia intensa (3+/4+) en las siguientes situaciones: fracaso terapéutico, sospecha de contagio de pacientes resistentes y en pacientes procedentes de países con elevada incidencia de resistencia. En pacientes con antecedentes de tratamiento previo debería analizarse individualmente su indicación, que es clara en aquellos pacientes con sospecha de haber seguido tratamientos incompletos. No obstante, la realización del antibiograma es obligada, ya que estas técnicas

no detectan todas las resistencias ni tampoco la CMI, por lo que su principal utilidad se la confiere el proporcionar una información preliminar y rápida del antibiograma, especialmente cuando se detectan mutaciones ⁽¹¹⁾.

En la siguiente gráfica 20 se observa el registro de DST en casos de TB previamente tratada por regiones y de forma global en 2009-2014, con un aumento evidente del número de test realizados en el último año ⁽¹⁷⁾.



^a DST is for rifampicin only or for both rifampicin and isoniazid.

Gráfica 20: DST en pacientes con TB previamente tratada. Fuente: OMS.

Con los resultados obtenidos y el conocimiento de los fármacos antituberculosos a los que son resistentes, se administrará la pauta apropiada utilizando fármacos de 2ª línea.

3.7.2. Fármaco resistencias a nivel mundial y en Europa

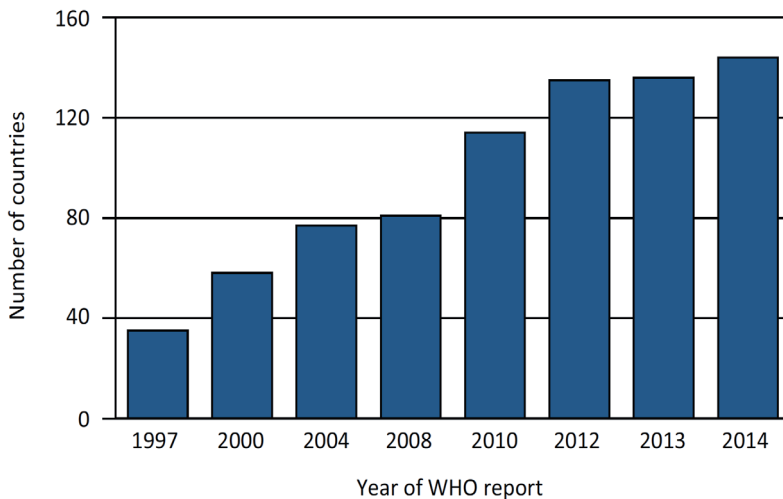
“The Global Project on anti-TB Drug Resistance Surveillance” o Proyecto Mundial de vigilancia de la TB resistencias, fue creado por la OMS y la Union Internacional contra la TB y Enfermedades Pulmonares, en Junio de 1994 en Mainz -Alemania. Es el proyecto de estudio de resistencia antimicrobiana más antiguo y extenso del mundo. Desde entonces han pasado más de 20 años de lucha contra la fármaco resistencia en la TB. A lo largo de estos años se han publicado 5 guías de Vigilancia de la fármaco resistencia (DRS), acrónimo del ingles de “Drug Resistance Surveillance”, la última es del 2014, figura 2.

KEY WHO PUBLICATIONS ON DRUG RESISTANCE SURVEILLANCE (DRS), 1994–2014



Figura 2: Publicaciones Vigilancia de la fármaco resistencia. Fuente: OMS.

Al inicio del proyecto, en los años 1994-1999, se registraba la fármaco resistencia en 35 países que representaba el 20% de la población mundial y el 16% de la carga de TB. Sin embargo, la mejora es evidente ya que en 2014 se registran los datos de fármaco resistencia en 144 países que conjuntamente representan el 95% de los casos de TB de la población mundial. De los 144 países, 72 tienen Sistemas de Vigilancia Continua realizando test de susceptibilidad a todos los pacientes con TB. En la siguiente gráfica 21 se expone la evolución de los registros en los últimos años.



Gráfica 21: Número de países con datos disponible de fármaco resistencia. Fuente: OMS

La mejora queda reflejada en los datos anteriores aunque varios países de África Central no tienen registro de la TB fármaco resistente y otros como la Federación Rusa, Afganistán, Brasil e India tienen datos sub-nacionales ⁽⁸⁴⁾, figura 3.

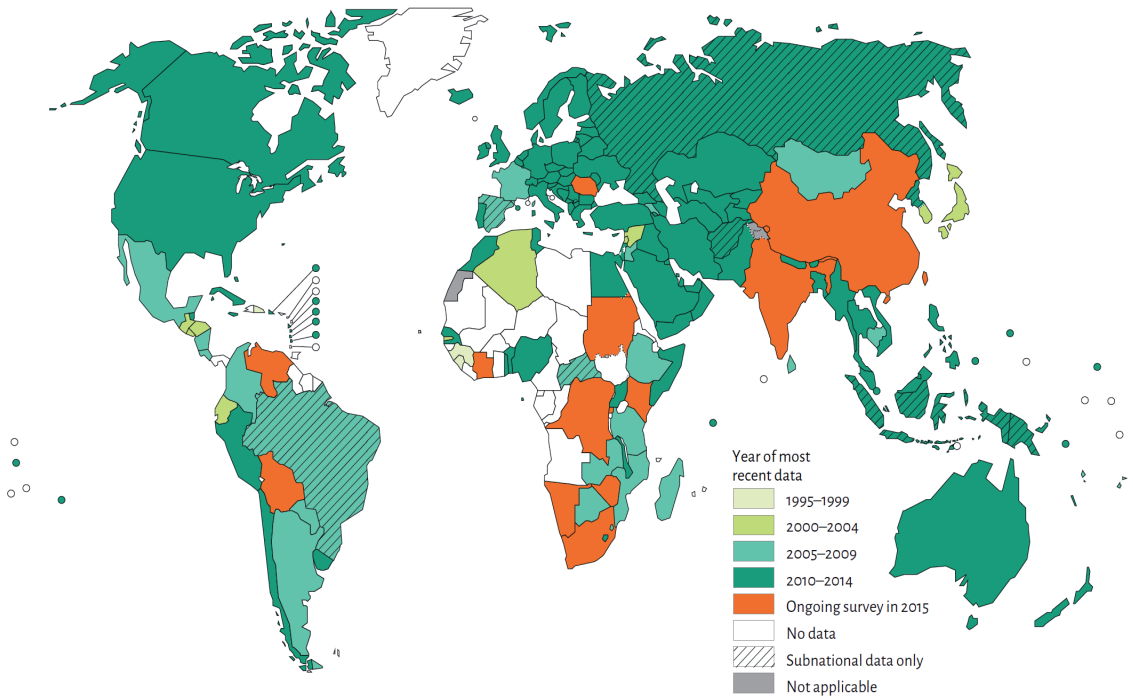


Figura 3: Vigilancia de la fármaco resistencia de TB 1994-2015. Fuente: OMS

En los datos aportados por la OMS en 2015 se estima que un 3,3% de los nuevos casos de TB y el 20% de los previamente tratados tienen MDR-TB. Estas cifras son muy similares a las de los últimos años. Las TB resistentes actualmente se registran en 153 países que representan el 95% de la población mundial y de los casos estimados⁽⁸⁵⁾. En el siguiente mapamundi, figura 4, se exponen los porcentajes de MDR-TB en los pacientes diagnosticados de TB de novo, (no TB previa).

Por otra parte, observamos en la figura 5 el porcentaje de pacientes con MDR-TB y antecedentes de TB previa tratada.

El progreso en la implementación de los test de detección de fármaco resistencia queda patente en los datos aportados por la OMS. A nivel mundial

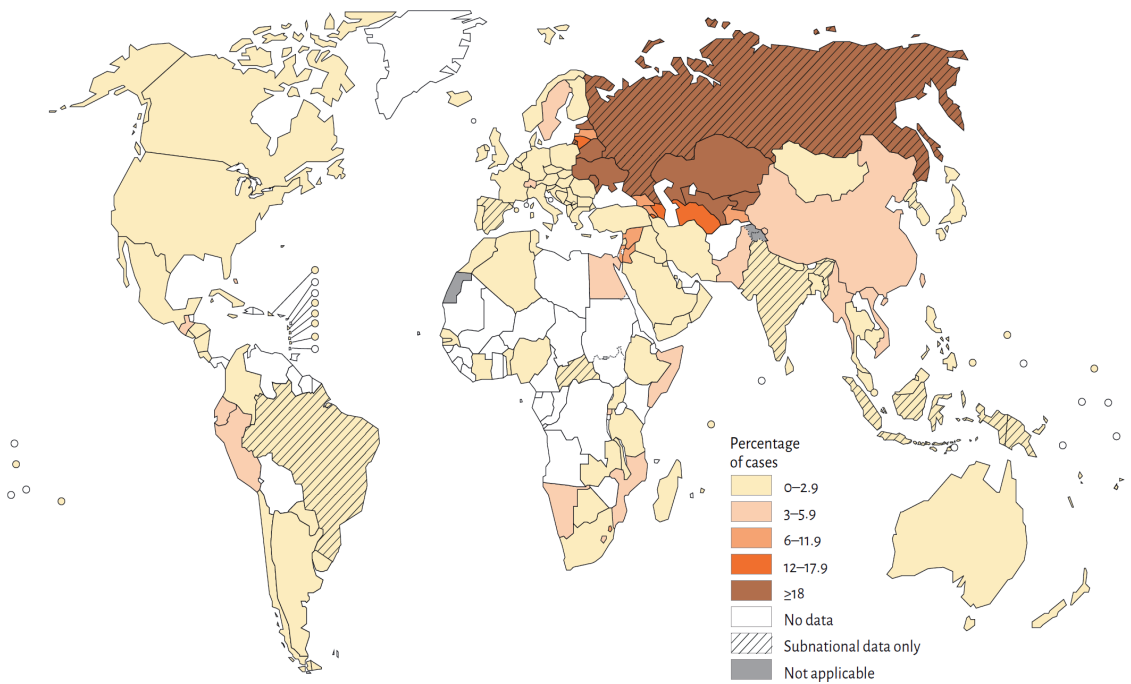


Figura 4: Porcentaje de MDR-TB en pacientes con TB de novo. Fuente: OMS

en el 2014 se realizaron test de fármaco resistencia al 12% de las TB de novo bacteriológicamente confirmadas y al 58% de los pacientes con TB y antecedente de TB previa tratada, datos que mejoran a los recogidos en 2013 con el 8,5% y el 17% respectivamente.

En 2014 la estimación mundial de nuevos casos de MDR-TB es de 480.000 (rango de 360.000-600.000) y con una mortalidad de 190.000 (rango de 120.000-260.000). De los casos de TB pulmonar notificados en 2014, se estiman que 300.000 (rango de 220.000-370.000) son MDR-TB, de los cuales el 53% de nuevos casos de TB y el 47% son casos previamente tratados.

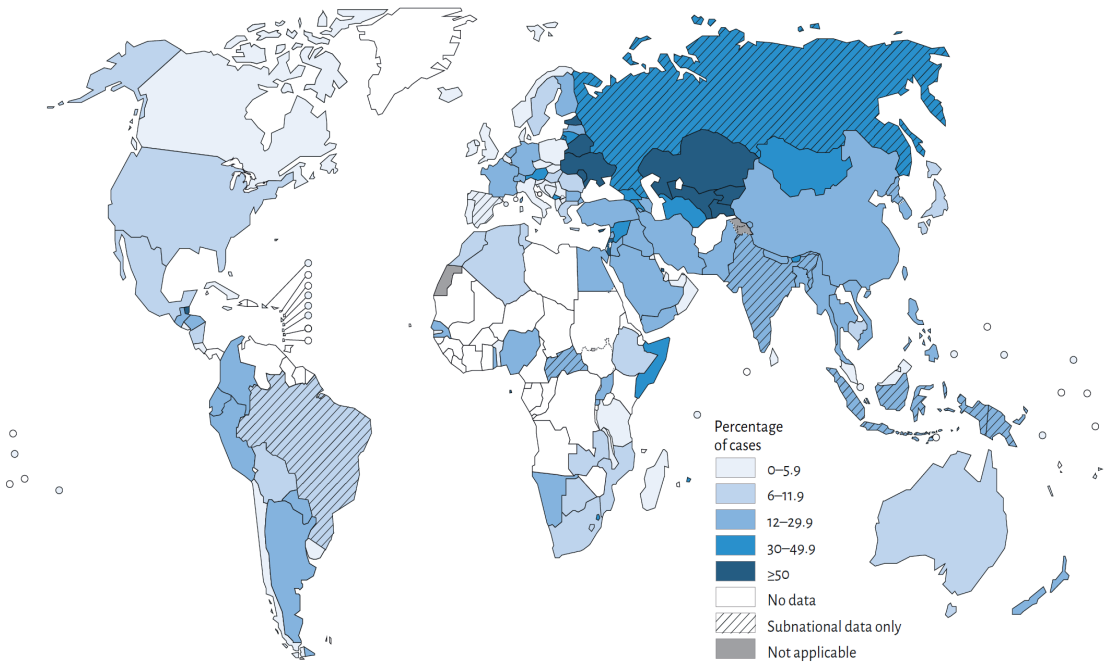


Figura 5: Porcentaje de MDR-TB en pacientes previamente tratados de TB. Fuente: OMS.

Más de la mitad de estos pacientes con MDR-TB son de la India, China y la Federación Rusa. En varios países del Este de Europa y en regiones del Asia Central se han implantado, en los últimos años, Sistemas de Vigilancia de alta calidad para la monitorización de la fármaco resistencia según las directrices para la vigilancia de fármaco resistencia de la OMS ⁽⁸⁶⁾.

En 2014 se registraron 123.000 pacientes MDR-TB resistentes a la Rifampicina ó RR-TB, que equivale al 41% de los 300.000 estimados con MDR-TB. Estos datos son similares a los del 2013. Los pacientes con MDR-TB deben iniciar tratamiento antituberculoso con fármacos de 2ª línea. En 2014 se administraron pautas de tratamiento adecuadas para MDR-TB a 110.000 pacientes, un 14% más que en el 2013. En el cómputo global, el índice MDR-TB notificada/tratada con régimen adecuado para sus resistencias, es del 90% y en algunas regiones

de Europa y América son >90%. Sin embargo este índice es <60% en 3 regiones con alta carga de MDR-TB como son China, Myanmar y Nigeria con porcentajes de tratamiento adecuado en el 49%, 44% y 53% respectivamente ⁽¹⁷⁾.

En los datos globales el 50% de los pacientes con MDR-TB fueron tratados con éxito, estos resultados se deben a la alta mortalidad y la falta de seguimiento

En 2014 la TB con resistencia extensa, pacientes con resistencia a fármacos de 2ª línea, XDR-TB se registró en 105 países, estimándose que el 9,7% de los pacientes con MDR-TB son XDR-TB ⁽¹⁷⁾. Los datos de XDR-TB del 2014 son similares a los estimados en años anteriores, 9% en 2013 y 9,6% en 2012.

En 14 de estos 105 países la resistencia es $\geq 10\%$ de XDR-TB como en Bielorrusia (29% en 2014), Lituania (25% en 2013), Letonia (19% en 2014) and Georgia (15% en 2014). De los 36 países con alta carga de TB y MDR-TB, 23 tienen programas de vigilancia de resistencias a fármacos de 2ª línea pero sólo 8 países tienen establecido un Sistema Nacional de Vigilancia Continua.

Es importante seguir trabajando para conseguir que a todos los pacientes con MDR-TB se les realice test de sensibilidad a los fármacos de 2ª línea, quinolonas y agentes inyectables ⁽⁸²⁾. El 21% de los pacientes con MDR-TB a los que se realizó el test de sensibilidad a fármacos de 2ª línea eran resistentes a las quinolonas. Con la realización rutinaria de test de sensibilidad a los pacientes con MDR-TB se conseguirá identificar a los pacientes con XDR-TB para tratarles de su TB con los fármacos adecuados según sus resistencias ^(87, 88).

3.7.3. Fármaco resistencias en España

El estudio de la fármaco resistencia en los pacientes con TB es muy importante, ya que ello conlleva la modificación de la pauta de tratamiento empírico habitual. También conoceremos la epidemiología de las resistencias que nos ayudará a identificar a los grupos de riesgo y a mejorar los programas de control de la TB. En nuestro medio a lo largo de las últimas décadas se han realizado diferentes trabajos de la fármaco resistencia ⁽⁸⁹⁻⁹²⁾.

En España la situación de la fármaco resistencia en la TB se refleja en los informes recogidos por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Los datos de la fármaco resistencia de las cepas de *M. Tuberculosis* se remiten a la OMS, que exige que procedan de un laboratorio de referencia que en España es el Centro Nacional de Microbiología (CNM) Instituto de Salud Carlos III. Algunas Comunidades Autónomas como Cataluña y Galicia, cuentan con laboratorios de referencia propios que cumplen los criterios exigidos por la OMS. En los últimos años se remiten a la OMS los datos del CNM y las de las Comunidades Autónomas (una vez comprobada la no duplicidad) para aumentar la representatividad.

RENAVE en los datos del 2013 sobre fármaco resistencia en la TB analiza 1.453 muestras remitidas en las que el 93% procedían de pacientes que nunca habían recibido tratamiento antituberculoso y el 7% de pacientes previamente tratados. De este total de encuentran 34 cepas MDR-TB que representa el 2%. Del grupo de MDR-TB 2 cepas eran XDR-TB, es decir el 5,6% de las MDR-TB son XDR-TB.

Si realizamos el cálculo del número de casos de TB pulmonar confirmada por cultivo (3.637) a los que se les realiza pruebas de sensibilidad (1.561) con lo que se estima una cobertura del 43%, es decir todavía nos queda un 57% de pacientes que no realizamos pruebas de sensibilidad. Este 43% supone una mejora con respecto al 2012 en el que se consiguió un 25% de cobertura⁽⁹³⁾.

Los datos de RENAVE del 2014 sobre fármaco resistencia en la TB analiza 1.492 el 92% procedían de pacientes que nunca habían recibido tratamiento antituberculoso y el 7% de pacientes previamente tratados. Encuentran 35 cepas MDR-TB que representa el 2% de las analizadas. Del grupo de MDR-TB 2 cepas eran XDR-TB, es decir el 5,7% de las MDR-TB son XDR-TB. Estos datos son muy similares a los del 2013.

La OMS al igual que las Guías Internacionales recomienda realizar a todas las TB confirmadas al menos test de sensibilidad a fármacos antituberculosos de primera línea. Los nuevos protocolos de RENAVE aprobados en 2013 (última revisión en 2015) tienen como objetivo registrar la información individualizada

de las pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos en todos los cultivos positivos ⁽⁹⁴⁾. Los datos de fármaco resistencia en España, a pesar de la limitación de la cobertura del test al 48%, son similares a los de la media Europea.

3.7.4. Fármaco resistencias en la Comunidad Autónoma Vasca

En el informe de la Unidad Epidemiológica de Bizkaia (UVE) de la “Situación de la Tuberculosis 2001-2012”, describe que se identificaron 10 casos con resistencias: de las cuales 3 eran a Isoniazida, 3 a Estreptomina, 2 a Isoniazida y a Estreptomina, 1 a Pirazinamida y 1 a Isoniazida, Rifampicina y Estreptomina. El porcentaje de resistencia primaria a Isoniazida fue del 3,8% ⁽³⁵⁾.

En los informes de RENAVE de fármaco resistencias el número de casos no están desglosados por Comunidades Autónomas, por ello no podemos saber cuantas resistencias de las descritas corresponden a la CAPV.

3.8. VACUNA ANTITUBERCULOSA

En 1921, como resultado del trabajo desarrollado por Calmette y Guérin, se obtuvo la primera vacuna contra la tuberculosis. Esta vacuna ó BCG, así denominada por el nombre del bacilo que se inocular ó bacilo de Calmette-Guérin, se obtiene de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. La BCG también es eficaz y se utiliza en la lepra, úlcera de Buruli y en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga donde actúa como inmuno-estimulante.

La vacuna BCG es la más ampliamente administrada en el mundo (se han vacunado más de 3 billones de personas). Durante más de 50 años se han realizado vacunaciones masivas, adecuándose a las guías que recomendaban vacunar rutinariamente a los recién nacidos. La indicación de esta vacuna ha sido muy polémica, debido a que la eficacia es muy variable y además la capacidad de protección con la BCG no es constante, persistiendo el efecto unos 10 a 15 años ⁽⁹⁵⁾.

A pesar del uso extendido de la BCG no parece que haya variado la epidemiología de la TB. Además la BCG tiene el inconveniente que interfiere en el valor predictivo de la prueba de la tuberculina. Sin embargo esta vacuna es eficaz en la prevención de las complicaciones graves de la TB, como la afectación meníngea ó miliar⁽⁹⁶⁾.

En España la conferencia de Consenso para el control de la TB, en 1991, desautorizó el empleo de la vacunación de forma sistemática⁽⁹⁷⁾. En general se acepta la indicación extensa de la vacuna BCG solo en países en desarrollo que no tienen otros medios para el control de la TB. En el resto de los países solo se vacuna en casos concretos como en cooperantes y en niños que vuelven a un país de alta incidencia de TB ó que conviven con incumplidores del tratamiento antituberculoso. En Estados Unidos se recomienda vacunar a los niños inmuno competentes y a los adultos con alto riesgo de contacto con TB, siempre que éste no sea evitable.

En la CAV esta vacuna ha permanecido en el calendario infantil hasta 2013. Entre las modificaciones que el Departamento de Sanidad y Consumo del País Vasco introdujo para el año 2013 se encontraba la eliminación de la vacunación con BCG a los menores de 1 mes, quedando ésta reservada para los grupos de riesgo. De esta forma el País Vasco se asimiló a otras regiones europeas en la estrategia de vacunación frente a la tuberculosis.

Como en otras muchas enfermedades infecciosas, el disponer de una vacuna eficaz frente a esta importante enfermedad supondría una herramienta de primer orden para el control de la tuberculosis. En los últimos 15 años se han realizado grandes esfuerzos para el desarrollo de nuevas vacunas de la tuberculosis, tanto vacunas profilácticas como terapéuticas.

Las vacunas profilácticas, como la BCG, tienen como finalidad evitar la infección tuberculosa. Las terapéuticas son una alternativa muy prometedora. Están diseñadas para evitar la infección latente, la evolución de latente a enfermedad tuberculosa, para reducir el tiempo de quimioterapia y mejorar la eficacia del tratamiento en la MDR/XDR-TB.

Actualmente hay varias en vías de desarrollo, con ensayos clínicos en diferentes fases de ejecución, que demuestran el esfuerzo que se está realizando en este campo de la investigación. Las nuevas vacunas de tuberculosis en investigación están reflejadas en la siguiente tabla.

Tabla 9: Nuevas vacunas de tuberculosis en investigación. Fuente: Tang *et al.* ⁽⁹⁸⁾.

Vaccine name	Composition	Clinical trial status
Preventative vaccines		
<i>Live mycobacterium vaccines</i>		
rBCG30	rBCG over-expressing Ag85B	Phase I completed and stopped
VPM1002 (rBCGΔureC:Hly)	rBCG expressing listeriolysin and lacking urease gene	Phase IIa ongoing
MTBVAC (rMtbΔPhoPΔFadD26)	<i>M. tb</i> MT103 strain with deletions of the phoP and fadD26 gene	Phase I ongoing
<i>Subunit vaccines-recombinant fusion protein vaccines</i>		
H1:IC31	Fusion protein Ag85B-ESAT-6 in IC31 adjuvant	Phase IIa ongoing
H1:CAF01	Fusion protein Ag85B-ESAT-6 in CAF01 adjuvant	Phase I completed
HyVac4/AERAS 404	Fusion protein Ag85B-TB10.4 in IC31 adjuvant	Phase IIa ongoing
H56:IC31/AERAS-456	<i>M. tb</i> fusion proteins Ag85B-ESAT-6-Rv2660c in IC31 adjuvant	Phase IIa ongoing
M72F:AS01	Fusion protein Mtb32a-Mtb39a in AS01 adjuvant	Phase IIb ongoing
<i>Subunit vaccines-modified viral vector vaccines</i>		
MVA85A/AERAS-485	Modified vaccinia virus Ankara expressing Ag85A	Phase IIb ongoing
AdHu5Ag85A	Recombinant human adenovirus type 5 expressing Ag85A	Phase I ongoing
AERAS-402	Recombinant human adenovirus type 5 expressing Ag85A, Ag85B and TB10.4	Phase II ongoing
AERAS-402 and MVA85A	AERAS-402 prime followed by MVA85A boost	Phase I ongoing
Therapeutic vaccines		
RUTI	Detoxified fragmented <i>M. tb</i> in liposomes	Phase IIa completed
Mycobacterium vaccae	Heat-killed whole <i>Mycobacterium vaccae</i>	Phase III ongoing
Mycobacterium indicuspranii	Heat-killed whole <i>Mycobacterium indicuspranii</i>	Phase III ongoing

La vacuna RUTI, diseñada en el Hospital Universitario Germans Trias y Pujol de Cataluña, es una vacuna terapéutica formada por fragmentos celulares liposomales detoxificados del bacilo tuberculoso ⁽⁹⁹⁾. Se desarrolla en pacientes VIH negativos ó positivos con TB latente, Fase I y II ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾. En la fase III en desarrollo analizan el efecto protector de la vacuna RUTI en pacientes VIH positivos con TB latente después del tratamiento estándar durante 6 meses con Isoniazida ⁽¹⁰³⁾.

Mycobacterium Vaccae, es una micobacteria ambiental que se inactiva con calor y se utiliza para el desarrollo de la vacuna M. vaccae ⁽¹⁰⁴⁾. Administrando dosis repetidas de la vacuna M. vaccae esta actúa como un inmuno-estimulador y puede acortar la duración de la quimioterapia, acelerar la negativización del esputo y promover la curación de las lesiones tuberculosas ⁽¹⁰⁵⁾. En la fase III se incluyen pacientes con MDR-TB y coinfección VIH. Este grupo de pacientes con MDR-TB es una población donde las vacunas terapéuticas pueden aportar grandes beneficios.

Las vacunas de tuberculosis son unas herramientas fundamentales para el control de la enfermedad y esperamos que en un futuro no muy lejano el sueño de conseguir una vacuna eficaz sea una realidad.

MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO

El diseño del trabajo es un estudio descriptivo retrospectivo, de todos los casos de enfermedad tuberculosa, incluidos los pediátricos, diagnosticados desde el 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2012, en el Hospital Universitario Basurto (HUB) en Bilbao. Se pretende conocer las características de la enfermedad tuberculosa en Bilbao durante dicho período, que coincide con el boom de la inmigración en nuestro entorno y el control de la infección por VIH, tan asociada a la TB en la década anterior.

El Hospital Universitario Basurto es el principal centro hospitalario de referencia de la Comarca de Bilbao, atiende una población de 350.000 habitantes.

El HUB es el único Hospital de Bizkaia que tiene camas de penitenciaria, por ello es el centro de referencia para todos los reclusos que requieran ingreso por razones de salud.

El material está constituido por las Historias Clínicas de los pacientes ingresados durante este período con diagnóstico de enfermedad tuberculosa de cualquier localización. Para la realización de este estudio se siguió el protocolo de la Unidad de Investigación de este centro, cumpliendo los requisitos para la realización del mismo.

Se consideró caso de tuberculosis, según la definición del Centro Europeo de Control de Enfermedades Infecciosas (ECDC), que incluye las definiciones previas del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT) ^(106, 107), según:

Criterios clínicos: Se considera caso de TB cualquier persona que cumpla los dos requisitos siguientes:

1. Signos, síntomas y/o hallazgos radiológicos consistentes con TB activa de cualquier localización Y
2. Prescripción de un curso completo de tratamiento antituberculoso

o bien,

un caso diagnosticado post-mortem con hallazgos patológicos consistentes con TB activa que hubieran indicado la necesidad de un tratamiento antituberculoso si se hubiera diagnosticado antes del fallecimiento.

Criterios de laboratorio:

A. Criterios de caso confirmado:

Al menos uno de los dos siguientes:

1. Aislamiento en cultivo de un microorganismo del complejo *M. tuberculosis* (excluyendo *Mycobacterium bovis*-BCG) de una muestra clínica¹.
2. Detección de ácido nucleico de un microorganismo del complejo *M. tuberculosis* en una muestra clínica, Y observación de bacilos ácido-alcohol resistentes por microscopía o técnica equivalente.

B. Criterios de caso probable:

Al menos uno de los tres siguientes:

1. Observación de bacilos ácido-alcohol resistentes por microscopía o técnica equivalente².
2. Detección de ácido nucleico de un microorganismo del complejo *M. tuberculosis* en una muestra clínica.

1 El Servicio de Microbiología Clínica y Control de la Infección de este hospital realiza el cultivo simultáneamente en medios líquidos (BD BACTECTTMMGITTM) y medios sólidos (Löwenstein-Jensen) y se informa el cultivo como positivo independientemente del medio en el que se haya producido el crecimiento.

2 En este hospital la técnica habitual es la tinción con Auramina-Rodamina.

3. Aspecto histológico de granuloma.

Para realizar los estudios de sensibilidad, en el Servicio de Microbiología Clínica y Control de la Infección de este hospital se emplea el sistema automatizado BD BACTEC™MGIT™ para Rifampicina, Isoniacida, Estreptomina, Etambutol y Pirazinamida y técnicas moleculares para sensibilidad a Isoniacida y Rifampicina.

Los ítems a investigar fueron los siguientes:

1. Datos administrativos y de filiación:

Número de registro, número de historia, fecha del primer ingreso, fecha de nacimiento, edad, sexo, estado civil, profesión, situación laboral, oriundez de la inmigración y domicilio.

2. Datos asistenciales:

Servicio que le recibió, tipo de ingreso (urgente o programado), servicio donde ingreso, referido para estudio con volante de otro médico, grado de sospecha clínica al ingreso, tiempo de evolución hasta el diagnóstico, tiempo de evolución hasta el tratamiento específico, duración del episodio, esquema terapéutico recibido.

3. Datos clínicos y epidemiológicos:

Profesiones de riesgo en cuanto a contagio y transmisión de la enfermedad: sanitarios, educadores... Antecedente de vacunación con BCG, tiempo de evolución de la enfermedad hasta el ingreso, tratamiento previo al ingreso, antecedentes de tuberculosis y tipo de tratamiento efectuado, quimioprofilaxis previa al ingreso, diagnóstico de tuberculosis en la actualidad y grado de seguimiento del tratamiento, factores de riesgo general o situaciones de riesgo: internados en instituciones cerradas, distocias sociales o convivientes con ADVP y/o VIH+. Antecedente de contacto con tuberculosis, enfermedades clásicamente asociadas a tuberculosis, enfermedades que acompañan a los enfermos tuberculosos, hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), factores de riesgo para el VIH (antecedente de ADVP, hábitos sexuales, hemofilia, transfusiones, transmisión madre hijo,

contacto sexual con ADVP y/o VIH+), Infección por VIH/SIDA y medición de las poblaciones linfocitarias (CD4 en n. y%, cociente CD4/CD8), síntomas de la enfermedad, cuadro clínico de presentación de la tuberculosis, reacción a la prueba de la tuberculina, datos analíticos (VSG, Hemoglobina en gr/dl y nº de linfocitos por mm³), datos bioquímicos, positividad de la adenosina desaminasa, forma y localización radiológica de las lesiones tuberculosas, tipificación del germen, tipos de muestras y resultados anatomopatológicos, estudios en muestras necrópsicas, tuberculosis como hallazgo post mortem, tipo de diagnóstico, localización de la enfermedad.

4. Datos evolutivos:

Estudio de sensibilidad a fármacos antituberculosos, fracasos bacteriológicos o resistentes al tratamiento específico, efectos secundarios a fármacos antituberculosos, evolución del episodio, controles posteriores, abandonos, retratamientos y recidivas, ingresos hospitalarios por episodios tuberculosos posteriores.

NORMAS DE CUMPLIMENTACIÓN:

1. Identificación

Se recogieron el número de historia clínica del paciente y la fecha del ingreso.

2. Servicio donde ingresó

Se dividieron las especialidades en Médicas (Medicina Interna, Infecciosas, Pediatría, Neumología, Reumatología...) o Quirúrgicas (Cirugía general, Otorrinolaringología...).

3. Tipo de ingreso

Urgente o programado (si acudió a Urgencias de manera espontánea o con el ingreso concertado previamente).

4. Servicio que le recibió

Primer servicio del Hospital en el que ingresó el paciente bien a través del Servicio de Urgencias o de forma programada desde admisión.

5. Entidad a través de la cual ingresó

Osakidetza, Servicio Nacional de Salud, tener un seguro privado, estar internado en régimen penitenciario o ser atendido de beneficencia.

6. Sexo

Hombre o mujer.

7. Edad

Expresada por el número de años.

8. Estado civil

Soltero, casado, viudo o separado.

9. Actividad principal y/o profesión

Se codificaron por grupos, según su valor socio-económico y/o epidemiológico:

- Discapacitados.
- Marinos, personal portuario.
- Administrativos, empleados de banca, oficinistas.
- Agricultores, ganaderos, guardas forestales.
- Profesiones liberales cualificadas (pintor, electricista, carpintero...).
- Mecánicos, conductores, mensajeros.
- Personas sin cualificar: peón, barrendero, servicio doméstico, descargador.
- Minería.

- Personas con estudios superiores, empresarios, jefes.
 - Personas de hostelería.
 - Educacionales (maestros, estudiantes).
 - Sanitarios, puericultores, personal de guardería.
 - Prostitución.
 - Vendedores, dependientes.
 - Amas de casa.
 - Delineantes, electrónicos o titulación de la misma categoría.
 - Personas sin ocupación conocida, distocias sociales.
10. Ocupaciones o actividades de riesgo para la comunidad. Se recogió la presencia o ausencia de aquellas ocupaciones del enfermo con tuberculosis que facilitan la transmisión del bacilo a un mayor número de personas, pudiendo llegar a constituir un problema importante de salud pública. Se consideran de riesgo: los trabajadores de guarderías, maestros, estudiantes, sanitarios, prostitutas y el personal que está en contacto con el público en espacios cerrados.
11. Paro/desempleo
- Respuesta afirmativa o negativa sobre el estado de esta situación laboral.
12. Pensionista/jubilado
- Descripción sobre si se encuentra o no recibiendo una pensión.
13. Domicilio
- Se anotaron los códigos postales correspondientes a la vivienda habitual del paciente.

14. Origen

Se codificó, como aparece en los datos de filiación hospitalarios, con las siglas de las antiguas matrículas de tráfico correspondientes a la provincia de nacimiento del enfermo.

15. Referido para estudio

Enviado por otro médico para estudio o no.

16. Tiempo de evolución hasta su ingreso en el Hospital Universitario Basurto

Es el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas que motivaron el ingreso hasta que acude al hospital. La variable se registró en días. Se codificó como cero cuando el ingreso tuvo lugar el mismo día que se presentaron los síntomas.

17. Tratamiento previo al ingreso

Si recibió o no recibió alguna medicación por la clínica presente.

18. Tipo de tratamiento

Antibióticos, fármacos antituberculosos, otros.

19. Diagnóstico de tuberculosis con anterioridad

Respuesta afirmativa, negativa o dudosa.

20. Tratamiento de su tuberculosis anterior

Respuesta negativa o afirmativa bajo tratamiento farmacológico o quirúrgico.

21. Diagnóstico de tuberculosis en la actualidad

Respuesta afirmativa o negativa.

22. Sigue correctamente el tratamiento

Respuesta afirmativa o negativa.

23. Tabaco

Registro del hábito actual o sus antecedentes: No fumador, fumador moderado (20 cigarrillos al día o menos) o fumador excesivo (más de 20 cigarrillos al día).

24. Alcohol

Registro del hábito actual o sus antecedentes: No bebedor, bebedor moderado (80 gramos de etanol/día o menos) o bebedor excesivo (más de 80 gramos de etanol/día).

25. ADVP

Presencia o ausencia entre sus antecedentes o hábito actual al uso de drogas por vía parenteral.

26. Hábitos sexuales

Heterosexual u homosexual/bisexual.

27. Hemofilia

Presencia o ausencia.

28. Antecedentes de transfusiones

Afirmativo o negativo.

29. Contacto sexual con ADVP

Afirmativo o negativo.

30. Contacto sexual con VIH+

Afirmativo o negativo.

31. Antecedente de contacto con tuberculosis

Presencia o ausencia de este antecedente. Para ser cierto, el paciente debe referir convivir o haber convivido con personas afectadas de tuberculosis.

32. Grado de sospecha clínica

Para su establecimiento se valoró la impresión diagnóstica del médico de urgencias que recibió e ingresó al paciente en el Hospital considerándose la sospecha en primer lugar, en otro lugar del diagnóstico diferencial o no sospechada.

33. Diagnóstico de tuberculosis antes del ingreso

Si el paciente venía o no diagnosticado previamente.

34. Lugar del diagnóstico

A través de las consulta externas del Hospital Universitario Basurto u otro centro asistencial.

35. Tiempo de evolución hasta el diagnóstico

Es el número de días transcurridos desde el ingreso hasta la notificación de una baciloscopia, cultivo o histología positivos. En los casos de diagnóstico de probabilidad, el tiempo de evolución al diagnóstico se considerará el mismo que el transcurrido hasta la prescripción del tratamiento específico.

36. Tiempo de evaluación al tratamiento específico

Número de días desde el ingreso hasta la instauración del tratamiento antituberculoso.

37. Hallazgo post mortem

Afirmativo o negativo.

38. Prueba de la tuberculina o Mantoux

Consistió en la inyección intradérmica, mediante la técnica de Mantoux, de 0,1 ml del derivado protein-purificado de la tuberculina (PPD) con interpretación de los resultados según los criterios de la "American Thoracic Society" (ATS), "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

39. Milímetros de la reacción tuberculínica

Se anotó la medida correspondiente.

40. Datos analíticos

Se recogieron las cifras de VSG, Hemoglobina (gr/dl) y Linfocitos (%) en sangre periférica.

41. Estancia del episodio

Número de días de ingreso hospitalario hasta el alta.

42. Tratamiento recibido

Se anotó si la terapia recibida constó de 2 fármacos antituberculosos, o si se utilizó la triple o cuádruple terapia antituberculosa o quimioprofilaxis.

43. Resistencias y sensibilidades intermedias a los fármacos antituberculosos

Anotamos los fármacos a los que no eran sensibles los bacilos del cultivo.

44. Efectos secundarios de los fármacos antituberculosos

Se estudiaron las hepáto toxicidades, alteraciones gastrointestinales, rash cutáneos y otros.

45. Evolución del episodio

Mientras duró el ingreso, se analizó si el paciente mejoró, falleció o era trasladado a otro centro.

46. Evolución posterior en el domicilio

Se comprobó si el paciente abandonó el tratamiento, se curó, falleció o persistió el cuadro a pesar del tratamiento.

47. Recidiva.

Supone la reaparición de enfermedad clínica y de cultivos positivos significativos en un paciente dado de alta por curación.

48. Retratamiento

Cuando en la evolución de un episodio tuberculoso es necesario retratar al paciente por toma irregular o abandono de la mediación, así como por la aparición de alteraciones tóxicas o de resistencias al tratamiento inicial.

49. Estado VIH

En aquellos pacientes en los que constaba la realización de una prueba de detección de anticuerpos frente al VIH o se encontraban ya en tratamiento con antiretrovirales por la inmunodepresión, se recogió el dato de positividad o negatividad frente al VIH.

50. Estado VIH posterior

Cuando la realización de la serología frente al VIH fue posterior al episodio tuberculoso, o cuando fue negativa en el mismo ingreso en el que se diagnosticó la tuberculosis y se repitió tiempo después, se codificó también este resultado como positivo o negativo.

51. Poblaciones linfocitarias

Se recogieron las cifras correspondientes al número y porcentaje de linfocitos CD4 así como el cociente CD4/CD8.

52. SIDA en el primer episodio

En los pacientes coinfectados con el VIH se estudió el cumplimiento de criterios para ser considerado como caso de SIDA en ese episodio, considerándose las opciones de SIDA con la tuberculosis como primera enfermedad diagnóstica, o junto con otras, o previamente clasificado ya como SIDA por otra enfermedad.

53. Estancia total por tuberculosis

Es la suma de las estancias hospitalarias debidas a la tuberculosis por cada episodio y sus recidivas, siempre que éstas se encuentren dentro del año siguiente al tratamiento realizado.

54. Muerte por tuberculosis

Se recogió información al respecto sobre si la tuberculosis fue causa directa de la muerte (con o sin SIDA), junto a otras enfermedades o causa probable de mortalidad.

55. Vacunación BCG

Se registró si constaban antecedentes acerca de la vacunación el estado inmunitario al respecto.

56. Síntomas

Adelgazamiento, bultoma y/o adenopatía, alteración de la conciencia, anorexia, astenia, cefalea, disnea, dolor abdominal, dolor torácico de tipo pleurítico, dorsalgia, febrícula, fiebre, hemoptisis, síntomas digestivos (vómitos, diarrea), sudoración nocturna, síntomas urinarios (disuria, polaquiuria, hematuria), tos seca, tos productiva.

57. Cuadro clínico de la tuberculosis

Adenopatía, derrame pleural, fiebre de origen desconocido hemoptisis, neumonía, síndrome general, síntomas no relacionados, típico (cuadros evolucionados hemoptisis y/o tos con expectoración con radiografía de tórax sugestiva de TB o bien, si se trata de una recidiva, caracterizado por un síndrome general junto a las imágenes de cavernas radiológicas).

58. Factores de riesgo general

Conviviente con ADVP y/o VIH+, distocia social, internados en instituciones cerradas de forma permanente o interrumpida: prisiones, cuarteles geriátricos, psiquiátricos, etc.

59. Enfermedades asociadas:

Se valoraron como factores de riesgo específico las siguientes:

Alcoholismo, alergia, caquexia, diabetes, gastrectomizado, hepatopatía crónica, VIH positivo, situaciones fisiológicas de inmunodepresión

(puerperio, senilidad, estrés...), EPOC, patología psiquiátrica (psicosis esquizofrénica, maniaco-depresiva), SIDA, sífilis.

60. Enfermedades acompañantes:

Patologías detectadas que no son consideradas habitualmente como factores de riesgo específico.

Artrosis, asma, cardiopatía de cualquier etiología, patología digestiva del tipo gastritis o ulcus gástrico o duodenal, epilepsia, insuficiencia renal crónica, oligofrenia, patología renal (quistes, cólico, ITU...), coledocistitis.

61. Forma radiológica

Infiltrado, formas nodulares, cavitadas, condensación alveolar o neumónica, miliar, pleural, residual, adenopatía o normal.

62. Localización radiológica

Dependiendo de la localización se codificaron como de lóbulo superior derecho, lóbulo superior izquierdo, lóbulo medio derecho, lóbulo inferior izquierdo, lóbulo inferior derecho, hemitórax derecho, hemitórax izquierdo y/o bilateral.

63. Diagnóstico

- Historia Clínica: Datos de la anamnesis que ya orienten hacia el origen fímico de la infección, contacto con tuberculoso o presencia de factores de riesgo (SIDA) o enfermedades asociadas.
- Cuadro clínico de presentación al ingreso compatible con TB.
- Forma, localización y extensión de las lesiones radiológicas características o sospechosas de TB.
- Prueba de la tuberculina positiva.
- Baciloscopia positiva.
- Cultivo positivo en medio líquido o sólido (Löwenstein-Jensen).

- Histología positiva de granuloma tuberculoso en biopsia o pieza de necropsia.
- Diagnóstico ex juvantibus.
- Criterios bioquímicos: Determinación de la actividad de la enzima Adenosina Desaminasa (ADA) en líquidos orgánicos cuando existió sospecha de serositis de etiología fímica. La actividad del ADA fue determinada mediante el método colorimétrico de Giusti y Galanti. Se consideró como valor discriminativo el de 30 U/l en los derrames pleurales y líquido ascítico y 6 U/l en el líquido cefalorraquídeo.

64. La clasificación de la TB se agrupó en los siguientes órganos afectados: pulmonar, pleural, pleuro-pulmonar, meníngea, renal, ganglionar, miliar o diseminada, ósea o extra-pulmonar.

65. Las muestras biológicas a estudio fueron analizadas por:

Aspirado bronquial, cepillado bronquial, muestra de esputo, ganglio, jugo gástrico, heces, hueso, lavado bronco-alveolar, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, médula ósea, orina, pleura, biopsia bronquial o pulmonar, punción trans-traqueal, biopsia renal o líquido sinovial.

Se revisaron 568 historias clínicas en las que en el código de diagnóstico constaba tuberculosis, de los cuales cumplían criterio de inclusión en el estudio 526 pacientes.

En los pacientes descartados del estudio en la mayoría de los casos, constaba aislamiento de otro *Mycobacterium* que no era tuberculosis como *M.avium*, *M.kansasii*, ó el diagnostico final no era TB.

INFORMATIZACIÓN

A partir del modelo de cuestionario, se diseñó una base de datos para este fin y, sobre este diseño y el código se construyó un programa en FileMaker para realizar la recogida de los datos directamente sobre un ordenador portátil.

Una vez recogidos los datos las tablas de la base de datos fueron exportadas a ficheros en formato de texto para ser importadas directamente en el entorno en que iban a ser explotados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La explotación de los datos se realizó en un ordenador con el Sistema Operativo Linux -Distribución Open SUSE 3.1- con el entorno para cálculo y gráficos estadísticos R, y, dentro de él los paquetes HMISC, GMODELS, EPICALC y MASS ⁽¹⁰⁸⁻¹¹²⁾.

Para todas las variables se realizó la estadística descriptiva ajustada a cada tipo de variable y se realizaron también las siguientes pruebas de hipótesis no paramétricas:

1. Entre variables nominales -categóricas- Tablas de Contingencia:

Tablas con un grado de libertad (tablas de 2 x 2) test de Chi cuadrado de Pearson con la corrección por continuidad de Yates "*Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction*".

Tablas con más de un grado de libertad test de Chi cuadrado de Pearson "*Pearson's Chi-squared test*", siguiendo las recomendaciones de Cochran la prueba será significativa:

Si la frecuencia esperada mínima es mayor que 5 o

Si la frecuencia esperada mínima es menor que 5 pero mayor que 1 si las celdas con frecuencia esperada son menos del 20%

2. Entre variable nominal y otra con nivel de medida mejor:

Análisis de la Varianza de una clasificación por rangos de Kruskal-Wallis "*Kruskal-Wallis rank sum test*".

Prueba de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon "*Wilcoxon rank sum test with continuity correction*".

El nivel de significación se estableció en un valor alfa menor o igual a 0,01.

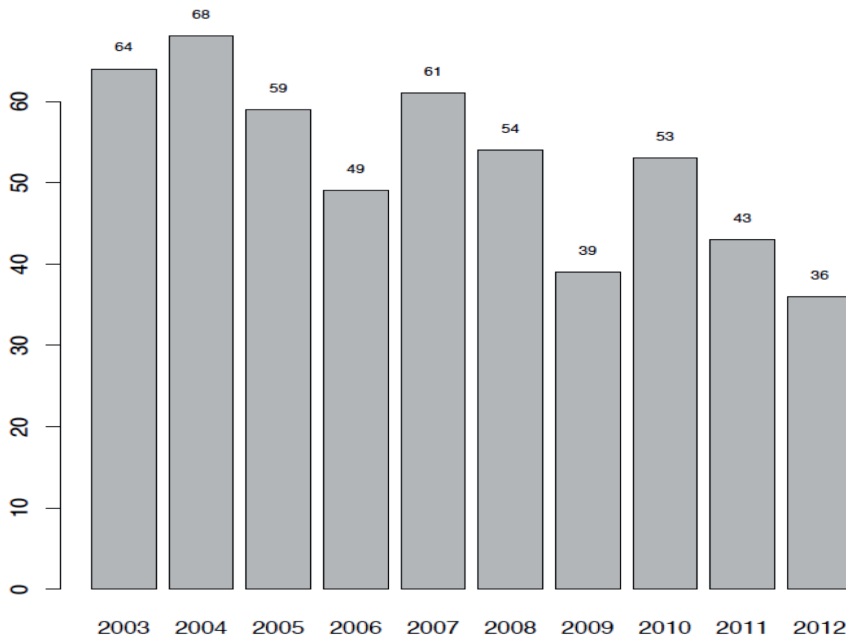
RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. INDICES EPIDEMIOLÓGICOS

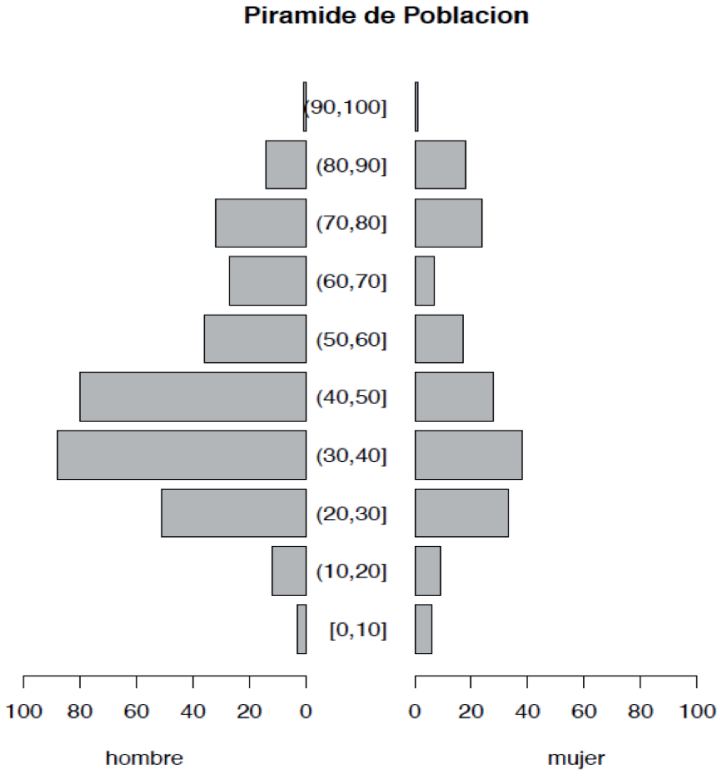
En el período 2003-2012 se diagnosticaron a 526 pacientes de enfermedad tuberculosa (TB) en el Hospital Universitario Basurto Bilbao (HUB).

En la siguiente gráfica 22 queda reflejada la incidencia de nuevos casos de Tuberculosis /año en el HUB, donde se observa una tendencia descendente.



Gráfica 22: Incidencia anual de Tuberculosis en Hospital Universitario Basurto 2003-2012.

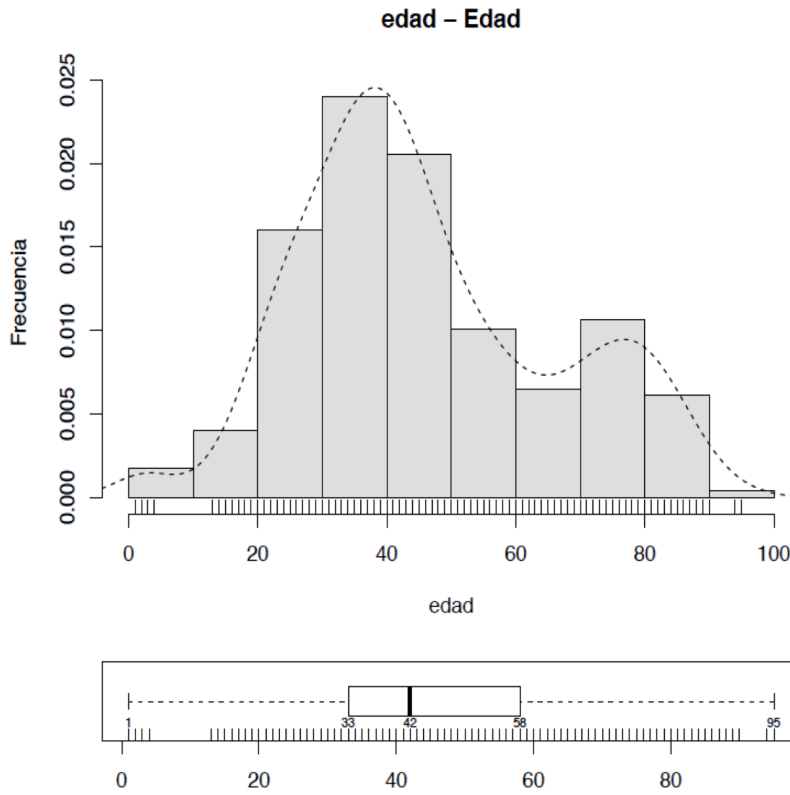
En la distribución por sexo de los 526 pacientes estudiados, gráfica 23, el 66% eran varones y el 34% mujeres. Con una relación varón/mujer de 1,9:1.



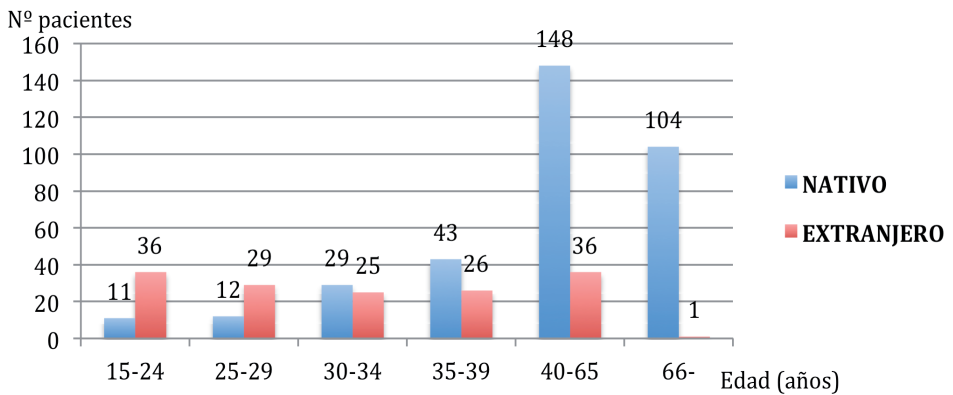
Gráfica 23: Distribución por sexo.

La frecuencia de casos por edad esta representada en la siguiente gráfica 24 donde se observa que la franja de edad de 30-40 años, es la más frecuentemente afectada por TB.

Si comparamos la edad de los pacientes con TB según su condición de nativos o extranjeros, encontramos diferencias en la distribución. En el grupo de nativos el pico de incidencia de TB está en la franja de 40 o más años de edad, encontrando en dicho intervalo el 72% de los pacientes. Sin embargo en el grupo de extranjeros el 76% de los pacientes con TB tienen menos de 40 años, gráfica 25.

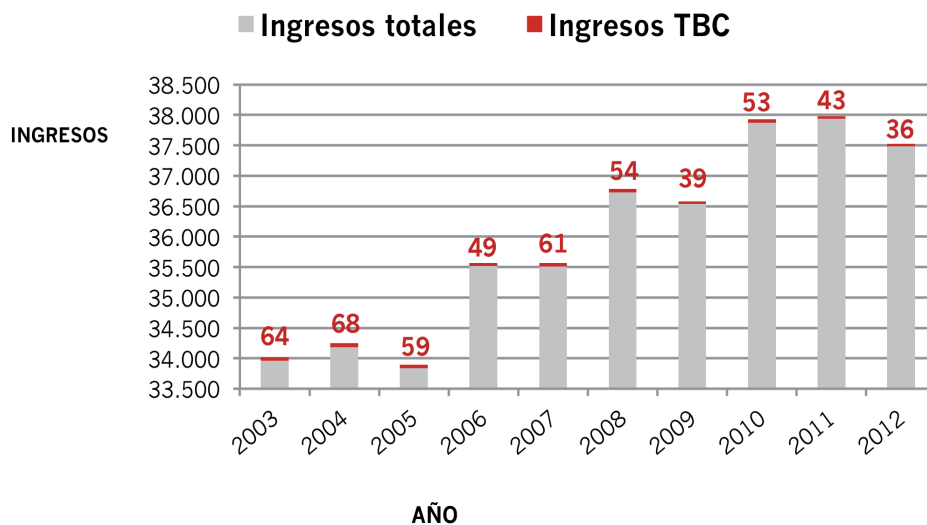


Gráfica 24: Distribución de los casos según la edad.



Gráfica 25: Distribución de los casos en nativos y extranjeros según la edad.

El número total de pacientes ingresados al año, por cualquier causa, en el HUB tiene una tendencia ascendente en la década estudiada. En el año 2003 la cifra es de 33.957 ingresos aumentando a 37.487 en 2012. Sin embargo el número de pacientes ingresados por TB tiene un tendencia claramente descendente, de 64 casos en 2003 a 36 en 2012. En Bilbao la tasa de TB por cada 100.000 habitantes ha disminuido en la década estudiada. Estos datos quedan reflejados en la gráfica 26 y tabla 10.



Gráfica 26: Incidencia de TB en HUB.

En las siguientes tablas nº 11 y 12 y en la gráfica 27, quedan representados los datos de tasa de TB /100.000 habitantes en el grupo de nativos y en el de extranjeros. En el grupo de nativos la evolución de la tasa es de 16,6 cada 100.000 habitantes en 2003, hasta 5,8 en 2012. Sin embargo el grupo de extranjeros las tasas de TB/100.000 habitantes alcanzan cifras máximas de 122 en el 2004, aunque la tendencia en los últimos 4 años está cercana a 60.

Tabla 10: Tasa TB/100.000 habitantes totales. Bilbao 2003-2012.

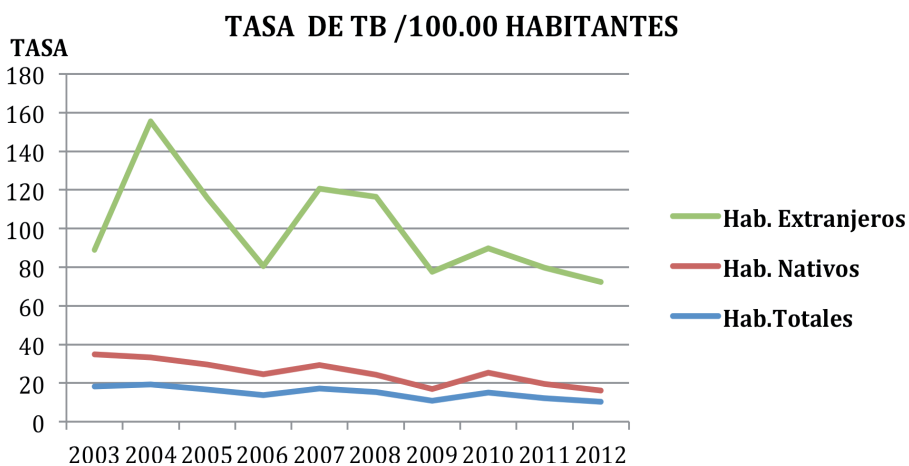
AÑO	HABIT. / BILBAO	TB /AÑO	TASA /100.000 habit.
2003	353.567	65	18,3
2004	352.315	68	19,3
2005	353.173	59	16,7
2006	354.145	49	13,8
2007	353.168	61	17,2
2008	353.340	54	15,2
2009	354.860	39	10,9
2010	353.187	53	15,0
2011	352.700	43	12,1
2012	351.629	36	10,2

Tabla 11: Tasa de TB/100.000 habitantes nativos. Bilbao 2003-2012.

AÑO	HABIT. / NATIVOS	TB /AÑO	TASA /100.000 habit.
2003	342.471	57	16,6
2004	339.268	48	14,1
2005	336.958	44	13
2006	334.534	36	10,7
2007	331.278	40	12
2008	328.398	30	9,1
2009	326.884	20	6,1
2010	324.802	34	10,4
2011	323.393	24	7,4
2012	322.211	19	5,8

Tabla 12: Tasa TB/100.000 habitantes extranjeros. Bilbao 2003-2012.

AÑO	HABIT. /EXTRANJEROS	TB /AÑO	TASA /100.000 habit.
2003	11.096	6	54
2004	13.049	16	122
2005	16.215	14	86,3
2006	19.611	11	56
2007	21.890	20	91,3
2008	24.942	23	92
2009	27.976	17	60,7
2010	28.385	18	64,4
2011	29.863	18	60,2
2012	30.191	17	56,3



Gráfica 27: Tasa de TB /100.000 hab. en nativos, extranjeros y total de habitantes de Bilbao. Fuente Ayuntamiento de Bilbao.

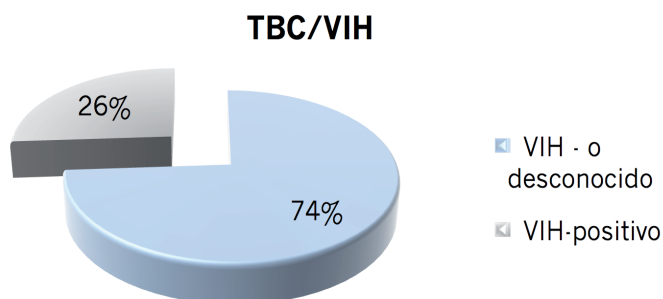
La incidencia de la Enfermedad Tuberculosa en el medio hospitalario queda representada en la tabla n°13, con una media en el periodo estudiado de 0,14%.

Tabla 13: Porcentaje de TB respecto a ingresos totales en HUB.

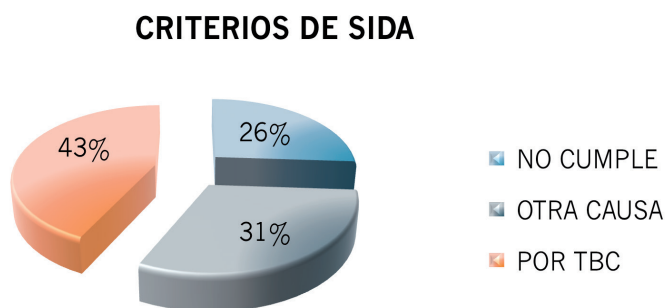
AÑO	INGRESOS TB /AÑO	INGRESOS TOTALES HOSPITALARIOS /AÑO	% DE TB RESPECTO TOTAL DE INGRESOS
2003	64	33.957	0,18
2004	68	34.184	0,19
2005	59	33.836	0,17
2006	49	35.517	0,13
2007	61	35.509	0,17
2008	54	36.728	0,14
2009	39	36.541	0,10
2010	53	37.875	0,13
2011	43	37.938	0,11
2012	36	37.487	0,09
2003-2012	526	359.572	0,14

Se valoró la situación de VIH en los pacientes con diagnóstico de TB, de los cuales el 74% no eran portadores del VIH o se desconocía su situación de VIH, frente a un 26% que eran seropositivos, gráfica 28.

En los pacientes VIH positivos se estudió si tenían criterios de SIDA. En el grupo que cumplía criterios de SIDA, en un 43% de los pacientes el diagnóstico se realizó por TB, sin embargo en el 31% cumplían los criterios por causas diferentes a TB. Un 26% no cumplían criterios de SIDA, gráfica 29.



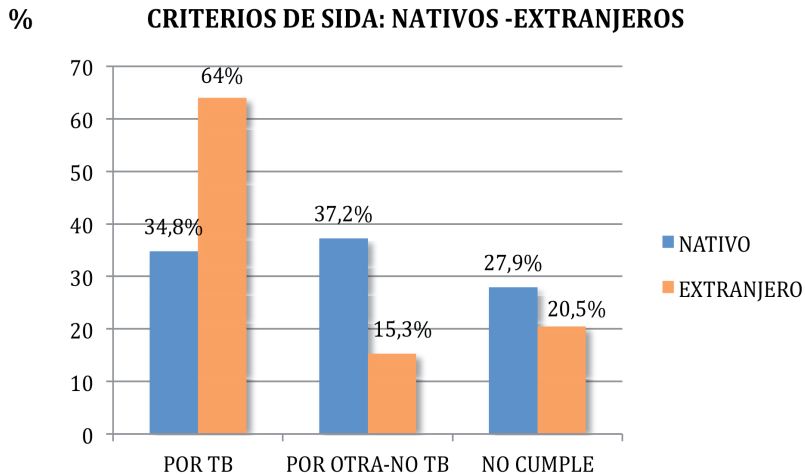
Gráfica 28: Situación de VIH en pacientes con TB.



Gráfica 29: Criterios de SIDA.

En los pacientes con SIDA, se analizaron si había diferencias entre el grupo de pacientes nativos y el de extranjeros. Valoramos los criterios clínicos que con llevaron al diagnóstico de SIDA en cada grupo.

En los nativos el 34,8% de los pacientes el diagnóstico de SIDA se realizó por la TB, frente a los extranjeros que alcanzan el 64% de los casos. El diagnóstico de SIDA se realizó por un criterio diferente a TB en el 37,2% de los nativos y en el 15,3% de los extranjeros. No cumplían criterios de SIDA el 27,9% de los nativos y el 20,5% de los extranjeros, gráfica 30.



Gráfica 30: Criterios de SIDA en nativos y extranjeros.

5.2. MORTALIDAD

En este estudio, la mortalidad por TB durante el primer ingreso hospitalario alcanza el 6%, cifra que aumenta al 8% si contabilizamos la mortalidad asociada a posteriores ingresos por complicaciones relacionados con la TB. Un 6% de los pacientes fallecieron por otras complicaciones, bien por sus patologías crónicas exacerbadas durante el ingreso por TB o por otras causas que coinciden con la TB pero no son complicación directa de la misma.

Se trasladaron a Centros Hospitalarios de larga estancia a 77 pacientes que suponen un 17% del total. En Vizcaya el Hospital de Santa Marina en Bilbao es el centro de referencia para ingresos prolongados por tuberculosis. En este Centro ingresan los pacientes con TB que precisan aislamiento hasta la negatividad del esputo. También lo hacen aquellos pacientes en los que por su situación personal o social sea necesario un control del tratamiento que no es posible realizar de forma ambulatoria. Los datos expuestos quedan reflejados en las siguientes tablas 14 y 15.

Tabla 14: Mortalidad por TB durante el primer ingreso.

1º INGRESO	TOTALES	CURACION	TRASLADO	MUERTE
Nº PACIENTES	465	360	77	28
%		77%	17%	6%

Tabla 15: Mortalidad por TB en ingresos posteriores.

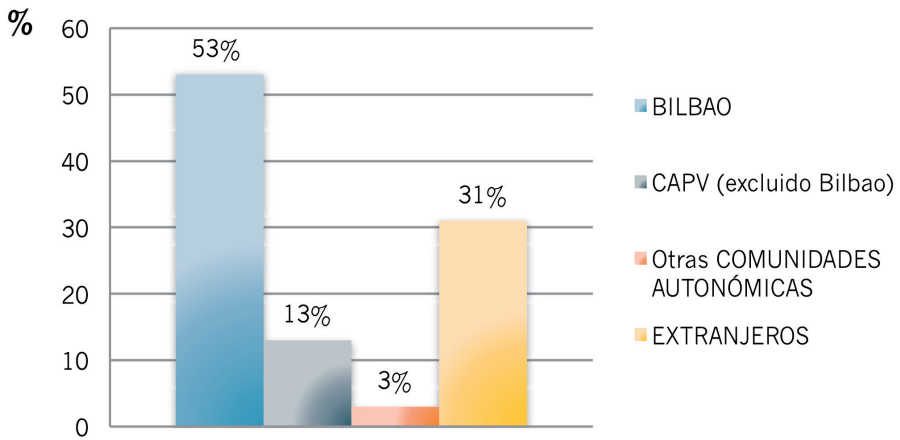
INGRESOS POSTERIORES	TOTALES	CURACION	MUERTE POR TB	MUERTE OTRA CAUSA
Nº PACIENTES	466	404	35	27
%		87%	8%	6%

El 77% de los pacientes se curan con el seguimiento ambulatorio tras un único ingreso. Algunos pacientes precisan nuevos ingresos hospitalarios por complicaciones o efectos secundarios del tratamiento, resolviéndose favorablemente y consiguiendo la curación en el 87% de los casos.

En 435 pacientes, que suponen el 82,6% de la muestra estudiada, se objetivó recidiva de la TB en el 5% de los registros.

5.3. DATOS DEMOGRÁFICOS Y SOCIALES

Si analizamos la procedencia geográfica de los pacientes ingresados en el HUB con diagnóstico de TB, durante el período 2003-2012, el porcentaje más alto 53%, lo constituyen los oriundos de Bilbao. Este dato ya lo esperábamos por ser el HUB el hospital de referencia de la ciudad. En cambio es llamativo que los pacientes extranjeros representen el 31% del global de casos, ello implica que la población inmigrante tiene un peso importante en la incidencia de la TB en el entorno estudiado, gráfica 31.



Gráfica 31: Distribución de casos según la procedencia.

Se realizó el estudio de la distribución de los casos de TB en Bilbao según el lugar de residencia para ello se utilizaron los distritos postales de la ciudad, figura 6.

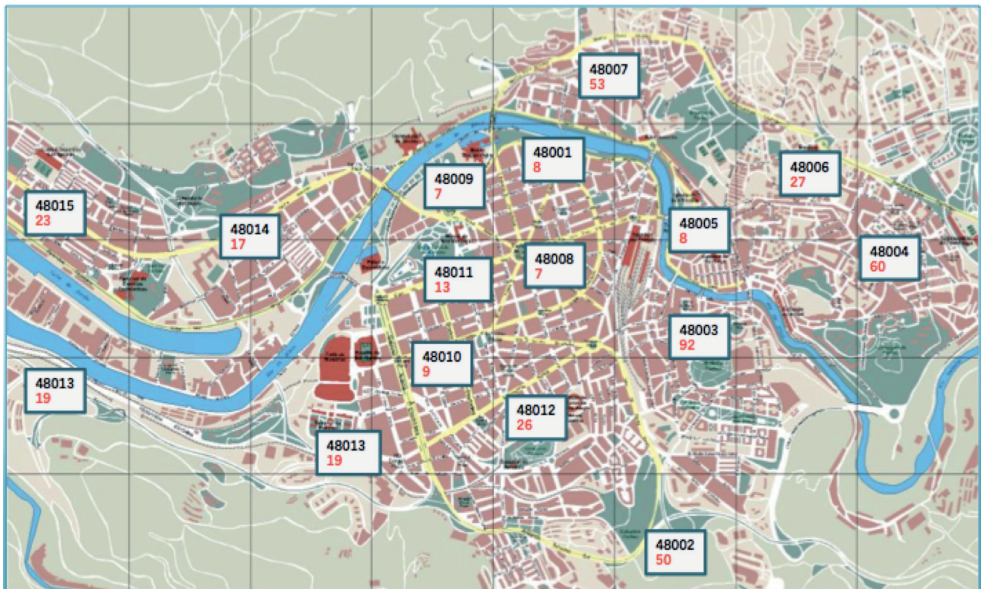
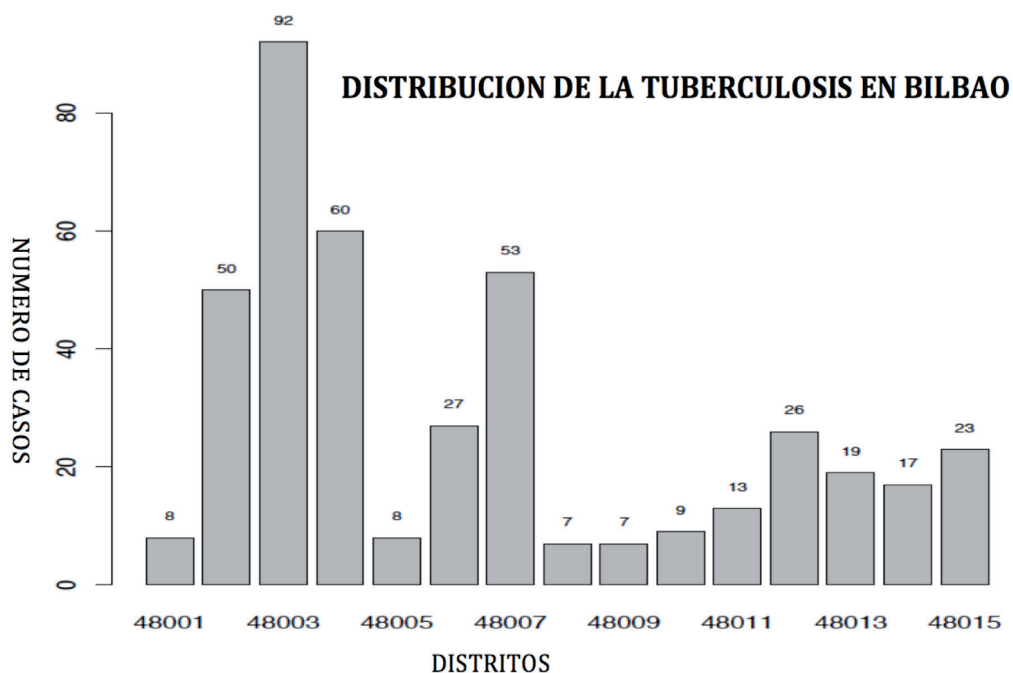


Figura 6: Plano de Bilbao.

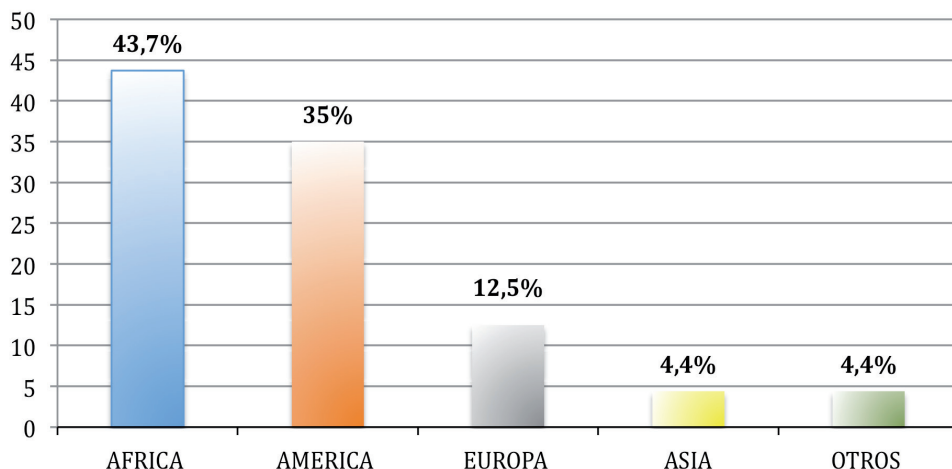
En los datos aportados se observan diferencias claras en el número de casos de TB diagnosticados según el distrito estudiado. La zona de Bilbao con mayor incidencia de TB es el distrito postal 48.003, que corresponde a la zona Bilbao la Vieja y San Francisco, conocida antaño como la "La Palanca", zona marginal de prostitución y drogadicción. En los últimos años esta zona está desarrollando un proyecto de rehabilitación, es un barrio también conocido por el alto número de inmigrantes que residen en el mismo, gráfica 32.



Gráfica 32: Distribución de la TB en Bilbao por distritos postales.

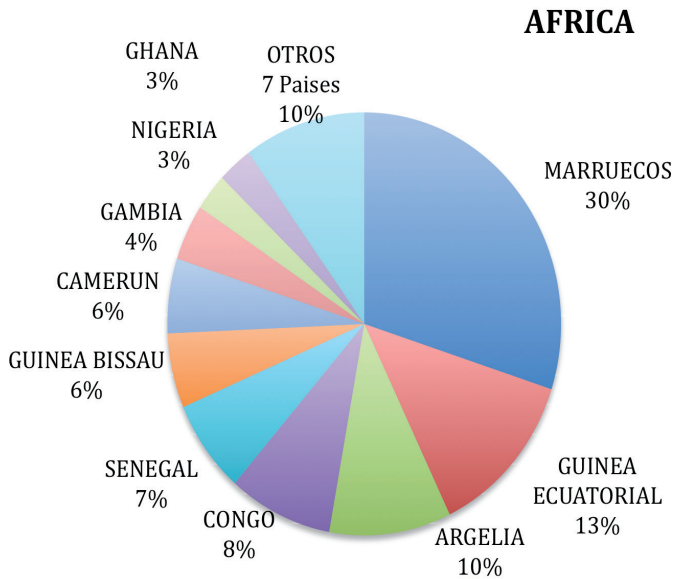
Como ya se indica anteriormente, la población extranjera representa el 31% de los pacientes con TB, una cifra de peso, ante lo cual se realizó el estudio de los datos obtenidos en cuanto a procedencia en dicho grupo de pacientes.

Los pacientes procedentes del continente Africano aportan el 43,7% de los casos de TB constituyendo el grupo más numeroso, seguido de los procedentes de Centro y Sudamérica, gráfica 33.

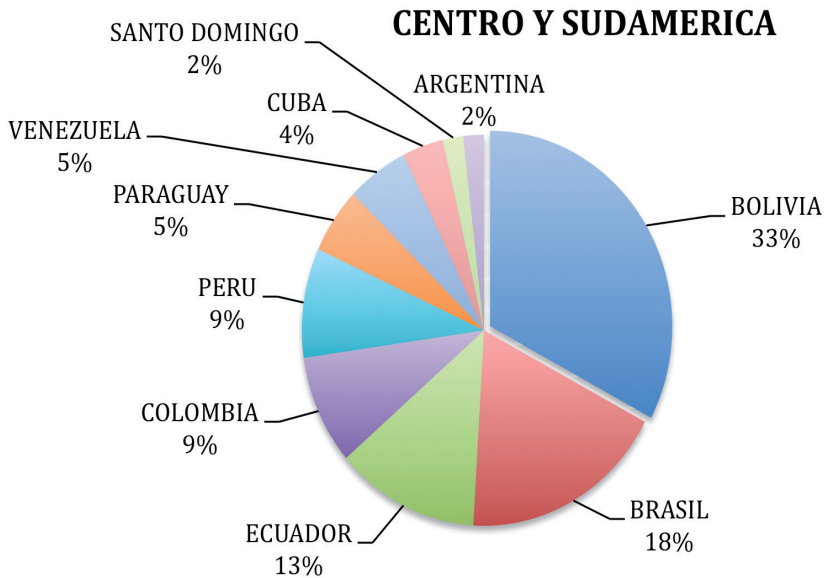
EXTRANJEROS (31%)**Gráfica 33: Procedencia de los extranjeros con TB.**

En el continente Africano, Marruecos es el país que más pacientes aporta al grupo con un 30% de los casos de TB, seguido de Guinea Ecuatorial con un 13%. Esto se puede explicar por la situación geográfica de cercanía en el caso de Marruecos y en Guinea por la condición de antigua Colonia Española. Por ello ambas naciones aportan un número importante de inmigrantes a España desde hace décadas, gráfica 34.

Los pacientes diagnosticados de TB en el HUB que proceden del Continente Americano, fundamentalmente son oriundos de Sudamérica y en menor número de Centroamérica, no registramos ningún caso procedente de Norteamérica. Los países que más casos aportan son Bolivia con el 33% seguida de Brasil con el 18% y con más distancia están Ecuador y Colombia, gráfica 35.

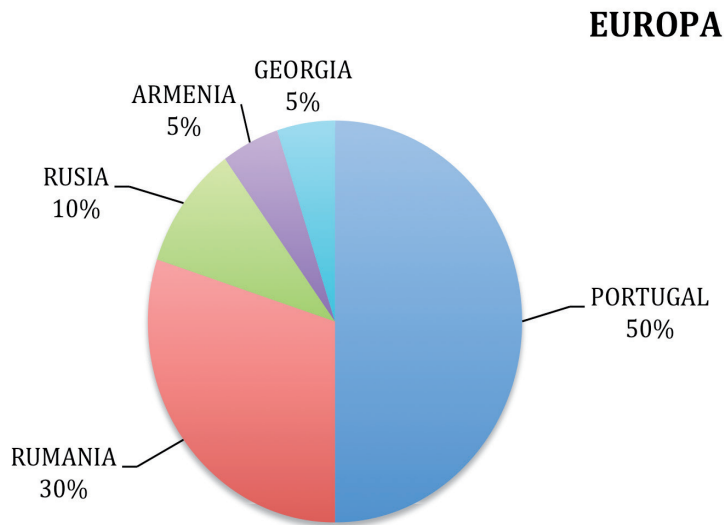


Gráfica 34: Procedencia de los inmigrantes africanos con TB.



Gráfica 35: Procedencia de los inmigrantes americanos con TB

Los pacientes extranjeros procedentes de Europa están representados en el siguiente gráfico, Portugal aporta el 50% de los casos seguido de Rumanía un 30%, sumando entre ambos el 80% de las TB en inmigrantes procedentes de Europa, gráfica 36.



Gráfica 36: Procedencia de los inmigrantes europeos con TB.

Encontramos en las historias clínicas el registro del estado civil de 88 pacientes, de los cuales el 51% estaban solteros, 44% casados, 4% viudos y 1% separados.

La profesión o actividad principal de los pacientes con TB, es un factor muy importante para la transmisión de la enfermedad. Las actividades laborales con riesgo epidemiológico son aquellas en la que los pacientes permanecen la jornada laboral en lugares cerrados, hacinados, en contacto con otras personas. Así como en zonas donde hay paso de mucho público (vendedores, hostelería) o en los que hay un contacto muy próximo entre individuos (sanitarios, prostitución).

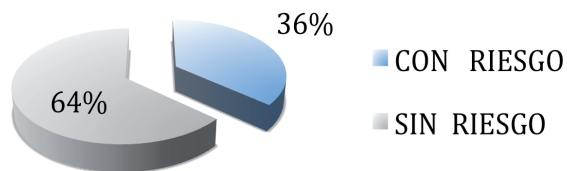
De los pacientes estudiados en 98 de ellos se obtuvieron datos ocupacionales de interés epidemiológico que están representados en la siguiente tabla 16 y en la gráfica 37.

Tabla 16: Datos ocupacionales de los pacientes con TB.

PROFESIÓN	%
Profesionales liberales cualificados (pintor, carpintero...).	17%
Técnico titulado, delineantes.	12%
Mecánicos, conductores, mensajeros.	12%
Agricultores, ganaderos, guardas forestales.	11%
Personas con estudios superiores, empresarios, jefes.	11%
Sanitarios, puericultores, personal de guardería.	5%
Marinos, personal portuario.	5%
Personal de hostelería.	4%
Vendedores, dependientes.	4%
Amas de casa.	4%
Personas sin ocupación conocida, distocias sociales.	3%
Educacionales (maestros, estudiantes).	3%
Minería.	3%
Discapacitados.	2%

La situación ocupacional se registró en 97 pacientes, en el 36% la TB suponía un riesgo de transmisión de la enfermedad a la población, gráfica 37.

PROFESION DE RIESGO PARA LA COMUNIDAD



Gráfica 37: Profesiones de riesgo para la comunidad.

En los pacientes estudiados se obtuvo la situación laboral de 247, de los cuales el 79% estaban trabajando y el 21% estaban en paro, tabla 17.

Tabla 17: Pacientes desempleados con TB.

	SI	NO	NO CONSTA
DESEMPLEADO	52	195	279
% DE DESEMPLEO	21%	79%	

En 268 de los pacientes en la historia clínica constaba si era o no pensionista/jubilado, en los datos obtenidos el 39% de los casos eran pensionistas, tabla 18.

Tabla 18: Pacientes pensionistas con TB.

	SI	NO	NO CONSTA
PENSIONISTAS	101	159	266
% DE PENSIONISTAS	39%	61%	

En 84 pacientes constaba el registro de su estado civil, con un 51% de solteros, 44% de casados, 4% de viudos y un 1% de separados, tabla 19.

Tabla 19: Estado civil.

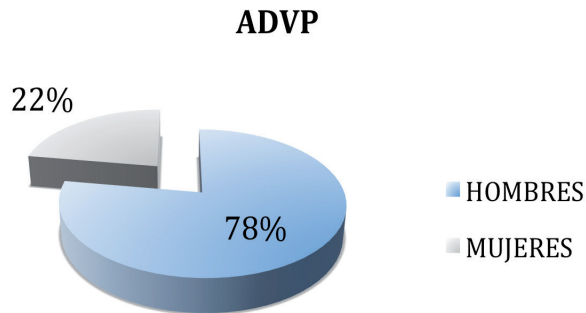
CASADO	SOLTERO	SEPARADO	VIUDO	NO CONSTA
37	43	1	3	442
44%	51%	1%	4%	

Se consideraron factores de riesgo de carácter social para desarrollar TB, los pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), los indigentes o pacientes con distocia social y los pacientes que residen internos en comunidades socio-sanitarias, residencias, psiquiátricos etc... De los 192 pacientes que pertenecían a estos grupos, el 60% eran ADVP, el 30% distocias sociales y un 10% estaban internados en centros socio-sanitarios, tabla 20.

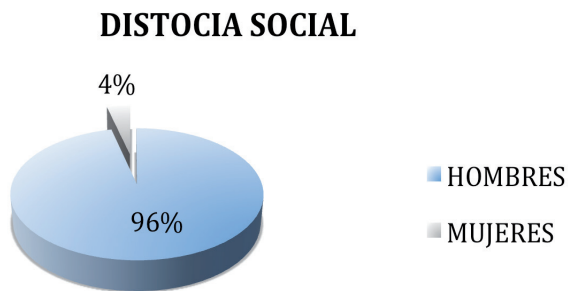
Tabla 20: Factores de riesgo.

	ADVP	DISTOCIA SOCIAL	INTERNOS
TOTAL 192	115	58	19
%	60%	30%	10%

En el grupo de pacientes ADVP predominan los hombres con un 78%, y el 96% de distocias sociales son también varones, gráficas 38 y 39.

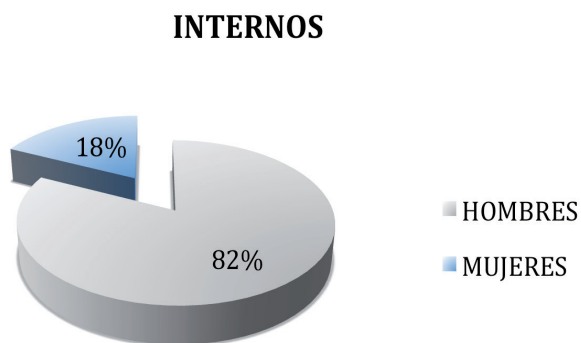


Gráfica 38: Factores de riesgo: ADVP y sexo.



Gráfica 39: Factores de riesgo: Distocia social y sexo.

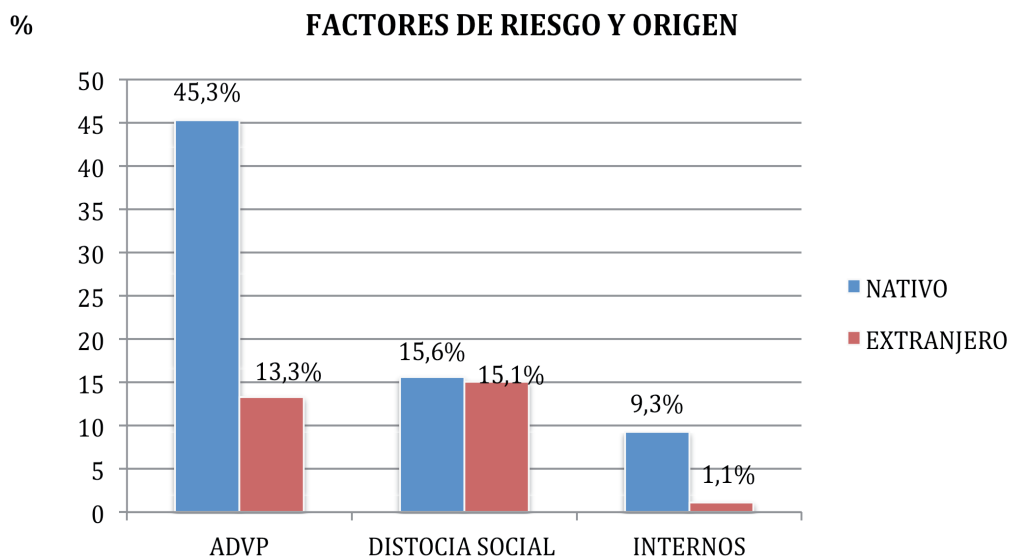
En el grupo de pacientes internados los hombres representan el 82% de los casos, gráfica 40.



Gráfica 40: Factores de riesgo: Internos y sexo.

En el estudio de los factores de riesgo sociales para desarrollar la TB, se valoraron las posibles diferencias entre el grupo de población extranjera y nativa.

La población ADVP con TB era mayoritariamente nativa con un 45% de los pacientes, frente al 13,3% en el grupo de extranjeros. Analizando el factor distocia social los datos son similares en ambos grupos, 15,6% en los nativos y 15,1% en los extranjeros. Un 9,3% de los pacientes nativos estaban internos, en centros psicosociales ó penitenciarios, mientras que solo el 1,1% de los extranjeros vivían en este régimen. Estos datos quedan reflejados en la siguiente gráfica 41.



Gráfica 41: Factores de riesgo: nativos y extranjeros.

5.4. INDICES ASISTENCIALES

El ingreso en el HUB se puede realizar de forma urgente o programada. De los 526 pacientes con diagnóstico de TB estudiados en el período 2003-2012, el 84% ingresaron a través del Servicio de Urgencias y en el 16% realizaron el ingreso de forma programada, tabla 21.

Tabla 21: Ingresos urgentes o programados.

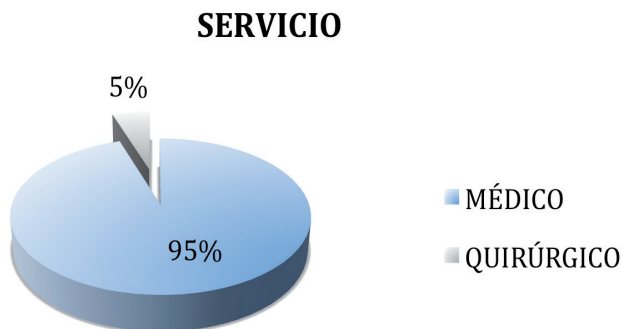
TIPO DE INGRESO	URGENCIAS	PROGRAMADO	NO CONSTA	TOTAL
N	439	84	3	523
%	84%	16%	0,5%	

El 81% de los pacientes acudieron al Servicio de Urgencias por decisión propia y solo un 19% fueron remitidos por su médico para estudio, tabla 22.

Tabla 22: Tipo de ingreso.

TIPO DE INGRESO	REFERIDO PARA ESTUDIO	DECISIÓN PROPIA	NO CONSTA
N	92	402	32
%	19%	81%	

Los ingresos en el HUB por enfermedad tuberculosa se realizaron en un Servicio Médico en el 95% de los casos y en el 5% en un Servicio Quirúrgico, gráfica 42.



Gráfica 42: Servicio en el que ingresan.

La distribución de los ingresos en los diferentes Servicio Médicos esta representada en la siguiente tabla 23. Destaca el Servicio de Neumología con un 40% de los pacientes ingresados con TB, seguido del Servicio de Infecciosas con el 33.1% y Medicina Interna con el 12%. Los porcentajes de ingreso en el resto de los servicios médicos son inferiores al 3,5%.

5.5. ESTANCIA HOSPITALARIA

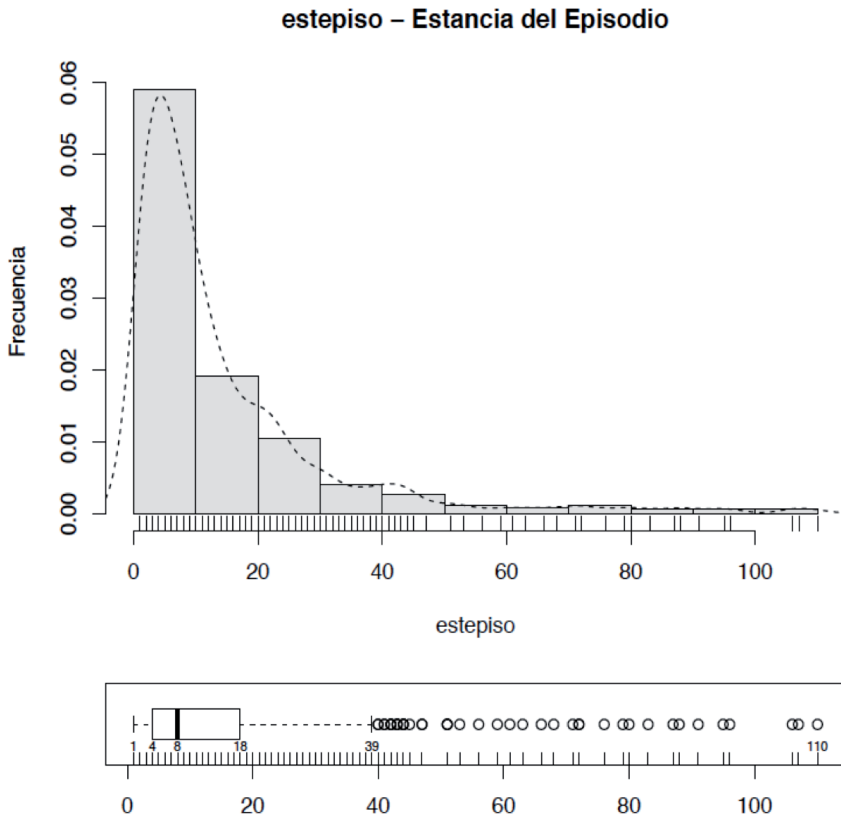
En el estudio del tiempo de ingreso por enfermedad tuberculosa, registramos 2 parámetros, la estancia hospitalaria en el primer episodio y la estancia total.

En la estancia total se cuantificaron los reingresos por recidiva, complicaciones o efectos secundarios del tratamiento de la TB.

Se registró la estancia hospitalaria del primer episodio por TB en 514 pacientes, de los cuales, el 25% tuvieron una estancia igual o inferior a 4 días, el 50% igual o inferior a 8, el 75% igual o inferior a 18 y el 95% igual o inferior a 46,7 días. La mediana fue de 8 días, con un recorrido de 1 a 110 días, gráfica 43 y tabla 24.

Tabla 23: Distribución de los ingresos según el Servicio Médico.

SERVICIOS MEDICINA	Nº DE CASOS	%
NEUMOLOGÍA	194	40%
INFECCIOSAS	158	33,1%
MEDICINA INTERNA	59	12,3%
DIGESTIVO	15	3,1%
PEDIATRÍA	11	2,3%
REUMATOLOGÍA	8	1,68%
HEMATOLOGÍA	7	1,47%
REANIMACIÓN	7	1,47%
CARDIOLOGÍA	5	1%
NEUROLOGÍA	3	0,6%
PSIQUIATRÍA	3	0,6%
NEFROLOGÍA	2	0,42%
ONCOLOGÍA	2	0,42%
DERMTOLOGÍA	1	0,21%
ENDOCRINO	1	0,21%
TOTAL	476	



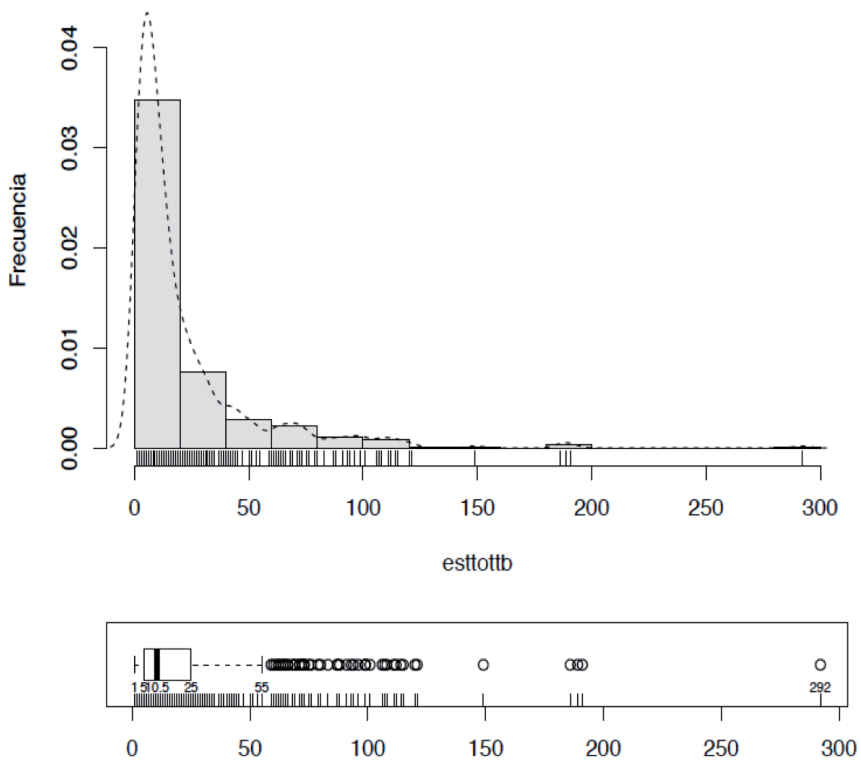
Gráfica 43: Estancia hospitalaria por episodio de TB.

Tabla 24: Estancia hospitalaria por episodio de TB.

estepiso –Estancia por episodio										
n	missing	unique	Mean	.05	.10	.25	.50	.75	.90	.95
524	2	68	14.37	2.0	2.0	4.0	8.0	18.0	32.7	46,7
lowest :		1	2	3	4	5,	highest:	95	96	106 107 110

La estancia total por TB se obtuvo en 514 registros de los cuales, el 25% de los pacientes tuvieron una estancia igual o inferior a 5 días, el 50% igual o inferior a 10,5, el 75% igual o inferior a 24,75 y el 95% igual o inferior a 81 días. La mediana fue de 10,5 días con un recorrido de 1 a 292, gráfica 44 y tabla 25.

esttottb – Estancia Total por Tuberculosis



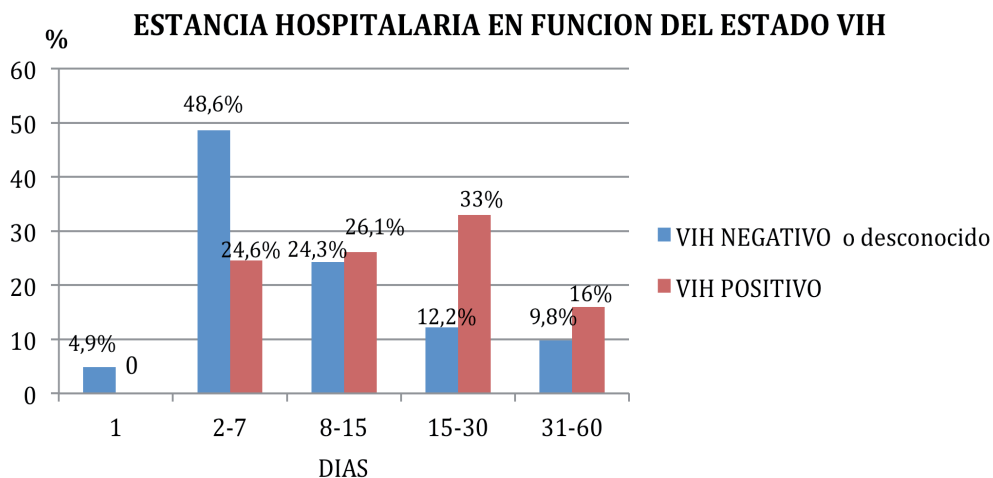
Gráfica 44: Estancia hospitalaria total por TB

Tabla 25: Estancia hospitalaria total por TB.

esttottb-Estancia total por TB										
n	missing	unique	Mean	.05	.10	.25	.50	.75	.90	.95
514	12	89	21.52	2.00	2.00	5.00	10.50	24.75	54.40	81.05

lowest : 1 2 3 4 5, highest: 149 186 189 191 292

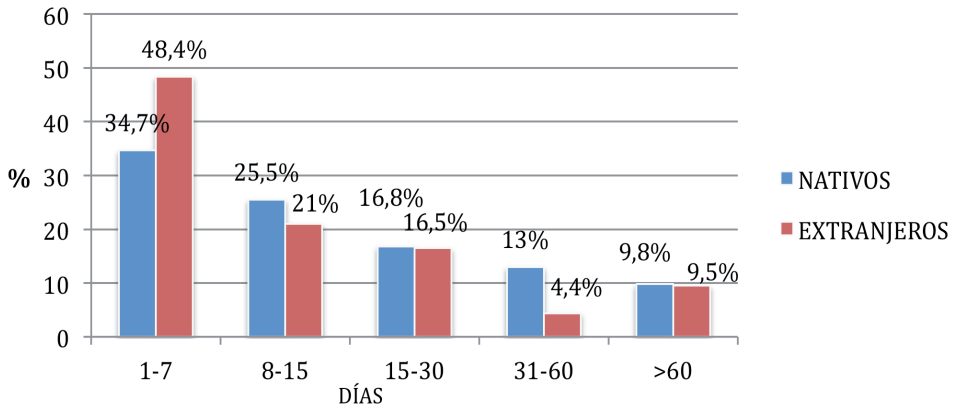
Si comparamos la estancia hospitalaria por TB en función de la situación de VIH de los pacientes, se objetiva que los pacientes con VIH positivo, el 33% ingresan de 15 a 30 días y el 16% de 31 a 60. Si sumamos estos intervalos, supone que el 49% de los pacientes con VIH + ingresaron de 15 a 60 días. Sin embargo, del grupo de pacientes con VIH negativo o desconocido solo el 22% ingresan más de 15 días. Se objetiva que las estancias en los pacientes con VIH positivos son más prolongadas, gráfica 45.



Gráfica 45: Estancia hospitalaria en función del estado VIH.

Revisamos los datos de estancia hospitalaria en función del origen, ser nativo o extranjero. En el grupo de extranjeros la estancia es de 1 a 7 días en el 48,4% y en los nativos del 34,7%. Los datos en las estancias de 8 a 15 días y de 15 a 30 días son similares, en cambio en el intervalo de 31 a 60 días en los nativos las cifras son del 13% frente al 4,4% en los extranjeros, estos datos son relevantes pero no son estadísticamente significativos, gráfica 46.

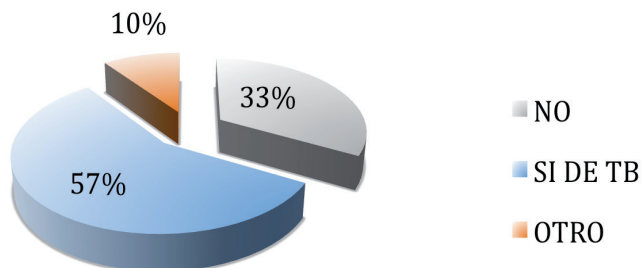
ESTANCIA HOSPITALARIA TOTAL POR TB EN NATIVOS Y EXTRANJEROS



Gráfica 46: Estancia hospitalaria total por TB en nativos y extranjeros.

Tras la valoración inicial, con la realización de la historia clínica y pruebas complementarias básicas (analítica y radiografías), se realizó el diagnóstico de sospecha de TB en el 57% de los pacientes. En el 33% no constaba sospecha clínica y en el 10% la sospecha diagnóstica era diferente a TB, gráfica 47.

SOSPECHA CLINICA



Gráfica 47: Sospecha clínica de TB.

5.6. TIEMPOS DE DEMORA

Se evaluaron los tiempos de demora, que se definieron como:

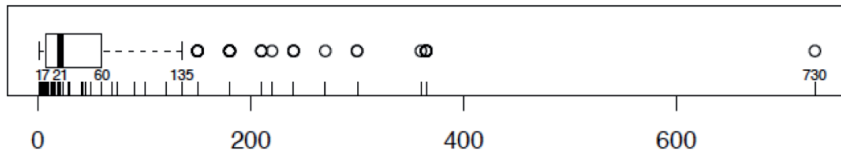
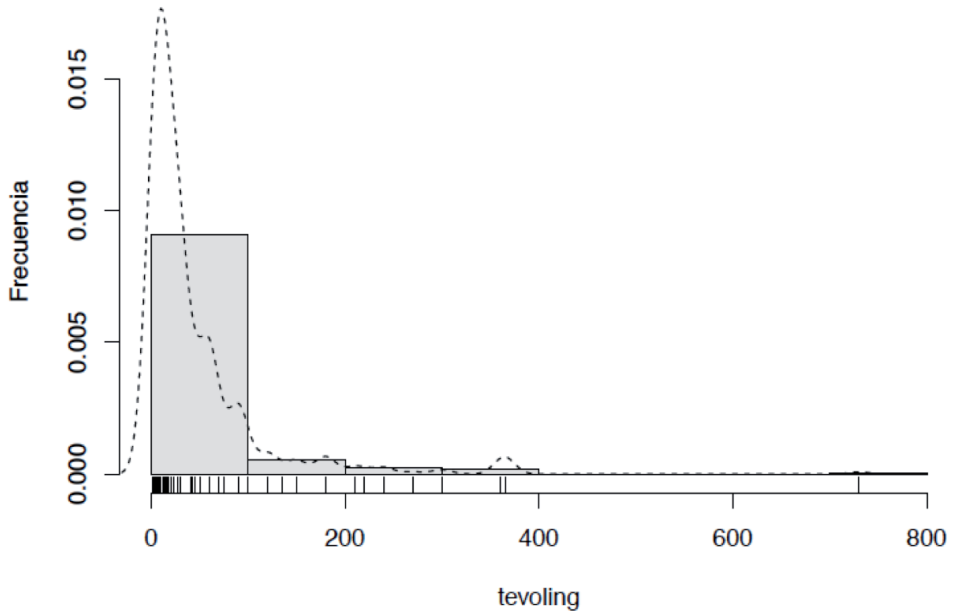
- Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que el paciente acude al hospital, bien de forma espontánea ó remitido por su médico.
- Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta el diagnóstico de TB.
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de TB hasta el inicio del tratamiento específico.

Cuando evaluamos el tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario obtenemos una mediana de 21 días, es decir el 50% de los pacientes tardan en acudir al hospital un tiempo igual o inferior a 21 días. El 25% tienen una demora igual o inferior a 7 días y el 75% igual o inferior a 60 días, gráfica 48 y tabla 26.

Si medimos el tiempo desde el ingreso del paciente hasta el diagnóstico de la TB, la mediana es de 2 días, esto significa que el 50% de los pacientes se diagnostican en un espacio igual ó menor a 2 días. Consiguiéndose el diagnóstico del 75% de los pacientes en un tiempo igual ó inferior a 6 días, gráfica 49 y tabla 27.

Si medimos el tiempo desde el diagnóstico de la TB hasta el inicio del tratamiento específico, la mediana es de 2 días, esto significa que el 50% de los pacientes se diagnostican en un espacio igual o menor a 2 días. El 25% tienen una demora igual o inferior a 1 día y el 75% igual o inferior a 6 días, gráfica 50 y tabla 28.

tevoling – Tiempo Evaluación hasta el Ingreso



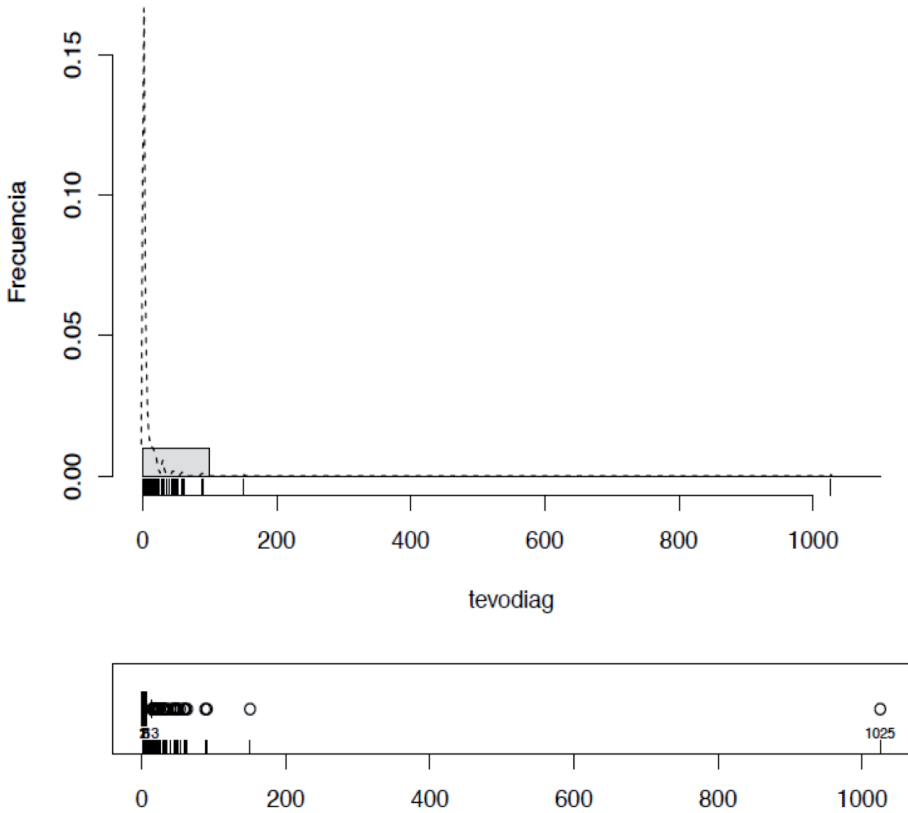
Gráfica 48: Tiempo de evaluación hasta el ingreso

Tabla 26: Tiempo de evaluación hasta el ingreso.

tevoling	n	missing	unique	Mean	.05	.10	.25	.50	.75	.90	.95
	460	66	41	45.77	1	3	7	21	60	90	180

lowest : 1 2 3 4 5, highest: 270 300 360 365 730

tevodiag – Tiempo Evaluación hasta Diagnóstico de Certeza

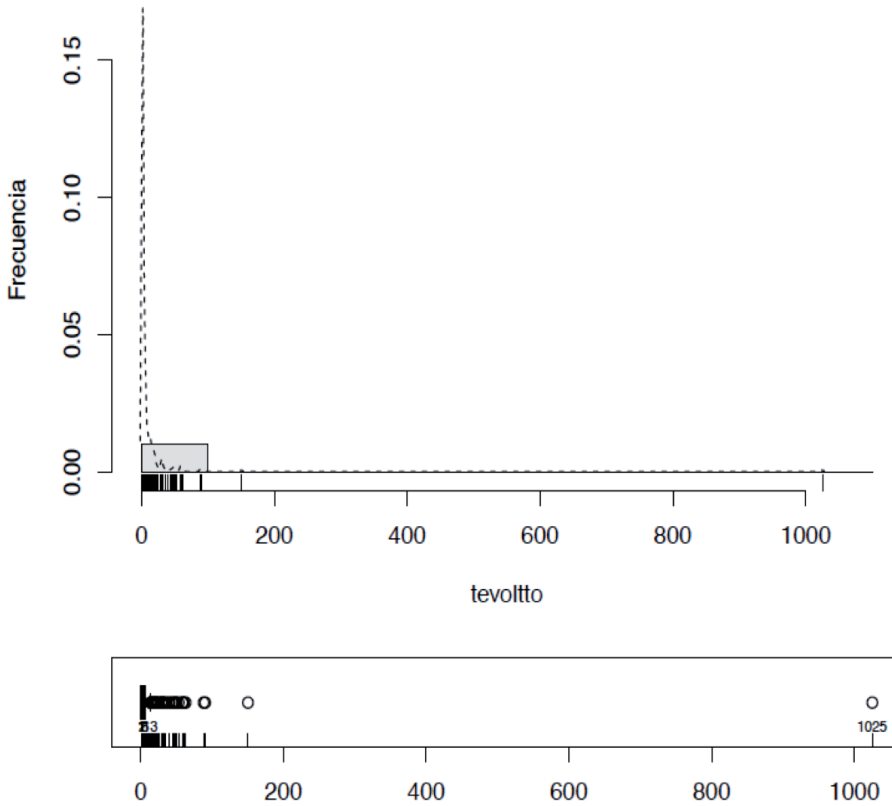


Gráfica 49:Tiempo de evaluación desde el ingreso.

Tabla 27: Tiempo de evaluación desde el ingreso hasta el diagnóstico.

tevodiag		unique	Mean	.05	.10	.25	.50	.75	.90	.95
n	missing	44	9.456	1.0	1.0	1.0	2.0	6.0	18.2	30.0
419	107									
lowest :	1	2	3	4	5, highest:	63	88	90	150	1025

tevoltto – Tiempo Evaluación al Tratamiento Específico

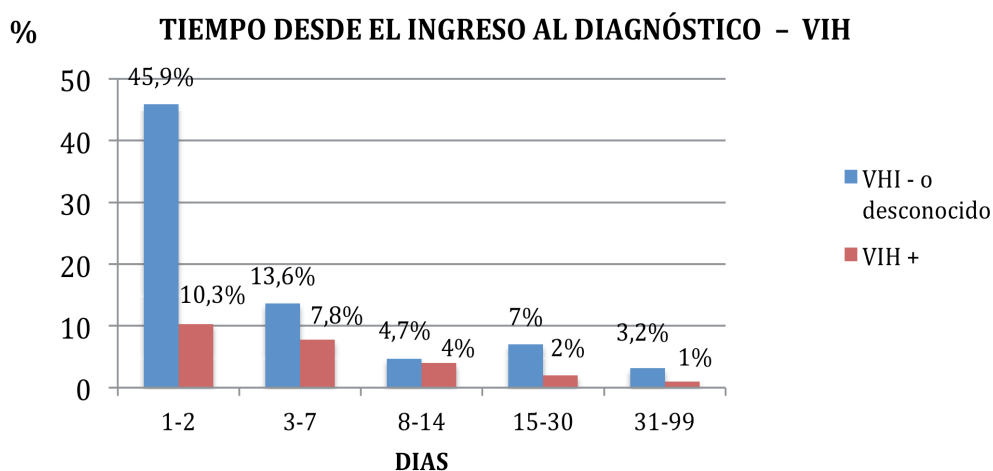


Gráfica 50: Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento.

Tabla 28: Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento.

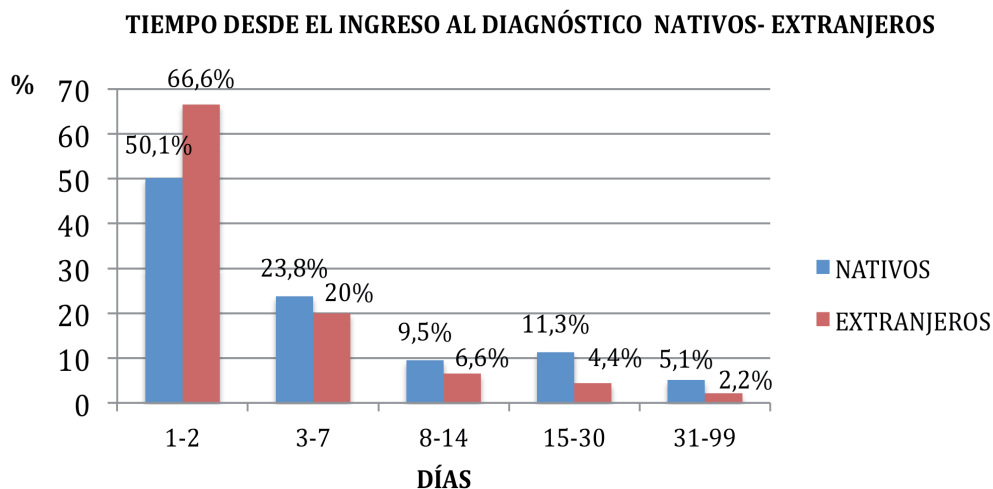
tevoltto		unique	Mean	.05	.10	.25	.50	.75	.90	.95
n	missing	45	9.347	1	1	1	2	6	17	30
421	105									
lowest :		1	2	3	4	5	highest:	63	88	90 150 1025

La siguiente gráfica 51, muestra las diferencias de tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el diagnóstico y tratamiento, en función de la situación VIH del paciente. En el 10,3% de los pacientes con VIH + se realiza el diagnóstico de TB en un período de tiempo igual o menor a 2 días. Sin embargo, en el grupo de pacientes VIH negativo o no registrado, se consigue diagnosticar en el mismo plazo al 45,9% de los enfermos.



Gráfica 51: Tiempo ingreso hasta el diagnóstico y situación VIH.

Se valoraron las diferencias, en el grupo de pacientes nativos y el de extranjeros, del tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la realización del diagnóstico de TB. En los pacientes nativos se realizó el diagnóstico en un periodo de tiempo igual o menor a de 1 a 2 días en el 50,1% de los enfermos, frente al 66,6% en el grupo de extranjeros. En el resto de los intervalos estudiados el porcentaje de diagnósticos es mayor en el grupo de pacientes nativos. Los datos quedan reflejados en la siguiente gráfica 52.



Gráfica 52: Tiempo ingreso hasta el diagnóstico en nativos y extranjeros.

Se estudió cuando se había realizado el diagnóstico de TB, bien de forma ambulatoria ó durante el ingreso hospitalario. En el 87% de los casos, el diagnóstico de TB se realizó durante el ingreso, frente a un 13% de pacientes en los cuales se realizó antes de acudir al Hospital, tabla 29.

Tabla 29: Lugar del diagnóstico.

LUGAR DEL DIAGNÓSTICO TB		AMBULATORIA-MENTE	INGRESO HOSPITALARIO
Nº CASOS	513	68	445
%		13%	87%

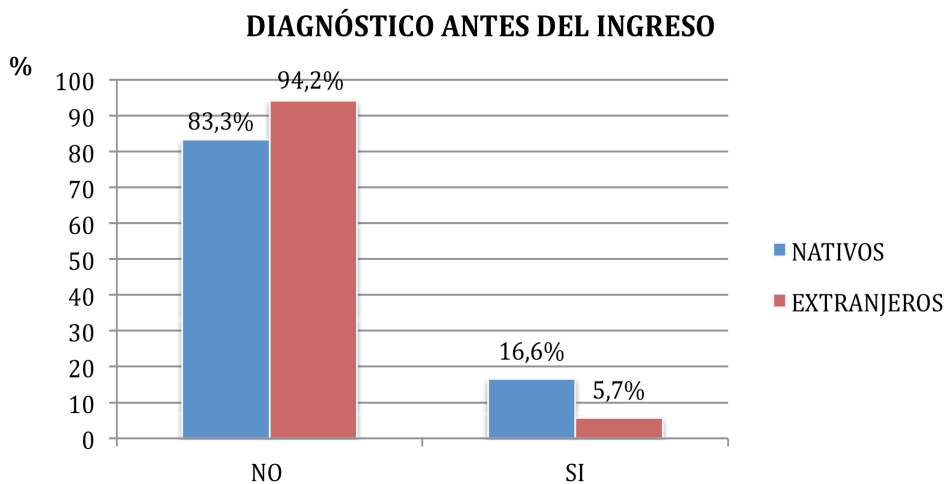
Comparando los datos obtenidos entre el grupo de pacientes nativos y el de extranjeros se obtienen los datos reflejados en las gráficas. El número de pacientes diagnosticados antes del ingreso hospitalario fue menor en los extranjeros 5,7% frente al 16,6% en los nativos, gráfica 53, tablas 30 y 31.

Tabla 30: Lugar del diagnóstico en pacientes nativos.

LUGAR DEL DIAGNÓSTICO TB		AMBULATORIA- MENTE	INGRESO HOSPITALARIO
Nº CASOS NATIVOS		57	286
%		16,6%	83,3%

Tabla 31: Lugar del diagnóstico en pacientes extranjeros.

LUGAR DEL DIAGNÓSTICO TB		AMBULATORIA- MENTE	INGRESO HOSPITALARIO
Nº CASOS EXTRANJEROS		9	147
%		5,7%	94,3%



Gráfica 53: Diagnóstico antes del ingreso. Nativos y extranjeros.

5.7. ANTECEDENTES PERSONALES Y FACTORES DE RIESGO.

Se registró el hábito tabáquico en 507 pacientes. Se consideró fumador moderado 20 o menos cigarrillos/día y fumador excesivo más de 20 cigarrillos/día. En los datos obtenidos el 48% de los pacientes no fumaban, el 40% eran fumadores moderados y el 12% excesivos, tabla 32.

Tabla 32: Consumo de tabaco y TB.

TABACO		NO	MODERADO	EXCESIVO
Nº CASOS	507	243	204	60
%		48%	40%	12%

El registro de los hábitos de consumo de alcohol se obtuvo en 501 pacientes. Se consideró bebedor moderado a la ingesta de 80 gr. de etanol o menos al día y bebedor excesivo a más de 80 gr. etanol/día. De los 501 pacientes, el 71% no bebían alcohol, el 20% bebían moderadamente y el 9% bebían excesivamente, tabla 33.

Tabla 33: Consumo de alcohol y TB.

ALCOHOL		NO	MODERADO	EXCESIVO
Nº CASOS	501	356	99	46
%		71%	20%	9%

Se obtuvieron los hábitos de consumo de drogas por vía parenteral en 489 pacientes. El 79% de los enfermos no eran consumidores de drogas frente al 21% que si las consumían, tabla 34.

Tabla 34: Consumo de drogas vía parenteral.

ADVP		NO	SI
Nº CASOS	489	385	104
%		79%	21%

En las historias de 485 pacientes, estaba registrado el antecedente de haber padecido o no TB con anterioridad. De este grupo de enfermos, 413, que representan el 85%, no tenían antecedente de TB antigua, sin embargo 72 pacientes que representan el 21%, sí relataban este antecedente, tabla 35.

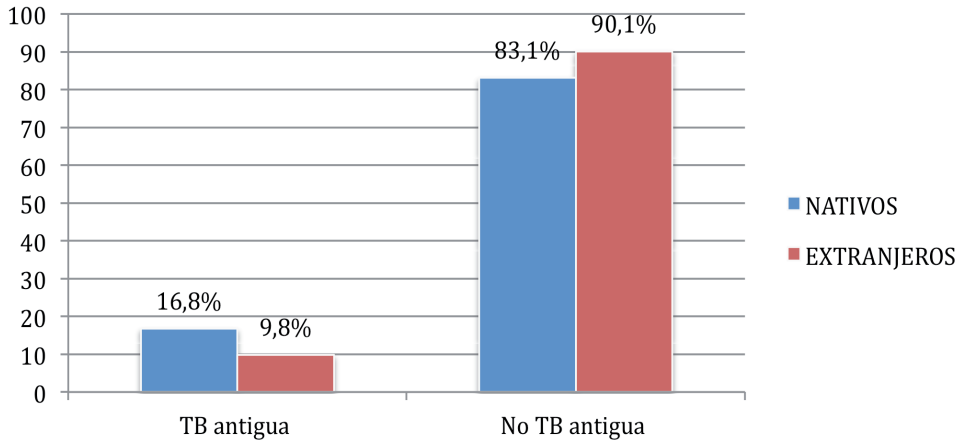
Tabla 35: Padecer TB con anterioridad.

TB ANTIGUA		NO	SI
Nº CASOS	485	413	72
%		85%	15%

Si estudiamos la incidencia de TB con anterioridad en el grupo de nativos y en el de extranjeros, el 16,8% de pacientes nativos se les diagnóstico de TB con anterioridad frente al 83,1% que no habían padecido previamente la enfermedad. La cifra de pacientes extranjeros con antecedente de TB antigua era del 9,8%, el 90,1% de ellos no tenían registrado dicho antecedente. Los datos se exponen en la siguiente gráfica 54.

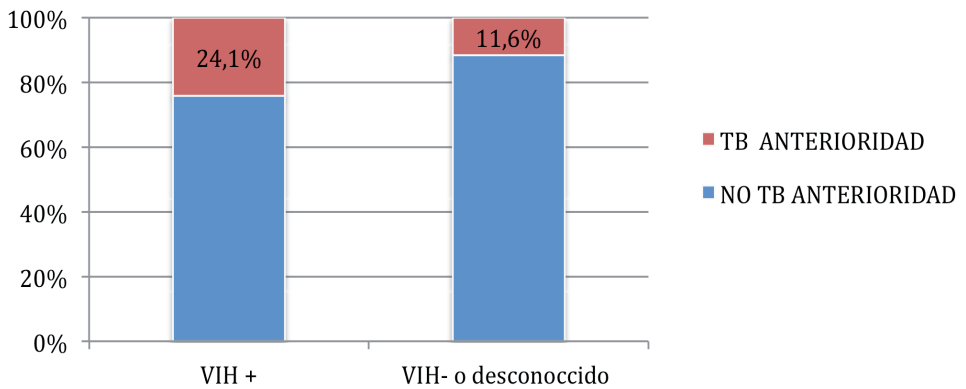
Valoramos el ítem TB con anterioridad en el grupo de pacientes VIH positivos y el de pacientes con VIH negativo o desconocido. En el grupo de pacientes con VIH positivo el 24,1% han padecido TB con anterioridad, sin embargo en el grupo de pacientes con VIH negativo o desconocido tienen este antecedente el 11,6%, gráfica 55.

TB ANTIGUA - NATIVOS Y EXTRANJEROS



Gráfica 54: Padecer TB con anterioridad. Nativos y extranjeros.

TB ANTIGUA - VIH



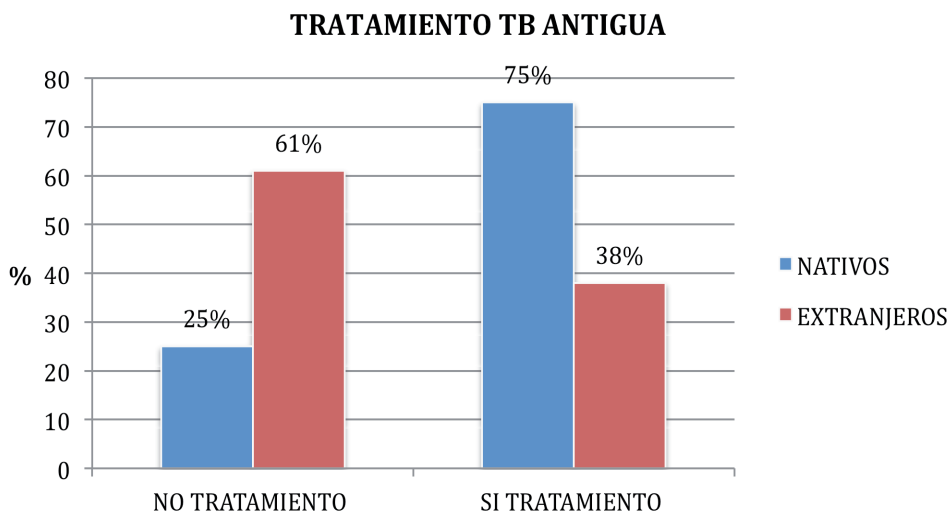
Gráfica 55: Padecer TB con anterioridad y situación VIH.

En los pacientes que habían padecido TB con anterioridad, se investigó si habían recibido o no tratamiento, y de que forma se realizó el mismo. Se consiguió registrar este ítem en 60 pacientes, de los cuales, 40, que representan el 67% recibieron tratamiento antituberculoso y 20 pacientes (33%), no fueron tratados de su episodio anterior de TB, tabla 36.

Tabla 36: Tratamiento de la TB padecida con anterioridad.

TTO. TB ANTIGUA		SI	NO
Nº CASOS	60	40	20
%		67%	33%

Analizamos si fueron tratados de su TB antigua los pacientes del grupo de nativos y de extranjeros. En el grupo de nativos, el 75% realizó tratamiento de su TB antigua, frente a un 38,4% en el de extranjeros, gráfica 56.



Gráfica 56: Tratamiento de la TB padecida con anterioridad. Nativos y extranjeros.

Se analizó si los pacientes habían estado en contacto con personas infectados por tuberculosis. En 258 historias clínicas constaba este dato en los registros. Se obtuvieron los siguientes resultados: en el 77% de los casos los pacientes no referían antecedente de contacto previo, frente a un 23% en el que quedaba constancia de contacto con enfermos tuberculosos, tabla 37.

Tabla 37: Antecedentes de contacto con enfermos de TB.

CONTACTO PREVIO CON TB		NO	SI
Nº CASOS	258	199	59
%		77%	23%

Se realizó una recogida de datos de las enfermedades asociadas en los pacientes con TB. En la siguiente tabla queda constancia que el alcohol, la hepatopatía y los pacientes con infección por VIH representan los mayores porcentajes, tabla 38.

Tabla 38: Enfermedades asociadas a TB.

	Nº CASOS	%
VIH	92	22%
HEPATOPATÍA	75	18%
SIDA	44	11%
INMUNOSUPRESIÓN	36	9%
ALCOHOL	35	8%
DIABETES	34	8%
EPOC / NEUMOPATÍA	28	7%
P. PSIQUIATRICA	31	7%
OTROS	27	6%
GASTROPATÍA	10	2%
CAQUEXIA	5	1%
ALERGIA	1	-

El grupo de pacientes extranjeros tienen menos incidencia de enfermedades asociadas que el de nativos.

Las enfermedades acompañantes a la TB que se registraron se exponen en la siguiente tabla 39:

Tabla 39: Enfermedades acompañantes a TB.

	Nº CASOS	%
CARDIOPATÍA	52	21%
P. DIGESTIVA	43	17%
ARTROSIS	23	9%
P. RENAL	18	7%
EPILEPSIA	14	6%
ASMA	12	5%
RETRASO MENTAL	7	3%
OTROS	83	33%

5.8. CUADRO CLÍNICO

Los pacientes presentaron diferente sintomatología clínica que les llevó a consultar con el médico. La tos, expectoración, fiebre y el síndrome general son los síntomas que encontramos más comúnmente. En la siguiente tabla se describen los síntomas de presentación y la frecuencia de los mismos.

La enfermedad tuberculosa se manifestó con diferentes cuadros clínicos que en el estudio se agrupan en: síndrome típico (tos, hemoptisis, síndrome general y Rx tórax sugestiva de TB), derrame pleural, síndrome general, fiebre de origen desconocido y con otros síntomas no relacionados, tabla 40.

Tabla 40: Sintomatología clínica.

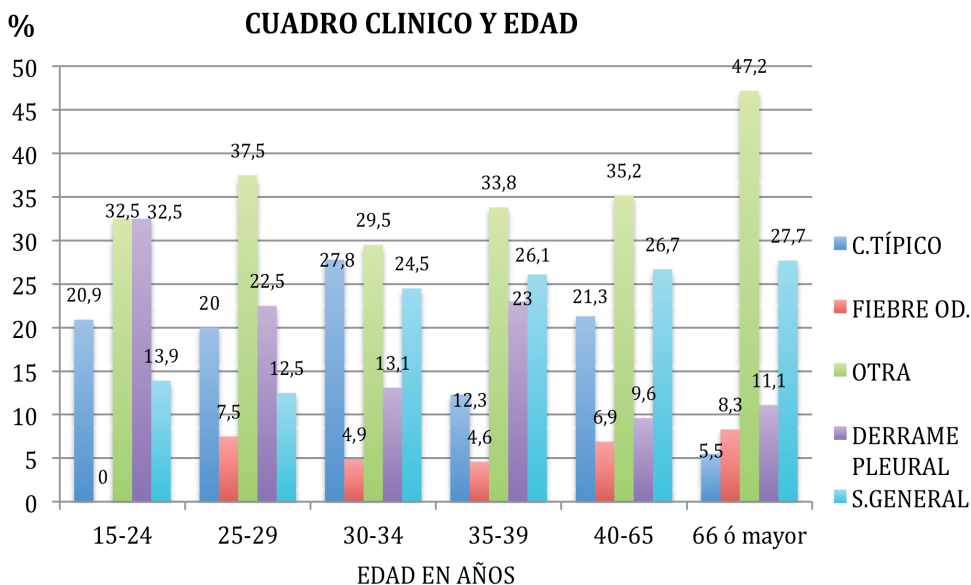
	N° CASOS	%
FIEBRE	230	14%
TOS PRODUCTIVA	218	13%
ADELGAZAMIENTO	205	13%
ASTENIA	179	11%
ANOREXIA	186	11%
DOLOR PLEURÍTICO	122	8%
DISNEA	81	5%
HEMOPTISIS	58	4%
FEBRÍCULA	57	4%
SUDORACIÓN NOCTURNA	45	3%
TOS SECA	55	3%
DOLOR ABDOMINAL	44	3%
ADENOPATÍAS	35	2%
DOLOR ÓSEO	32	2%
ALT. NIVEL CONCIENCIA	26	2%
SÍNTOMAS DIGESTIVOS	31	2%
CEFALEA	15	1%
SÍNTOMAS URINARIOS	6	

Como queda registrado en la tabla 41 adjunta, en el 24% de los pacientes se manifiesta como síndrome general, en el 18% como síndrome típico y el 15% se presenta como derrame pleural. El 38% de los casos presentan síntomas clínicos de diferente localización que no se relacionan en su inicio con la TB que posteriormente se les diagnosticó.

Tabla 41: Cuadro clínico de la TB.

CUADRO CLÍNICO		TÍPICO	DERRAME PLEURAL	SINDROME GENERAL	FIEBRE SIN FOCO	OTROS
Nº PACIENTES	536	94	80	130	31	201
%		18%	15%	24%	6%	38%

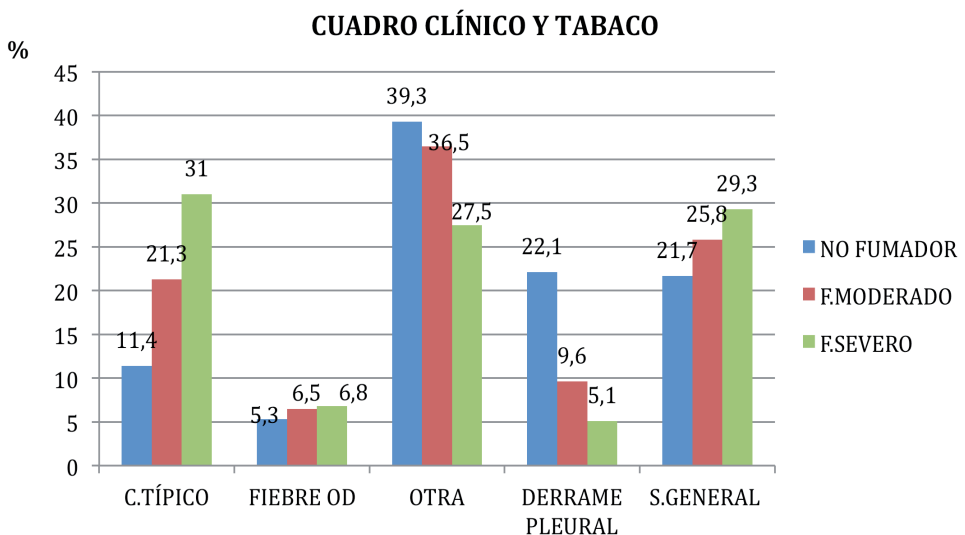
Se evaluaron las formas de presentación clínica de la enfermedad TB en los diferentes grupos etarios. En el grupo de 15 a 24 años no se registró ningún paciente con fiebre de origen desconocido, sin embargo los porcentajes varían del 8,3% al 4,6% en otras franjas de edad. En el grupo de 66 años o mayores en el 47,2% de los casos los síntomas no están relacionados directamente con la TB. En este mismo grupo etario la presentación clínica típica la presentan solo el 5,5% de los pacientes, seguido del grupo de 35 a 39 años con un 12%. En el resto de los grupos de edad, la presentación típica ocurrió en porcentajes iguales o superiores al 20%. Los datos quedan reflejados en la siguiente gráfica 57.



Gráfica 57: Formas clínicas de la TB y edad.

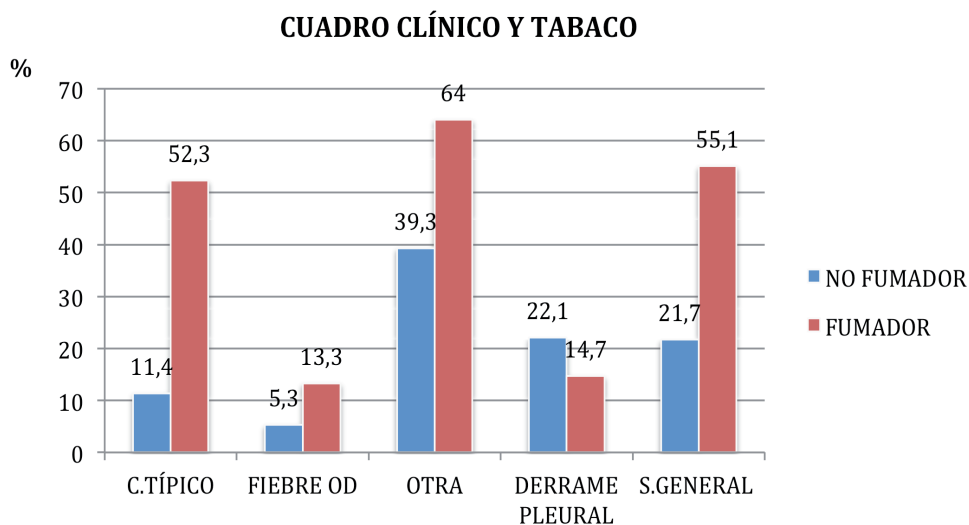
Se estudiaron las diferencias, en la presentación clínica de TB, según el hábito tabáquico de los pacientes. El 48,9% no fumaban y el 51,1% eran fumadores. De los fumadores un 39,4% eran moderados (20cig./día ó menos) y el 11,6% eran severos (más de 20 cig./día). En los pacientes que no eran fumadores la clínica de derrame pleural era claramente más frecuente que en lo grupo de fumadores 22,1% frente a 14,7%.

En el grupo de fumadores la presentación típica es más frecuente que en el de no fumadores 52,3% frente a 11,4%, y esta aumenta aún más en los fumadores severos, 31% frente a 21,3%, gráfica 58.



Gráfica 58: Formas clínicas de la TB y hábito tabáquico.

En la siguiente gráfica 59 quedan reflejados los datos globales en pacientes fumadores y no fumadores.



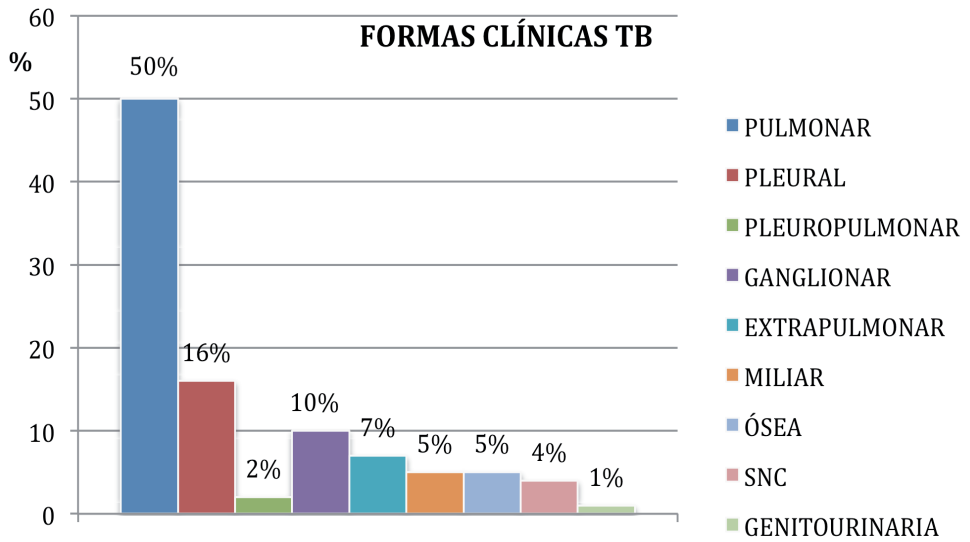
Gráfica 59: Formas clínicas de la TB y hábito tabáquico.

En nuestro registro la TB se manifestó como pulmonar en un 50% de los enfermos, pleural en el 16% y pleuro-pulmonar en el 2%. Con estos datos, objetivamos que la TB con afectación pulmonar y/o pleural representan el 68% de los casos de enfermedad en este estudio. La localización más frecuente después de la pleuro-pulmonar, es la TB ganglionar en un 10% de los enfermos.

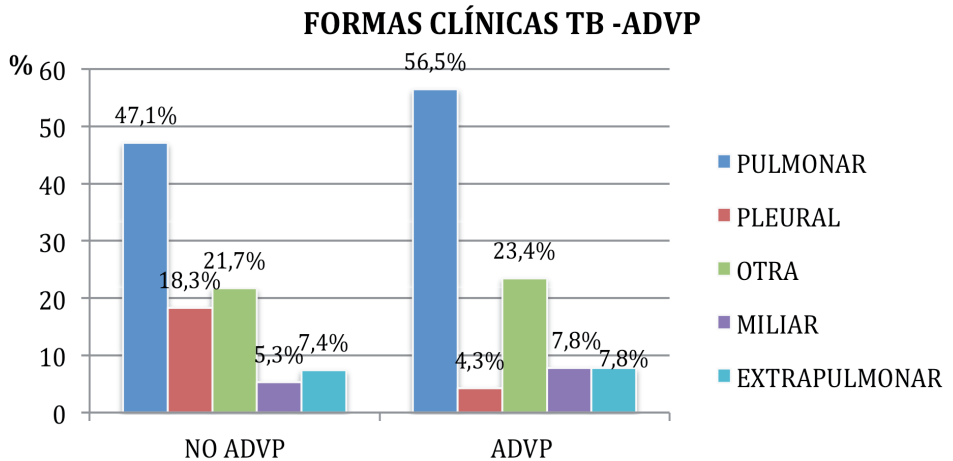
En este trabajo la TB extra-pulmonar fue la forma clínica del 7% de los pacientes.

Un 22% de los pacientes presentaron, otras formas clínicas diferentes como queda reflejado en la gráfica 60 adjunta, con un 5% tanto la TB miliar como la ósea, 4% de afectación del SNC y el 1% de afectación genitourinaria, gráfica 60.

Se valoraron las diferencias del tipo de TB en función del consumo ó no de drogas por vía parenteral. En los pacientes no ADVP el 18,3% presentan una TB pleural sin embargo esta cifra es de un 4,3% en los ADVP, gráfica 61.

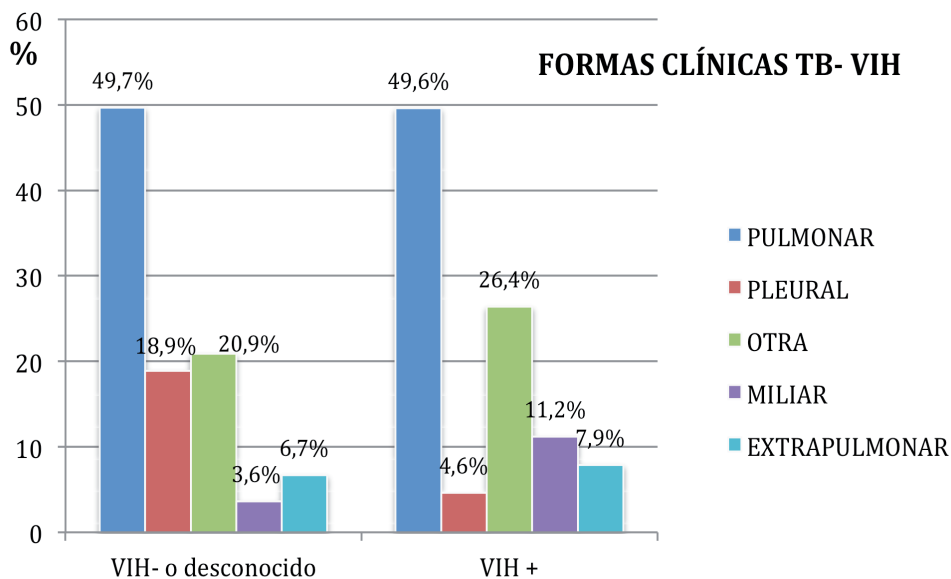


Gráfica 60: Formas clínicas de la TB.



Gráfica 61: Formas clínicas de la TB en ADVP y no ADVP.

La TB se manifiesta como pleural en 18,9% de los pacientes VIH- o desconocido y en un 4,6% de los VIH+. La TB miliar se presenta en un 11,2% de los pacientes VIH+, sin embargo solo en un 3,6% de los pacientes VIH- o desconocido, gráfica 62.



Gráfica 62: Formas clínicas de la TB y situación VIH.

Entre los grupos de nativos y extranjeros no se encontraron diferencias significativas en la forma de manifestación de la TB con porcentajes muy similares entre ambos grupos.

En la población pediátrica se diagnosticaron 10 casos de TB en menores de 15 años, 8 en pacientes menores de 5 años y 2 en pacientes mayores de 12 años. De los cuales 4 eran niños y 6 niñas. La forma clínica de la enfermedad tuberculosa fue 50% de TB pulmonar y 50% de TB ganglionar. En cuanto al origen de los pacientes el 60% eran extranjeros y el 40% nativos.

Los datos quedan representados en la siguiente tabla 42.

Tabla 42: TB en población pediátrica.

EDAD	Nº PACIENTES	SEXO Femenino	SEXO Masculino	ORIGEN	FORMA CLINICA
7 meses	1	1	-	Paraguay	TB pulmonar
2 años	2	1	1	Ecuador Bilbao	TB ganglionar TB ganglionar
3 años	3	2	1	Congo Guinea Bilbao	TB pulmonar TB pulmonar TB ganglionar
4 años	2	1	1	Bolivia Marruecos	TB ganglionar TB pulmonar
13 años	1	1	-	Bilbao	TB pulmonar
14 años	1	-	1	Bilbao	TB pulmonar
TOTAL	10 pacientes	6 60%	4 40%	40% nativos 60% extranjeros	TB pulmonar 50% TB ganglionar 50%

5.9. CRITERIOS BIOQUÍMICOS Y ANALÍTICA

A los pacientes se les realizó analítica a su llegada la hospital y se efectuó un seguimiento posterior. Analizando la hemoglobina registrada al ingreso, se obtuvo una mediana de 12,20 gr/dl. Los datos quedan reflejados en la siguiente tabla 43.

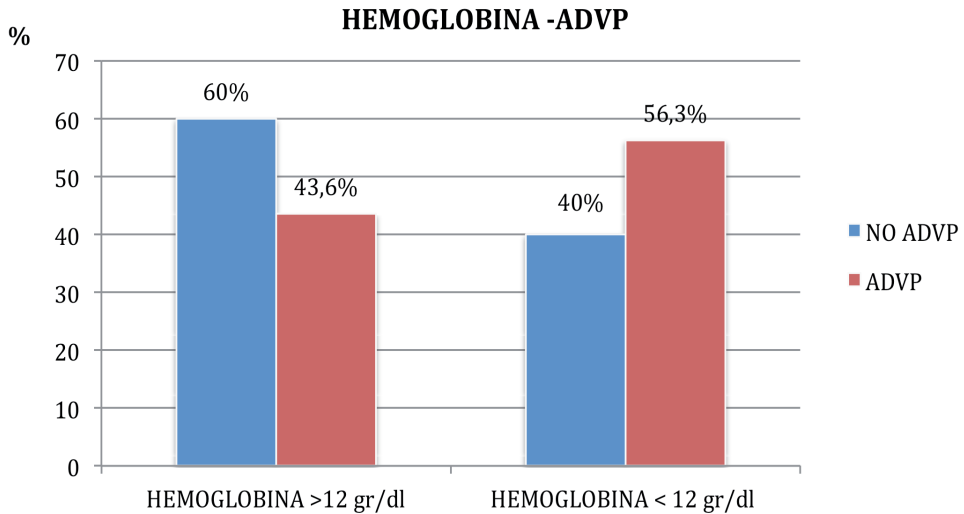
En el grupo de pacientes ADVP, el 56,3% presentaban cifras de hemoglobina inferiores a 12 gr/dl, frente al 40% en el grupo de pacientes no consumidores de drogas, gráfica 63.

Tabla 43: Hemoglobina en los pacientes con TB:

Hemoglobina

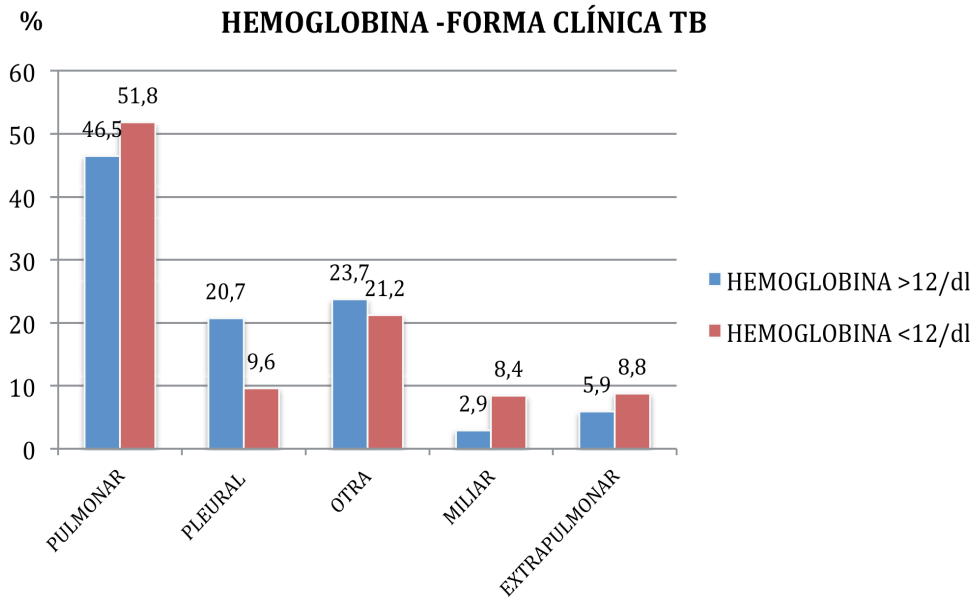
n	missing	unique	Mean	.05	.10	.25	.50	.75	.90	.95
511	15	101	12.1	8.15	9.40	10.70	12.20	13.60	14.90	15.45

lowest: 3.7 4.9 5.3 6.2 6.5, highest: 16.6 16.7 16.8 17.0 18.0



Gráfica 63: Cifras de Hemoglobina en TB y relación con ADVP.

Se analizó la relación entre las cifras de hemoglobina y las diferentes formas de presentación de la TB. En los pacientes con TB pleural, el 72,4% tenía cifras de Hg superiores a 12 gr/dl y el 27,5% cifras inferiores a 12 gr/dl. En cambio en la TB miliar el 70% de los pacientes tenían cifras de inferiores a 12 gr/dl de hemoglobina. En la siguiente gráfica 64 quedan reflejados los datos.



Gráfica 64: Cifras de hemoglobina y forma clínica de TB.

La velocidad de sedimentación registrada al inicio del ingreso en los pacientes con TB, se obtuvo una mediana de 50. Con un valor mínimo de 3 y máximo de 140, tabla 44.

Tabla 44: Velocidad de sedimentación en los pacientes con TB.

Velocidad de sedimentación

n	missing	unique	Mean	.05	.10	.25	.50	.75	.90	.95
169	357	86	52.63	9.4	18.0	32.0	50.0	70.0	87.2	102.0

lowest : 3 5 6 8 9, highest: 114 120 122 129 140

— Prueba de la Tuberculina ó Mantoux -PPD

El ítem PPD estaba registrado en 97 pacientes. El 77% de los pacientes tenían PPD positiva y el 21% negativa. La mediana de los PPD positivos obtenidos fue 16 mm.

— Adenosina deaminasa - ADA

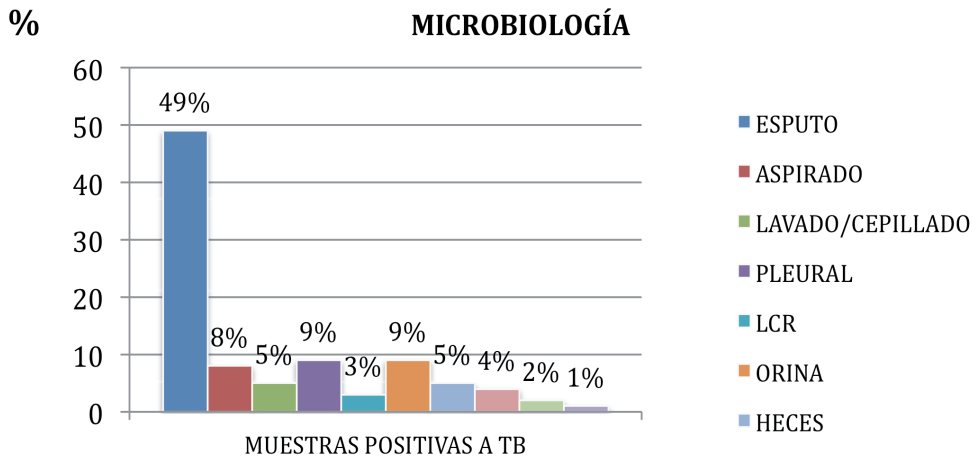
Se realizó ADA en 168 muestras obteniendo resultados positivos en el 88,6% de las mismas. El resultado de ADA positivo se alcanzó en el 63,7% de los pacientes con TB pleural, el 6,7% de TB extra-pulmonar, 4,6% de TB pulmonar, y el 23,4% correspondía al grupo de otras representado fundamentalmente por la TB meníngea. En los pacientes con TB meníngea el 66% presentaban ADA positivo en la muestra de líquido cefalorraquídeo.

5.10. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

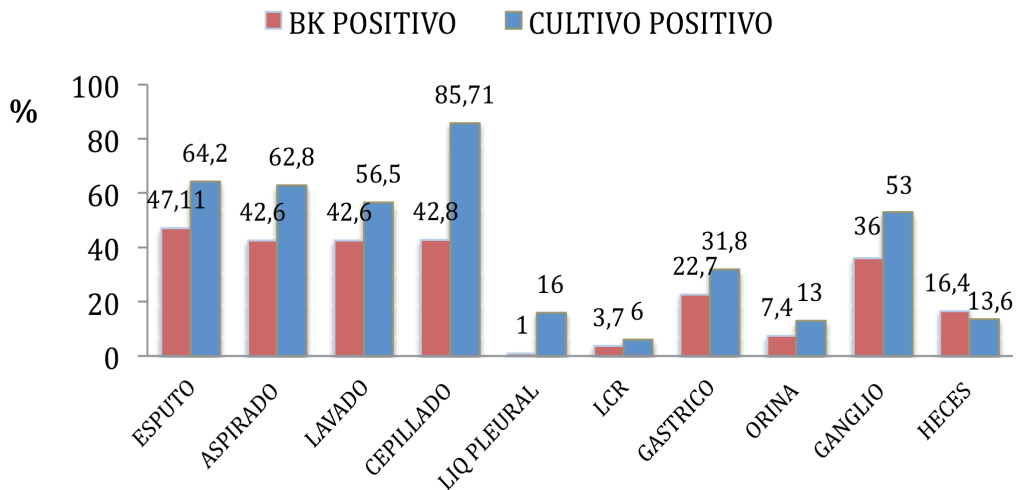
Se realizó el estudio microbiológico de 1.717 muestras de diferentes localizaciones como esputo, aspirado, lavado, cepillado, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, orina, heces, ganglio, jugo gástrico y hemocultivos. Se realizaron técnicas inmunológicas, microbiológicas para llegar al diagnóstico de TB. Así mismo todas las muestras se enviaron a laboratorio para el correspondiente diagnóstico anátomo-patológico.

En la siguiente gráfica 65 quedan reflejados los resultados. Como se observa el esputo es la muestra en la que se obtuvieron más casos positivos.

A continuación, en la gráfica 66 se exponen los resultados microbiológicos de las muestras, realizando una comparación de los resultados positivos de baciloscopias con los de cultivos.

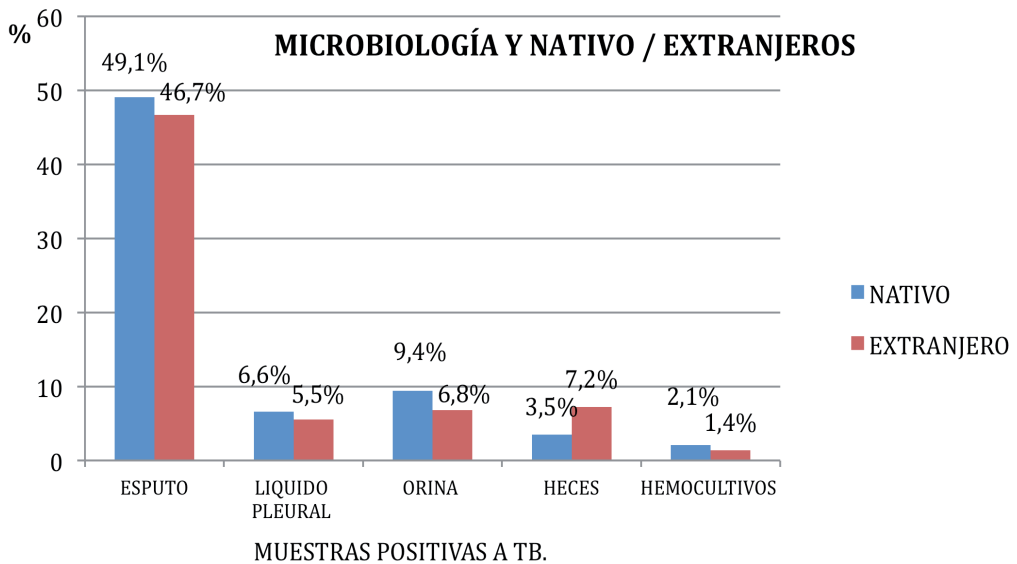


Gráfica 65: Muestras positivas a TB.



Gráfica 66: Comparativa de BK y cultivos positivos en las diferentes muestras.

Se valoraron las muestras positivas comparando las del grupo de pacientes extranjeros y con la del grupo de nativos. Los datos obtenidos se exponen en la siguiente gráfica 67, donde podemos observar, que en el grupo de pacientes extranjeros la positividad en las muestras es algo menor que en los pacientes nativos, con la excepción de los coprocultivos donde los valores positivos son un 7,2% en el grupo de pacientes extranjeros frente a un 3,5% en el de los nativos.



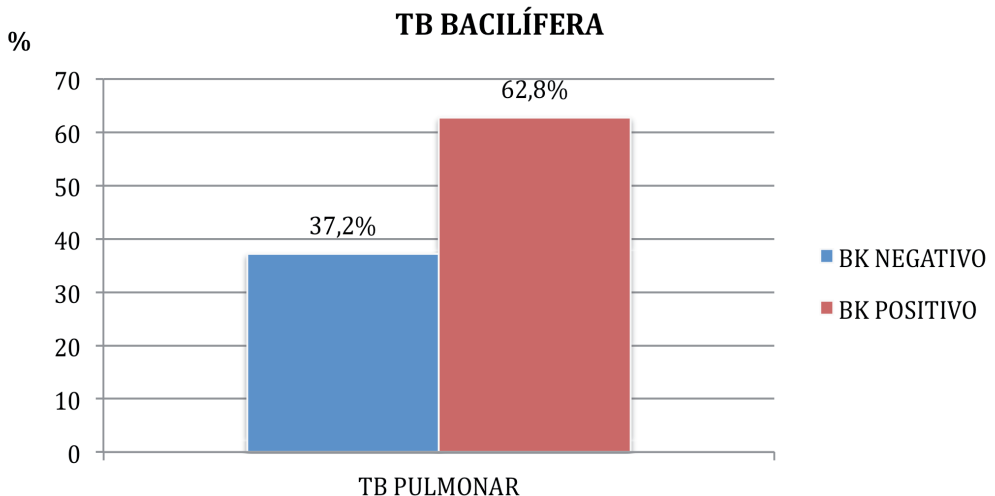
Gráfica 67: Muestras positivas a TB: Nativos y extranjeros.

En los 526 pacientes con diagnóstico de TB, analizamos los que al menos tienen una muestra, de cualquier localización, con BK positivo, cultivo positivo ó BK y cultivo ambos positivos los resultados quedan expuestos en la siguiente tabla 45.

Tabla 45: Muestras positivas BK y/o cultivo de cualquier localización en el total de los pacientes.

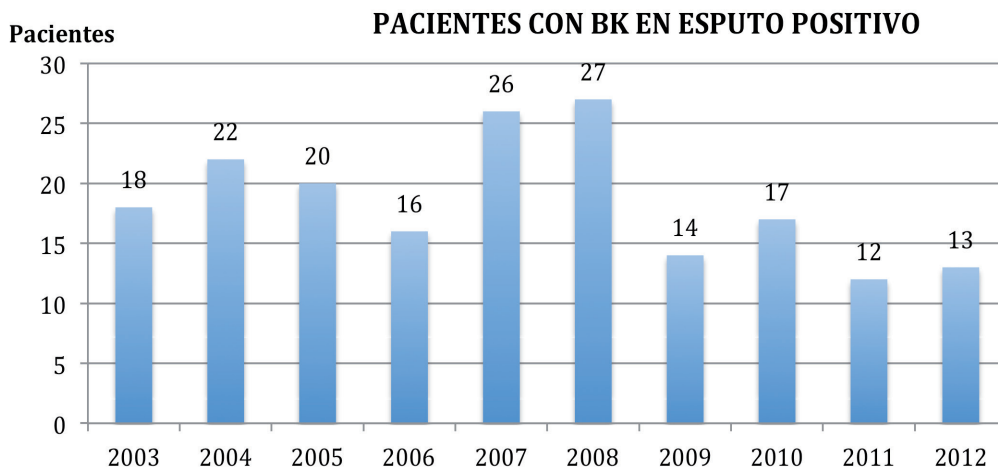
Nº DE PACIENTES total 526	BK +	CULTIVO+	BK+ y CULTIVO +
Nº pacientes al menos una muestra + de cualquier localización	248	316	237
%	47,1%	60%	45,5%

La TB pulmonar supone el 63,4% del total de enfermedad tuberculosa. Se diagnóstico de TB pulmonar a 290 pacientes, pleuro-pulmonar a 13 y miliar a 31 suman un total 334. En los pacientes con TB pulmonar el BK fue positivo en 210 y el cultivo fue positivo en 267. De los datos obtenidos concluimos que el 62.8% de las TB pulmonares fueron bacilíferas, gráfica 68. El resultado del cultivo en esputo fue positivo en el 79,9% de las TB pulmonares, gráfica 69.



Gráfica 68: Resultados de BK en esputo por paciente.

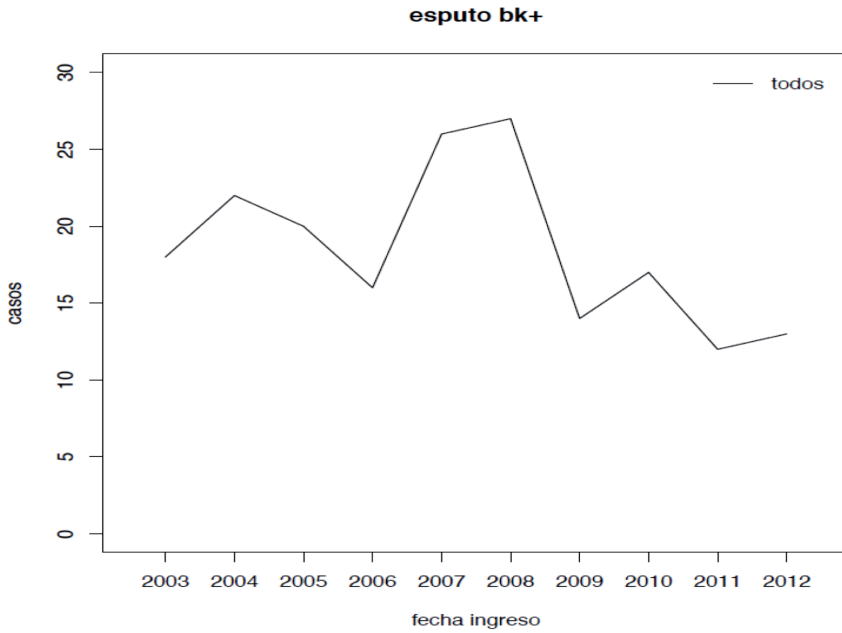
La distribución del número de pacientes/año con BK en esputo positivo esta representados en la siguiente gráfica 69. Observamos que en los últimos años hay una tendencia descendente, gráfica 70.



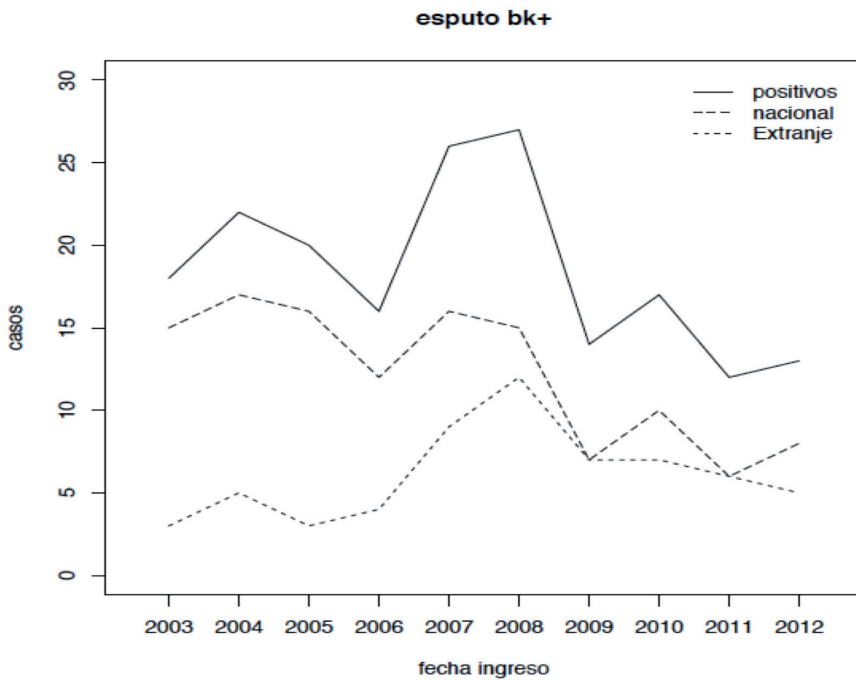
Gráfica 69: Número de pacientes /año con BK en esputo positivo.

En el grupo de pacientes con TB bacilíferas, el 67% eran nativos y el 33% extranjeros. En las gráficas queda reflejado el número de pacientes nativos y extranjeros bacilíferos por año, gráfica 71.

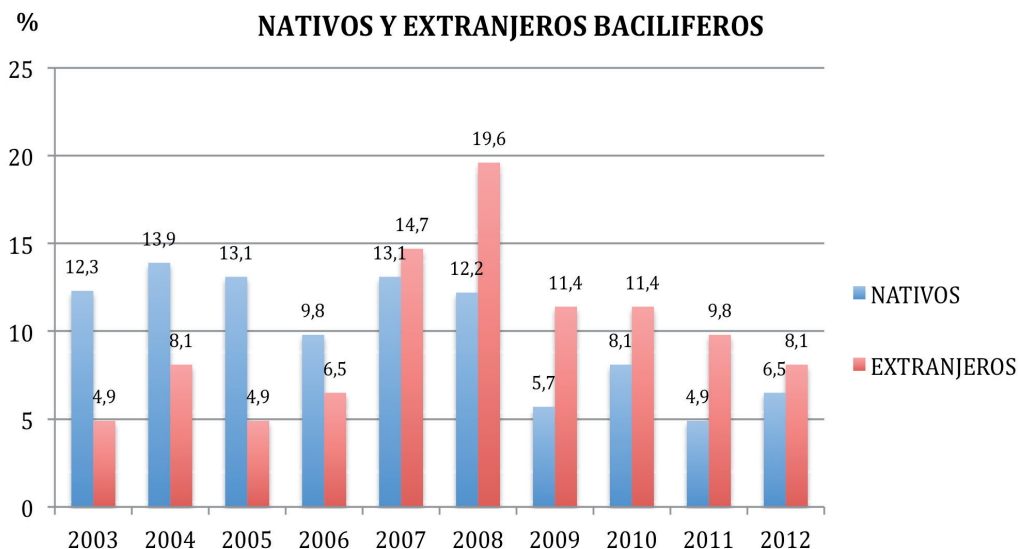
Estudiamos en los pacientes nativos y extranjeros, la evolución de los bacilíferos de cada grupo en la década 2003-2012. En el grupo de pacientes nativos el porcentaje de bacilíferos que era del 12,3% en 2003 ha disminuido a lo largo de la década hasta el 6,5% en 2012. En el grupo de extranjeros en cambio se parte en 2003 con 4,9% de bacilíferos, alcanzándose un 19,6% entre 2007 y 2008, cifra que va disminuyendo en los años sucesivos hasta el 8,1% en 2012, gráfica 72.



Gráfica 70: Pacientes/año con BK en esputo positivo.



Gráfica 71: Pacientes/año totales, nativos y extranjeros con BK en esputo positivo.

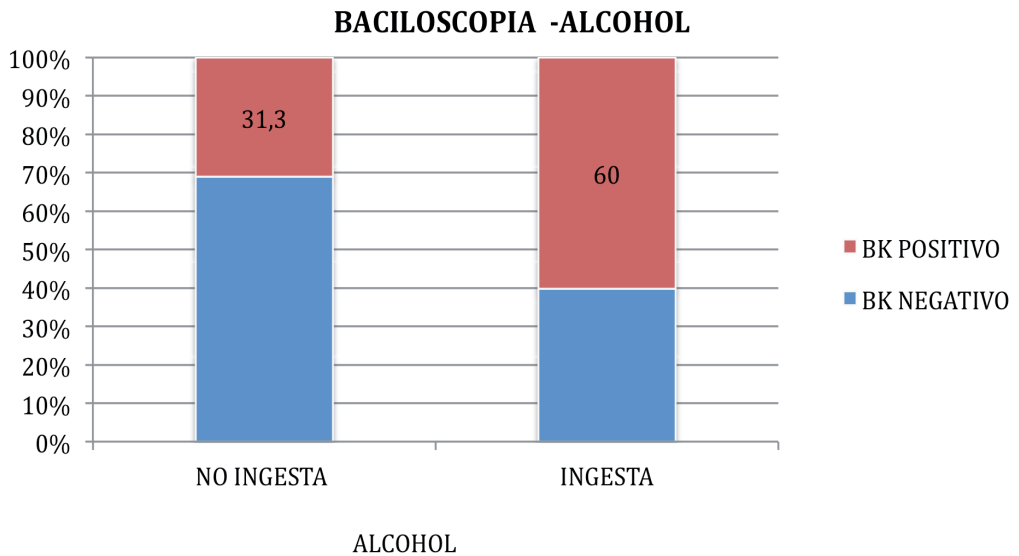


**Gráfica 72: Comparativa del porcentaje de pacientes/año bacilíferos:
Nativos y extranjeros.**

En nuestro estudio la población pediátrica, menores de 15 años, la componen 10 pacientes de los cuales solo uno de ellos era bacilífero, una niña nativa de 13 años. En 3 niños con TB pulmonar el Interferón fue positivo, y en 3 pacientes con TB ganglionar la PCR fue positiva. De los 10 pacientes solo 3 pacientes tuvieron cultivos positivos a *M. Tuberculosis*.

En los datos obtenidos, la relación entre ingesta de alcohol y la positividad del BK, es estadísticamente significativa.

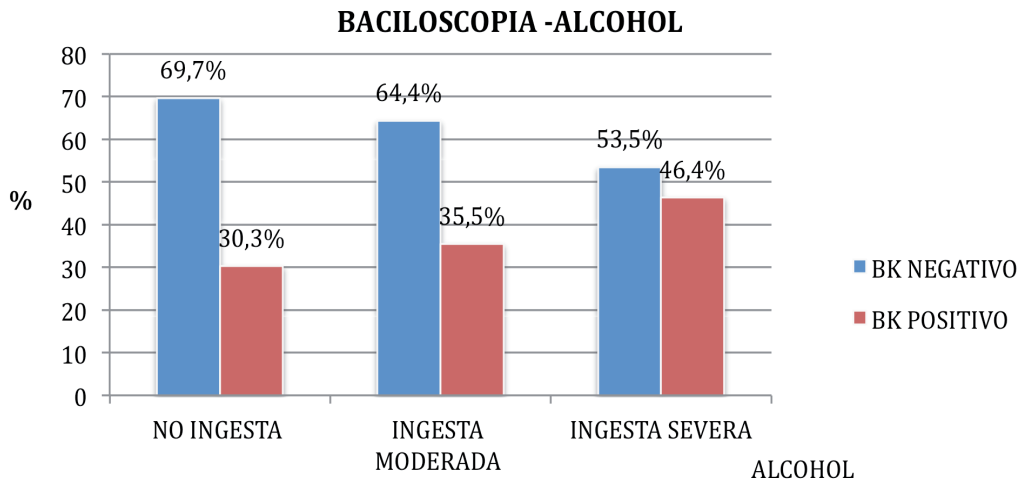
En los pacientes con TB no bebedores el BK es positivo en el 31,3% de los enfermos, en cambio en el grupo de bebedores la positividad aumenta hasta el 60%. Los datos se muestran en la siguiente gráfica 73.



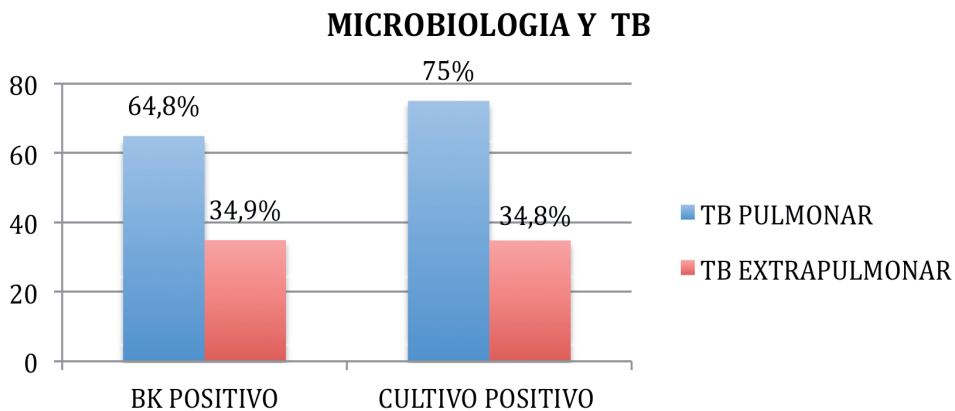
Gráfica 73: Muestras BK positivas /negativas e ingesta de alcohol.

Si estudiamos la relación entre cantidad de alcohol y positividad del BK en esputo encontramos que en los pacientes con ingesta severa de alcohol, el porcentaje de BK positivos en esputo es del 46,6%, sin embargo en los de ingesta moderada de alcohol tienen un 35,5% de positividades. Por lo tanto a mayor ingesta de alcohol mayor positividad en el BK, gráfica 74.

Analizamos los resultados microbiológicos, tanto BK como cultivos, de las diferentes formas clínicas de TB. Encontramos que en las presentación pulmonar el BK fue positivo en 64,8% y el cultivo en el 75%, mientras que la extrapulmonar el BK fue positivo en el 34,9% y el cultivo en 34,8%, gráfica 75.



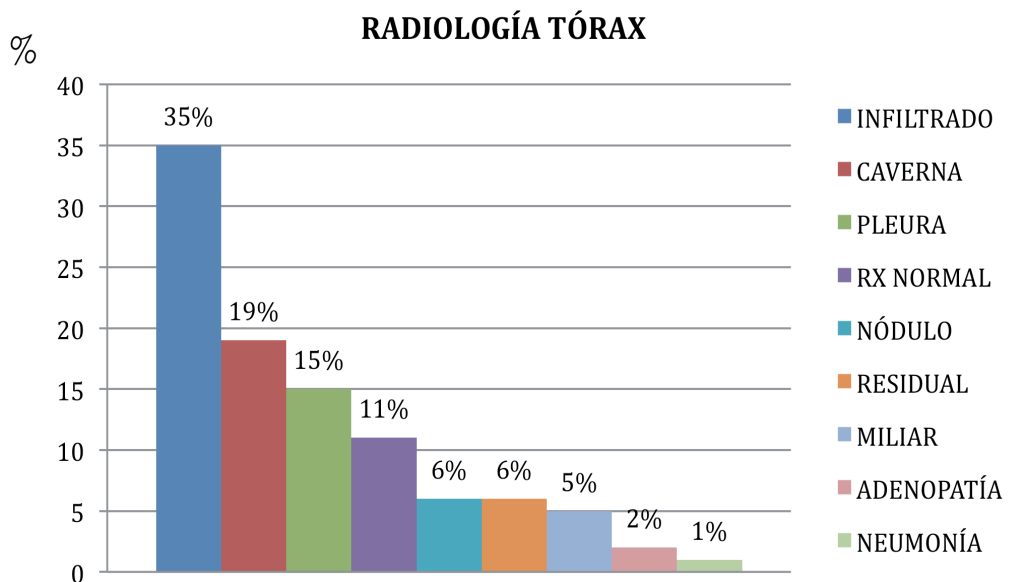
Gráfica 74: Muestras BK positivas /negativas e ingesta de alcohol.



Gráfica 75: Forma clínica de TB y positividad de BK y cultivo.

5.11. RADIOLOGÍA

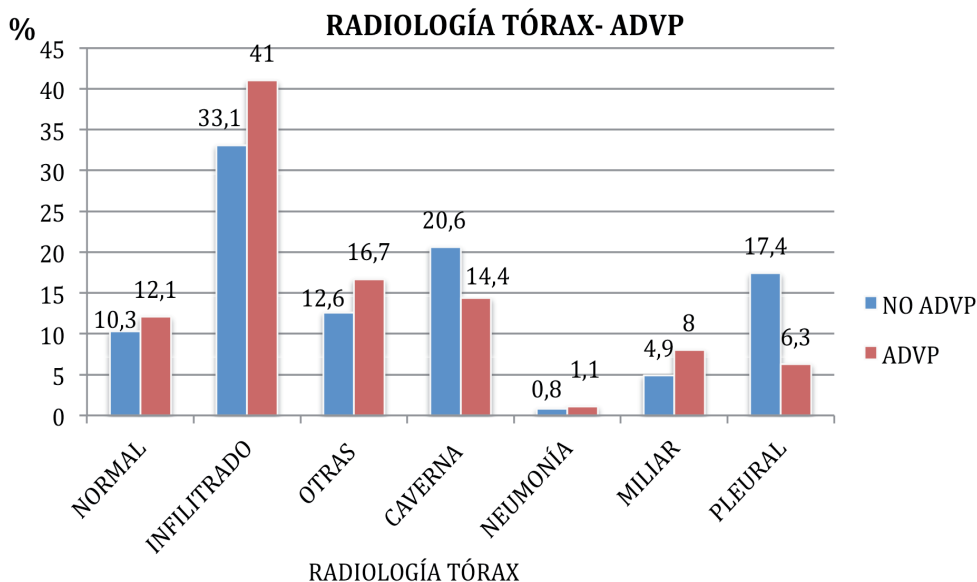
A los pacientes se les realizó al menos una radiografía de tórax y posteriormente se efectuó la interpretación de las mismas. En las radiografías de tórax revisadas presentaban imágenes de infiltrados pulmonares el 35%, de cavernas pulmonares el 19%, la afectación pleural se observó en el 15%, los nódulos pulmonares en el 6%, al igual que las lesiones residuales también en el 6%, la afectación miliar en el 5%, adenopatías en el 2% y las imágenes de condensación en el 1%. Un 11% de las placas de tórax eran normales. Estos datos nos dan una idea de la expresión radiológica de la TB, gráfica 76.



Gráfica 76: Radiología de tórax en la TB:

En los datos obtenidos comparando los pacientes ADVP con los no adictos se obtienen datos estadísticamente significativos. Los pacientes ADVP presentan TB miliar en un 8%, frente a los no ADVP que la representan un 4,9%. Sin embargo

la TB pleural se presenta en el 17% de los no adictos y en el 6,3% de los ADVP. Estos datos quedan reflejados en la siguiente gráfica 77.



Gráfica 77: Radiología de tórax en la TB y situación ADVP.

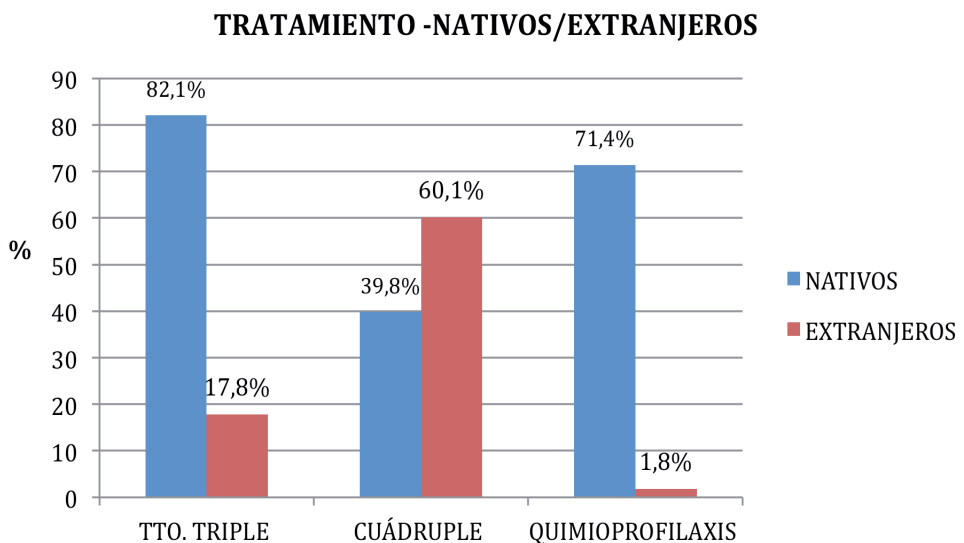
5.12. TRATAMIENTO Y EFECTOS SECUNDARIOS

Los pacientes recibieron fármacos antituberculosos en pauta de triple terapia o de cuádruple y en los casos indicados quimioprofilaxis. Se obtuvieron registros en 522 pacientes de los cuales el 66% recibió triple terapia, el 31% cuádruple terapia y un 3% quimioprofilaxis, tabla 46.

Tabla 46: Tipo de tratamiento recibido.

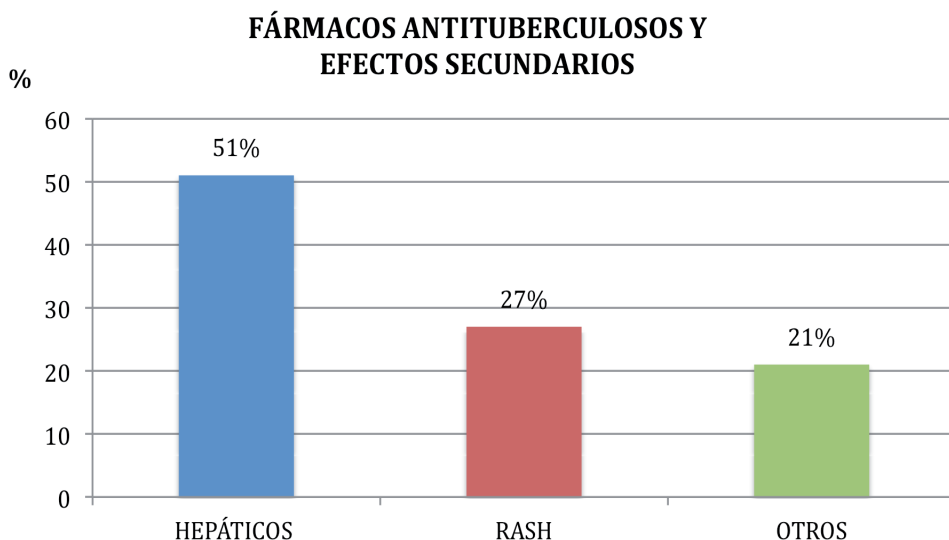
TRATAMIENTO		TRIPLE TERAPIA	CUADRUPLE TERAPIA	QUIMIOPROFILAXIS
Nº PACIENTES	522	346	162	14
%		66%	31%	3%

En los datos obtenidos se objetiva que el grupo de pacientes extranjeros recibieron cuádruple terapia el 60,1%; sin embargo, en el grupo de nativos solo se administró al 17,8% de los pacientes. La triple terapia se administró al 82,1% de los pacientes nativos y al 39,8% de los pacientes extranjeros. Se realizó quimioprofilaxis en el grupo de nativos al 71,4% de los pacientes y en el de extranjeros al 1,8%, gráfica 78.



Gráfica 78: Tipo de tratamiento recibido en nativos y extranjeros.

El 85,2% de los pacientes tratados con fármacos antituberculosos no presentaron ningún efecto secundario. Sin embargo 74 pacientes, que representan un 14,8% sufrieron algún efecto secundario por la medicación. De ellos el 52% (40 casos) presentaron hepatotoxicidad, el 27% (21 casos), erupciones cutáneas (rash), y el 21% (16 casos) están incluidos en otros, gráfica 79.

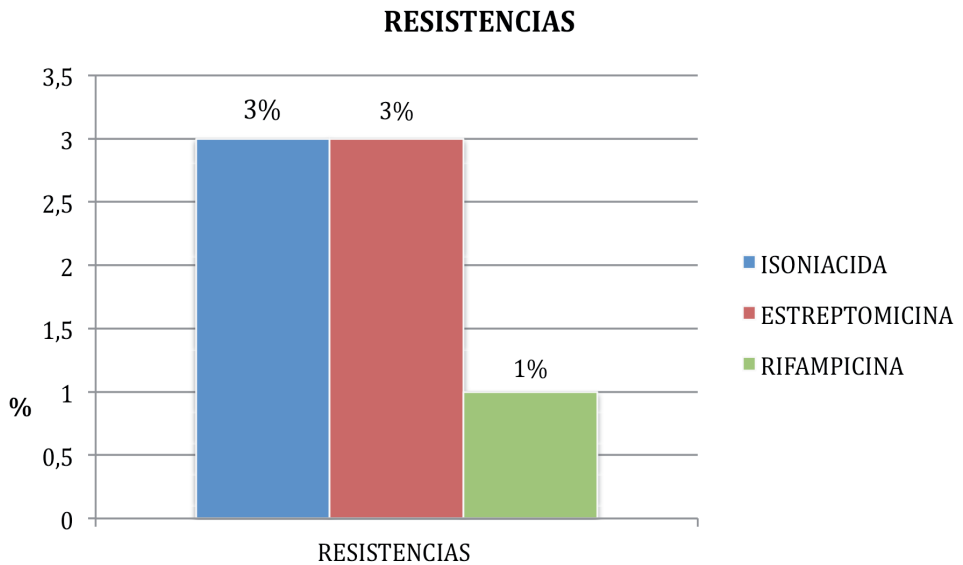


Gráfica 79: Efectos secundarios de los fármacos antituberculosos.

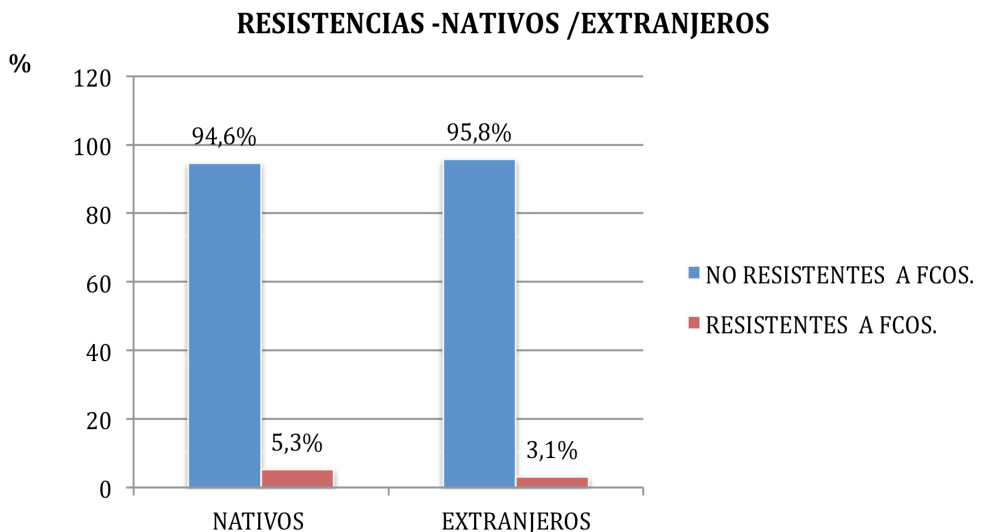
5.13. RESISTENCIAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

En el 7% de los pacientes se encontraron resistencias a los fármacos antituberculosos. Los valores de resistencias obtenidos son del 3%, tanto para la Isoniacida como para la Estreptomicina y el 1% a la Rifampicina, gráfica 80.

En la siguiente gráfica 81 quedan reflejados los datos obtenidos de las resistencias globales en la población nativa y extranjera. Las resistencias a fármacos antituberculosos en nativos es del 5,3% y del 3,1% en extranjeros. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.



Gráfica 80: Resistencias a los fármacos antituberculosos.



Gráfica 81: Resistencias de los fármacos antituberculosos en nativos y extranjeros

Se registraron 9 pacientes con aislamientos multirresistentes y polirresistentes, es decir que presentaban resistencia a más de un fármaco antituberculoso. El número de pacientes y sus resistencias se exponen en la siguiente tabla 47.

Tabla 47: Resistencia a los fármacos antituberculosos.

Nº PACIENTES POLI ó MULTIRRESISTENTES	ORIGEN	RESISTENCIAS	TB previa
4 MR	Nativos	ISO+RIF	3 pacientes (1 trata. previo y 2 no tratados)
3 PR	Nativos	ISO+EST	0
1 MR	Extranjero -Colombia	ISO+RIF+EST	0
1 MR	Extranjero-Rusia	ISO+RIF+EST+ +ETA+PIRAZ	1

**ISO-Isoniacida, RIF-Rifampicina, EST-Estreptomicina, ETA-Etambutol,
PIRAZ- Pirazinamida.**

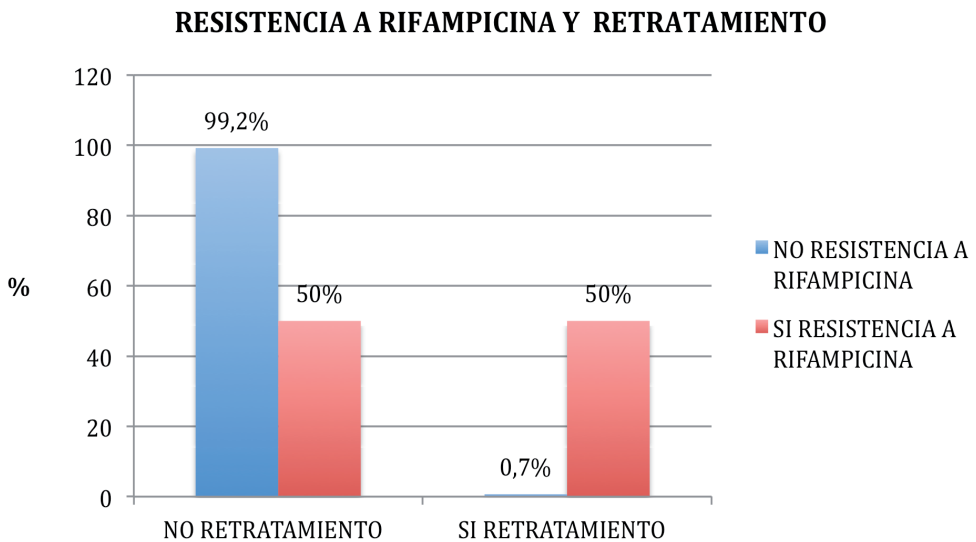
MR-Multirresistente, PR-Polirresistente.

En el grupo de pacientes poli o multirresistentes, 7 eran nativos y 2 extranjeros. De los 2 extranjeros, el primero natural de Colombia era resistente a 3 fármacos (ISO+RIF+EST) y el segundo natural de Rusia era resistente a 5 fármacos (ISO+RIF+EST+ETA+PIRAZ) y en él se aisló una cepa de la familia Beijing.

De estos 9 pacientes, en 3 de ellos, nativos (de la CAPV) constaba el antecedente de TB previa, pero sólo uno de ellos había recibido previamente tratamiento con fármacos antituberculosos. En el grupo de pacientes multirresistentes el 77,7% eran nativos y el 22,2% extranjeros.

El número de pacientes con resistencias múltiples es mayor en el grupo de nativos que en el de extranjeros, con una proporción de 7:2. Sin embargo en el grupo de nativos la resistencia es a 2 fármacos y en los extranjeros es a 3 o más fármacos.

En el grupo de pacientes con resistencia a la Rifampicina, el 50% precisaron la realización de retratamiento de su TB. Los datos se exponen en la siguiente gráfica 82.



Gráfica 82: Resistencia a Rifampicina y retratamiento.

En la valoración de los pacientes que requirieron retratamiento se analizó si tenían resistencia a los fármacos antituberculosos testados. En la siguiente tabla 48 queda reflejado el número de casos con resistencias a los diferentes fármacos y cuántos de ellos precisaron ser retratados.

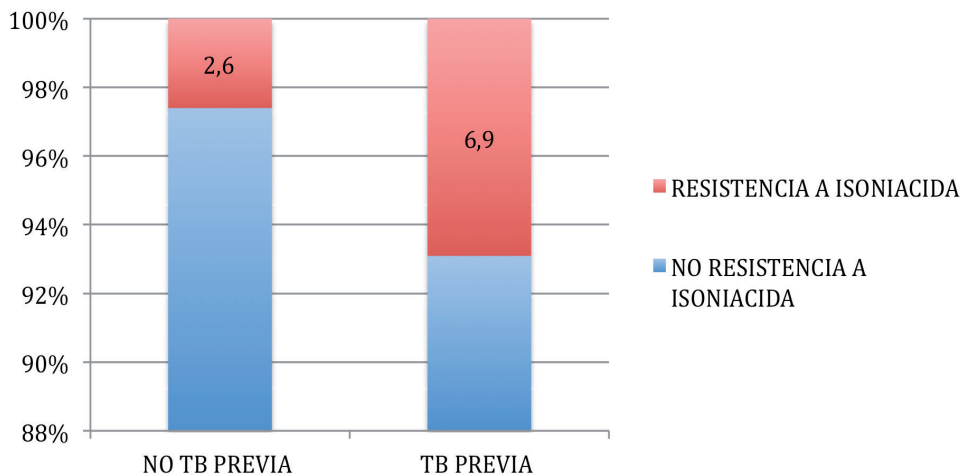
Tabla 48: Resistencia a fármacos antituberculosos y retratamiento.

RESISTENCIAS	Nº Pacientes	NO RETRATAMIENTO	SI RETRATAMIENTO
ISONIACIDA	16	75%	25%
RIFAMPICINA	6	50%	50%
ESTREPTOMICINA	11	90,9%	9%
ETAMBUTOL	1	-	100%

Se analizó si los pacientes que presentaban resistencia a fármacos antituberculosos habían padecido anteriormente TB.

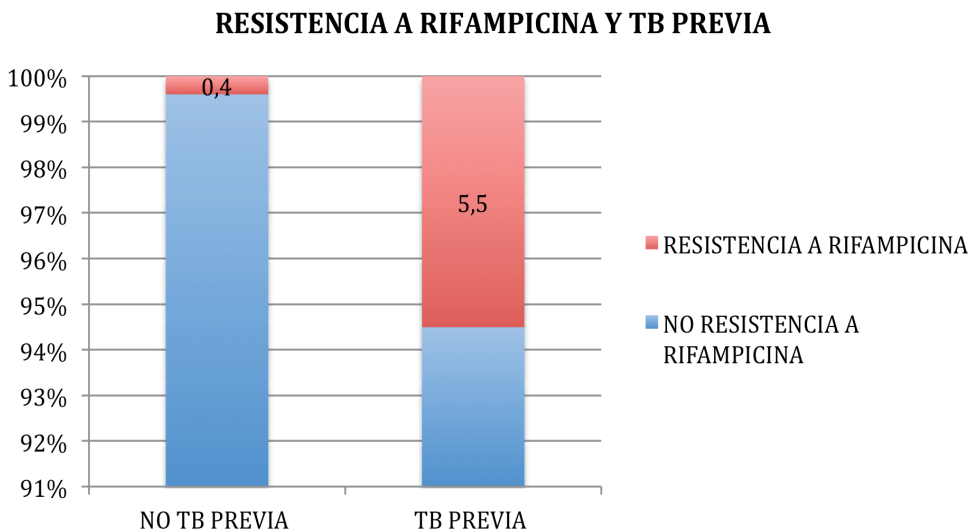
En los pacientes con antecedente de TB previa, la resistencia a la Isoniacida se presentó en 6,94%, mientras que en el grupo de pacientes sin TB se dio en el 2,6%, gráfica 83.

RESISTENCIA A ISONIACIDA Y TB PREVIA



Gráfica 83: Resistencia a Isoniacida y TB previa.

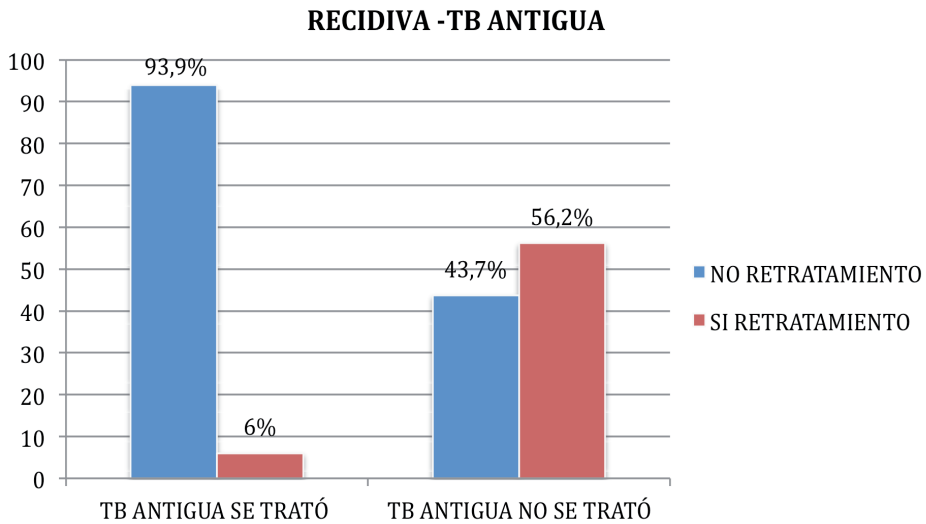
Los pacientes con antecedente de TB previa, el 5,5% presentaron resistencia a la Rifampicina; en cambio los pacientes sin antecedente de TB previa, solo el 0.4% presentó resistencias, gráfica 84.



Gráfica 84: Resistencia a Rifampicina y TB previa.

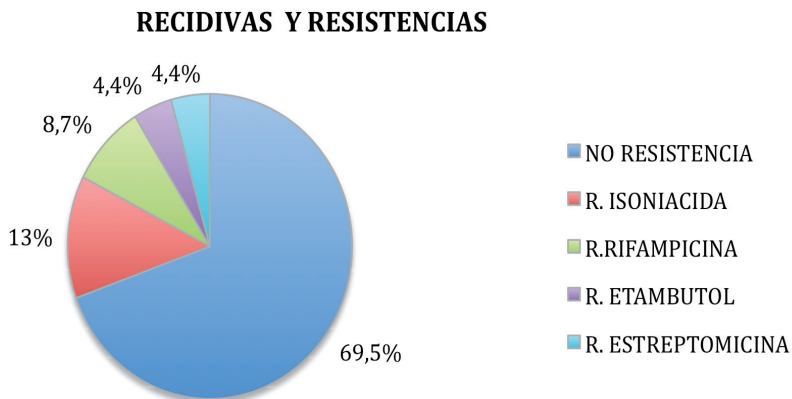
5.14. RECIDIVAS

El 11% de los pacientes con TB necesitaron retratamiento para su curación definitiva, bien por la toma irregular, abandono de la medicación o por la aparición de alteraciones tóxicas y/o de resistencias al tratamiento inicial. En este grupo de pacientes retratados, el 56,2% tenían el antecedente de TB previa que no recibió tratamiento y el 6,1% la TB previa sí fue tratada. Se objetivó que el retratamiento es más frecuente en pacientes con TB antigua que no fue tratada, gráfica 85.



Gráfica 85: TB anterior y retratamiento.

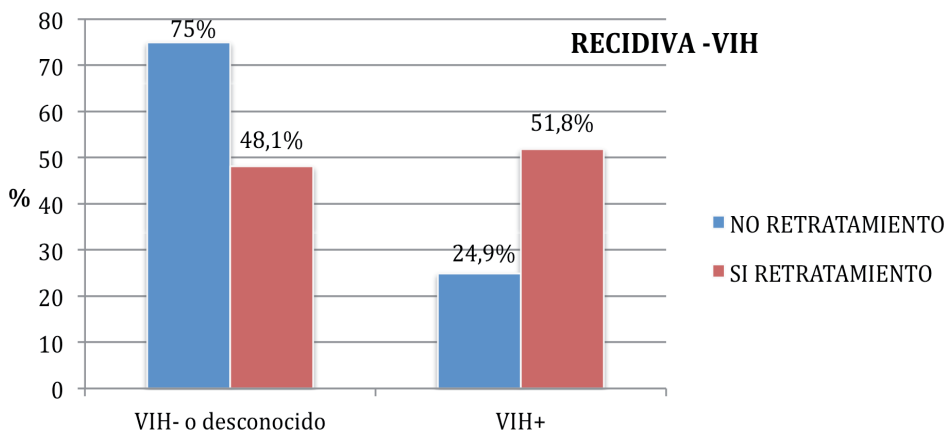
En este estudio 23 pacientes presentaron una recidiva de TB, de los cuales eran resistentes a Isoniacida el 13% (3 pacientes), a Rifampicina el 8.7% (2 pacientes), y a Estreptomina como Etambutol el 4,4% (1 paciente resistente a cada fármaco), gráfica 86.



Gráfica 86: Recidiva y resistencias a fármacos.

Se valoró la relación los pacientes que precisan retratamiento para el control de la TB y su situación VIH. No precisaron retratamiento el 75% de los VIH negativo o desconocido y el 24,9% de los VIH+.

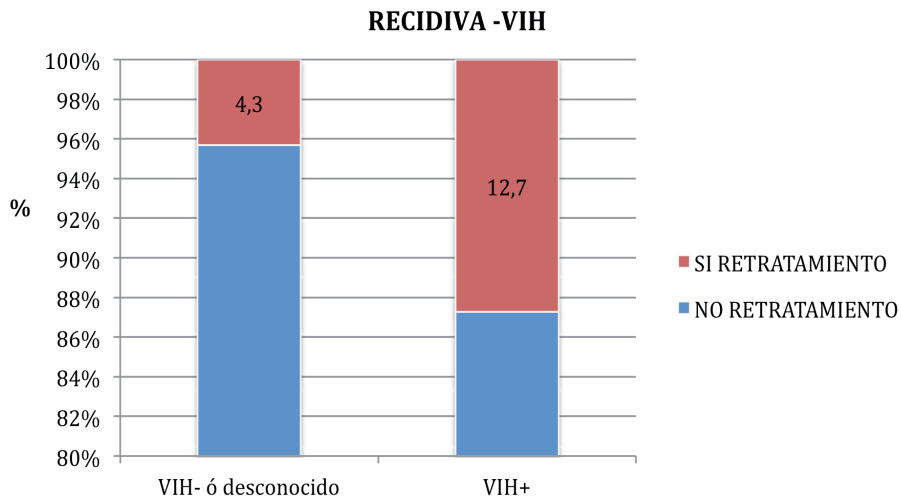
Los pacientes que precisaron ser retratados el 51,8% eran VIH+ y el 48,1% eran VIH- o desconocido, gráfica 87.



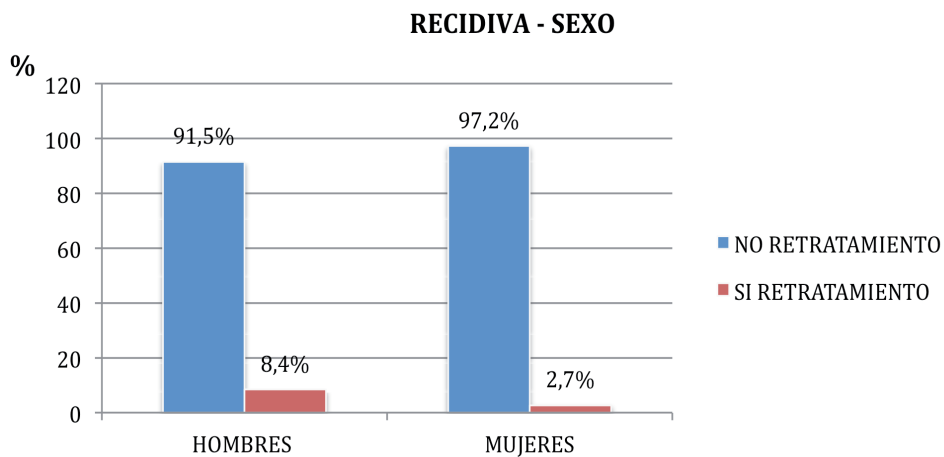
Gráfica 87: Retratoamiento y situación VIH.

En el cómputo global, se retrataron el 12,7% de los pacientes VIH+ y tan solo el 4,3% de los VIH- o desconocido. Vemos los resultados expuestos en la siguiente gráfica, gráfica 88.

En los datos analizados valorando las recidivas, encontramos que el porcentaje de hombres que precisaban un retratoamiento de la TB era mayor que el de las mujeres, con valores de 8,4% y 2,7% respectivamente. En el cómputo global el 6,4% de los pacientes recidivan, precisando retratoamiento. Los datos quedan reflejados en la siguiente gráfica 89.

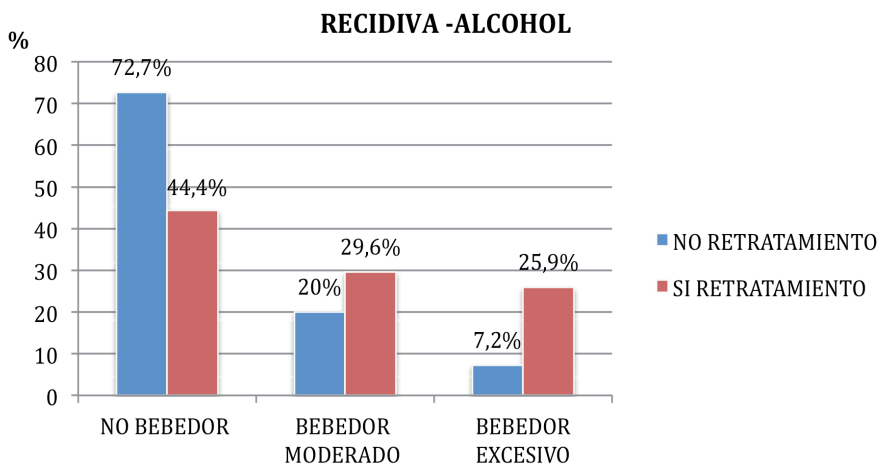


Gráfica 88: Situación VIH y retratamiento.



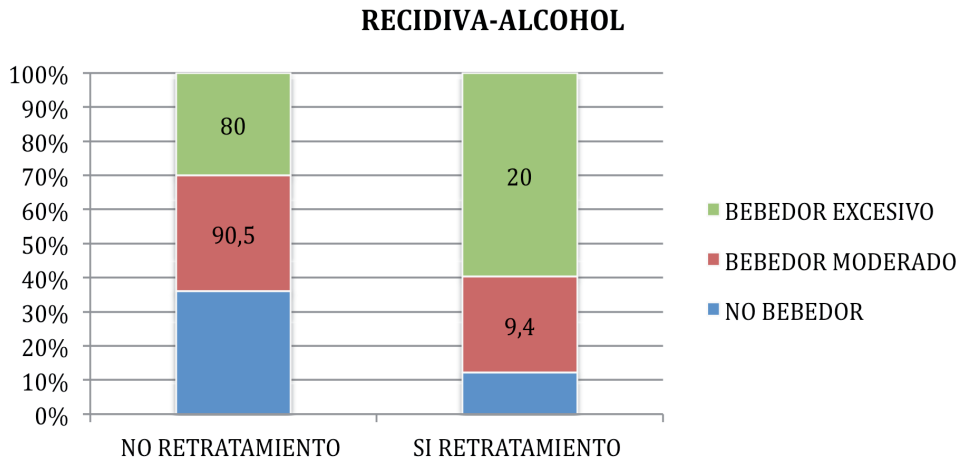
Gráfica 89: Recidiva y sexo.

Se analizaron los datos obtenidos de la relación entre ingesta de alcohol y recidiva de la TB. Se objetivó que en el grupo de pacientes no bebedores el 72,7% no precisaba retratamiento frente al 27,2% en el de bebedores. Valorando los que precisaban retratamiento en los pacientes bebedores, el porcentaje de recidivas de la TB, era mayor que en el grupo de no bebedores con datos de 55,5% y 44,4% respectivamente, gráfica 90.



Gráfica 90: Recidiva e ingesta de alcohol.

En el global de datos se retrataron al 20% de los pacientes bebedores excesivos, y al 9,4% de los bebedores moderados. Como vemos, al aumentar la cantidad de ingesta de alcohol/día aumenta también el porcentaje de recidivas. Sin embargo en el grupo de pacientes sin hábito enólico se trató por recidiva al 4,1%, cifra mucho menor que las obtenidas en el grupo de pacientes bebedores. Los datos quedan reflejados en la siguiente gráfica 91.



Gráfica 91: Recidivas e ingesta de alcohol.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La tuberculosis es una de las patologías infecto-contagiosas con más morbimortalidad en el mundo, es una enfermedad tratable y curable, por ello el control de la misma es un objetivo prioritario.

En este trabajo realizamos el estudio de la Enfermedad Tuberculosa en Bilbao durante la década (2003-2012). Este es un estudio retrospectivo con las limitaciones implícitas en este tipo de modelo de investigación. Los datos se obtuvieron de los registros de las historias clínicas de pacientes diagnosticados de tuberculosis durante este período y sólo pudimos disponer de lo que constaba en la historia clínica, sin posibilidad de obtener más información.

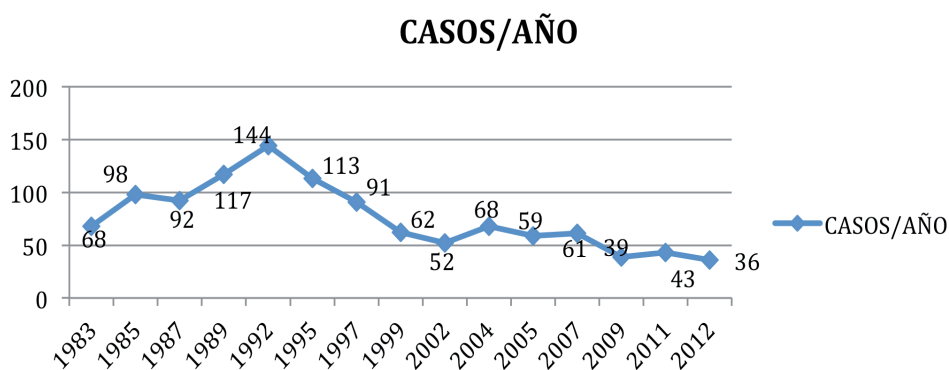
Como ejemplo, durante la realización del mismo nos encontramos un porcentaje nada desdeñable de pacientes en los que no se había realizado la serología de VIH. Este dato nos sorprendió y también nos frustró, al no tener ya la posibilidad de obtenerlo.

Sin embargo, tuvimos la suerte de disponer de 2 proyectos previos realizados en la misma población en Bilbao, el primero realizado de 1983-1992, coincidiendo con la aparición del SIDA ⁽²⁾, y el segundo en la década 1993-2002 ⁽³⁾.

Con esta tesis de la Enfermedad Tuberculosa en Bilbao durante el periodo 2003-2012, se completa el estudio de esta patología en Bilbao durante 30 años consecutivos. Ello nos permite comparar los resultados obtenidos en esta investigación con los períodos anteriormente estudiados.

6.1. INDICES EPIDEMIOLOGICOS

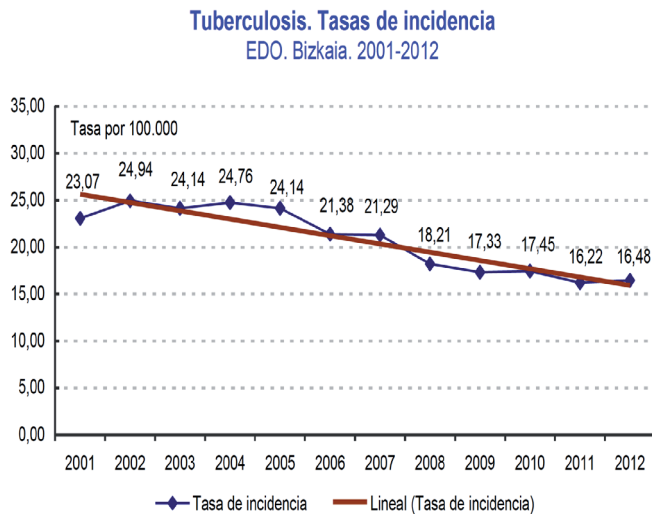
La incidencia de la TB en nuestro entorno, Bilbao, ha disminuido. En el período 2003-2012 se diagnosticaron 526 casos de TB en Bilbao. Si lo comparamos con décadas previas entre 1983-1992, se diagnosticaron 1.021 casos de TB ⁽²⁾ y en el período 1993-2002 disminuyeron a 826 casos ⁽³⁾. En 2004, la incidencia de nuevos casos/año es de 68, con una disminución hasta 36 casos/año en 2012, gráfica 92.



Gráfica 92: Incidencia anual de TB durante 30 años en el Hospital Universitario Basurto.

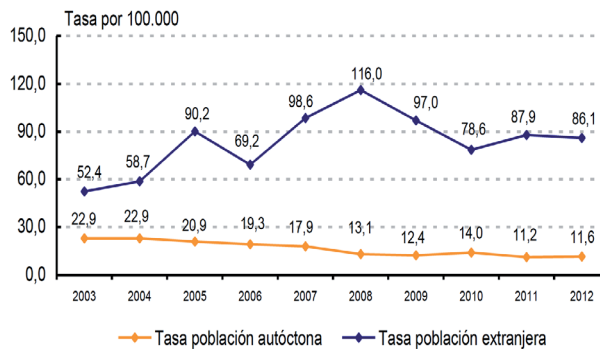
Según los datos aportados en este trabajo la tasa anual de TB /100.000 habitantes en la población de Bilbao ha disminuido a expensas de la población nativa, ya que disminuye de 16,8 en el 2003 a 5,8 en el 2012. La disminución de la tasa en el cómputo global de pacientes es mucho menor, debido a la contabilización de la población extranjera que aunque mejora algo sus cifras a lo largo de la década, estas son más altas.

La incidencia de la TB en Bizkaia ha disminuido también de forma progresiva en los últimos años desde tasas en 2001 de 23,07 casos/100.00 habitantes a 16,48 casos/100.000 en 2012. Los datos recogidos por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Bizkaia (UVE) ⁽³⁵⁾ quedan reflejados en las siguientes gráficas 93 y 94.



Gráfica 93: TB y tasas de incidencia. Fuente: Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Bizkaia.

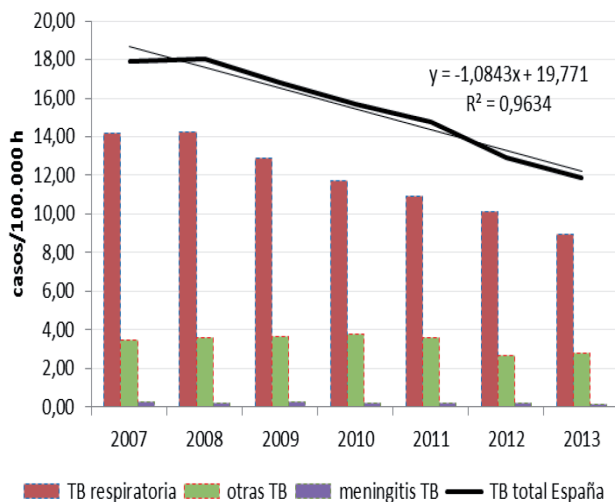
Tuberculosis en población autóctona y extranjera. Tasas por 100.000
EDO. Bizkaia. 2003-2012



Gráfica 94: TB en población nativa y extranjera Tasas/100.000 habitantes.

Fuente: Unidad Epidemiológica de Bizkaia 2003-2012.

La tasa de incidencia de la Tuberculosis en España, con los datos registrados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) ⁽⁹³⁾, también muestran una tendencia descendente, gráfica 95.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
Elaboración: Centro Nacional de Epidemiología

Gráfica 95: Evolución de la tasa de incidencia de TB en España 2007-2013.

En cuanto a la incidencia de la TB en función del sexo, los porcentajes de hombres y mujeres permanecen muy similares a la de estudios previos, tanto en la Comunidad Autónoma Vasca como en otras Comunidades Españolas ⁽¹¹³⁾.

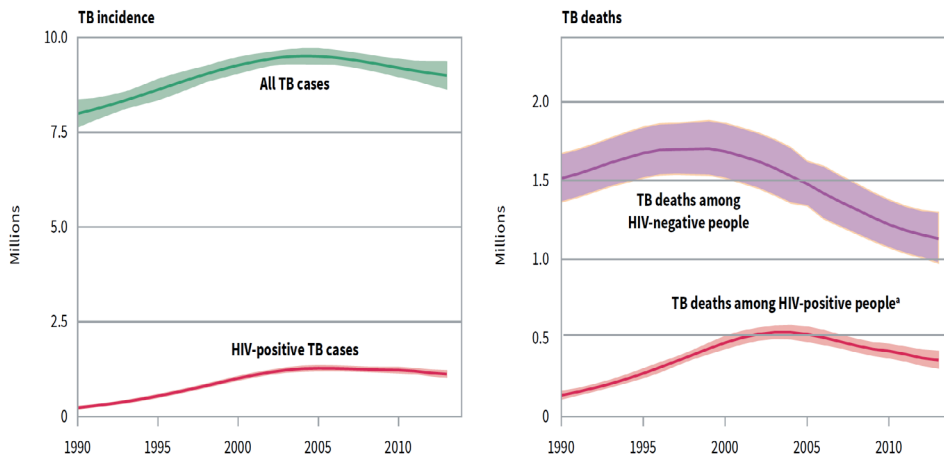
Según los datos aportados por la Unidad Epidemiológica de Bizkaia (UVE) "Situación de la TB en Bizkaia años 2001-2012, a excepción del año 2003, entre el 2001 al 2007 el grupo con mayor incidencia de TB fue el de mayores de 64 años. Sin embargo a partir del 2008 la mayor incidencia está en el grupo de edad entre 20 -29 años ⁽³⁵⁾.

6.2. MORTALIDAD

En los datos aportados por la OMS, la estimación del número de casos y el de muertes por TB en el período 1990-2013 tienen tendencia a disminuir. Sin embargo debido a la mejora en los registros de la TB, con un mayor número de

países implicados, la incidencia de TB no disminuye tanto como se esperaba. Los datos quedan representado en las siguientes gráficas 96.

Estimated absolute numbers of TB cases and deaths (in millions per year), 1990–2013



^a HIV-associated TB deaths are classified as HIV deaths according to ICD-10.

Gráfica 96: Mortalidad por TB 1990-2013. Fuente: Global Tuberculosis Report 2014.

En el documento realizado por Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Bizkaia, de la situación de la Tuberculosis en el periodo 2001-2012, el 11,3% de los pacientes diagnosticados de TB, fallecen por cualquier causa y en cualquier momento antes de terminar el tratamiento antituberculoso ⁽³⁵⁾.

En nuestro estudio, la mortalidad global en los pacientes diagnosticados de TB, y que estaban recibiendo tratamiento antituberculoso, fue del 14%, de los cuales en un 8% la causa de la muerte es la TB y en el 6% restante es otra diferente a esta enfermedad.

Nuestra cifra es mayor por tanto que la aportada por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Bizkaia. La diferencia podría estar justificado por el hecho de que el HUB es un Hospital de tercer nivel donde se remiten pacientes con TB y riesgo vital.

6.3. DATOS DEMOGRÁFICOS Y SOCIALES

Los ingresos por TB en el HUB tienen una tendencia descendente en el período estudiado: 64 casos/año en 2003 frente a 36 casos/año en 2012. La incidencia de ingresos hospitalarios /año por TB sobre el número de ingresos totales/año en el HUB ha disminuido del 0,18% en 2003 al 0,09% en 2012.

Esta disminución de casos de TB ya se observó en el estudio realizado en el HUB en la década anterior ⁽³⁾. Esta es la tendencia general obtenida en otros estudios tanto nacionales ⁽¹¹⁴⁾ como internacionales ⁽¹¹⁵⁾. A diferencia de éstos, en el trabajo de González-Moreno, la tendencia es ascendente, justificando los datos obtenidos al tener en dicho centro una consulta monográfica de TB, donde realizan actividades docentes en torno a ella, que promueve la sensibilización en la búsqueda activa de TB ⁽¹¹³⁾.

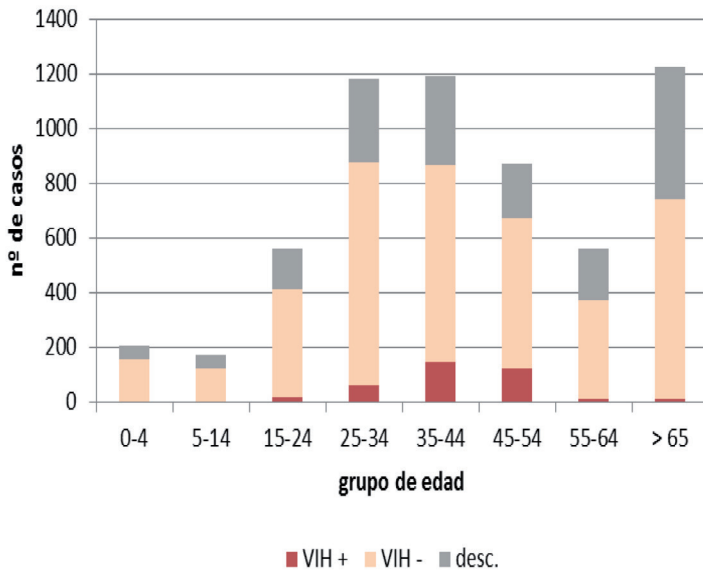
En el HUB un 26% de los pacientes diagnosticados de TB en 2003-2012 son portadores del VIH. En un 43% de los pacientes que cumplían criterios de SIDA el diagnóstico se realizó por la infección tuberculosa. En el trabajo realizado en la década anterior 1993-2002 en este mismo hospital, el 42,9% de los pacientes eran VIH+ ⁽³⁾. Observamos una disminución importante de número de pacientes VIH+ con TB.

Los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) de TB por grupos de edad y estatus VIH en España en 2012 quedan representados en la siguiente gráfica 97 ⁽¹¹⁶⁾.

Si analizamos por grupos nativos y extranjeros, obtenemos que en el 34,8% de los nativos el diagnóstico de SIDA se realizó por la TB, frente al 64% en el grupo de extranjeros.

La OMS estima que en 2013, el 13% de los pacientes diagnosticados de TB eran VIH+, de los cuales el 78% procedían del continente Africano. En el cómputo total encontraron resultado documentado del test del VIH en el 48% de los pacientes con diagnóstico de TB. Este porcentaje alcanzó el 78% en África. En países con una alta incidencia de TB/VIH la realización del test se realizó en un 90% de los pacientes ⁽¹⁾. En esta tesis, el grupo de extranjeros suponen el

31% del global de pacientes diagnosticados de TB en el HUB, aportando África el 43,7% de los casos. Estos datos pueden justificar el aumento del diagnóstico de SIDA por la TB en el grupo de extranjeros.



Gráfica 97: TB grupo de edad y estatus VIH. España 2012.

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

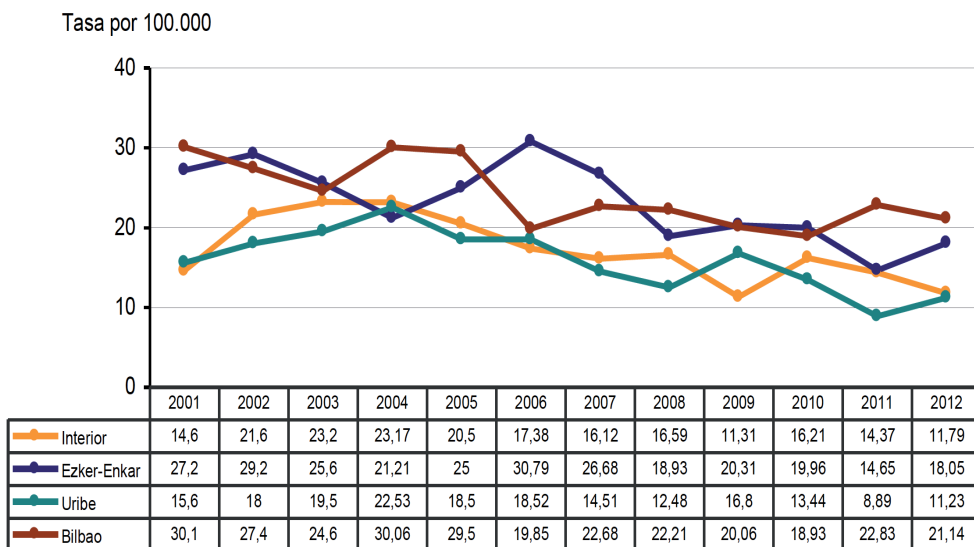
En nuestro entorno, en la unidad monográfica de TB del H. LLátzer de Palma, se han alcanzado cifras de la realización del test de VIH en el 97% de los pacientes con TB⁽¹¹³⁾. En otras unidades de enfermedades infecciosas se han encontrado TB activa asociada a infección por VIH en el 7,5% de los pacientes inmigrantes atendidos⁽¹¹⁷⁾. Con estos datos concluimos que debemos realizar el test de VIH a todos los pacientes diagnosticados de TB, por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que ello conlleva.

El HUB es el hospital de referencia de Bilbao por eso no es de extrañar que el 53% de los pacientes con diagnóstico de TB sean oriundos de esta villa. Sin embargo nos parece un dato importante que el 31% sean pacientes extranjeros.

Ya que como nos hemos referido anteriormente hay una gran diferencia entre la tasa de TB por cada 100.000 habitantes (datos del 2012) en la población autóctona con 11,6 y en la extranjera con 86,1.

En los datos obtenidos por la UVE en los años 2001-2012 la comarca de Bilbao, donde se ubica el HUB tiene tasas superiores de TB a otras comarcas de Bizkaia ⁽³⁵⁾, gráfica 98.

Tuberculosis por comarca sanitaria Bizkaia. Años 2001-2012

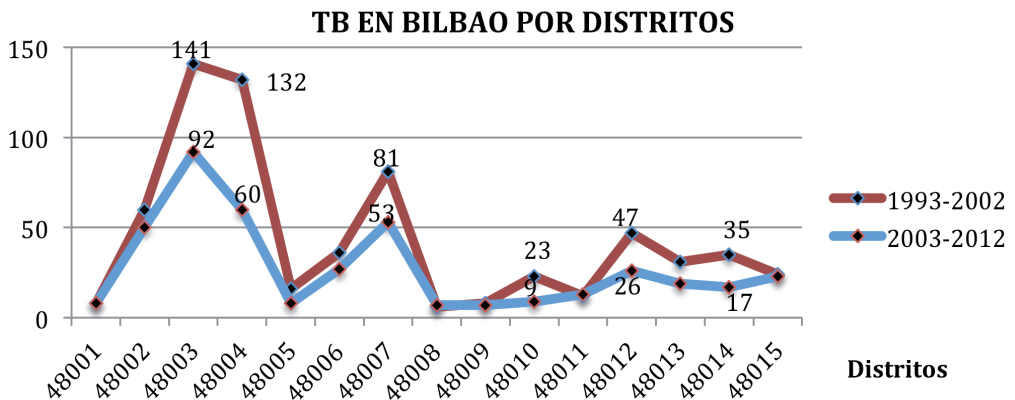


Gráfica 98: TB por comarca sanitaria.

Fuente: Unidad Epidemiológica de Bizkaia. Departamento de Salud.

La población inmigrante en Bilbao tiene peso en la incidencia de TB en Bizkaia, como se muestra en los datos expuestos. En este trabajo analizamos la incidencia de la TB por distritos. El distrito más afectado en Bilbao es el 48.003 que corresponde a Bilbao la Vieja y San Francisco. En el estudio realizado en la década anterior, este distrito también era el más afectado, observando en nuestro trabajo una disminución del número de pacientes diagnosticados de TB de 141 en la década previa a 92.

En la siguiente gráfica quedan reflejados los datos de incidencia de TB en Bilbao por distritos, comparando los de este trabajo con el realizado en la misma población en la década anterior ⁽³⁾, gráfica 99.



Gráfica 99: TB por distritos 1993-2012.

El grupo de población extranjera con TB, representa el 31% de los pacientes diagnosticados en el período 2003-2012 en el HUB. Los pacientes procedentes del continente Africano aportan el 43,7% de los casos, de los cuales el 30% proceden del Marruecos seguido de Guinea Ecuatorial con un 13%. El continente Americano, Centro y Sudamérica, con el 35% global de los casos, donde Bolivia aporta el 33% y Brasil el 18% de los pacientes. Europa con un 12,5% de los pacientes con TB que proceden de Portugal el 50% y Rumanía el 30%. Los países que más casos de TB aportan en este estudio son Marruecos y Bolivia.

En los datos registrados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) de la población extranjera en España durante el 2012, Rumanía es el país que más inmigrantes aporta, seguido de Marruecos, mientras que Bolivia está en el séptimo puesto ⁽¹¹⁸⁾.

En los datos registrados por Ikuspegi-Observatorio de la Inmigración en la CAPV, en el año 2012, el continente que más población inmigrante aporta al

cómputo global es el Americano con 40,7%, seguido de África con 24,1%. Esta superioridad en número de inmigrantes del continente Americano sobre el Africano se mantiene en otros períodos estudiados; como ejemplo en 2006 con porcentajes de 45,3% frente a 17,2% ^(119, 120). Los datos quedan expuestos en la siguiente tabla 49.

Tabla 49: Inmigración en la CAV por áreas geográficas de procedencia y sexo 2012.

**General CAPV, por áreas geográficas y sexo.
Año 2012**

Año 2012	Total		Hombre		Mujer	
	N	%	N	%	N	%
EU 25	18.702	12,3	11.274	60,3	7.428	39,7
Ampliación a EU 27	18.750	12,3	9.520	50,8	9.230	49,2
Total EU	37.452	24,7	20.794	55,5	16.658	44,5
Resto Europa	4.601	3,0	2.005	43,6	2.596	56,4
Total Europa	42.053	27,7	22.799	54,2	19.254	45,8
Magreb	24.840	16,4	16.108	64,8	8.732	35,2
Resto África	11.771	7,7	7.997	67,9	3.774	32,1
Total África	36.611	24,1	24.105	65,8	12.506	34,2
EE.UU y Canadá	986	0,6	468	47,5	518	52,5
Latinoamérica	60.873	40,1	23.492	38,6	37.381	61,4
Total América	61.859	40,7	23.960	38,7	37.899	61,3
China	5.203	3,4	2.825	54,3	2.378	45,7
Resto Asia	6.025	4,0	4.372	72,6	1.653	27,4
Total Asia	11.228	7,4	7.197	64,1	4.031	35,9
Oceanía	116	0,1	71	61,2	45	38,8
Apátridas	27	0,0	16	59,3	11	40,7
Total	151.894	100,0	78.148	51,4	73.746	48,6

**El total está representado en porcentajes verticales y el sexo en horizontales*

Aunque en la CAPV hay más inmigrantes Americanos, en nuestro trabajo diagnosticamos de TB a un número mayor de inmigrantes Africanos. Quizá en la población Africana el número de personas no registradas en el padrón, “sin papeles”, sea mayor que en la población Americana. La red hospitalaria de la CAPV, Servicio Vasco de Salud, atiende a todos los pacientes inmigrantes tengan o no su situación legalizada.

En el estudio realizado en Alicante (Comunidad Valenciana) durante la década 2001-2010 en pacientes inmigrantes, la TB se diagnosticó más frecuentemente en pacientes Africanos, seguido de Europa del Este ⁽¹¹⁷⁾.

En otras Comunidades Autónomas, como Baleares, el país que más extranjeros aporta con TB es Bolivia con un 29,6% seguido de Senegal 11,1% y Nigeria 10,1% ⁽¹¹³⁾. En cambio, en 2003-2010 en el área de Salud Sur de Granada, los nacidos en Rumanía representaban el 35% y los de Marruecos el 21% de las TB en población extranjera ⁽¹²¹⁾. Estas diferencias se relacionan con la procedencia de los extranjeros residentes en cada Comunidad Autónoma ⁽¹²²⁾.

En otros países de Europa la incidencia de TB en pacientes extranjeros reflejan los patrones de inmigración de cada país. En Italia con un 36,6% de los nuevos casos de TB en pacientes de la zona Mediterráneo Este, seguido del 21,7% procedentes de África ⁽¹²³⁾. Sin embargo en el Reino Unido el 57% de los extranjeros con TB proceden del Sur de Asia (India) y el 27% del África subsahariana ⁽¹²⁴⁾.

El 36% de los pacientes con TB realizan una profesión de riesgo para la comunidad, este ítem se obtuvo solo en 97 casos, por ello este dato hay que interpretarlo con limitaciones en este contexto. Los pacientes con factores de riesgo de carácter social, ítem registrado en 192 casos, suponen el 36% del global, de los cuales el 60% de los mismos se asocia a ADVP. En todos los grupos predominan los varones con el 78% en los ADVP, 96% en las distocias sociales y 82% en internados.

En el análisis de los factores de riesgo social entre el grupo de nativos y extranjeros, los porcentajes de distocia social son similares en ambos grupos, aunque en el grupo de nativos la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) es 3 veces mayor. En otros trabajos realizados, la población inmigrante diagnosticada de TB, también tienen menos hábitos tóxicos que los autóctonos ⁽¹¹³⁾. En el estudio realizado en Madrid sobre tuberculosis y población inmigrante en 2006, obtuvieron que el 3,7% de los extranjeros eran ADVP ⁽¹²⁵⁾.

6.4. INDICES ASISTENCIALES

El ingreso en el HUB se realizó a través del Servicio de Urgencias en el 84% de los casos, mientras que en el 16% se realizó de forma programada. El 81% de los pacientes acudieron al hospital por decisión propia. Ingresaron en Neumología el 40% de los pacientes, en Infecciosas el 33,1% y en Medicina Interna el 12,3%. Comparando con la década anterior, el número de ingresos en Neumología ha aumentado del 24,3% al 40% a expensas de la disminución de los ingresos en Infecciosas ⁽³⁾. En décadas previas, la asociación TB-SIDA era muy habitual justificando el aumento de los ingresos en los Servicios de Infecciosas en dichos años ⁽²⁾.

6.5. ESTANCIA HOSPITALARIA Y TIEMPOS DE DEMORA

Se registró el parámetro de estancia hospitalaria en el primer episodio de TB con una mediana de 8 días. En la estancia hospitalaria global, donde se incluían los reingresos por recidiva, complicaciones o efectos secundarios del tratamiento de la TB, la mediana es de 10,5 días. Comparando estos resultados con los estudios realizados en las dos décadas previas en HUB los tiempos de estancia han disminuido ^(2, 3, 114).

La estancia hospitalaria en los pacientes con VIH positivo es más prolongada, el 33% ingresan de 15 a 30 días y el 16% de 31 a 60. Si sumamos estos intervalos, supone que el 49% de los pacientes con VIH + ingresaron de 15 a 60 días.

Comparando la estancia hospitalaria en función del origen, fue de 1 a 7 días en el 48,4% de los pacientes extranjeros, frente al 34,7% en los nativos. En los demás intervalos, ambos grupos tienen estancias similares, excepto en la franja de 31 a 60 días con el 13% en los nativos frente al 4,4% en los extranjeros.

En estudios realizados en la población inmigrante, las enfermedades infecciosas ocupan el 6º lugar como causa de ingreso hospitalario, siendo la TB la más prevalente. En estos estudios se concluye que la población inmigrante no es sinónimo de problema sanitario sino de retos médicos y sociales ^(126, 127). En los

trabajos realizados sobre el uso del Sistema Sanitario en la población inmigrante se observa un mayor uso de los Servicios de Urgencias y menor de la atención especializada que la población autóctona ⁽¹²⁸⁾.

6.6. TIEMPOS DE DEMORA

Al valorar el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario obtuvimos una mediana de 21 días. Sin embargo, el tiempo desde el ingreso del paciente hasta el diagnóstico de la TB, y desde el diagnóstico al inicio del tratamiento, en ambos casos la mediana es de 2 días. Comparando con estudios previos se objetiva que la mediana desde el ingreso al diagnóstico de TB y hasta el inicio del tratamiento ha disminuido ^(2, 3).

Analizando los pacientes en función de su situación VIH, el tiempo necesario para el diagnóstico de TB en los VIH + es mayor que en los pacientes VIH negativos o desconocidos.

Encontramos diferencias significativas en el tiempo de demora entre el grupo de nativos y extranjeros. El diagnóstico de TB se obtiene a los 2 días del ingreso en el 66,6% del grupo de extranjeros frente al 50,1% del grupo de nativos.

Si analizamos el grupo de pacientes nativos y el de extranjeros obtenemos que el número de pacientes diagnosticados antes del ingreso hospitalario fue menor en los extranjeros 5,7%, frente al 16,6% en los nativos, estos datos son estadísticamente significativos. Posiblemente se pueda explicar debido al mayor uso de los servicios de urgencias por la población inmigrante, ya que la atención es continuada durante 24 horas y no interfiere en su jornada laboral.

6.7. ANTECEDENTES PERSONALES Y FACTORES DE RIESGO

En este estudio un 48% de los pacientes con diagnóstico de TB no tenían hábito tabáquico, mientras que en la misma población en la década anterior sólo el 20,7% de los pacientes no fumaban ⁽³⁾. Estos datos evidencian los resultados

positivos de las campañas y estrategias implementadas para el abandono del hábito tabáquico.

El consumo de alcohol y el hábito tabáquico es menor en el grupo de extranjeros que en el de nativos, datos muy similares a los de otros estudios ⁽¹²⁹⁾, a pesar que en nuestro trabajo las diferencias no son estadísticamente significativas.

El porcentaje de pacientes con TB que eran ADVP es del 21%, cifra menor que en estudios previos donde el 30,2% de los pacientes con TB eran ADVP ^(3, 130). Sin embargo en el trabajo realizado durante el 2003-2011 por la Unidad Monográfica de Tuberculosis, Hospital Són Llázer de Palma con 350 camas, la incidencia de TB en ADVP es del 3,8% ⁽¹¹³⁾. Esta cifra es claramente menor que la del HUB con 750 camas y además el estudio se realiza durante 10 años en vez de 9.

Se registró el antecedente de contacto previo con un paciente infectado por TB en el 23% de los casos. El 15% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad tuberculosa referían como antecedente haber padecido TB con anterioridad y de ellos el 67% habían recibido tratamiento previamente. Estas cifras son similares a las de otros estudios realizados ⁽¹³¹⁾.

La incidencia de TB antigua era mayor en el grupo de nativos 16,5% frente al de extranjeros 9,8%. El 75% de los nativos recibieron tratamiento de su TB antigua frente al 38% de los extranjeros.

El tiempo que transcurre desde la inmigración hasta la reactivación de la TB, no se ha analizado en este trabajo, ya que este dato no estaba registrado en las historias clínicas de los pacientes. En los últimos estudios se propugna realizar controles a los inmigrantes hasta los 9 años desde su llegada al país receptor, ya que se ha visto que el índice de reactivación de TB no disminuye en este periodo ⁽¹³²⁾.

El 24% de los pacientes con VIH + referían antecedente de TB antigua, frente al 11,6% en el grupo de VHI – o desconocido. Encontramos que las enfermedades más frecuentemente asociadas con la TB son la infección por VIH y la hepatopatía.

6.8. CUADRO CLÍNICO

La fiebre, tos productiva y síndrome general fueron los síntomas más frecuentes.

En este trabajo el 18% de los pacientes presentaron un cuadro clínico típico y el 15% clínica de derrame pleural. El síndrome general se presentó en el 24% de los pacientes. En estudios previos esta presentación alcanzaba cifras del 47%, lo que quizá se pueda justificar por el alto porcentaje de pacientes con infección por VIH en dichos trabajos⁽³⁾.

En el grupo de pacientes de más de 66 años en el 47,2% los síntomas no están relacionados directamente con la TB. No obstante es conocido que la presentación clínica de la TB en la población anciana no es tan típica como en la población de menor edad^(133, 134).

En este trabajo el porcentaje de pacientes fumadores y el de no fumadores es similar 51,1% frente a 48,9%. No encontramos en la población estudiada un porcentaje mayor de asociación de TB y hábito tabáquico, aunque esta relación está ampliamente documentada en la literatura⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾.

Analizando la presentación clínica de la TB y el hábito tabáquico, obtuvimos que los pacientes fumadores presentaban clínica típica en un 53% sin embargo los no fumadores en un 14%. En cambio la presentación clínica con derrame pleural se observó en el 22,1% de los no fumadores y en el 14% de los fumadores.

La localización más frecuente de la TB fue pulmonar seguida a distancia de la TB ganglionar. La TB pulmonar se diagnosticó en el 50% de los casos, pleural en el 16% y pleuro pulmonar el 2%, por lo que la TB pleuro-pulmonar alcanza el 68%. La presentación ganglionar se diagnosticó en un 10% de los pacientes. En otros trabajos la localización pulmonar y pleural es del 76% y la ganglionar del 7,2%⁽¹¹³⁾.

Encontramos que en los pacientes consumidores de drogas por vía parenteral la presentación clínica como derrame pleural era menos frecuente que en los no consumidores: 4,5% en ADVP frente a 18,3% en no ADVP. En los pacientes

VIH+ la presentación pleural también era menos frecuente (4,6%) que en los VIH- o desconocido (18,9%).

Sin embargo la presentación miliar es más frecuente en VIH+ 7,9% que en los VIH- o desconocido 3,6%.

Revisando los datos del HUB de las 2 décadas anteriores, en el período 1983-2002 la presentación miliar era más frecuente que en el período de esta tesis 2003-2012. Ello puede ser debido a los avances en el tratamiento del SIDA con los nuevos tratamiento antiretrovirales y al buen control de los pacientes con VIH+ ^(2, 3).

6.9. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Se analizaron un total de 1.717 muestras de diferentes localizaciones: esputo, aspirado, lavado, cepillado, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, orina, heces, ganglio, jugo gástrico y hemocultivos. Se aisló *M. Tuberculosis* en el 71% de las muestras de origen respiratorio, con porcentajes del 1 al 9% en las muestras de otras localizaciones.

La microscopía tiene una sensibilidad inferior a la del cultivo oscilando entre el 22% y el 80%, en función de distintas variables. En el informe Epidemiológico de Vigilancia de la Tuberculosis del 2012, el 42% de los 5.501 casos recogidos fueron positivos para la baciloscopia y en el informe de 2014, el 39,3% ^(93, 116). En este trabajo este porcentaje fue poco mayor a ambas cifras, del 47,1%. En el informe del 2012 son positivas para BK y cultivo simultáneamente el 35% ⁽¹¹⁶⁾. En nuestros resultados el 45,5%.

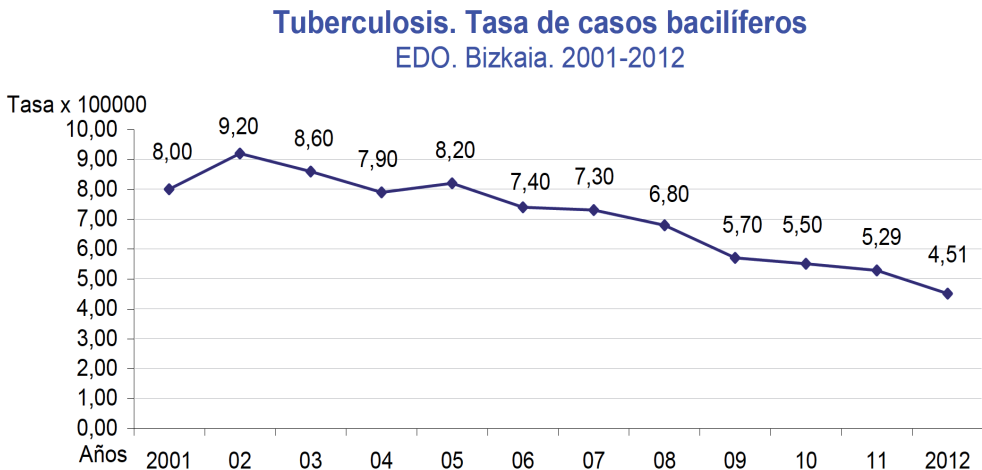
El rendimiento del cultivo, como es habitual, fue superior al de la baciloscopia en todas las muestras estudiadas: 60% de cultivos positivos frente a 47,1% de baciloscopias positivas. La mayor diferencia se obtuvo en el cepillado broncoalveolar con un 85,7% versus 42,8%.

Las TB pulmonares eran bacilíferas en un 63,8%, lo que esta dentro del rango habitual (entre 70% y 50%) ⁽⁸⁾. De estas TB bacilíferas, el 67% pertenecían al grupo de nativos y el 33% al de extranjeros.

En el cómputo global de todos los pacientes, observamos una tendencia descendente en el número de pacientes/año con BK en esputo positivo. Analizando los datos por grupos encontramos que los porcentajes de nativos bacilíferos van disminuyendo lo largo de la década estudiada mientras que los de extranjeros van aumentando.

Estos datos aunque no son estadísticamente significativos tienen gran relevancia clínica. Para interpretarlos hay que tener en cuenta que la llegada de la población inmigrante a España empieza a partir del 2002 con una curva ascendente, que multiplica por 3 la población extranjera. A partir del 2010 es cuando la población extranjera se estabiliza. Posiblemente este aumento de la población inmigrante pueda justificar el aumento de los pacientes bacilíferos en dicho grupo.

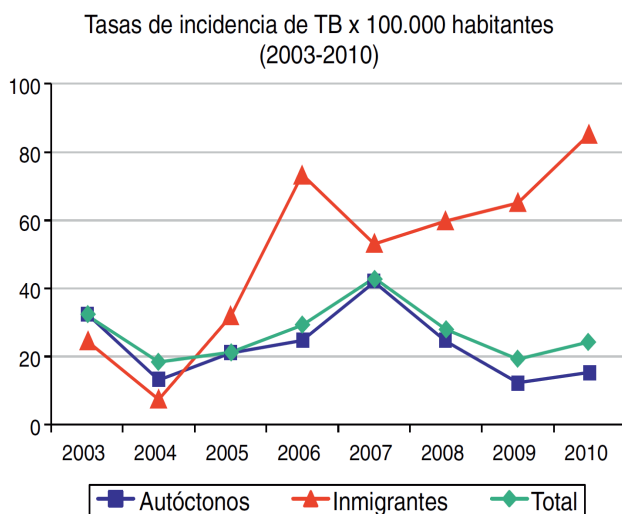
En los datos de la Unidad Epidemiológica de Bizkaia del período 2001-2012 se objetiva un descenso continuado de la tasa de casos bacilíferos⁽³⁵⁾, gráfica 100.



Gráfica 100: TB tasa de bacilíferos. 2001-2012.

Fuente: Unidad Epidemiológica de Bizkaia. Departamento de Salud

Encontramos resultados similares en el estudio realizado en el Área de Salud Sur de Granada donde también se objetiva un descenso de la incidencia global de la TB, a expensas del descenso en la población nativa a pesar del aumento de la incidencia en la población extranjera ⁽¹²¹⁾. Estos autores encuentran que en la TB pulmonar en la población extranjera el porcentaje de bacilíferos, 51,56%, es mayor que en la población de pacientes nativos 37,02%. En el cómputo de todas las TB de cualquier localización el porcentaje de microbiología positiva también es mayor en los inmigrantes que en los nativos, gráfica 101.



Gráfica 101: Tasa de incidencia de TB. Área de Salud Sur de Granada.

Fuente Trabajo de García-Morales *et al.*

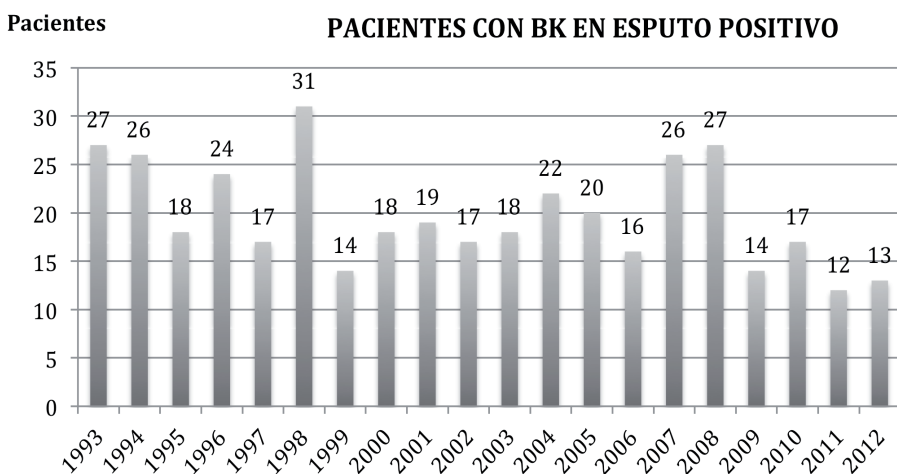
En otros trabajos realizados en épocas previas, se obtienen porcentajes mayores de baciloscopias positivas en esputo en la población extranjera 63,2%, que en la nativa 50,8% ⁽¹³⁸⁾.

En el estudio realizado en Guipúzcoa en el periodo 2003-2007 de tuberculosis en población autóctona y extranjera, el porcentaje de cultivos positivos en autóctonos era del 73,3% con una N=809 y en inmigrantes de 72,3% con una N=94 ⁽¹³⁹⁾.

En nuestro estudio, Enfermedad Tuberculosa en Bilbao 2003-2012, obtenemos que la positividad global de todas las muestras en el grupo de pacientes extranjeros es menor que en la de nativos. Los aislamientos a partir de heces son una excepción, ya que obtuvimos crecimiento de *M. Tuberculosis* en 7,2% de los extranjeros y en el 3,5 en nativos. La interpretación de estos datos tiene grandes limitaciones, ya que se realizan con el cómputo global de todas las muestras analizadas en todos los pacientes con TB sin discernir cuantas corresponden a cada individuo.

El trabajo realizado en 2003-2012 en la Comunidad de Valencia, obtienen con un aumento de las baciloscopias positivas 39,5% en extranjeros frente al 29,2% de los nativos ⁽¹⁴⁰⁾. Sin embargo en otros estudios como el realizado en la Comunidad de Navarra los aislamientos de *M. Tuberculosis* fueron similares en la población de nativos y la de extranjeros, excepto en los abscesos donde el aislamiento fue mayor en el grupo de extranjeros ⁽¹⁴¹⁾.

En la siguiente gráfica podemos ver la evolución del número de casos de pacientes bacilíferos/año, durante 20 años en el Hospital Universitario Basurto. En ella se observa una disminución apreciable en el número de pacientes bacilíferos/ año, gráfica 102.



Gráfica 102: Pacientes bacilíferos en el HUB de 1993-2012.

En este estudio los pacientes con hábito enólico representaban el 60% de las baciloscopias positivas. Si lo comparamos con los no bebedores con un 31,3% de positividades, concluimos que entre la población con hábito enólico hay casi el doble de pacientes bacilíferos que en la población no bebedora. En otros trabajos como el realizado sobre TB y alcohol en la población Escocesa, 2001-2007, también obtuvieron un aumento de los pacientes bacilíferos en la población alcohólica ⁽¹⁴²⁾.

6.10. RADIOLOGIA

En la interpretación de la radiografía de tórax, los patrones radiográficos que se presentaron más frecuentemente fueron el intersticial, la imágenes de cavernas y el derrame pleural.

Los pacientes con adicción a drogas por vía parenteral (ADVPs) presentan más frecuentemente patrones miliare que los no adictos. Sin embargo la TB pleural es más común en los pacientes no adictos que en los ADVPs.

No encontramos diferencias significativas en la presentación radiológica entre pacientes nativos y extranjeros. Mientras que en el estudio realizado en el Área Sur de Granada, 2003-2010, encontraron que la población inmigrante presentaban imágenes de cavitación en la radiografía de tórax en un 32,8% frente al 17,8% de los nativos ⁽¹²¹⁾.

6.11. TRATAMIENTO Y EFECTOS SECUNDARIOS

Los pacientes recibieron fármacos antituberculosos para el tratamiento de su TB. El 66% de los pacientes fueron tratados con pauta de triple terapia, el 31% con cuádruple y un 3% recibieron quimioprofilaxis. En este estudio el porcentaje de pacientes tratados con triple terapia es mayor que los tratados con cuádruple.

En estos datos llama la atención el bajo porcentaje de pacientes con cuádruple terapia. Ya que tanto la normativa SEPAR para el Diagnóstico y tratamiento de la

TB como las recomendaciones del “Documento de Consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la Tuberculosis” del 2010, indican iniciar con cuádruple terapia y sólo pasar a triple cuando el antibiograma demuestre sensibilidad a todos los fármacos^(143, 144). Quizá se puedan justificar estas desviaciones porque el período estudiado es 2003-2012, y las nuevas recomendaciones entran en vigor en los últimos años del estudio.

También se analizaron las diferencias en el tipo de terapias en los grupos de pacientes extranjeros y nativos. Los pacientes extranjeros recibieron más frecuentemente cuádruple terapia 60,1% versus 17,8% en nativos. Los extranjeros de nuestro estudio procedían de África 43% y de Sud y Centro América 35,7%. En estos países la incidencia de TB resistente es mayor que en España por ello se indicó cuádruple terapia. En el siguiente figura 7 quedan reflejados los casos estimados de MDR-TB en las TB pulmonares notificadas en el mundo⁽¹⁾.

Number of MDR-TB cases estimated to occur among notified pulmonary TB cases, 2013

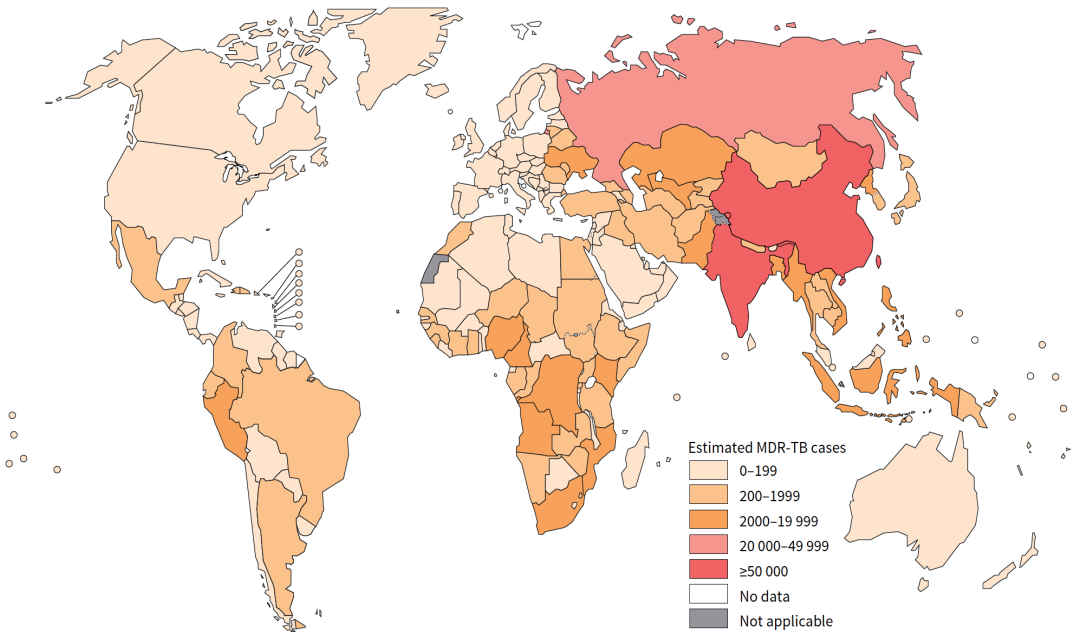


Figura 7: Casos estimados de MDR-TB en los casos de TB pulmonar notificados en 2013. Fuente: Global tuberculosis report 2014.

Valoramos a que pacientes se realizó quimioprofilaxis y obtuvimos que el 71,4% pertenecían al grupo de nativos y el 1,8% al de extranjeros. Quizá las diferencias tan llamativas entre ambos grupos, sean debidas, a que en el grupo de pacientes nativos es más fácil realizar el estudio de contactos y si se indica quimioprofilaxis realizar un seguimiento correcto. Sin embargo, en el grupo de extranjeros, dadas las características de esta población, realizar el estudio de contactos y seguimiento tiene más dificultades. Representa una limitación del estudio ya que en los datos revisados no hemos hallado la respuesta y no podemos justificar las diferencias entre los grupos.

En este trabajo el 14,8% de los pacientes tratados con fármacos antituberculosos sufrieron algún efecto secundario a la medicación. El efecto adverso registrado más frecuentemente fue la hepatotoxicidad en un 52%, seguido de los rash cutáneos en un 21%. Dado que tanto la Isoniazida, Rifampicina como la Pirazinamida son hepatotóxicos y los 3 son fármacos de primera línea no es de extrañar que sea un efecto secundario frecuente.

Comparando con otros estudios, como el realizado en el Hospital 12 de Octubre de Madrid, que objetivan un 13,3% de complicaciones por el tratamiento, y una hepatotoxicidad del 5%. Este estudio fue realizado en la consulta de Neumología del Hospital 12 de Octubre, donde los pacientes VIH+ representaban el 3,3% del cómputo total ⁽¹⁴⁵⁾.

En esta tesis "Enfermedad Tuberculosa en Bilbao 2003-2012" los pacientes con VIH+ representan el 26% del total. Este grupo de pacientes VIH +, frecuentemente también son VHB+ y/o VHC+ y tienen hepatopatía asociada, factores estos que predisponen a la hepatotoxicidad. Si además añadimos que reciben tratamiento con antiretrovirales que también son hepatotóxicos vemos que esta población tiene un riesgo mayor para la toxicidad hepática. La diferente carga de pacientes VIH + en ambos trabajos 26% en HUB versus 3,3% en el Hospital 12 de Octubre puede en parte justificar la disparidad de los datos de hepatotoxicidad 52% vs 5% como efecto adverso al tratamiento ^(146, 147).

6.12. RESISTENCIAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

En este estudio, realizado en el HUB de Bilbao, se encontraron resistencias a los fármacos antituberculosos en el 7% de los pacientes con TB. Los valores de resistencias obtenidos son del 3%, tanto para Isoniacida como Estreptomina y del 1% a Rifampicina.

De acuerdo con los datos aportados por la OMS, en el cómputo global de la TB, se estima que el 5% son MDR-TB. Si valoramos los nuevos casos de TB la estimación de MDR-TB es del 3,5% que aumenta al 20,5% en los pacientes previamente han sido tratados de TB ⁽¹⁴⁸⁾.

En los datos aportados por “Proyecto Global de vigilancia de resistencias a fármacos antituberculosos” durante el periodo 2002-2007, donde en España, sólo constan datos recogidos en 2005 en Galicia y Aragón, en ambas hay un 6,5% de alguna resistencia, sin especificar el fármaco. La resistencia a Isoniacida fue del 5,5% en Aragón y del 3,5% en Galicia. La resistencia a la Rifampicina fue del 0,2% en Galicia y el 0,5% en Aragón. La multi resistencia sólo se registró en Galicia en un 0,2% de los pacientes ⁽¹⁴⁹⁾.

El trabajo realizado en la Comunidad de Castilla León 2001-2005 de la resistencias de fármacos antituberculosos de primera línea en población VHI negativos, obtuvieron una resistencia global del 4,2%. La resistencia a Isoniacida fue del 3,2%, a Estreptomina 1,2%, a Pirazinamida 0,5%, a Rifampicina 0,3% y a Etambutol 0,1% ⁽⁹¹⁾.

En otros estudios como el realizado en la Comunidad de Navarra 2000-2012, obtuvieron una resistencias del 6,3% a la Isoniacida, 4,5% a la Estreptomina y 1% a la Rifampicina, 0,5% al Etambutol ⁽¹⁴¹⁾.

En el estudio RETUBES sobre Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España, 2010-2011, el 9,2% de los pacientes presentaron resistencia a cualquier fármaco antituberculoso. El 6,7% presentaron resistencia a la Isoniacida y el 1,9% fueron multirresistentes. Los extranjeros representan el 34,1% del total de los pacientes ⁽⁹⁰⁾.

En este trabajo evaluamos la relación entre el origen de los pacientes y la resistencias a fármacos antituberculosos y no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de nativos ó extranjeros. En nuestro estudio registramos 9 pacientes con resistencia a más de un fármaco (multirresistentes y polirresistentes) 7 nativos y 2 extranjeros. En el caso de los 2 extranjeros uno era resistente a 3 fármacos y el otro de origen Ruso a 5 fármacos de primera línea. Así pues, tenemos menos extranjeros multirresistentes pero son a un mayor número de fármacos antituberculosos que los nativos.

Sin embargo en el estudio RETUBES si encuentran diferencias según el origen. El 4,1% de los pacientes nativos presentaban resistencia a la Isoniacida frente al 11,9% de los extranjeros. Se observaron mutirresistencias en el 1,2% de los nativos frente al 3,4% de los extranjeros ⁽⁹⁰⁾.

En estudios previos, como el multicéntrico realizado en el área de Barcelona entre 1995-1997, obtuvieron que la resistencia primaria a los antituberculosos fue del 5,7% y las resistencias adquiridas del 20,5%. Estos autores observaron que las resistencias primarias totales a Isoniacida y a Pirazinamida se asociaron a la inmigración ⁽⁸⁹⁾. En otros trabajos ya concluyen que la inmigración desde países de alta incidencia de TB esta desplazando a la asociación TB/VIH+ como factor de riesgo para TB ⁽¹³¹⁾.

La asociación entre TB previa y aumento de las resistencias a fármacos antituberculosos esta ampliamente documentada con cifras cercanas al 5% en las resistencias primarias y al 20% en las secundarias ^(89, 90, 148).

En este trabajo los pacientes con antecedente de TB previa, en el 6,9% presentaron resistencia a la Isoniacida y el 5,5% a la Rifampicina, frente al 2,6% y 0,4% respectivamente de los que no habían padecido TB previa.

6.13. RECIDIVAS

El 11% de los pacientes con TB necesitaron retratamiento para su curación definitiva, bien por la toma irregular, abandono de la medicación ó por la aparición de alteraciones tóxicas y/ó de resistencias al tratamiento inicial.

Se objetivó que la recidiva es más frecuente en pacientes con TB antigua que no fue tratada 56,2% frente a TB antigua tratada 6,1%.

El retratamiento fue más frecuente en los pacientes de sexo masculino y/o VIH+, y/o con hábito enólico. Estos datos se pueden justificar, ya que el 96% de las distocias sociales y el 78% de los ADVPs de este estudio son varones. Y sabemos que estos grupos de población generalmente no cumplen un mínimo de normas, no siguen el tratamiento correctamente y son de difícil control ambulatorio. Todos estos factores predisponen a las recidivas.

En estudios realizados en pacientes VIH+ se objetiva que los pacientes con TB y con tratamiento antiretroviral de alta actividad disminuye la probabilidad de recurrencia de TB ⁽⁴⁹⁾,

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La tasa global de TB de en Bilbao ha disminuido en la década estudiada (18,3/100.000 habitantes en 2003 a 10,2 en 2012), a expensas de la mejora de la incidencia en la población nativa. Por distritos el 48.003, que corresponde a Bilbao la Vieja y San Francisco, es el de mayor incidencia.
2. La representación de los extranjeros en la incidencia de TB en Bilbao ha pasado del 9% en 2003 al 31% en la década estudiada. Los extranjeros presentan unas tasas de TB /100.000 habitantes muy altas (122/100.000 habitantes en 2004 a 56,3 en 2012). Un 61% de los extranjeros que habían padecido TB previa no fueron tratados. Por ello son la población diana para la mejora del control de la TB.
3. Ha disminuido la incidencia de TB en pacientes VIH+, del 42,9% en el periodo 1993-2002 al 26% en 2003-2012. En el 65% de los pacientes VIH+ extranjeros el diagnóstico de SIDA se realiza por TB. En todo paciente con diagnóstico de TB tiene que realizarse serología de VIH, dadas las implicaciones que tiene el control del VIH en la buena evolución de la TB.
4. Los pacientes extranjeros, comparando con los nativos, son más jóvenes, hay mayor porcentaje de varones, menos comorbilidad y menor número de ADVPs. No hay diferencias significativas en la presentación clínica entre nativos y extranjeros. Los fumadores presentaban más frecuentemente cuadro típico y menos derrame pleural que los no fumadores. La TB con afectación pulmonar y/o pleural representan el 68% y la ganglionar el 10% de los casos de TB en este estudio.
5. En el cómputo global de todos los pacientes, observamos una tendencia descendente en el número de pacientes bacilíferos/año. Los pacientes extranjeros son más bacilíferos que los nativos. Encontramos relación entre la ingesta de alcohol y aumento de los pacientes bacilíferos.

6. Los pacientes con diagnóstico de TB deberán iniciar el tratamiento con cuádruple terapia y sólo se pasara a triple terapia cuando el antibiograma demuestre sensibilidad a todos los fármacos testados.
7. La hepatotoxicidad es el efecto adverso más frecuente de los fármacos antituberculosos. Debemos identificar a los pacientes con factores de riesgo para tener estos efectos adversos como hepatópatas VIH+, VHB, VHC para realizar un control estricto ó plantear otras pautas terapéuticas.
8. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de nativos ó extranjeros y las resistencias a fármacos antituberculosos. Sin embargo los extranjeros multirresistentes son a un mayor número de fármacos antituberculosos que los nativos y este dato es de gran relevancia clínica. Por ello realizar un estudio de contactos exhaustivo es muy importante para el control de la enfermedad.

ANEXOS

8. ANEXOS

8.1. ABREVIATURAS

ADA	Adenosina deaminasa.
ADVP	Adictos a drogas por vía parenteral.
AEE	Área Económica Europea.
ATS	American Thoracic Society.
BCG	Bacilo de Calmette y Guérin.
BK	Bacilo de Koch.
CAPV	Comunidad Autónoma del País Vasco.
CDC	Centers for Disease Control and Prevention Office of Infectious Diseases.
CNM	Centro Nacional de Microbiología.
DOT	Tratamiento directamente observado.
DRS	“Drug Resistance Surveillance” Vigilancia de resistencia a fármacos.
DST	“Drug Susceptibility Test”, test de sensibilidad a fármacos.
ECDC	Centro Europeo de Control de Enfermedades Infecciosas.
EDO	Enfermedades de Declaración Obligatoria.
EST	Estreptomina.
ETA	Etambutol.
GESIDA	panel de Expertos del Grupo de Estudio del Sida.
HUB	Hospital Universitario Basurto.
IDH	Índice de Desarrollo Humano.
IGRA	Interferón-Gamma.
INE	Instituto Nacional de Estadística.

IP	Inhibidores de la proteasa.
ISO	Isoniacida.
ITIAN	Inhibidor de las transcriptasa inversa análogo de nucleósido.
ITINN	Inhibidor de las transcriptasa inversa no análogo de nucleósido.
LW	Löwenstein-Jensen.
MDR-TB	Tuberculosis multirresistente.
MR	Multirresistente.
ODM	Objetivos Desarrollo del Milenio.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OPI	Observatorio Permanente de la Inmigración.
PIRAZ	Pirazinamida.
PMIT	Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis.
PPD	Prueba de la Tuberculina ó Mantoux.
PR	Polirresistente.
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
RIF	Rifampicina.
RR-TB	Resistente a Rifampicina.
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
SRI	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica.
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad.
TB	Enfermedad Tuberculosa.
TDR-TB	Tuberculosis con resistencia total.
TODs	Supervisión directa de tratamiento tuberculoso.
UE	Unión Europea.
UVE	Unidad Epidemiológica de Bizkaia.
XDR-TB	Tuberculosis extensamente resistente.

8.2. INDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Población extranjera en España. Fuente Eurostat	35
Gráfica 2: Tasa de paro en nativos y extranjeros. Fuente Eurostat.....	36
Gráfica 3: Pirámide poblacional de España (1012). Fuente Eurostat	37
Gráfica 4: Casos de TB registrados en la UE/AEE según estatus migratorio 2000-2010. Fuente ECDC.	41
Gráfica 5: Porcentaje de TB en estado miembros de EU/AEE en 2010. Fuente ECDC.....	42
Gráfica 6: TB en inmigrantes en UE/AEE en números absolutos. Fuente ECDC	43
Gráfica 7: Nativos y estatus VIH. Fuente ECDC	44
Gráfica 8: Inmigrantes y estatus VIH. Fuente ECDC	44
Gráfica 9: TB en España por origen geográfico 2005-2014. Fuente ECDC	45
Gráfica 10: TB España 2014 grupo de edad y oriundez. Fuente: RENAVE.....	46
Gráfica 11: TB Bizkaia tasa de incidencia y línea de tendencia 2005-2014. Fuente UVE.	48
Gráfica 12: TB en población nativa y extranjera Tasas/100.000 habitantes.	49
Gráfica 13: TB Bizkaia extranjeros según origen. Fuente UVE.....	50
Gráfica 14: TB extrapulmonar en inmigrantes. Fuente ECDC.	52
Gráfica 15: TB Extrapulmonar y nativos. Fuente ECDC.....	53
Gráfica 16:Notificación de estatus VIH en pacientes con TB 2004-2014. Fuente OMS.....	60
Gráfica 17: Pacientes con TB y notificación de VIH+. Fuente OMS.	62
Gráfica 18: TB con notificación de VIH+ inician antirretrovirales. Fuente OMS.....	62
Gráfica 19: TB y VIH estimado, notificado y tratamiento antirretroviral 2004-2014. Fuente OMS.....	63
Gráfica 20: DST en pacientes con TB previamente tratada. Fuente: OMS	74
Gráfica 21: Número de países con datos disponible de fármaco resistencia.....	76
Gráfica 22: Incidencia anual de Tuberculosis en Hospital Universitario Basurto 2003-2012...	107

Gráfica 23: Distribución por sexo.	108
Gráfica 24: Distribución de los casos según la edad.....	109
Gráfica 25: Distribución de los casos en nativos y extranjeros según la edad.....	109
Gráfica 26: Incidencia de TB en HUB.	110
Gráfica 27 Tasa de TB /100.000 hab. en nativos, extranjeros y total de habitantes de Bilbao.	112
Gráfica 28: Situación de VIH en pacientes con TB.....	114
Gráfica 29: Criterios de SIDA.....	114
Gráfica 30: Criterios de SIDA en nativos y extranjeros.....	115
Gráfica 31: Distribución de casos según la procedencia.	117
Gráfica 32: Distribución de la TB en Bilbao por distritos postales.	118
Gráfica 33:Procedencia de los extranjeros con TB.	119
Gráfica 34: Procedencia de los inmigrantes africanos con TB.	120
Gráfica 35: Procedencia de los inmigrantes americanos con TB	120
Gráfica 36: Procedencia de los inmigrantes europeos con TB.....	121
Gráfica 37: Profesiones de riesgo para la comunidad.....	123
Gráfica 38: Factores de riesgo: ADVP y sexo.....	125
Gráfica 39: Factores de riesgo: Distocia social y sexo.	125
Gráfica 40: Factores de riesgo: Internos y sexo.	125
Gráfica 41: Factores de riesgo: nativos y extranjeros.....	126
Gráfica 42 Servicio en el que ingresan.....	128
Gráfica 43: Estancia hospitalaria por episodio de TB.	130
Gráfica 44: Estancia hospitalaria total por TB.....	131
Gráfica 45: Estancia hospitalaria en función del estado VIH.	132
Gráfica 46: Estancia hospitalaria total por TB en nativos y extranjeros.....	133

Gráfica 47: Sospecha clínica de TB.	133
Gráfica 48: Tiempo de evaluación hasta el ingreso	135
Gráfica 49: Tiempo de evaluación desde el ingreso.	136
Gráfica 50: Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento.....	137
Gráfica 51: Tiempo ingreso hasta el diagnóstico y situación VIH.	138
Gráfica 52: Tiempo ingreso hasta el diagnóstico en nativos y extranjeros.....	139
Gráfica 53: Diagnóstico antes del ingreso. Nativos y extranjeros.	140
Gráfica 54: Padecer TB con anterioridad. Nativos y extranjeros.	143
Gráfica 55: Padecer TB con anterioridad y situación VIH.	143
Gráfica 56: Tratamiento de la TB padecida con anterioridad. Nativos y extranjeros.....	144
Gráfica 57: Formas clínicas de la TB y edad.	148
Gráfica 58: Formas clínicas de la TB y hábito tabáquico.	149
Gráfica 59: Formas clínicas de la TB y hábito tabáquico.	150
Gráfica 60: Formas clínicas de la TB.....	151
Gráfica 61: Formas clínicas de la TB en ADVP y no ADVP.	151
Gráfica 62: Formas clínicas de la TB y situación VIH.	152
Gráfica 63: Cifras de Hemoglobina en TB y relación con ADVP.	154
Gráfica 64: Cifras de hemoglobina y forma clínica de TB.	155
Gráfica 65: Muestras positivas a TB.	157
Gráfica 66: Comparativa de BK y cultivos positivos en las diferentes muestras.	157
Gráfica 67: Muestras positivas a TB: Nativos y extranjeros.	158
Gráfica 68: Resultados de BK en esputo por paciente.....	159
Gráfica 69: Número de pacientes /año con BK en esputo positivo.	160
Gráfica 70: Pacientes/año con BK en esputo positivo.....	161

Gráfica 71: Pacientes/año totales, nativos y extranjeros con BK en esputo positivo.	161
Gráfica 72: Comparativa del porcentaje de pacientes/año bacilíferos: Nativos y extranjeros.	162
Gráfica 73: Muestras BK positivas /negativas e ingesta de alcohol.	163
Gráfica 74: Muestras BK positivas /negativas e ingesta de alcohol.	164
Gráfica 75: Forma clínica de TB y positividad de BK y cultivo.	164
Gráfica 76: Radiología de tórax en la TB:.....	165
Gráfica 77: Radiología de tórax en la TB y situación ADVP.	166
Gráfica 78: Tipo de tratamiento recibido en nativos y extranjeros.	167
Gráfica 79: Efectos secundarios de los fármacos antituberculosos.	168
Gráfica 80: Resistencias a los fármacos antituberculosos.	169
Gráfica 81: Resistencias de los fármacos antituberculosos en nativos y extranjeros.....	169
Gráfica 82: Resistencia a Rifampicina y retratamiento.....	171
Gráfica 83: Resistencia a Isoniacida y TB previa.....	172
Gráfica 84: Resistencia a Rifampicina y TB previa.....	173
Gráfica 85: TB anterior y retratamiento.....	174
Gráfica 86: Recidiva y resistencias a fármacos.....	174
Gráfica 87: Retratamiento y situación VIH.....	175
Gráfica 88: Situación VIH y retratamiento.....	176
Gráfica 89: Recidiva y sexo.....	176
Gráfica 90: Recidiva e ingesta de alcohol.....	177
Gráfica 91: Recidivas e ingesta de alcohol.....	178
Gráfica 92: Incidencia anual de TB durante 30 años en el Hospital Universitario Basurto.....	182
Gráfica 93: TB y tasas de incidencia. Fuente: Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Bizkaia ..	183
Gráfica 94: TB en población nativa y extranjera Tasas/100.000 habitantes.	183

Gráfica 95: Evolución de la tasa de incidencia de TB en España 2007-2013.	184
Gráfica 96: Mortalidad por TB 1990-2013. Fuente: Global Tuberculosis Report 2014.	185
Gráfica 97: TB grupo de edad y estatus VIH. España 2012.	187
Gráfica 98: TB por comarca sanitaria.	188
Gráfica 99: TB por distritos 1993-2012.	189
Gráfica 100: TB tasa de bacilíferos. 2001-2012.	197
Gráfica 101: Tasa de incidencia de TB. Área de Salud Sur de Granada.	198
Gráfica 102: Pacientes bacilíferos en el HUB de 1993-2012.	199
Gráfica 103: Casos estimados de MDR-TB en los casos de TB pulmonar notificados en 2013. Fuente: Global tuberculosis report 2014.	201

8.3 INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Notificación de estatus VIH en pacientes con TB 2014. Fuente OMS	61
Figura 2: Publicaciones Vigilancia de la fármaco resistencia. Fuente: OMS	75
Figura 3: Vigilancia de la fármaco resistencia de TB 1994-2015. Fuente: OMS	77
Figura 4: Porcentaje de MDR-TB en pacientes con TB de novo. Fuente: OMS	78
Figura 5: Porcentaje de MDR-TB en pacientes previamente tratados de TB. Fuente: OMS	79
Figura 6: Plano de Bilbao	117
Figura 7: Casos estimados de MDR-TB en los casos de TB pulmonar notificados en 2013. Fuente: Global tuberculosis report 2014.	201

8.4 INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Población total y extranjera CAPV 1998-2014.	38
Tabla 2: TB en Bizkaia 2001-2012. Tiempo de estancia de la población extranjera. Fuente EDO Bizkaia	48
Tabla 3:TB en Bizkaia por Comarca Sanitaria. Fuente UVE.....	50
Tabla 4: TB Bizkaia. 2001-2011 Estudio de contactos. Fuente EDO	51
Tabla 5: Tratamiento de la TB.	55
Tabla 6: TB fármacos de 1ª línea.....	55
Tabla 7: TB fármacos de 2ª línea.....	56
Tabla 8: Fármacos antituberculosos para la TB multirresistentes. Fuente: OMS Guidelines.	66
Tabla 9: Nuevas vacunas de tuberculosis en investigación. Fuente: Tang <i>et al.</i>	84
Tabla 10: Tasa TB/100.000 habitantes totales. Bilbao 2003-2012.....	111
Tabla 11: Tasa de TB/100.000 habitantes nativos. Bilbao 2003-2012.	111
Tabla 12: Tasa TB/100.000 habitantes extranjeros. Bilbao 2003-2012.	112
Tabla 13: Porcentaje de TB respecto a ingresos totales en HUB.	113
Tabla 14: Mortalidad por TB durante el primer ingreso.	116
Tabla 15: Mortalidad por TB en ingresos posteriores.	116
Tabla 16: Datos ocupacionales de los pacientes con TB.....	122
Tabla 17: Pacientes desempleados con TB.	123
Tabla 18: Pacientes pensionistas con TB.....	123
Tabla 19. Estado civil.	124
Tabla 20. Factores de riesgo.	124
Tabla 21: Ingresos urgentes o programados.	127
Tabla 22: Tipo de ingreso.	127

Tabla 23: Distribución de los ingresos según el Servicio Médico.	129
Tabla 24: Estancia hospitalaria por episodio de TB.	130
Tabla 25: Estancia hospitalaria total por TB.	131
Tabla 26: Tiempo de evaluación hasta el ingreso.	135
Tabla 27: Tiempo de evaluación desde el ingreso hasta el diagnóstico.	136
Tabla 28: Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento.	137
Tabla 29: Lugar del diagnóstico.	139
Tabla 30: Lugar del diagnóstico en pacientes nativos.	140
Tabla 31: Lugar del diagnóstico en pacientes extranjeros.	140
Tabla 32: Consumo de tabaco y TB.	141
Tabla 33: Consumo de alcohol y TB.	141
Tabla 34: Consumo de drogas vía parenteral.	142
Tabla 35: Padecer TB con anterioridad.	142
Tabla 36: Tratamiento de la TB padecida con anterioridad.	144
Tabla 37: Antecedentes de contacto con enfermos de TB.	145
Tabla 38: Enfermedades asociadas a TB:	145
Tabla 39: Enfermedades acompañantes a TB.	146
Tabla 40: Sintomatología clínica.	147
Tabla 41: Cuadro clínico de la TB.	148
Tabla 42: TB en población pediátrica.	153
Tabla 43: Hemoglobina en los pacientes con TB:	154
Tabla 44: Velocidad de sedimentación en los pacientes con TB.	155
Tabla 45: Muestras positivas BK y/o cultivo de cualquier localización en el total de los pacientes.	159

Tabla 46: Tipo de tratamiento recibido.	166
Tabla 47: Resistencia a los fármacos antituberculosos.	170
Tabla 48: Resistencia a fármacos antituberculosos y retratamiento.	172
Tabla 49: Inmigración en la CAV por áreas geográficas de procedencia y sexo 2012	190

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Global Tuberculosis report 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Rubio-Cabello S. La enfermedad Tuberculosa durante la primera década del SIDA (1983-1992). Facultad de Medicina Universidad del País Vasco; 1995.
3. Llamazares Medrano JM. La enfermedad tuberculosa en Bilbao al inicio del siglo XXI (1993-2002): Facultad de Medicina Universidad del País Vasco; 2012.
4. Franco Vicario R, Miguel de la Villa F, Hernández Macías C, Gaztambide Sáenz S, Sadaba Garay F, Bustamante Murga V. Pulmonary tuberculosis in the outpatients clinics of the Social Security in Biscay (author's transl). *Med Clin (Barc)*. 1979;72(8):335-7.
5. Arizaga C FR, Sadaba F, Miguel F, Bustamante V, Urteaga B, Santamaria JM. La enfermedad tuberculosa Ocho años de experiencia hospitalaria en un Servicio de Medicina Interna. Aspectos clínico epidemiológicos y evolutivos (1975-1982). *Osakidetza*. 1986;2:155-67.
6. van Soolingen D, Hoogenboezem T, de Haas PE, Hermans PW, Koedam MA, Teppema KS, et al. A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis complex*, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol*. 1997;47(4):1236-45.
7. McNeil MR, Brennan PJ. Structure, function and biogenesis of the cell envelope of mycobacteria in relation to bacterial physiology, pathogenesis and drug resistance; some thoughts and possibilities arising from recent structural information. *Res Microbiol*. 1991;142(4):451-63.
8. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(5):255-74.
9. Alcaide Fernández de Vega F EMJ, González Martín J Palacios Gutiérrez JJ. Procedimientos en Microbiología Clínica. 9a Micobacterias. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. SEIMC2005. Available from: http://www.seimc.org/documentoscientificos.php?mn_MP=3&mn_MS=358

10. Alcaide Fernández de Vega F. New methods for mycobacteria identification. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24 Suppl 1:53-7.
11. Alcaide Fernández de Vega F EMJ, González Martín J, Palacios Gutiérrez JJ, Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Métodos de determinación de sensibilidad a los antimicrobianos en micobacterias. 56. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2016. Available from: http://www.seimc.org/documentoscientificos.php?mn_MP=3&mn_MS=358
12. Santín Cerezales M, Domínguez Benítez J. Diagnosis of tuberculosis infection using interferon- γ -based assays. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29 Suppl 1:26-33.
13. Centro Europeo de prevención y control de las enfermedades.ECDC. Ad hoc scientific panel opinion Guidance Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm, March 2011.
14. Santin M, García-García JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, *et al*. Executive summary of the guidelines for the use of interferon- γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016.
15. OMS. The stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals WHO/HTM/TB/2006.3682006. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69241/1/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf
16. Sistema Nacional de Salud. Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. Grupo de trabajo de expertos en Tuberculosis. 2007. Available from: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/planTuberculosis.htm>
17. OMS. Global tuberculosis report 2015. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/
18. OMS. Estrategia Fin a la TB: objetivos e indicadores. 2014. Available from: <http://www.who.int/tb/strategy/es/>
19. Extranjeros en la UE y en España. Boletín Informativo del Instituto Nacional de Estadística: Instituto Nacional de Estadística-INE; Junio 2012.
20. Arroyo A BS, Romero JM, Hernández JA, Planelles J,. Una aproximación demográfica a la población extranjera en España. Documento del Observatorio Permanente de la Inmigración Madrid: Ministerio de Empleo y Seguridad Social.Subdirección General de Información Administrativa y Publicaciones; 2014. Available from: http://extranjeros.empleo.gob.es/es/ObservatorioPermanenteInmigracion/Publicaciones/fichas/publicacion_29.html

21. Observatorio Vasco de Inmigración. Datos estadísticos Evolucion general de la CAV por porcentaje de extranjeros. http://www.ikuspegi.eus/documentos/tablas/castellano/evolucion/2014/Evolucion_extranj_total_2014.pdf
22. McKenna MT, McCray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N Engl J Med.* 1995;332(16):1071-6.
23. Enarson D, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculosis in immigrants to Canada. A study of present-day patterns in relation to immigration trends and birthplace. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(1):11-8.
24. McKenna MT, McCray E, Jones JL, Onorato IM, Castro KG. The fall after the rise: Tuberculosis in the United States, 1991 through 1994. *Am J Public Health.* 1998;88(7):1059-63.
25. ECDC Technical report. Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA Stockholm, May 2014.
26. BOE. Real Decreto 2210/1995 por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (I). *Boletín Oficial de Estado* 1996;(21).
27. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (I). *Bol Epidemiol Semanal.* 2003;11(16):181-4.
28. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (II). *Bol Epidemiol Semanal.* 2003;11(17):193-5.
29. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de San Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid 2013.
30. ECDC. Tuberculosis surveillance and monitoring en Europe 2016. Spain 2016. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1452
31. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III.
32. Borrell S, Español M, Orcau A, Tudó G, March F, Caylà JA, *et al.* Tuberculosis transmission patterns among Spanish-born and foreign-born populations in the city of Barcelona. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(6):568-74.
33. Kamper-Jørgensen Z, Andersen AB, Kok-Jensen A, Kamper-Jørgensen M, Bygbjerg IC, Andersen PH, *et al.* Migrant tuberculosis: the extent of transmission in a low burden country. *BMC Infect Dis.* 2012;12:60.

34. Barniol J, Niemann S, Louis VR, Brodhun B, Dreweck C, Richter E, *et al.* Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC Infect Dis.* 2009;9:197.
35. Situación de la Tuberculosis en Bizkaia. Años 2001-2012. Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Bizkaia/Departamento de Salud. Diciembre 2013.
36. Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Departamento de Salud. Delegación Territorial de Bizkaia. Eusko Jaurlaritza-Gobierno Vasco 2014.
37. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet.* 1975;1(7899):119-24.
38. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet.* 1976;2(7995):1102-4.
39. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(6):1339-42.
40. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(4 Pt 1):700-6.
41. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The results up to 30 months. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115(5):727-35.
42. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med.* 1990;112(6):397-406.
43. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. *Lancet.* 1973;1(7816):1331-8.
44. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during the 24 months after the end of chemotherapy. British Thoracic Association. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(3):460-2.
45. Centers for Disease Control and Prevention. CDC. TB Treatment and Pregnancy. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/pregnancy.htm>

46. Reves R, Heilig CM, Tapy JM, Bozeman L, Kyle RP, Hamilton CD, *et al.* Intermittent tuberculosis treatment for patients with isoniazid intolerance or drug resistance. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(5):571-80.
47. Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, Bongard E, Kanduma EG, Nyindo M, *et al.* The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(11):1342-5.
48. Ziganshina LE, Vigel AA, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD004795.
49. Millet JP, Orcau A, Casals M, Garcia de Olalla P, Caylà JA. Recurrences in tuberculosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: the influence of highly active antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(4):227-9.
50. Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, Lawn SD, Santos-Filho ET, Chimzizi R, *et al.* The HIV-associated tuberculosis epidemic--when will we act? *Lancet.* 2010;375(9729):1906-19.
51. WHO Interim policy on collaborative TB/HIV activities. Stop TB Department and Department of HIV/AIDS. 2004. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78705/1/WHO_HTM_TB_2004.330_eng.pdf
52. Geldmacher C, Schuetz A, Ngwenyama N, Casazza JP, Sanga E, Saathoff E, *et al.* Early depletion of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2008;198(11):1590-8.
53. del Amo J, Moreno S, Bucher HC, Furrer H, Logan R, Sterne J, *et al.* Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1364-72.
54. Corbett EL, Charalambous S, Moloji VM, Fielding K, Grant AD, Dye C, *et al.* Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):673-9.
55. Huang CC, Tchetgen ET, Becerra MC, Cohen T, Hughes KC, Zhang Z, *et al.* The effect of HIV-related immunosuppression on the risk of tuberculosis transmission to household contacts. *Clin Infect Dis.* 2014;58(6):765-74.
56. Périssé AR, Smeaton L, Chen Y, La Rosa A, Walawander A, Nair A, *et al.* Outcomes among HIV-1 infected individuals first starting antiretroviral therapy with concurrent active TB or other AIDS-defining disease. *PLoS One.* 2013;8(12):e83643.

57. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*. 2007;21(3):335-41.
58. Reyes-Corcho A, Bouza-Jiménez Y. Human immunodeficiency virus and AIDS-associated immune reconstitution syndrome. State of the art. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(2):110-21.
59. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, *et al*. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24(15):2381-90.
60. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, *et al*. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603-62.
61. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. *Lancet*. 1999;353(9167):1843-7.
62. Narendran G, Menon PA, Venkatesan P, Vijay K, Padmapriyadarsini C, Ramesh Kumar S, *et al*. Acquired rifampicin resistance in thrice-weekly antituberculosis therapy: impact of HIV and antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1798-804.
63. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, Gachuhi R, Maltas G, Wendel K, *et al*. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis*. 2004;38(5):731-6.
64. Burman W, Benator D, Vernon A, Khan A, Jones B, Silva C, *et al*. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(3):350-6.
65. Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, *et al*. The Spanish AIDS Study Group and Spanish National AIDS Plan (GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida) recommendations for the treatment of tuberculosis in HIV-infected individuals (Updated January 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(10):672-84.
66. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

67. CDC. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis 2013. Available from: http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm
68. Boule A, Van Cutsem G, Cohen K, Hilderbrand K, Mathee S, Abrahams M, *et al.* Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA*. 2008;300(5):530-9.
69. Cohen K, Grant A, Dandara C, McIlleron H, Pemba L, Fielding K, *et al.* Effect of rifampicin-based antitubercular therapy and the cytochrome P450 2B6 516G>T polymorphism on efavirenz concentrations in adults in South Africa. *Antivir Ther*. 2009;14(5):687-95.
70. Stöhr W, Back D, Dunn D, Sabin C, Winston A, Gilson R, *et al.* Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: effect of ethnicity, weight and co-medication. *Antivir Ther*. 2008;13(5):675-85.
71. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, Lueangniyomkul A, Mankatitham W, Prasithsirskul W, *et al.* A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1752-9.
72. Bertrand J, Verstuft C, Chou M, Borand L, Chea P, Nay KH, *et al.* Dependence of efavirenz- and rifampicin-isoniazid-based antituberculosis treatment drug-drug interaction on CYP2B6 and NAT2 genetic polymorphisms: ANRS 12154 study in Cambodia. *J Infect Dis*. 2014;209(3):399-408.
73. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Ainsworth J, Ballinger J, *et al.* Virological response to highly active antiretroviral therapy is unaffected by antituberculosis therapy. *J Infect Dis*. 2006;193(10):1437-40.
74. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekecewicz C, Nerrienet E, *et al.* Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1471-81.
75. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, *et al.* Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):32-9.
76. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, *et al.* Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1492-501.
77. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, *et al.* Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1482-91.

78. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, *et al.* Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):697-706.
79. Török ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP, *et al.* Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV) associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011;52(11):1374-83.
80. N.W S. Diagnosis, treatment and prevention of drug-resistant tuberculosis. Uptodate 2016. Available from: [https://http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-treatment-and-prevention-of-drug-resistant-tuberculosis?source=search_result&search=tuberculosis resistente&selectedTitle=1~150](https://http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-treatment-and-prevention-of-drug-resistant-tuberculosis?source=search_result&search=tuberculosis%20resistente&selectedTitle=1~150)
81. Barnard M, Albert H, Coetzee G, O'Brien R, Bosman ME. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(7):787-92.
82. Theron G, Peter J, Richardson M, Barnard M, Donegan S, Warren R, *et al.* The diagnostic accuracy of the GenoType(®) MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10):CD010705.
83. Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance. Geneva: World Health Organization; 2013.
84. OMS. Drug-Resistant TB. Surveillance & Response. Supplement Global Tuberculosis Report 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
85. OMS. Drug-Resistant TB. Surveillance & Response. Supplement Global Tuberculosis Report 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
86. OMS. Directrices para la vigilancia de la farmacoresistencia en la tuberculosis 2015. Available from: http://www.who.int/tb/publications/2015/drs_guidelines/es/
87. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, *et al.* Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J.* 2013;42(1):156-68.
88. Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, *et al.* Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013;42(1):169-79.

89. Martín-Casabona N, Alcaide F, Coll P, González J, Manterola JM, Salvadó M, *et al.* Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. A multicenter study of the Barcelona area. Grupo de Trabajo sobre Resistencias en Tuberculosis. Med Clin (Barc). 2000;115(13):493-8.
90. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz Manzano J, García-García JM, Calpe JL, *et al.* Resistance to First-Line Antituberculosis Drugs in Spain, 2010-2011. RETUBES Study. Arch Bronconeumol. 2015;51(1):24-30.
91. Alberte-Castiñeiras A, Campos-Bueno A, López-Urrutia L, Alvarez-Alonso E, Megías G, Ojeda-Fernández E, *et al.* Drug-resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Castilla y León, Spain, 2001-2005: third collaborative study. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(10):706-9.
92. Jiménez M, Casal M, Grupo Español de Microbacteriología (GEM). Situation of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistances in Spain. Rev Esp Quimioter. 2008;21(1):22-5.
93. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2013. Madrid, 2014. .
94. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Revisión Junio 2015. Available from: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
95. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, *et al.* The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics. 1995;96(1 Pt 1):29-35.
96. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol. 1993;22(6):1154-8.
97. Grupo de Trabajo sobre al Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. MedClin (Barc). 1992;98:24-31
98. Tang J, Yam WC, Chen Z. *Mycobacterium tuberculosis* infection and vaccine development. Tuberculosis (Edinb). 2016;98:30-41.
99. Cardona PJ, Amat I, Gordillo S, Arcos V, Guirado E, Díaz J, *et al.* Immunotherapy with fragmented *Mycobacterium tuberculosis* cells increases the effectiveness of chemotherapy against a chronic infection in a murine model of tuberculosis. Vaccine. 2005;23(11):1393-8.
100. Vilaplana C, Gil O, Cáceres N, Pinto S, Díaz J, Cardona PJ. Prophylactic effect of a therapeutic vaccine against TB based on fragments of *Mycobacterium tuberculosis*. PLoS One. 2011;6(5):e20404.

101. Vilaplana C, Montané E, Pinto S, Barriocanal AM, Domenech G, Torres F, *et al.* Double-blind, randomized, placebo-controlled Phase I Clinical Trial of the therapeutical antituberculous vaccine RUTI. *Vaccine*. 2010;28(4):1106-16.
102. Nell AS, D'Iom E, Bouic P, Sabaté M, Bosser R, Picas J, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of the novel antituberculous vaccine RUTI: randomized, placebo-controlled phase II clinical trial in patients with latent tuberculosis infection. *PLoS One*. 2014;9(2):e89612.
103. Gröschel MI, Prabowo SA, Cardona PJ, Stanford JL, van der Werf TS. Therapeutic vaccines for tuberculosis--a systematic review. *Vaccine*. 2014;32(26):3162-8.
104. de Bruyn G, Garner P. *Mycobacterium vaccae* immunotherapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD001166.
105. Coler RN, Bertholet S, Pine SO, Orr MT, Reese V, Windish HP, *et al.* Therapeutic immunization against *Mycobacterium tuberculosis* is an effective adjunct to antibiotic treatment. *J Infect Dis*. 2013;207(8):1242-52.
106. Grupo de Trabajo del PMIT. Incidencia de la Tuberculosis en España: Resultados del Proyecto Multicentrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med.Clin.(Barc)*; 2000. p. 530-7.
107. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Vigilancia de la Enfermedad Tuberculosa. Available from: https://http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vigilancia_l.htm
108. Gregory R. Warnes. Includes R source code and/or documentation contributed by Ben Bolker, Thomas Lumley, Randall C Johnson. Contributions from Randall C. Johnson are Copyright SAIC-Frederick, Inc. Funded by the Intramural Research Program, of the NIH, National Cancer Institute and Center for Cancer Research under NCI Contract NO1-CO-12400. (2013). gmodels: Various R programming tools for model fitting. R package version 2.15.4.1. <http://CRAN.R-project.org/package=gmodels>
109. Frank E Harrell Jr, with contributions from Charles Dupont and many others. (2014). Hmisc: Harrell Miscellaneous. R package version 3.14-4. <http://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>
110. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>
111. Virasakdi Chongsuvivatwong (2012). epicalc: Epidemiological calculator. R package version 2.15.1.0. <http://CRAN.R-project.org/package=epicalc>

112. Venables, W. N. & Ripley, B. D. (2002) *Modern Applied Statistics with S*. Fourth Edition. Springer, New York. ISBN 0-387-95457-0.
113. González-Moreno J, García-Gasalla M, Cifuentes Luna C, Mir Villadrich I, Pareja Bezares A, Navarro Fernández V, *et al.* Experience of a monographic tuberculosis unit: the first 500 cases. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(10):421-6.
114. Culqui DR, Rodríguez-Valín E, Martínez de Aragón MV. Epidemiology of hospitalizations for tuberculosis in Spain: Analysis of minimum data set 1999-2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014.
115. (ECDC) CEIdlPyCdIE. Vigilancia y control de la tuberculosis en Europa 2012. Estocolmo 2012.
116. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España.2012. Centro Nacional de Epidemiología / Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
117. Ramos JM, Masiá M, Padilla S, Escolano C, Bernal E, Gutiérrez F. Imported and non-imported diseases in the immigrant population. A decade of experience from an infectious diseases unit. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):185-92.
118. Instituto Nacional de Estadística (INE). Cifras de Población a 1 enero 2013-Estadística de Migraciones 2012. 2013.
119. Ikuspegi Observatorio Vasco de la inmigración General CAPV por nacionalidades y sexo 2012. Available from: <http://www.ikuspegi.eus/es/estadisticas/estadisticas.php>
120. Ikuspegi Observatorio Vasco de la Inmigración.General CAPV por nacionalidades y sexo 2006. Available from: http://www.ikuspegi.eus/documentos/tablas/castellano/2006/autonomicas/CAPV_nacionalidad_y_sexo2006.pdf
121. Morales-García C, Parra-Ruiz J, Valero-Aguilera B, Sanbonmatsu-Gámez S, Sánchez-Martínez JA, Hernández-Quero J. Characteristics of tuberculosis in the immigrant population in South Granada Health Area. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(3):166-72.
122. Instituto Nacional de Estadística (INE). Fenómenos demográficos. Estadística de migraciones. Available from: <http://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?type=pcaxis&path=/t20/p277/prov/e01/&file=pcaxis>
123. Odone A, Riccò M, Morandi M, Borrini BM, Pasquarella C, Signorelli C. Epidemiology of tuberculosis in a low-incidence Italian region with high immigration rates: differences between not Italy-born and Italy-born TB cases. *BMC Public Health*. 2011;11:376.

124. Wagner KS, Lawrence J, Anderson L, Yin Z, Delpech V, Chiodini PL, *et al.* Migrant health and infectious diseases in the UK: findings from the last 10 years of surveillance. *J Public Health (Oxf)*. 2014;36(1):28-35.
125. Sanz Barbero B, Blasco Hernández T. Sociodemographic characteristics of the immigrant population with a diagnosis of tuberculosis in the autonomous community of Madrid (Spain). *Gac Sanit*. 2007;21(2):142-6.
126. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Altas Hospitalarias en la población inmigrante en 2006-2010 vs. 2001-2002 en la ciudad de Valencia. 2011. p. 48-65.
127. Rodríguez E G-RY, Bacigalupe A, Martín U, Laborena N. Inmigración y Salud: desigualdades entre la población autóctona e inmigrante en el País Vasco. *Gaceta Sanitaria*. 2014;28(4):274-80.
128. Llop-Gironés A VI, García-Subirats I, Aller MB, Vazquez ML. Acceso a los Servicios de Salud de la población inmigrante en España. *RevEspSalud Pública*. 2014;88:715-34.
129. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Caylà JA, Caminero JA, Vidal R, *et al.* Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS One*. 2011;6(1):e16272.
130. Alvarez M GP. Prevalencia de la Infección tuberculosa y por VIH en los usuarios de un programa de reducción de riesgos para usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). *RevEsp Salud Pública*. 1999;73:375-81.
131. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, López-Vélez R, Pintado V, Cobo J, *et al.* Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flows. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(9):654-9.
132. Walter ND, Painter J, Parker M, Lowenthal P, Flood J, Fu Y, *et al.* Persistent latent tuberculosis reactivation risk in United States immigrants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):88-95.
133. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. Does aging modify pulmonary tuberculosis?: A meta-analytical review. *Chest*. 1999;116(4):961-7.
134. Santín Cerezales M, Navas Elorza E. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29 Suppl 1:20-5.
135. Loddenkemper R, Brönnecke M, Castell S, Diel R. Tuberculosis and Tobacco Smoking. *Pneumologie*. 2016;70(1):17-22.

136. Horne DJ, Campo M, Ortiz JR, Oren E, Arentz M, Crothers K, *et al.* Association between smoking and latent tuberculosis in the U.S. population: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2012;7(11):e49050.
137. Smith GS, Van Den Eeden SK, Baxter R, Shan J, Van Rie A, Herring AH, *et al.* Cigarette smoking and pulmonary tuberculosis in northern California. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(6):568-73.
138. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis in immigrants: clinical and epidemiological differences as compared to the native population (1999-2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(6):315-8.
139. Basterrechea M, Sancho R, Idígoras P, Temprano YM, Grupo de seguimiento del programa de prevención y control de la tuberculosis en Guipúzcoa. Characterization of tuberculosis cases in the foreign- and native-born population in Guipúzcoa (Spain) from 2003-2007. *Gac Sanit.* 2009;23 Suppl 1:74-9.
140. Míguez AM CJ, Repullés L, Borrás MJ, Zanón V, Salazar A,. Diez años de vigilancia de la Tuberculosis en Valencia. Diferencias autóctonos frente a extranjeros. *Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín epidemiológico Semanal.* 2013;21(13):161-77.
141. Tordoya Titichoca IJ. Evolución de la Tuberculosis en Navarra 2000-2012. Estudio microbiológico y clínico de las distintas formas de Tuberculosis: Universidad del País Vasco UPV/EHU; 2015.
142. de la Haye B, Wild SH, Stevenson J, Johnston F, Blatchford O, Laurenson IF. Tuberculosis and alcohol misuse in Scotland: a population-based study using enhanced surveillance data. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(7):886-90.
143. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, *et al.* Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(5):297.e1-20.
144. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, *et al.* Diagnosis and treatment of tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(10):551-66.
145. Garcia-Lujan R G-QC, De Miguel-Poch E, Alonso-MoralejoR, Benavides P,Echave-Susaeta JM,Alvarez-Martinez C,Villen-Garrido V,. Estudio epidemiológico de incidencia de tuberculosis en la consulta hospitalaria de Neurología del Hospital 12 de Octubre. *RevPatolRespir.* 2007;10((4)):184-8.

146. Saukkonen JJ CD, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM ND, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Respir Crit Care Med*. 2006;174((8)):935-52.
147. Ning-Tao Wang Y-SH, Meng-Hsien Lin, Bryan Huang, Chin-Lin Perng, Han-Chieh Lin. Chronic hepatitis B infection and risk of antituberculosis drug-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2016;79:368-74.
148. Organization WH. Drug-Resistant TB Surveillance & Response. Supplement Global Tuberculosis report. 2014.
149. Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, *et al*. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet*. 2009;373(9678):1861-73.

