



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Enfermedad tuberculosa en el Hospital Universitario Basurto. Periodo 2019-2020

Aspectos clínico-epidemiológicos

Autor:

Carlos Lorente Larrañeta

Director/a:

Javier Pereda Barroeta

© 2020, Carlos Lorente Larrañeta

Bilbao, 15 de abril de 2021

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fin de grado ha sido posible gracias a mi tutor, el Dr. Javier Pereda, por su gran labor docente y las herramientas y consejos que me ha facilitado para la realización del mismo.

Un agradecimiento muy especial al Dr. Ricardo Franco, artífice de este estudio longitudinal que se lleva a cabo en el HUB desde hace 40 años y que ha quedado plasmado en tres tesis doctorales, trabajos fin de grado, publicaciones y comunicaciones en congresos científicos. Agradezco enormemente su ayuda y consejos prestados para la realización del trabajo.

También agradecer al Servicio de Informática del HUB por facilitarnos la lista de pacientes diagnosticados de tuberculosis en el periodo del estudio.

Por último, agradecer a mis familiares, amigos y compañeros por su cariño y ayuda a lo largo de la carrera.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. OBJETIVOS	1
1.2. REVISIÓN	1
1.2.1. Generalidades	1
1.2.2. Diagnóstico	2
1.2.3. Epidemiología	6
1.2.3.1. Mundial.....	6
1.2.3.2. Europa.....	7
1.2.3.3. España.....	7
1.2.3.4. Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV).....	8
1.2.3.5. Bizkaia.....	8
1.2.3.6. Bilbao.....	8
1.2.4. Clínica	8
1.2.5. Tuberculosis y VIH	10
1.2.6. Manejo de la TBC	11
1.2.6.1. Profilaxis de la TBC.....	11
1.2.6.2. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa.....	12
1.2.6.2.1. Efectos adversos.....	13
1.2.6.2.2. Resistencias.....	15
2. MATERIAL Y MÉTODOS	16
3. RESULTADOS	17
3.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	17
3.1.1. Sexo	17

3.1.2. Nacionalidad.....	18
3.1.3. Edad.....	18
3.1.4. Estatus VIH.....	19
3.1.5. Lugar de residencia.....	20
3.1.6. Profesión y estado civil.....	21
3.1.7. Tasa de incidencia de la enfermedad tuberculosa en Bilbao.....	21
3.2. ANTECEDENTES PERSONALES.....	22
3.2.1. Hábitos tóxicos.....	22
3.2.2. Antecedentes de enfermedad tuberculosa.....	23
3.2.3. Contacto con tuberculosis activa.....	24
3.2.4. Enfermedades asociadas y acompañantes.....	24
3.2.5. Factores de riesgo.....	25
3.3. ASISTENCIA HOSPITALARIA.....	26
3.3.1. Ingreso.....	26
3.3.2. Estancia hospitalaria.....	27
3.3.3. Diagnóstico.....	27
3.3.4. Evolución.....	28
3.4. CLÍNICA.....	29
3.5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	31
3.5.1. Analítica.....	31
3.5.2. Otras pruebas.....	32
3.5.3. Microbiología.....	32
3.5.4. Radiografía y/o TC de tórax.....	35
3.5.5. Anatomía patológica.....	35
3.6. TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	36

3.6.1. Terapia utilizada.....	36
3.6.2. Efectos adversos.....	37
3.6.3. Resistencias.....	37
3.6.4. Recidivas y retratamientos.....	38
4. DISCUSIÓN.....	39
5. CONCLUSIONES.....	49
6. BIBLIOGRAFIA.....	51
7. ANEXOS.....	56
7.1. ANEXO 1: SOLICITUD DE REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS Y APROBACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA	56,57
7.2. ANEXO 2: CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL ESTUDIO.....	57
7.3. ANEXO 3: PANDEMIA COVID19 Y TBC.....	62
7.4. ANEXO 4: VACUNA ANTITUBERCULOSA.....	65

1. INTRODUCCIÓN

1.1. OBJETIVOS

Este Trabajo Fin de Grado es la continuación de cinco trabajos de investigación previos que realizaron un seguimiento de la situación de la tuberculosis en el Hospital Universitario Basurto (HUB), que atiende a la población de Bilbao y municipios colindantes, durante tres décadas: 1983-1992 (1), 1993-2002 (2), 2003-2012 (3), 2013 (4) y 2014-2018 (5), destacando ésta última década por el gran incremento del flujo migratorio en la zona de estudio que provoca un repunte en la incidencia sin conllevar por ello un aumento de las resistencias al tratamiento. Siendo uno de los principales objetivos de este trabajo, analizar la progresión de estos hechos en la epidemiología de la tuberculosis en la ciudad de Bilbao.

El objetivo de este Trabajo Fin de Grado es estudiar de forma descriptiva-retrospectiva el perfil de la enfermedad tuberculosa en el HUB en el periodo 2019-2020 analizando sus aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos, sociodemográficos, diagnósticos y terapéuticos; así como las resistencias al tratamiento antituberculoso y la relación con la infección del VIH.

De esta manera, se consigue elaborar un seguimiento de la enfermedad tuberculosa de la población adulta e infantil en el municipio de Bilbao, en el HUB, que atiende a una población aproximada de 350.000 habitantes.

1.2. REVISIÓN

1.2.1. Generalidades

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa producida por las micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, en el que están incluidos *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. mungi*, *M. orygis*, *M. pinnipedii*,

M. suricattae, *M. tuberculosis* y el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Dicho complejo comprende un amplio grupo de bacilos aerobios estrictos que se caracterizan por ser ácido-alcohol resistentes (BAAR), capacidad que le confiere su pared celular rica en lípidos, destacando los ácidos grasos de cadena larga (ácidos micólicos) que son sensibles a la luz solar, al calor, a la luz ultravioleta y a algunos desinfectantes, pero siendo éstos resistentes a la desecación. *M. tuberculosis* destaca como el principal causante de la enfermedad tuberculosa en humanos (6, 7).

La transmisión de *M. tuberculosis* se produce mediante la inhalación de microgotas respiratorias procedentes de una persona con tuberculosis pulmonar activa. Los principales factores que favorecen el contagio son principalmente exógenos, tales como la duración y grado de intimidad del contacto con el enfermo bacilífero y su grado de contagiosidad. Tras el contagio y la introducción del microorganismo en las vías respiratorias del huésped, puede darse la posibilidad de que éste elimine la bacteria y no se produzca la infección, que desarrolle la enfermedad o bien que se produzca una infección latente, la cual progresará a una tuberculosis activa en un 5-10% de los casos, especialmente durante los primeros 18 meses después de la infección. El riesgo de desarrollar la enfermedad tras el contagio dependerá, en este caso, de factores endógenos, tales como el estado inmunitario y la edad avanzada del sujeto afecto (6, 8).

1.2.2. Diagnostico

Es de suma importancia sospechar la enfermedad en todo paciente que presente síntomas respiratorios y/o síntomas generales de más de 2-3 semanas de duración, así como en todo paciente con hemoptisis, con independencia de la duración, y por tanto, deben iniciarse los procedimientos diagnósticos.

También es importante a la hora de establecer una sospecha diagnóstica de enfermedad tuberculosa, tener en cuenta el conjunto de factores socioepidemiológicos tales como: antecedentes personales de tuberculosis, contacto con enfermos con tuberculosis activa o viajar a zonas endémicas de la enfermedad.

Cualquier prueba diagnóstica que se realice en el centro hospitalario debe conllevar, independientemente de su resultado, una actuación consecuente. Además, aunque

existe un amplio abanico de métodos complementarios diagnósticos, cada uno ocupa un lugar más o menos bien definido (9, 10).

En cuanto a las técnicas de imagen, la radiografía de tórax es el método más sensible para detectar la TBC pulmonar. Es importante recalcar que no existe ningún patrón radiológico que sea patognomónico para la TBC, y por tanto es necesario complementar la radiografía de tórax con otros métodos diagnósticos ya que su normalidad no excluye el diagnóstico. Otras pruebas de imagen como la TC o la RM resultan de utilidad sobre todo en las formas pulmonares y extrapulmonares (6).

La prueba básica en el diagnóstico de infección por TBC es la prueba de la Tuberculina (PT); en la que actualmente se utiliza el antígeno PPD (Purified Protein Derivative) con la técnica de intradermorreacción o técnica de Mantoux. La lectura de la prueba se realiza a las 48-72 horas y se mide el diámetro transversal, de la induración exclusivamente, respecto al eje longitudinal del antebrazo. La prueba se considera positiva cuando la induración es ≥ 5 mm en inmunocompetentes que no hayan sido vacunadas con BCG, ya que, en la inmunosupresión importante, cualquier induración se considera positiva (>1 mm), y en los vacunados, se debe considerar la prueba positiva también con ≥ 5 mm siempre que el contacto sea íntimo o frecuente con el paciente tuberculoso bacilífero, así como si se hallan lesiones residuales compatibles con TBC en la radiografía de tórax con bacteriología negativa y control evolutivo que descarte la enfermedad; y se considera negativa una induración <5 mm en inmunocompetentes, habiendo considerado el periodo ventana (2-12 semanas) de la prueba y los posibles falsos negativos como el efecto booster (personas infectadas en las que con el tiempo se ha debilitado la capacidad de respuesta a la bacteria, dando una PT negativa; siendo necesario repetirla a los 7-10 días si existe sospecha de infección, descartando así un falso negativo y prevaleciendo siempre esta segunda prueba, evitando el diagnóstico erróneo de viraje tuberculínico en el siguiente PPD que realicemos) (9, 11). Aunque el método de elección para el diagnóstico de infección siga siendo la PT, se han desarrollado técnicas de detección de IFN- γ en sangre (interferón gamma reléase assay, IGRA) para solventar las limitaciones de la PT. Actualmente existen dos técnicas - QuantiFERON-TB Gold In-Tube que utiliza técnicas de ELISA, y SPOT-TB basado en la técnica ELISPOT - basadas en el cultivo de 1 ml de sangre del paciente con

estimuladores linfocitarios específicos: los linfocitos T de los pacientes con una infección actual por *M. tuberculosis* producen gran cantidad de IFN- γ , que es lo que se detecta. Las principales ventajas respecto a la PT suponen que discernen entre infección reciente o antigua, discrimina a los vacunados e infectados por otras micobacterias (excepto *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgai*) y detectan anergia en inmunosuprimidos. Son un método que presenta una gran objetividad, evitando la visita de lectura y por tanto la pérdida de individuos que no acuden, la fácil estandarización y aplicación en el laboratorio, y la preservación de la intimidad. El mayor inconveniente respecto a la PT es sin duda, el coste económico (9,11). En el momento actual el examen microscópico directo (baciloscopia) de una muestra de esputo con tinción Ziehl-Neelsen es la técnica más sencilla y accesible para realizar el diagnóstico rápido de TBC. Aunque tiene una menor sensibilidad con respecto al cultivo microbiológico, es altamente específico, permitiendo obtener con gran rapidez un diagnóstico de probabilidad, y la visualización de al menos 3 BAAR por cada 300 campos de 100 aumentos siempre se considera positiva. Cumple funciones importantes tales como detectar los casos bacilíferos (50-80%), fundamentales por suponer el objetivo principal en la rotura de la cadena de transmisión; y servir de utilidad en la valoración de la respuesta al tratamiento, aunque su negatividad no excluye la TBC. En cuanto a la toma de esputo, se recomiendan tres muestras en días consecutivos, dada la eliminación discontinua de los bacilos. Existe también la tinción auraminarodamina en microscopía de fluorescencia, con especificidad pareja a la tinción ácido-alcohol resistente, aunque esta última por visualizarse a 25 o 45 aumentos reduce el tiempo diagnóstico (9, 11, 12).

El diagnóstico de certeza de la TBC es el cultivo de esputo en medio de Löwenstein-Jensen. Mientras que la baciloscopia requiere de 5000-10000 bacilos/ml de muestra, mediante este método bastan 10-100 bacterias/ml solamente, aumentando así la sensibilidad y con el añadido de poder identificar la especie y elaborar un antibiograma. El principal inconveniente es que tarda 2-8 semanas en crecer, y aunque existen medios líquidos que aceleran 7-10 días la detección de crecimiento, actualmente la recomendación es usar ambos métodos. Debido a que la negativización del cultivo el criterio de curación, se realizan cultivos bimensuales de esputo. En estos supuestos, cuando el esputo no se produzca, la broncoscopia con

biopsia transbronquial y lavado alveolar es el procedimiento de elección para la obtención de muestras pulmonares (9, 11, 12).

Durante los últimos años se están desarrollando métodos moleculares para el diagnóstico directo y detección de las posibles resistencias al tratamiento antituberculoso. Estas técnicas están basadas en la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque aún poseen un uso limitado por lo que únicamente está indicada su utilización como coadyuvante junto con los demás métodos y mostrando su máxima sensibilidad en muestras altamente bacilíferas, y en el estudio de las resistencias, principalmente a la isoniacida y rifampicina como método preliminar al antibiograma (9, 13). La histología es útil cuando se dispone de biopsias o piezas quirúrgicas, y resulta de alta especificidad y justifica el tratamiento antituberculoso la visualización de inflamación granulomatosa con necrosis central (tubérculo de Koster). Asimismo, un 10% presentan BAAR en el centro necrótico, confirmando el diagnóstico de TBC (9).

Cuando la TBC se encuentra en serosas la determinación de adenosina desaminasa (ADA) adquiere una sensibilidad del 75-98%, aunque la especificidad está en relación directa con la incidencia. La máxima rentabilidad se obtiene al combinarla con otros parámetros bioquímicos. Los valores normales son, en líquido pleural y peritoneal, ente 6.8 y 18.2 U/L respectivamente, y en LCR entre 0.0 y 1.64 U/L; siendo considerados positivos los valores por encima de 40 U/L en líquido peritoneal, 45 U/L en líquido pleural y 7 U/L en LCR, orientando el diagnóstico (6, 9, 14). Entre un 15% a un 20% de los pacientes con TBC no se obtiene confirmación microbiológica, por lo que en estos casos el diagnóstico se realiza por la clínica y exploración física, antecedentes epidemiológicos, radiografía de tórax, prueba de la tuberculina, detección de interferón gamma en sangre y/o anatomía patológica (10).

1.2.3. Epidemiología

1.2.3.1. Mundial

A nivel mundial en 2019, se estima que 10 millones (rango de 8,9-11,0 millones de personas) de personas enfermaron de tuberculosis, equivalente a 130 casos (rango de 116-143 casos/100.000 habitantes) por 100.000 habitantes.

La mayor parte del número estimado de casos en 2019 se registró en el Sudeste Asiático (44%) y África (25%) (15).

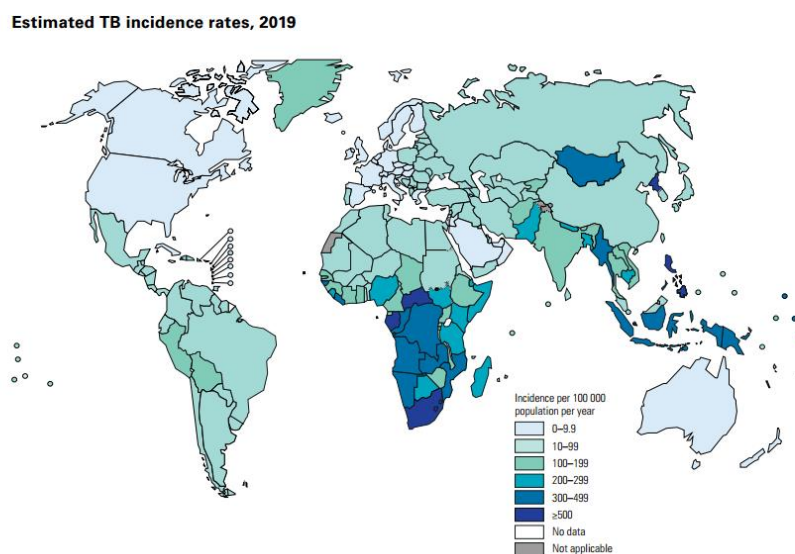


Figura 1. Tasas estimadas de incidencia de tuberculosis, 2019. Fuente: GTR 2020

En todo el mundo, la tuberculosis es la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas y una de las 10 principales causas de muerte en general. Según el Global Tuberculosis Report de 2020 de la OMS en 2019, causó 1,4 millones de muertes, incluyendo 208.000 personas VIH positivas (15).

El número anual de muertes por tuberculosis está disminuyendo a nivel mundial, pero no lo suficientemente rápido para alcanzar el objetivo de lograr una reducción del 35% entre 2015 y 2020 ya que la reducción acumulada entre 2015 y 2019 fue solo del 14%, menos de la mitad del camino hacia el objetivo. La región europea está en camino de alcanzar dicho objetivo con una reducción del 31% de 2015 a 2019, y la región africana ha avanzado mucho, logrando una reducción del 19%. Un total de 46 países están en camino de alcanzarlo en 2020, incluyendo siete países con alta

carga de tuberculosis que ya lo han alcanzado (Bangladesh, Kenia, Mozambique, Myanmar, Rusia, Sierra Leona y Tanzania) (15).

FIG. 4.17
Estimated TB mortality rates in HIV-negative people, 2019

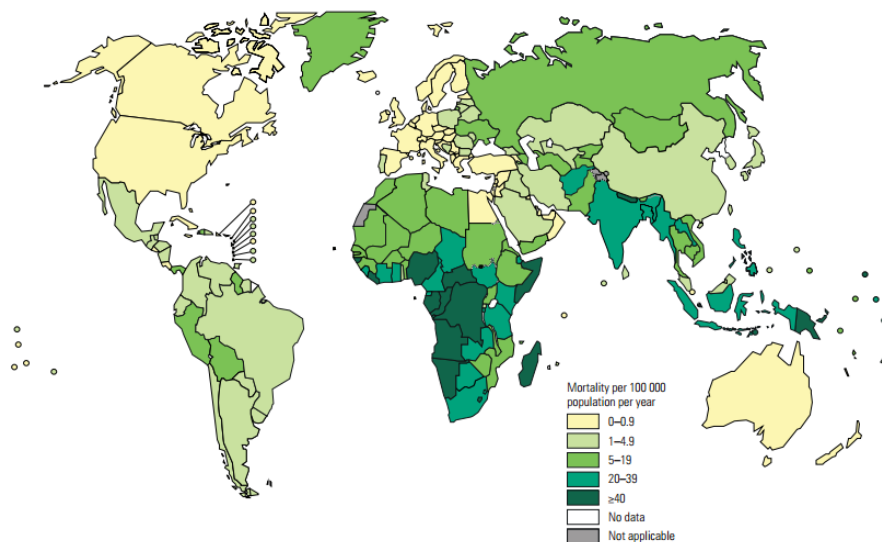


Figura 2. Tasas estimadas de mortalidad por tuberculosis en personas VIH negativas en 2019. Fuente: GTR 2020

1.2.3.2. Europa

Los documentos de vigilancia epidemiológica anuales del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) informan sobre los 52 países pertenecientes al área europea de la OMS.

Los casos notificados en el año 2018 fueron de 259.000 casos, que corresponden a una tasa 28 casos/100.000 habitantes (16).

El número de coinfecciones VIH en 2018 fue de 31.000 casos, que supuso un 12% del total (16).

La tasa global de mortalidad en 2018 fue de 2,5 casos/100.000 habitantes (16).

1.2.3.3. España

En 2018 hubo 4.648 casos en España, que supone una tasa de incidencia de 10 casos/100.000 habitantes (16).

El número de fallecidos en 2018 fue de 144, lo que supone un 6,4% de mortalidad (16).

1.2.3.4. País Vasco

Los informes de Salud Pública y Adicciones del año 2018 publicados por el Gobierno Vasco informan de que el número de casos en la CAPV fue de 216 casos, suponiendo una tasa de incidencia de 9,91 casos/100.000 habitantes (28).

1.2.3.5. Bizkaia

El número de casos durante 2018 fue de 129 que se corresponde con una tasa de 11,31 casos/100.000 habitantes. Aunque el número de casos parezca no terminar de descender, el número de casos bacilíferos, sigue una tendencia descendente de 2,63 casos/100.000 habitantes (33).

1.2.3.6. Bilbao

El número de casos atendidos en el territorio de Bilbao fue de 41 en 2018, que corresponden a una tasa de incidencia de 11,86/100.000 habitantes (33).

1.2.4. Clínica

La TBC es una enfermedad de carácter sistémico y por tanto puede afectar a numerosos órganos; siendo su espectro de acción mayormente a nivel pulmonar, de lo que se clasifica en TBC pulmonar y extrapulmonar. La clínica puede manifestarse a la par que la infección o tiempo después, distinguiéndose en este sentido la infección primaria (primo infección) y la infección postprimaria (enfermedad tuberculosa) (6).

La primoinfección de la enfermedad tuberculosa suele ser asintomática y sin capacidad de transmisión a otras personas. En los pacientes sintomáticos, los cuales presentan la forma de tuberculosis primaria que corresponden a la tuberculosis primaria y se ve favorecida por inmunosupresión, desnutrición, diabetes, silicosis,

alcoholismo y gastrectomía, el síndrome más frecuente es un proceso neumónico con fiebre y tos no productiva de carácter autolimitado.

Este infiltrado lobular o segmentario (foco primario o foco de Ghon) que se acompaña de adenopatías hiliares cura mayormente hasta en el 95% de los casos, dejando un vestigio calcificado (complejo primario de Ghon o de Ranke); y sólo en el 5% se produce una diseminación hematógena denominada tuberculosis miliar, siendo ésta más frecuente en ancianos.

A veces, en un 4-10% de los pacientes, se asocia un derrame pleural por la ruptura de un foco subpleural y, se cree, una reacción de hipersensibilidad a la proteína tuberculosa en el espacio pleural, añadiendo a la sintomatología disnea o dolor torácico pleurítico, afectando mayormente a menores de 35 años (6, 17, 18, 19).

La enfermedad tuberculosa postprimaria, aquella que se produce por reactivación, afecta principalmente al pulmón (fundamentalmente en los segmentos apicales posteriores de los lóbulos superiores pulmonares, denominados nódulos de Simon en niños o de Aschoff-Puhl en adultos), siendo el síntoma más frecuente la tos de larga duración, típicamente más de tres semanas, y también esputo no purulento, fiebre, malestar general, astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna y hemoptisis (7, 20).

En caso de producirse una diseminación extrapulmonar en el contexto de una TBC postprimaria, existe un gran abanico de manifestaciones, siendo las estructuras más afectadas los ganglios linfáticos los cuales se suelen manifestar como una adenitis cervical crónica que produce un dolor leve.

Respecto a las demás localizaciones se deberían incluir en el diagnóstico diferencial cuadros como :ronquera por laringitis crónica (afectación laríngea), cifosis con manifestaciones neurológicas en extremidades inferiores (afectación ósea), riñón calcificado o cistitis con piuria y cultivos negativos con orina persistentemente ácida (afectación genitourinaria), esterilidad femenina (afectación tubárica), meningitis (afectación meníngea), enfermedad de Addison con suprarrenales calcificadas (afectación suprarrenal) y eritema nodoso (afectación cutánea) (6, 11, 17, 21).

En cuanto a los datos epidemiológicos, se calcula que alrededor del 85% de las primoinfecciones nunca desarrollarán enfermedad a lo largo de su vida. Del 15% que sí lo harán, el 5% corresponderá a tuberculosis primaria y el 10% a reactivación tuberculosa. Dentro del cuadro clínico de la enfermedad tuberculosa, el 85% corresponderá a formas pulmonares y el 15% restante a formas extrapulmonares (7).

1.2.5. Tuberculosis y VIH

A pesar de ser una enfermedad prevenible y tratable, la TBC es la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (22).

En el mundo desarrollado el principal factor de riesgo para padecer TBC es la infección por el VIH. El riesgo de desarrollar una TBC por reactivación de una TBC latente en personas infectadas por el VIH sin tratamiento se estima entre el 3-16% anual, en comparación al 5% estimado para los VIH negativos a lo largo de toda su vida. La infección puede ocurrir con cualquier cifra de linfocitos T CD4, aunque el riesgo se eleva a medida que esta descende, siendo la mediana de 326 CD4/microlitro (6, 22).

El diagnóstico de TBC en infectados por el VIH resulta más complejo debido a la mayor incidencia de TBC extrapulmonar y aparecen con mucha más frecuencia patrones radiológicos atípicos. La PT presenta hasta un 75% de falsos negativos y la baciloscopia de esputo es negativa hasta en el 40% de TBC pulmonar (6).

La TBC pulmonar, la extrapulmonar y la diseminada pertenecen, dentro de la infección por el VIH, a las enfermedades oportunistas definitorias de SIDA (categoría clínica C). Dentro de esta categoría la TBC ha supuesto la enfermedad oportunista definitoria de SIDA más frecuente hasta la época actual, donde lo es la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (6).

La gran efectividad del tratamiento antirretroviral (TAR) ha favorecido el descenso de la incidencia de la coinfección VIH-TBC, aunque el riesgo sigue siendo mayor que en los no infectados por VIH. Por tanto, pese a la tendencia favorable, debe mantenerse una vigilancia exhaustiva por parte de los clínicos que asisten a los

enfermos de VIH, con el objetivo de garantizar un manejo eficaz y permitir que dicha tendencia siga a la baja en los años venideros (22).

1.2.6. Manejo de la TBC

Los principales objetivos de la profilaxis y el tratamiento de la tuberculosis son disminuir la morbilidad y mortalidad, impedir la transmisión de la infección e impedir la aparición de resistencias del tratamiento antituberculoso. Para llevar a cabo dichos objetivos se emplean fármacos específicos en determinadas pautas (6).

1.2.6.1. Profilaxis de la TBC

El principal objetivo de la profilaxis de la TBC es evitar la progresión de la enfermedad, bien evitando la primoinfección (quimioprofilaxis primaria) o previniendo el paso de infección a enfermedad (quimioprofilaxis secundaria). El fármaco más utilizado tanto en la quimioprofilaxis primaria y secundaria es la pauta en monoterapia con isoniacida (I).

La quimioprofilaxis primaria está indicada en personas con un Mantoux negativo, que hayan convivido con un enfermo bacilífero y que sean menores de 20 años (aunque está recomendado para cualquier edad), estén infectados por VIH o vayan a ser tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α). Se tratan con isoniacida durante tres meses, tras los cuales se repite la PT, que en caso de resultar negativa implica el cese del tratamiento, y si se torna positiva se pauta quimioprofilaxis secundaria con isoniacida durante otros 3 meses (hasta completar 6 meses de tratamiento en total) previo descarte de enfermedad activa mediante radiografía (6, 22).

La quimioprofilaxis secundaria está indicada en personas con un Mantoux positivo y que además conviven con un enfermo tuberculoso (valorando el riesgo/beneficio de la posible toxicidad en función de la edad) o son portadores de VIH o portan lesiones fibróticas pulmonares con cultivo de esputo negativo y sin progresión radiológica el último año, o son inmunodeprimidos, o son conversores de la PT en los últimos dos años, o van a ser tratados con anti-TNF α , o

presentan otros factores de riesgo (silicosis, hemodiálisis, diabetes, tratamiento prolongado con corticoides, cáncer de cabeza y cuello, linfoma Hodgkin, hemofilia, alcoholismo, malnutrición o son fumadores importantes). La pauta es de isoniacida 6 meses, salvo en los que van a ser tratados con anti-TNF α en los que son mínimo 9 meses, y en los VIH, que son 12 meses. Se añade piridoxina en los diabéticos, urémicos, alcohólicos, desnutridos, VIH y embarazadas (6, 7, 9).

1.2.6.2. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa

Actualmente se dispone de cuatro fármacos de primera línea para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa: rifampicina (R), isoniacida (I), pirazinamida (P) y etambutol (E), siendo los dos primeros bactericidas intra y extracelulares, la pirazinamida bactericida intracelular y el etambutol bacteriostático. La permeabilidad a los antibióticos comúnmente utilizados es escasa debido a la pared celular de arabinogalactanos y peptidoglucanos de las micobacterias, y por ello se precisan de otros antibióticos más específicos (6).

Se considera que el régimen terapéutico recomendado debe, para ser utilizado, curar a más del 95% de los pacientes y ocasionar menos de un 5% de intolerancias graves que obliguen a modificar el tratamiento. La pauta estándar actual del tratamiento de la tuberculosis consiste en 2 meses de R, I, P y E seguidos de 4 meses de R e I (11).

Las pautas más prolongadas se administran en situaciones especiales: 9 meses (2 meses R, I, P y E seguidos de 7 meses de R e I) para las recaídas con el tratamiento corto, VIH positivos, inmunodeprimidos, alcohólicos, diabéticos mal controlados, silicotuberculosos y espondilitis tuberculosa con afectación neurológica y la pauta de 12 meses para la TBC meníngea (2 meses R, I, P y E seguidos de 10 meses de R e I) (6, 9).

En mujeres embarazadas la pauta recomendada es la de 6 meses, aunque también se emplean las pautas de dos meses con R, I y E más 7 meses R e I, y la pauta de I y E durante 12-18 meses. En niños la pauta es la misma, ajustando la dosis por peso y excluyendo el E en menores de 5 años, y la estreptomycinina (S) (6, 9).

Asimismo, en el tratamiento de la TBC se pauta vitamina B6 (piridoxina) en los mismos casos que en los indicados en la profilaxis, y corticoides en las formas meníngea y pericárdica, pautados el primer mes a dosis 0.5-1 mg/kg/día y pauta descendente hasta el segundo mes (6, 9).

En pacientes VIH en tratamiento con dos análogos de nucleósido en combinación con efavirenz, nevirapina o enfuvirtida se recomienda la pauta estándar. En caso contrario, sobre todo en pautas que incluyen los inhibidores de la proteasa, puede sustituirse R por rifabutina, que debidamente ajustada puede coadministrarse con todos ellos. La evidencia actual no recomienda para el manejo de la coinfección VIH-TBC el tratamiento de primera línea con rifabutina (9, 23).

A pesar de que tras tres semanas de comenzar el tratamiento el paciente se vuelve no contagioso, la mejoría sintomática en la mayoría de ellos no se produce hasta pasadas varias semanas, pudiendo incorporarse a su actividad laboral o escolar a partir de los dos meses. La baciloscopia se vuelve negativa a los 2 o 3 meses del tratamiento, estando recomendada su realización mensual para comprobar la eficacia del mismo (6, 9).

El control del tratamiento es una de las actividades más importantes en el abordaje de la TBC, el cual debe realizarse de forma estricta y por personas experimentadas en la materia. Dicho control debe estar presente previamente al inicio del tratamiento y debe prestar especial atención en aquellos pacientes con riesgo de abandono precoz o sospecha de incumplimiento del tratamiento (9).

1.2.6.2.1. Efectos adversos

La intolerancia digestiva inicial se trata del efecto adverso más frecuente, la cual únicamente requiere tratamiento sintomático. También es frecuente la toxicidad cutánea en el primer mes de tratamiento presentándose en forma de acné, exantema o urticaria que responde al tratamiento sintomático; siendo muy rara la hipersensibilidad generalizada que obliga a retirar el tratamiento y pautar corticoterapia (6, 9).

La hepatotoxicidad es uno de los efectos adversos más destacados pues la terapia antituberculosa incluye tres fármacos hepatotóxicos (rifampicina causante de colestasis e isoniacida y pirazinamida de citolisis).

La toxicidad grave se acompaña de clínica de hepatitis, con o sin ictericia, y/o alteración de los valores analíticos con un aumento de la GOT >5 veces y/o FA >3 veces. En estos casos, se debe suspender el tratamiento o administrar tratamiento no hepatotóxico (etambutol, estreptomina y moxifloxacino o cicloserina) durante una semana, para después reintroducir los medicamentos iniciales uno a uno (asociados a 2 o 3 no hepatotóxicos), empezando por el de menor probabilidad de ser el causante, hasta averiguar el causante y sustituirlo por uno no hepatotóxico. En caso de toxicidad leve no se recomienda retirar los fármacos, pero sí hacer controles analíticos y clínicos seriados para controlar la progresión. Asimismo, en el manejo general no están indicados los controles analíticos a menos que haya sintomatología de alteración hepática o una situación de alto riesgo (hepatopatía, alcoholismo, VIH, 3 meses postparto o >35 años) (6, 9).

Un posible efecto adverso es la aparición de fiebre persistente, cuya aparición indicaría la sustitución del fármaco causante una vez se hayan descartado otras causas (9).

En cuanto a algunos efectos adversos más específicos de cada fármaco están: polineuritis, convulsiones, psicosis, ataxia cerebelosa y ginecomastia por isoniacida; neuritis óptica en menores de 5 años por etambutol; afectación del nervio auditivo por estreptomina; púrpura trombocitopénica autoinmune, anemia hemolítica y nefritis tubulointersticial aguda por rifampicina; artralgias, fotosensibilidad, hiperuricemia y artritis gotosa por pirazinamida (24).

La rifabutina, en el manejo de la TBC en coinfección con VIH, en asociación a inhibidores de proteasa produce un aumento de sus niveles plasmáticos, que si no son corregidos y ajustados pueden derivar en uveítis y neutropenia (23).

Es importante tener en cuenta de que en caso de que aparezcan efectos adversos específicos de un fármaco, debe suspenderse dicho fármaco (6).

1.2.6.2.2. Resistencias

Se define como TBC resistente cuando se aísla una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a uno o más fármacos antituberculosos. Dicha resistencia se adquiere por mutaciones espontáneas en el genoma de la bacteria, y no es cruzada entre diferentes fármacos antituberculosos. La resistencia de la TBC se clasifica en monorresistente cuando sólo es resistente a un fármaco de primera línea; polirresistente cuando es resistente a más de un fármaco de primera línea incluyendo la isoniacida o la rifampicina pero no ambos; multirresistente (MDR-TBC) cuando es resistente a dos o más fármacos incluyendo rifampicina e isoniacida; resistencia extrema (XDRTBC) cuando a la multirresistencia se le añade resistencia a alguna de las fluoroquinolonas y alguno de los aminoglucósidos inyectables (amikacina, kanamicina, capreomicina). La resistencia a la rifampicina (RR-TBC) representa la resistencia a la rifampicina detectada mediante métodos fenotípicos o genotípicos, con o sin resistencia a otros fármacos antituberculosos (incluyendo cualquier resistencia a la rifampicina en forma de monorresistencia, polirresistencia, MDR o XDR). La resistencia total (TDR-TBC) es un concepto que refleja la resistencia a todos los fármacos testados, pero que no ha sido reconocido por la OMS por no haber concordancias con los estudios in vitro. También puede dividirse en resistencia primaria, cuando ocurre en pacientes que nunca han recibido tratamiento tuberculoso; o adquirida, en pacientes que inicialmente presentaban una tuberculosis sensible a fármacos pero que, tras comenzar el tratamiento antituberculoso, han desarrollado resistencias. Esta última se atribuye frecuentemente a un régimen terapéutico o cumplimiento inadecuados (25, 26).

Las resistencias al tratamiento antituberculoso son una causa muy frecuente de fracaso terapéutico y un problema de salud a nivel mundial. La OMS realiza anualmente informes globales de sobre la TBC que permiten valorar la progresión de estas resistencias. En el Tuberculosis Global Report de 2020 (15) se determinó que, en 2019, 2,2 millones (61%) de los 3,6 millones de casos de tuberculosis pulmonar confirmados bacteriológicamente notificados a nivel mundial fueron evaluados para determinar la resistencia a la rifampicina, en comparación con los 1,7 millones (51%)

en 2018 y los 0,2 millones (7%) en 2012. A nivel mundial, se detectaron un total de 206.030 casos de MDR / RR-TBC en 2019, lo que representa un aumento del 10% con respecto a los 186.883 casos notificados en 2018.

Los países con una alta carga de TBC-MDR que hicieron un progreso particularmente bueno en aumentar la detección y la inscripción de casos de TBC-MDR / RR sobre el tratamiento fueron Angola, China, India, Indonesia, Mozambique, Nigeria, Papua Nueva Guinea y Filipinas. Los datos de vigilancia y encuestas realizadas muestran que aproximadamente el 78% de los casos de TBC-RR tiene MDR-TBC. El número global de casos de MDR / RR-TBC notificados en 2019 fue el 44% de los 465.000 MDR / RR-TBC casos estimados en 2019 (15).

FIG. 4.30
Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB*

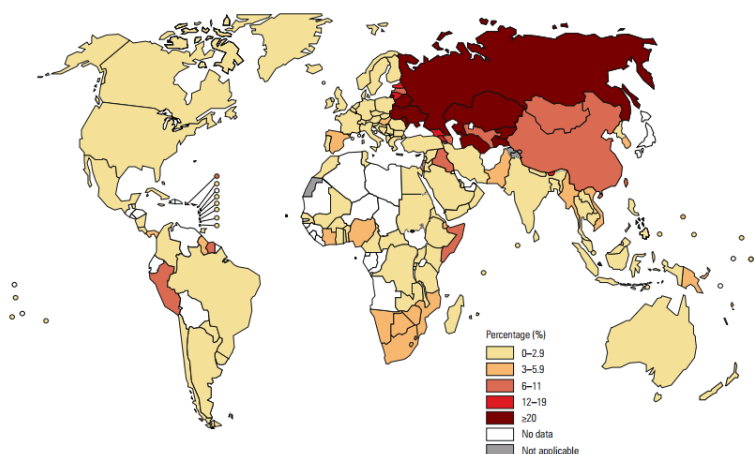


Figura 3. Porcentaje de nuevos casos de TBC con MDR / RR-TBC. Fuente: GTR 2020

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Este Trabajo Fin de Grado (TFG) consiste en un estudio descriptivo retrospectivo, en el que se analizan las Historias Clínicas de todos los pacientes diagnosticados de enfermedad tuberculosa en el HUB en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y 31 de diciembre de 2020, independientemente de la localización o la edad, con el objetivo de conocer las características de esta enfermedad durante los dos años posteriores al último trabajo realizado, y contextualizar en su conjunto la TBC en el HUB durante las 4 últimas décadas.

En total se han revisado las Historias Clínicas de 69 pacientes en los que aparecía el código diagnóstico de Tuberculosis, habiendo solicitado el permiso para la Revisión de Historias Clínicas al Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Basurto (Anexo 1). Dos pacientes no han sido incluidos en el estudio por haber sido diagnosticados antes del 1 de enero de 2019 y otros 2 de ellos por no cumplir los criterios diagnósticos de tuberculosis tras un diagnóstico de sospecha inicial que finalmente resultó ser otra patología. Por lo tanto, la muestra de pacientes que finalmente fue diagnosticada de enfermedad tuberculosa en el HUB en el periodo entre 2019 y 2020 ha sido de 65 pacientes.

Para la realización de este trabajo se ha utilizado la misma base de datos que en los estudios precedentes (3, 4 ,5) y la recogida de datos se realizó en tablas de Microsoft Excel. Además, para las pruebas de contraste de hipótesis entre variables categóricas se utilizó el test Chi cuadrado de Pearson con un valor p de significación establecido en $p < 0,05$, siguiendo las recomendaciones Cochrane.

3. RESULTADOS

3.1. CARÁCTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

3.1.1. Sexo

Entre los años 2019 y 2020 se diagnosticaron en el HUB un total de 65 pacientes de los cuales 46 eran hombres (70,77%) y 19 eran mujeres (29,23%). La relación entre ambos sexos fue 2,4:1 (**Figura 4**).

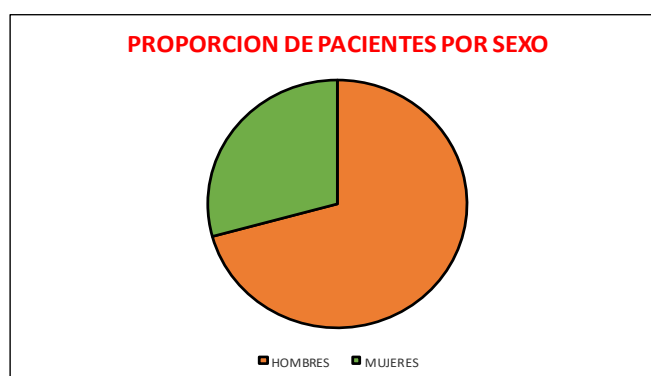


Figura 4. Distribución de pacientes por sexo.

3.1.2. Nacionalidad

Respecto a la nacionalidad de los pacientes atendidos en el HUB, 35 eran de origen nativo (53,8%), mientras que hubo 30 pacientes extranjeros (47,2%). Dentro del grupo de pacientes extranjeros, la distribución por continentes fue la siguiente: del continente africano correspondían un 73,3% del grupo de extranjeros, seguido de América con un 13,3% y por último Europa y Asia con un 6,6% cada uno respectivamente (**Figura 5**).

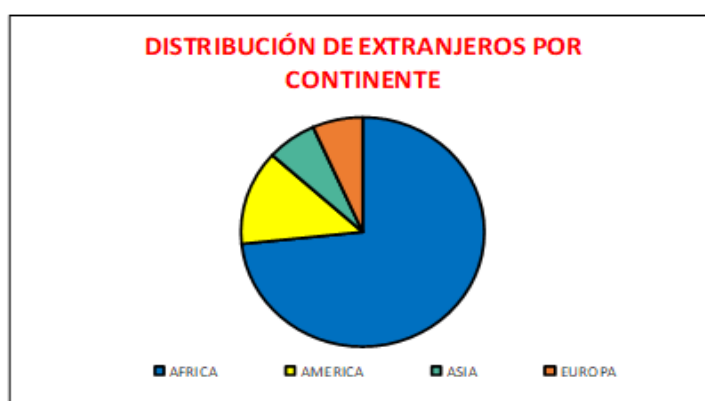


Figura 5. Distribución de pacientes extranjeros por continente.

3.1.3. Edad

La edad de los pacientes osciló entre los 2 y los 94 años, con una media de 43 años. El rango de edad más frecuente fue el de pacientes de más de 65 años con un porcentaje de un 23% del total. En la **Figura 6** se representan los diferentes porcentajes de los pacientes por grupo de edad.

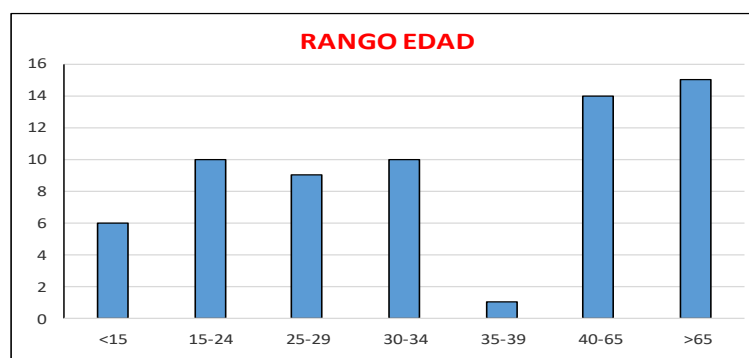


Figura 6. Rango edad de los pacientes por grupo de edad.

Teniendo en cuenta la procedencia de los pacientes existieron diferencias en la edad más frecuente según si eran nativos o extranjeros (**Figura 7**). En el grupo de nativos el rango de edad más frecuente fue el de más de 65 años (42,9%)

Por contrario, en el grupo de extranjeros el rango de edad más frecuente fue el de 25-29 años (30%) y no hubo ningún paciente extranjero que superase los 65 años.

Además, fueron diagnosticados de enfermedad tuberculosa 6 niños de edad pediátrica (<15años).

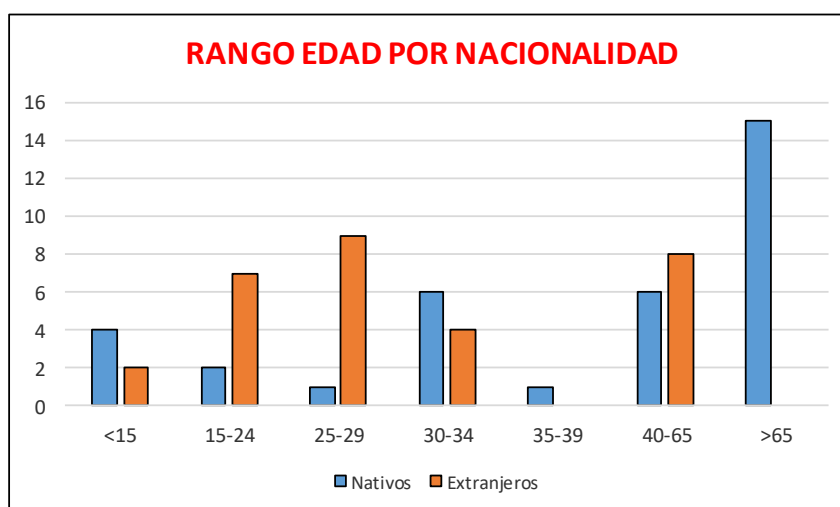


Figura 7. Rango de edad de pacientes según nacionalidad.

3.1.4. Estatus VIH

Del total de los 65 pacientes, 61 eran VIH negativos (93,84%) y 4 eran VIH positivos (6,16%). De los 4 pacientes positivos, 3 eran VIH positivos con diagnóstico previo y cumplían los criterios de SIDA. Únicamente un paciente fue diagnosticado de forma primaria durante el ingreso de VIH, sin cumplir criterios de SIDA.

En cuanto a la nacionalidad de los pacientes con estatus VIH, 2 de los 35 pacientes nativos eran VIH (5,7%) y todos cumplían criterios de SIDA, respecto a los 2 de los 30 pacientes extranjeros (6,7%) de los cuales solo uno de ellos cumplía criterios de SIDA. Por tanto, el porcentaje de VIH fue similar en ambas poblaciones (nativa y extranjera) (**Figura 8**).

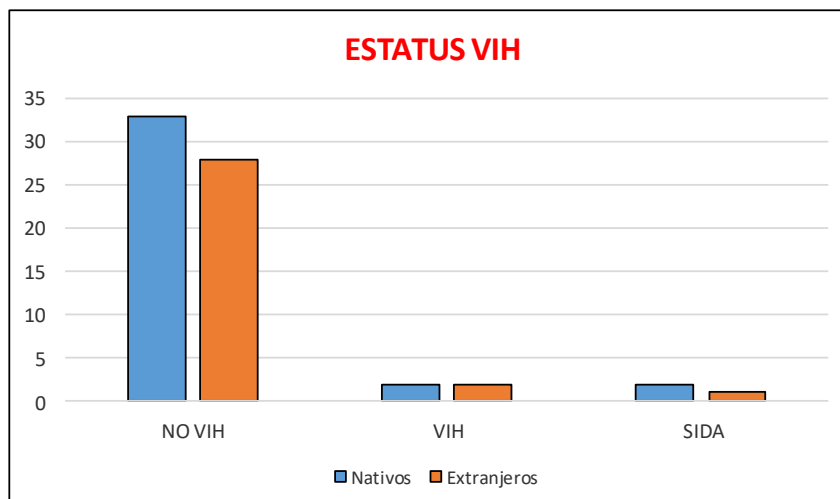


Figura 8. Estatus VIH/SIDA de los pacientes por nacionalidad.

3.1.5. Lugar de residencia

En relación al lugar de residencia, 63 vivían en Bizkaia, uno en Burgos y otro en Cádiz. De los residentes en Bizkaia, 53 vivían en Bilbao (81,54%), uno Llodio, uno Leioa, uno Urdúliz, uno Miraballes, uno Santzurzi, uno Galdakao, uno Etxebarri, uno Durango, uno Barakaldo y uno Alonsotegi.

De los residentes en la ciudad de Bilbao, la zona más afectada por tuberculosis era la correspondiente al código postal 48004 (barrios de Otxarkoaga y Txurdinaga) con un 24,5 % de los casos, seguida de la del código postal 48003 (barrios de San Francisco, Zabala y Bilbao la Vieja) con un 22,6 %, el código postal 48006 (barrio de Santutxu) con otro 22,6 % y por último, las zonas correspondientes a los códigos postales 48002 (barrios de Altamira y Basurto), 48007 (barrios de Matiko, Zurbaranbarri y Uríbarri), 48012 (Distrito de Rekalde) con un 9,4% cada uno respectivamente (**Figura 9**).

Además, dentro de los pacientes que residían en la ciudad de Bilbao, 8 eran personas sin hogar y por tanto no han podido ser incluidas dentro de ningún código postal de la ciudad de Bilbao.

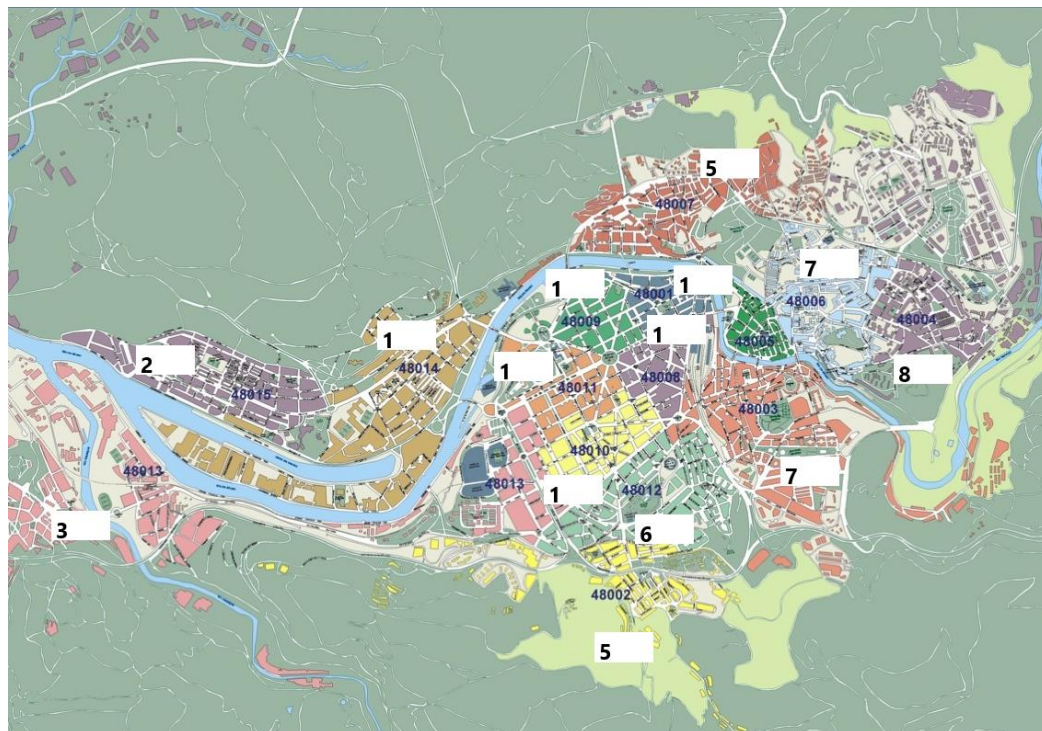


Figura 9. Mapa de Bilbao con nº de casos por Código Postal. Fuente: Mapas gigantes

3.1.6. Profesión y estado civil

La profesión de los pacientes solo estaba registrada en 34 pacientes, de los cuales 15 (44,1%) se encontraban jubilados y 16 (47%) se encontraban en ese momento en el paro. De las profesiones recogidas, 18 pacientes (53%) fueron considerados en riesgo de contraer la enfermedad tuberculosa debido a las condiciones laborales (hacinamiento y contacto continuo con personas), siendo estas profesiones: dos hosteleros, tres albañiles, dos trabajadoras de limpieza, un minero, un soldador, un frutero, un diplomático, un médico, un técnico de mantenimiento, un psicólogo y cuatro estudiantes. En cuanto al estado civil 34 eran solteros (52,3%), 21 eran casados (32,3%), 4 eran viudos (6,1%) y en 6 de ellos no había datos en relación al estado civil (9,2%).

3.1.7. Tasa de incidencia de la enfermedad tuberculosa en Bilbao

A lo largo del periodo 2019-2020 fueron diagnosticados de tuberculosis 65 pacientes en el HUB. El número de casos anual fue de 29 en 2019 y de 36 en 2020.

Respecto a la población de la villa significaron unas tasas de incidencia de 8,29 casos y 10,29 casos cada 100.000 habitantes respectivamente.

En relación a la tasa de incidencia de la enfermedad entre nativos y extranjeros fue de 5,42 casos/100.000 habitantes para los nativos y de 2,86 casos/100.000 habitantes para los extranjeros en 2019, mientras que en 2020 fue de 4,57 casos /100.000 habitantes para los primeros y de 5,71 casos/100.000 habitantes para los extranjeros.

3.2. ANTECEDENTES PERSONALES

3.2.1. Hábitos tóxicos

Se ha estudiado el hábito tabáquico, el consumo de alcohol y de drogas por vía parenteral de los pacientes, así como el grado de consumo de los dos primeros.

El hábito tabáquico, se clasificó como: no fumador, fumador moderado (menos de 20 cigarrillos al día) y fumador severo (más de 20 cigarrillos al día). Se ha considerado como fumador a toda persona que a lo largo de su vida haya sido fumador, sin tener en cuenta que en la actualidad sea ex-fumador. De los 65 pacientes, 30 (46,15%) no eran fumadores, 9 (13,85 %) eran fumadores moderados, 24 (36,92%) eran fumadores severos y en 2 (3,08%) no había datos al respecto.

En cuanto al consumo de alcohol, se clasificó como no bebedor, bebedor moderado (menos de 80g de alcohol al día) y bebedor severo (más de 80 g de alcohol al día), sin tener en cuenta si actualmente no lleve a cabo dicho consumo de alcohol. De los 65 pacientes, 47 (72,3%) no eran bebedores, 4 (6,16 %) eran bebedores moderados, 11 (16,92%) eran bebedores severos y en 4 (4,62%) no había datos al respecto.

Todos estos datos de consumo de alcohol y tabaco se recogen en la **Tabla 1**.

Grado de consumo	Hábito Tabáquico		Consumo de alcohol	
	Nº de pacientes	Porcentaje	Nº de pacientes	Porcentaje
No	30	46,15%	47	72,30%
Moderado	9	13,85%	4	6,16%
Severo	24	36,92%	11	16,92%
No consta	2	3,08%	3	4,62%

Tabla 1. Hábitos tóxicos de los pacientes diagnosticados de TBC por grado de consumo

Por último, en relación al antecedente de consumo de drogas por vía parenteral (ADPV), 61 pacientes no eran ADVP (93,85%) frente a 4 (6,15%) que si lo eran. Se han registrado los datos en la **Tabla 2**.

ADVP	Nº de pacientes	Porcentaje
No	61	93,85%
Si	4	6,15%

Tabla 2. Antecedentes de consumo de drogas por vía parenteral

3.2.2. Antecedentes de enfermedad tuberculosa

De todos los pacientes, 60 no tenían antecedentes de enfermedad tuberculosa previa (92,31%) mientras que 5 de ellos sí los tenían (7,69%). De los que tenían antecedentes, solo a uno de ellos se le realizó un Mantoux (PPD) que resultó positivo.

Dentro del grupo correspondiente a los nativos, 3 tuvieron antecedentes de tuberculosis (8,57%) mientras que, en el grupo de extranjeros, hubo 2 pacientes (6,67%) (**Figura 10**).

En relación con el estatus VIH, 3 pacientes VIH negativos y 2 de los VIH positivos tuvieron antecedentes de tuberculosis previa, representando un 4,91% y un 50% respectivamente.

Todos los pacientes con antecedentes de tuberculosis recibieron tratamiento médico, sin embargo 2 de ellos (40%) no cumplieron el tratamiento correctamente.

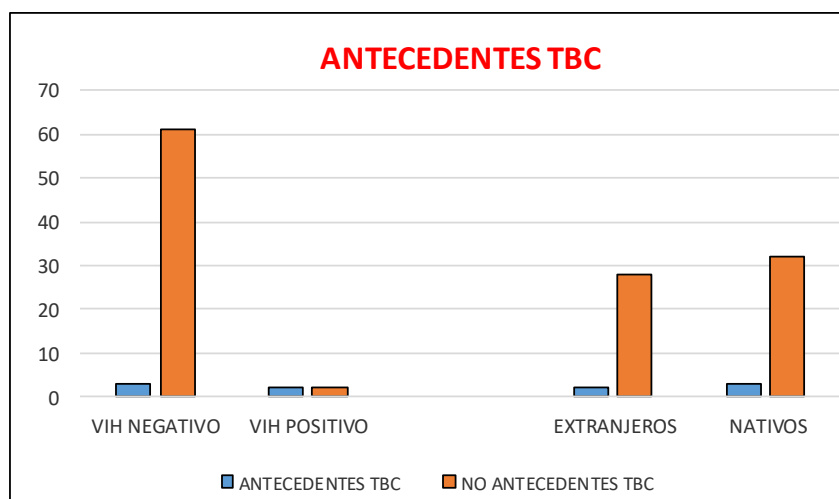


Figura 10. Antecedentes de tuberculosis por procedencia y estatus VIH.

3.2.3. Contacto con tuberculosis activa

Del total de pacientes, 46 no tuvieron contacto con pacientes bacilíferos (70,77%), 6 tuvieron un contacto documentado (9,23%) y 13 tuvieron un contacto probable (20%) por las diferentes circunstancias vitales y sociales de dichos pacientes sin quedar asegurado un contacto documentado con un paciente bacilífero, habiendo sospechas de un contacto probable.

3.2.4. Enfermedades asociadas y acompañantes

De los 65 pacientes, 45 no padecían ninguna de las diferentes enfermedades asociadas (EA) a la tuberculosis previamente descrita en el apartado de Material y Métodos (69,23%), mientras que 20 pacientes padecían una o varias de éstas patologías (30,77%). Dichas enfermedades asociadas (EA) se han recogido en la **Tabla 3**.

EA	Nº pacientes	Porcentaje	EA	Nº pacientes	Porcentaje
Alcoholismo	11	16,92%	SIDA	3	4,62%
Hepatopatía	8	12,31%	Patología Psiquiátrica	2	3,10%
Diabetes	6	9,23%	Alergia	1	1,54%
EPOC	5	7,69%	Caquexia	1	1,54%
VIH	4	6,15%	Sífilis	1	1,54%
Inmunosupresión	4	6,15%	Gastrectomía	1	1,54%

Tabla 3. Enfermedades asociadas (EA) que padecían los pacientes

En cuanto a la patología no relacionada con la enfermedad tuberculosa (enfermedades no asociadas, ENA), 47 pacientes no padecían ninguna de ellas (72,31%) mientras que 23 de ellos padecían una o varias de ellas (27, 69%). Dichas patologías se han clasificado por especialidades médicas en la **Tabla 4**.

ENA	Nº de pacientes	Porcentaje	ENA	Nº de pacientes	Porcentaje
Cardiovascular	10	15,38%	Hematología	3	4,62%
Infecciosas	6	9,23%	Digestivo	4	6,15%
Reumatología	2	3,08%	Trastorno de conducta	1	1,54%
Neumología	2	3,08%	Neurología	2	3,08%
ORL	1	1,54%	Traumatología	2	3,08%
Endocrinología	2	3,08%	Nefrourología	4	6,15%

Tabla 4. Enfermedades no asociadas (ENA) que padecían los pacientes

3.2.5. Factores de riesgo

Se consideraron como factores de riesgo sociales de padecer tuberculosis la ADVP, la distocia social y el residir internado en alguna institución. Presentaron uno o más factores de riesgo 7 de los pacientes (10,77%), de los cuales 4 (57,14%) eran o tenían antecedentes de ADVP, 2 (28,57%) estaban institucionalizados y uno de ellos distocia social (14,29%) (**Figura 11**).



Figura 11. Factores de riesgo presentes en los pacientes.

3.3. ASISTENCIA HOSPITALARIA

3.3.1. Ingreso

Con respecto al ingreso de los pacientes en el HUB, 17 (26,15%) fueron derivados al HUB por su médico de atención primaria (MAP) para someterse a estudio, mientras que 48 (73,85%) no lo hicieron a través de su MAP.

En cuanto al tipo de ingreso realizado, 45 (69,23%) lo hicieron a través del servicio de Urgencias del HUB mientras que 20 (30,77%) de ellos lo hicieron de forma programada (sospecha de enfermedad tuberculosa u otras causas) (**Figura 12**).

Asimismo, respecto al servicio del hospital donde se realizó el ingreso, 47 (72,31%) fueron ingresados en el servicio de Respiratorio, siendo el servicio que tuvo más ingresos. Le siguen los servicios de Pediatría con 7 (10,77%), Infecciosas con 6 (9,24%) y por último, Medicina Interna con 5 (7,69%) (**Figura 13**).



Figura 12. Tipo de Ingreso en el HUB



Figura 13. Servicio en el que ingresaron los pacientes

3.3.2. Estancia hospitalaria

La mediana de la duración de la estancia hospitalaria del primer ingreso hospitalario de los pacientes diagnosticados de enfermedad tuberculosa en el HUB fue de 4 días, con un mínimo de 1 día y un máximo de 48 días. El 61,54 % de los pacientes estuvo ingresados 5 días o menos, mientras que el 38,56% estuvo ingresado más de 5 días.

En cuanto a la estancia total hospitalaria por tuberculosis en el primer año, la mediana fue de 5, con unos valores mínimos de 1 día y un máximo de 100 días.

3.3.3. Diagnóstico

Se recogieron datos de si existía diagnóstico de enfermedad tuberculosa previa al ingreso, y en 5 de ellos ya existía diagnóstico previo al ingreso (7,69%).

Entre los 45 pacientes atendidos en el servicio de Urgencias, en 29 hubo sospecha de enfermedad tuberculosa, lo que se corresponde a un 64,44% de los pacientes atendidos en dicho servicio y un 44,61% de todos los pacientes independientemente del modo de ingreso.

El tiempo de evolución de los síntomas hasta el ingreso hospitalario se recogió en 55 pacientes (en los 10 pacientes restantes no hubo constancia del tiempo de evolución de los síntomas previos al ingreso), siendo el rango de 0 a 360 días y la mediana de 15 días. El 34,55 % de los pacientes padecieron síntomas durante 7 días o menos

previos al ingreso mientras que un 65,45% padeció síntomas durante más de 7 días hasta el ingreso.

Respecto al tiempo de evolución desde el ingreso al diagnóstico y el tiempo de evolución desde el ingreso al tratamiento se recogieron datos de los 65 pacientes. En ambos el rango y mediana coincidieron, siendo de 0 a 15 días y 3 días respectivamente. El 30,77% de los pacientes fueron diagnosticados y tratados en 1 día o menos, mientras que el 69,23% fueron diagnosticados y tratados en menos de 15 días.

3.3.4. Evolución

De los 65 pacientes, 53 recibieron el alta hospitalaria (81,54%), 11 fueron trasladados al Hospital de Santa Marina (19,92%) y un paciente falleció durante el ingreso (1,54%). El Hospital de Santa Marina es el hospital de referencia para ingresos de larga evolución de tuberculosis, trasladándose a dicho hospital a aquellos pacientes que por circunstancias socioeconómicas (como vivir en la calle, por ejemplo) necesitan cumplir el aislamiento y el consiguiente tratamiento antituberculoso.

Tras el alta hospitalaria y excluyendo al paciente fallecido, se hizo un seguimiento del tratamiento y evolución de la enfermedad tuberculosa en 63 pacientes, ya que en 2 de ellos se les perdió la pista al ser extracomunitarios. De los 63 pacientes citados anteriormente, 57 se curaron (90,48%), en 2 de ellos hubo persistencia de la enfermedad (3,17%) y 3 pacientes fallecieron (4,76%).

Los datos de la evolución hospitalaria y domiciliaria se recogen en la **Figura 14**.

De los 4 pacientes con tuberculosis fallecidos en el periodo 2018-2019, 2 fueron consecuencia directa de la enfermedad tuberculosa (50%) y los otros 2 fallecieron por otras circunstancias sobreañadidas a la enfermedad tuberculosa (50%).

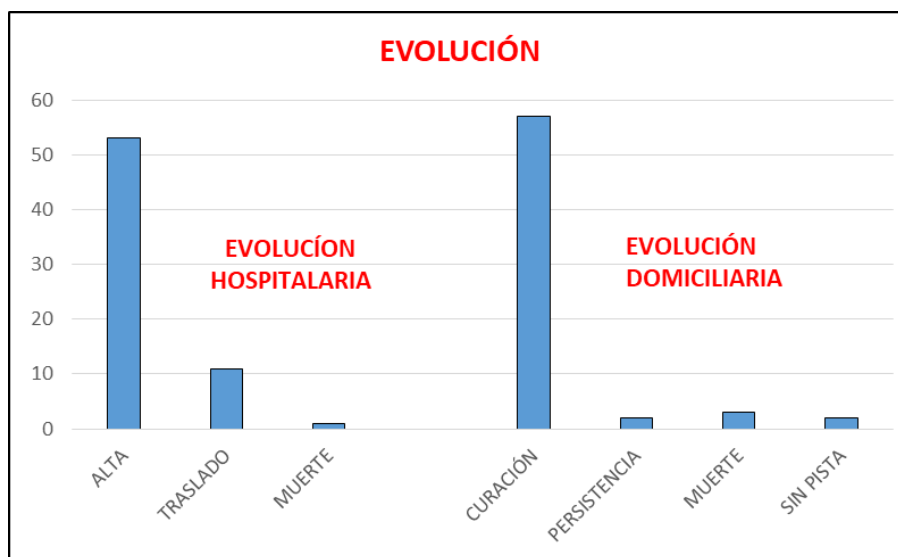


Figura14.Evolución hospitalaria y domiciliaria de los pacientes.

3.4. CLÍNICA

Se registró la clínica de los 65 pacientes diagnosticados de tuberculosis en el H.U. B durante el periodo 2019-2020, presentando al inicio de la valoración médica uno o varios síntomas 56 pacientes (86,15%), mientras que 9 de ellos eran asintomáticos (13, 85%).El síntoma más frecuente fue la tos productiva (52,31%), seguida de la fiebre (48%) y los síntomas constitucionales (20%).En la **Figura 15** se muestran en nº de pacientes afectados por cada síntoma y los respectivos porcentajes.

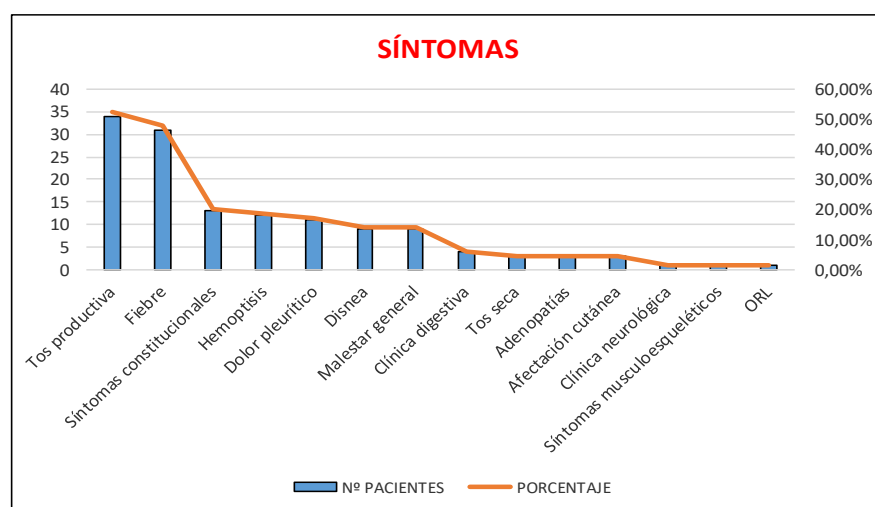


Figura15.Síntomas más frecuentes presentados por los pacientes.

Estos síntomas se han clasificado a su vez en cuadros clínicos: síndrome típico (tos y expectoración con o sin hemoptisis de varias semanas de duración), síndrome general, derrame pleural, adenopatías, fiebre de origen desconocido, neumonía y síntomas no relacionados. El cuadro clínico más frecuente de los pacientes fue el síndrome típico, en un 55,38% de los pacientes, seguido del síndrome general con un 38,46% y los síntomas no relacionados en un 12,32%. El número de pacientes afectados por cada cuadro y los respectivos porcentajes se muestran en la **Figura 16**.

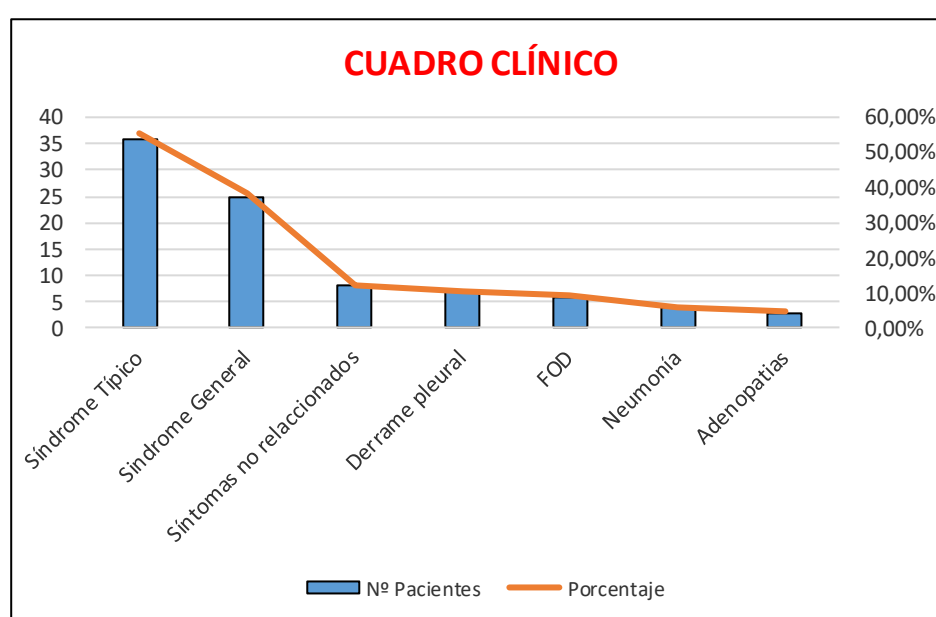


Figura 16. Cuadros clínicos más frecuentes de los pacientes.

En cuanto a la afectación orgánica, se ha clasificado a los pacientes según la afectación de uno o varios órganos. La forma más frecuente fue la pulmonar con un 58,46% de los pacientes, seguida de la ganglionar y la pleuropulmonar con una incidencia de un 21,53% y un 20% respectivamente. Estos datos están reflejados en la **Figura 17**.

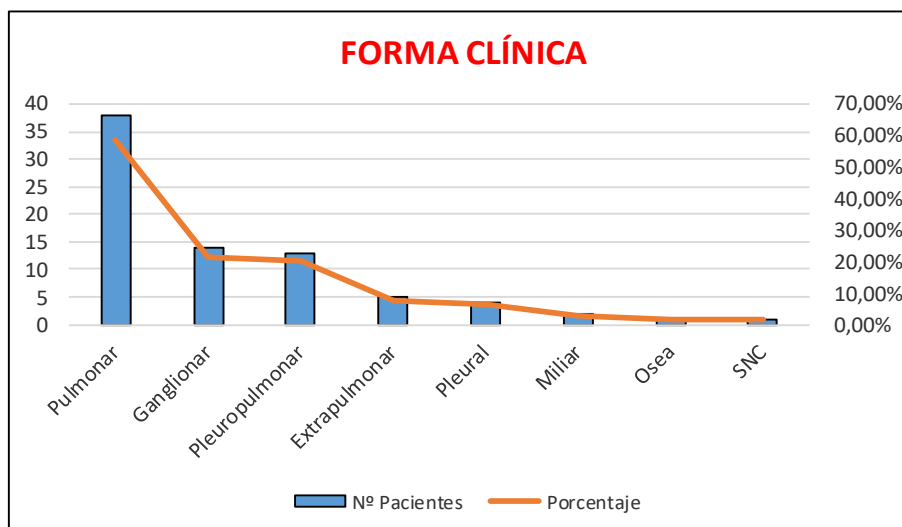


Figura 17. Forma clínica clínicos más frecuentes de los pacientes.

Por último, se ha analizado la forma clínica presente en los 4 pacientes afectados por la infección por VIH, siendo en ellos la forma más frecuente la ganglionar (100%), seguida de la pulmonar (75%) y de la pleuropulmonar (25%). Ninguno de ellos presentó afectación extrapulmonar.

3.5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

3.5.1. Analítica

Se han estudiado los valores de determinados parámetros analíticos realizados al ingreso que se recogen en el Anexo 2.

La mediana de Hb fue 12,4g/dL y el rango de valores osciló entre 6,9 g/dL y 16,2 g/dL La mediana de PCR fue de 56,8 mg/L, el rango de valores osciló entre 1,02 mg/L y 327,57 mg/L y el 92,30% de los pacientes poseían valores superiores a 5mg/L. El %LSP tuvo una mediana de 17,8%, un rango de valores que oscilaron entre 5,7 % y 57% y el 53,85% tenían valores inferiores al 20%. La VSG únicamente se obtuvo en 2 pacientes con valores de 70mm/h y 110 mm/h respectivamente, con una mediana de 100 mm/h y todos los valores eran superiores a 20 mm/h.

Además, en 3 de los 4 pacientes con infección por VIH se determinaron el recuento de linfocitos CD4, el porcentaje de linfocitos CD4 y el cociente CD4/CD8.

La mediana del recuento de linfocitos CD4 fue 98/ μ L, la mediana del porcentaje de linfocitos CD4 fue del 6% y la mediana del cociente de linfocitos CD4/CD8 fue de 0,15. Asimismo 2 de los 3 pacientes con infección VIH tuvieron un recuento de linfocitos CD4 menor de 200/ μ L (66,6%).

3.5.2. Otras pruebas

También se han analizado los resultados de otras pruebas complementarias que se realizaron para orientar y dirigir el diagnóstico de tuberculosis: la PPD, la determinación de IGRA en sangre y la determinación de ADA en líquidos corporales.

El Mantoux (PPD) se realizó en 13 pacientes (20%), siendo positivo en 11(84,62%) y negativo en 2 de ellos (15,38%).

El IGRA se realizó en 15 pacientes (23,08%), siendo positivo en 11(73,33%) y negativo en 4 de ellos (26,66%).

Se realizaron pruebas PCR en 34 pacientes (52,31%), resultando positiva en 27 pacientes (79,41%) y negativa en 7 de ellos (20,59%).

La ADA se analizó en 17 muestras: 13 de líquido pleural, 2 de líquido peritoneal, una de líquido de absceso y otra de LCR., siendo positiva en 9 de líquido pleural, 1 de absceso, 1 de LCR y otra de líquido peritoneal. Por tanto, la positividad de las muestras fue de un 70, 59%.

3.5.3. Microbiología

Se analizaron las diferentes muestras según la procedencia recogidas en el Anexo 2. Se obtuvieron un total de 94 muestras, de las cuales 34 fueron positivas. En la **Figura 18** se recoge la proporción de pruebas positivas según la procedencia de las muestras respecto al total de las muestras obtenidas para dicha procedencia. No se obtuvieron Baciloscopias positivas en ninguna muestra de sangre, orina, heces, LCR, y líquido peritoneal.

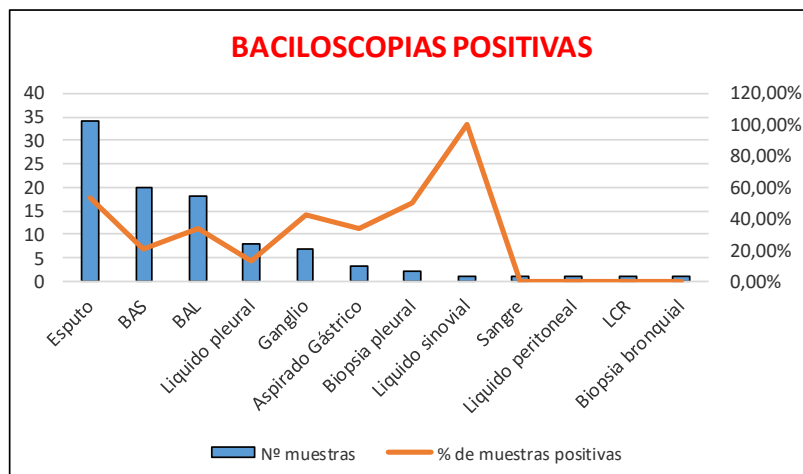


Figura 18. Baciloscopias realizadas y porcentaje de muestras positivas.

En cuanto a los cultivos, de las 92 muestras obtenidas 36 fueron positivas, siendo el cultivo de esputo la muestra más frecuente y con mayor número de resultados positivos. Tampoco se obtuvieron cultivos positivos en ninguna muestra de sangre, orina, heces, LCR, y líquido peritoneal. En la **Figura 19** se recoge la proporción de cultivos positivos según la procedencia de las muestras respecto al total de las muestras obtenidas para dicha procedencia.

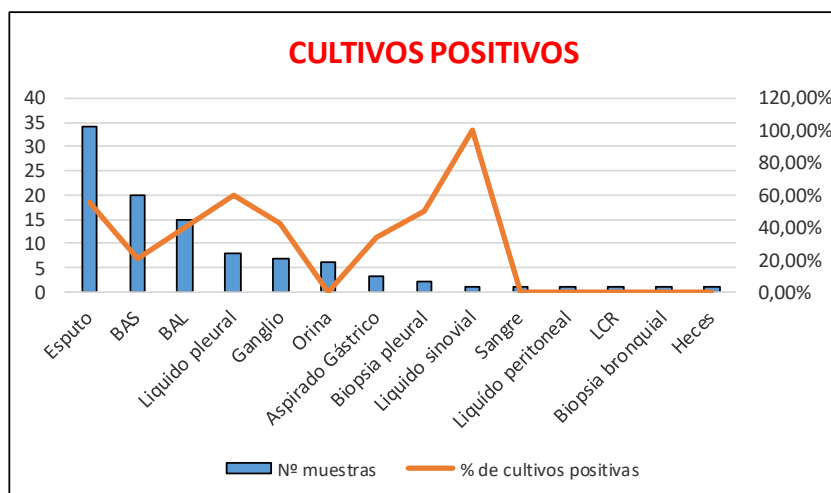


Figura 19. Cultivos realizados y porcentaje de cultivos positivos.

En la **Figura 20** se muestran los porcentajes de baciloscopias y cultivos que resultaron positivos

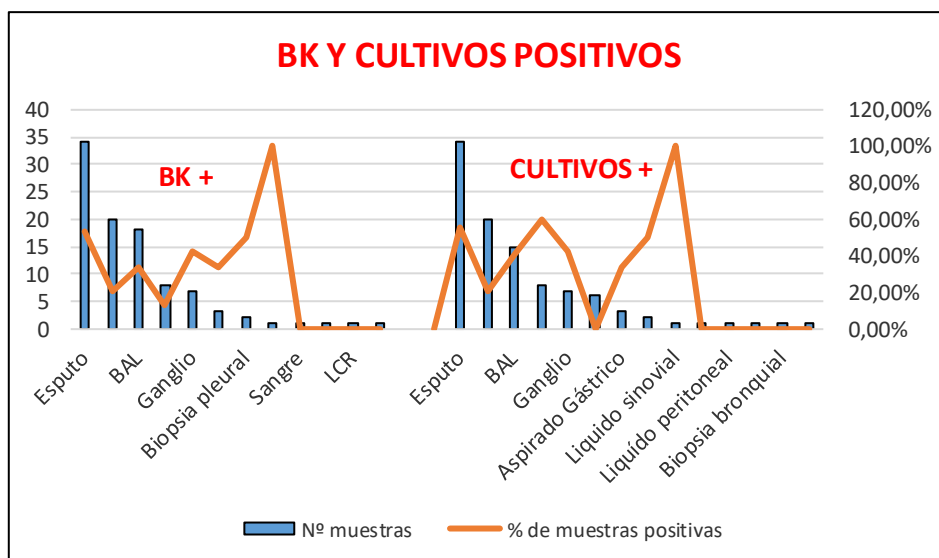


Figura 20. Porcentaje de baciloscopias y cultivos que resultaron positivos

Se analizó el porcentaje de pacientes bacilíferos, independientemente de su forma de presentación, patrón radiológico y órganos afectados, ya que suponen la principal fuente de contagio de TBC. De los 65 pacientes se recogió el esputo en 34 (52,31%), de los cuales en 18 la baciloscopia resultó positiva, lo que supone un 27,69% de pacientes de la muestra total (**Figura 21**).

El 44,44% de las baciloscopias positivas fueron de nativos y el 55,56% de extranjeros. El 88,89% de los pacientes bacilíferos eran VIH negativos. Dentro de los nativos, el 22,86% eran bacilíferos, y de los extranjeros, el 33,33%. Dentro de los VIH negativos, el 24,62% eran bacilíferos, y dentro de los VIH positivos, el 50%.



Figura 21. Porcentaje de pacientes bacilíferos

3.5.4. Radiografía y TC de tórax

Se les realizó una radiografía de tórax y/o TC a 62 pacientes en el HUB durante el periodo 2019-2020. En 5 pacientes (8,06%) no hubo hallazgos patológicos, mientras que 57 presentaron uno o más patrones radiológicos patológicos (91,94%) representados en la **Figura 22**. El patrón más frecuente fue la condensación alveolar, presente en 21 pacientes (32,3%), seguido de la cavitación y la afectación pleural en 17 pacientes cada uno (26,15%), la infiltración en 15(23,1%), adenopatías en 14(21,53%), patrón miliar en 5 (7,69%) y un nódulo en uno de ellos (1,54%).

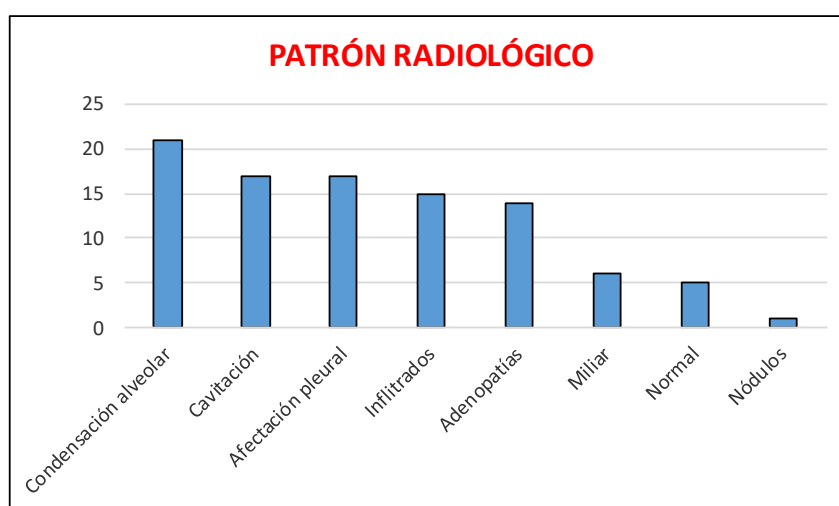


Figura 22. Distribución de los pacientes por patrón radiológico.

En cuanto a la localización, 15 pacientes tuvieron afectación del lóbulo superior izquierdo, 7 del lóbulo inferior izquierdo, 3 del pulmón izquierdo en varias localizaciones, 8 del lóbulo superior derecho, 7 del lóbulo inferior derecho, 3 del pulmón derecho en varias localizaciones, 10 con afectación bilateral, 7 con afectación bilateral superior, 1 con afectación bilateral inferior y 1 con afectación mediastínica.

3.5.5. Anatomía patológica

Se analizaron muestras de BAS, BAL, líquido pleural, líquido peritoneal, LCR, ganglio y biopsia pleural, digestiva, de absceso, bronquial y ganglionar; resultando

positivas 7 de las 18 muestras obtenidas, lo que se corresponde a un 38,89% de resultados histológicos compatibles con tuberculosis. El mayor número de muestras positivas correspondían a adenopatías, con un 22,22% del total de las muestras positivas, seguido del BAS y el líquido pleural con un 11,11% del total respectivamente.

3.6. TRATAMIENTO

3.6.1. Terapia empleada

De los 65 pacientes tratados, se empleó la cuádruple terapia en 59 de ellos (90,77%), la triple terapia en 4 (6,15%) y el tratamiento profiláctico secundario en 2 pacientes (3,08%). Si se divide entre pacientes nativos y extranjeros, el 88,57% de los nativos recibió la cuádruple terapia frente al 93,33% de los extranjeros; mientras que la triple terapia fue administrada en el 8,57% de los pacientes nativos y en el 3,33% de los extranjeros. La profilaxis secundaria se administró en un paciente extranjero (3,33%) y otro nativo (2,86%) (**Figura 23**).

En cuanto al cumplimiento del tratamiento, 53 pacientes cumplieron con el mismo (81,54%). Doce pacientes (18,46%) incumplieron el tratamiento sin causa justificada, recibiendo retratamiento 11 de ellos, mientras que uno de ellos volvió a su comunidad autónoma de origen y resultó imposible determinar su evolución terapéutica. Asimismo, de los 12 pacientes que incumplieron el tratamiento 2 de ellos fallecieron por la enfermedad. Ningún paciente recibió tratamiento quirúrgico para la resolución de la enfermedad tuberculosa y/o secuelas.

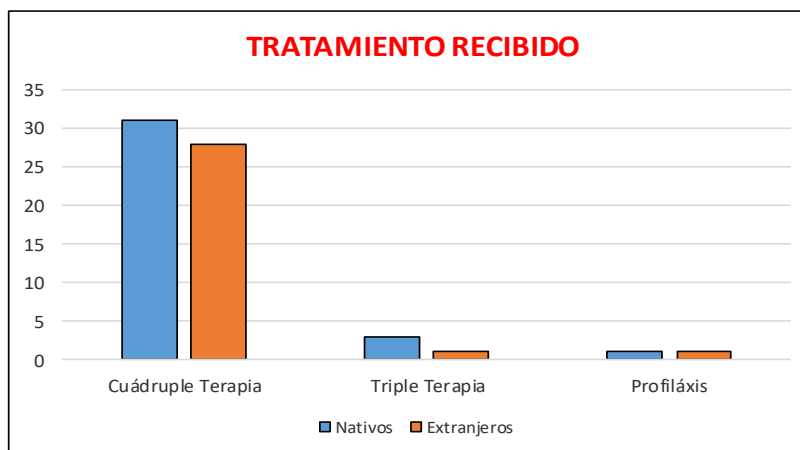


Figura 23. Distribución de los pacientes por tratamiento recibido y por condición de nativo o extranjero

3.6.2. Efectos adversos

Se registraron los efectos adversos de los pacientes a lo largo del tratamiento antituberculoso, estando presentes en 28 de los pacientes (43,08%) y ausentes en 37 (56,92%). El efecto adverso más frecuente fue la hiperuricemia, presente en 14 pacientes (21,53%), seguido de la afectación hepática en 12(18,46%), alteraciones digestivas en 3(4,62%), dermatológicas en 2(3,08%), renales en 2(3,08%) y fiebre, alteraciones neurológicas y hematológicas en uno cada uno (1,54%) (**Figura 24**).

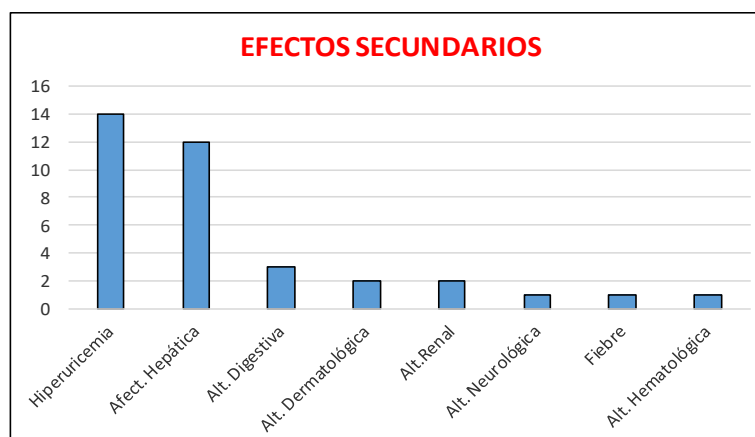


Figura 24. Efectos secundarios del tratamiento antituberculoso.

3.6.3. Resistencias

Se registró la presencia de resistencias de 55 pacientes según el tratamiento antituberculoso recibido, considerando como negativas a las testadas por antibiograma y/o detección de mutaciones y a aquellas que aún sin saber los

resultados de laboratorio respondieron correctamente al tratamiento recibido. En todos ellos se midieron la resistencia a isoniazida y rifampicina, en 50 a pirizinamida, en 49 a etambutol y en 2 a estreptomicina.

En total se registraron 3 pacientes (4,61%) con tuberculosis multiresistente (MDR), uno con resistencia a isionazida y rifampicina, uno con resistencia a rifampicina, isionazida y estreptomicina y otro con resistencia a rifampicina, isionazida y pirizinamida. De los 3 pacientes con tuberculosis multiresistente (MDR), 2 de ellos (66,6%) eran extranjeros mientras que uno era nativo (33,3%)

3.6.4. Recidivas y retratamiento

De los 65 pacientes, 2 de ellos (3,08%) presentaron una recidiva de la enfermedad tuberculosa posterior al tratamiento antituberculoso.

En cuanto al retratamiento, 21 pacientes necesitaron ser retratados, de los cuales 11 de ellos fue por incumplimiento del tratamiento no justificado (52,38%), 6 por toxicidad farmacológica (28,57%), 3 por resistencias al tratamiento (14,29%) y uno de ellos por toxicidad y resistencia al tratamiento conjunta (4,76%) (**Figura 25**).



Figura 25. Causas del retratamiento de los pacientes

6. DISCUSIÓN

El objetivo de este Trabajo Fin de Grado ha sido estudiar las características de la enfermedad tuberculosa en Bilbao en el periodo 2019-2020 para determinar la tendencia de la enfermedad en el próximo lustro respecto a las tres décadas consecutivas estudiadas en las tres tesis doctorales precedentes y el año 2013 y el periodo 2014-2018 estudiados en el Trabajo Fin de Grado (1, 2, 3, 4,5). Mediante este estudio se pretende visualizar si ciertos aspectos que se habían comenzado a ver en la década anterior, y diferían de décadas previas, siguen teniendo lugar durante los dos años posteriores a la última década estudiada: la disminución de la comorbilidad entre tuberculosis y la infección por VIH, el aumento de la proporción de pacientes de origen extranjeros fruto de la inmigración y la aparición de resistencias.

Sin embargo, cabe reseñar que este estudio tiene una serie de limitaciones, ya que, al ser un estudio retrospectivo, toda la información utilizada ha sido extraída de las Historias Clínicas de los pacientes, sin poder obtener más datos que los reflejados en las mismas. Además el tamaño muestral estudiado es relativamente pequeño, con una “n” de 65 pacientes. Por último, estando estos dos años en un punto de inflexión, conviene seguir el estudio para valorar si realmente estas tendencias se mantienen. A continuación, se analizarán cada uno de los resultados obtenidos comparándolos con los datos de los cuatro estudios previos.

Durante el periodo 2019-2020 se han diagnosticado en el HUB 29 y 36 casos respectivamente, haciendo un total de 65 casos. La tasa de incidencia en este estudio ha sido de 9,29/100.000 habitantes, inferior a la observada en estudios previos (1, 2, 3, 4), siendo muy ligeramente superior a la del estudio previo (5) siendo para cada año del estudio de 8,29 y 10,29/100.000 habitantes respectivamente. Asimismo, la tasa de incidencia de la enfermedad entre nativos y extranjeros fue de 5,42 casos/100.000 habitantes para los nativos y de 2,86 casos/100.000 habitantes para los extranjeros en 2019, mientras que en 2020 fue de 4,57 casos /100.000 habitantes para los primeros y de 5,71 casos/100.000 habitantes para los extranjeros, lo que confirma la mayor presencia de la enfermedad en este último grupo en los últimos años.

Con esto se observa que la incidencia de TBC en el HUB sigue descendiendo respecto a los estudios previos (1, 2, 3, 4 y 5); y pese a que hay años en los que hay repuntes, el objetivo es la línea de tendencia descendente en cuanto al número de casos. Aun así, la pendiente a lo largo de 2019-2020 parece estar estabilizándose, sobre todo en cuanto a la tasa de incidencia en nativos se refiere, lo que requerirá de un manejo más enérgico de la enfermedad para que en próximos estudios estas cifras sigan en descenso.

En cuanto a la mortalidad, el número de pacientes fallecidos desde el primer ingreso hasta finalizar el tratamiento durante el periodo comprendido entre 2019-2020 fue de 4, lo que representa el 6,5 % de la muestra total; cifra menor que el 14% registrado para la década de 2003-2012 (3) , el 10% registrado en 2013 (4) y el 10,3% del periodo 2014-2018. Asimismo, el número de fallecidos por la propia enfermedad tuberculosa durante el periodo 2019-2020 fue de 2, representando un porcentaje del 3,08 %, en comparación con los años 2003-2012, 2013 y 2014-2018 que fue de 8% ,5% y 4,51% respectivamente (3, 4, 5). De este modo se observa que la mortalidad global, pero en especial la mortalidad por tuberculosis en el HUB, sigue descendiendo, correspondiendo con la tendencia a nivel mundial (15).

Atendiendo a las características de los pacientes, la ratio hombres/mujeres se mantiene siempre mayor a 1, siendo durante 2019-2020 de 2,41/1. También los fue en 2003-2012, con 1.9/1 (3), 2013, con 1.6/1 (4) y 2014-2018 de 1.49/1 (5). Coincide así con la tendencia europea que en 2018 se registró una ratio de 1.9/1 (16). Todos estos datos sustentan que la TBC es una enfermedad más frecuente en hombres. Respecto al grupo de edad, el de mayor incidencia ha sido el de mayores de 65 años, representando un aumento con respecto al grupo de 40-65 años, el cuál fue el más frecuente en 2013 (4) y 2014-2018 (5) y 2003-2012, donde el grupo más incidente fue el de 30-39 años (3); confirmando un aumento progresivo en la edad de los enfermos con TBC. En los pacientes del HUB el grupo con más casos fue durante todo el periodo fue el de mayores de 65 años, al cual no correspondía ningún extranjero. Este rango de edad ha sido el más numeroso o el segundo más numeroso en los estudios anteriores (3, 4,5) El hecho de que dicho rango de edad sea el más prevalente puede deberse a una población más envejecida de los habitantes de Bilbao y municipios vizcaínos y al aumento de la esperanza de vida.

En lo que a la distinción de nativos y extranjeros respecta, por un lado, los extranjeros diagnosticados de tuberculosis en 2019-2020 ha sido de un 46,15 %, mayor que en 2003-2012, con un 31% (3), que en 2013, con un 41% (4) y en 2014-2018 con un 44,59%, ; confirmando el aumento de extranjeros de forma significativa en los pacientes que enferman de tuberculosis en el HUB; aunque el porcentaje de extranjeros enfermos de tuberculosis en la provincia es menor respecto al 29% de 2018 (33), además en el informe de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica con el resumen de vigilancia de 2018 que este porcentaje tiende a descender (33). Esto puede ser explicado nuevamente por la agrupación de la inmigración en la capital. Por otro lado, el origen de los extranjeros durante 2019-2020 fue, por orden de frecuencia, África (73,33%), América Latina (13,33%), Europa (6,66%) y Asia (6,66%); siendo este mismo orden, aunque con variaciones en los porcentajes, el observado durante 2003-2012 (3) ,2013(aunque en éste Asia superó a Europa) (4) y 2014-2018 (5).En contraposición a estos datos, los informes del Observatorio Vasco de Inmigración, durante los años 2019-2020, expone que en Bizkaia el origen de las personas extranjeras es, en orden, América Latina (54,6%), Europa (18,6%), África (19,3%) y Asia (6,4%) (31,32), siendo Colombia, Marruecos y Bolivia los países más frecuentes, en ese orden (29,30). Se puede concluir por tanto que, a pesar de haber más inmigrantes de origen latinoamericano y europeo, sigue siendo el origen africano el más frecuente en cuanto a casos incidentes de tuberculosis en el HUB ,siendo el mayor número de extranjeros de origen magrebí(Marruecos y Argelia) siendo un 30% de la muestra extranjera ; lo cual puede significar que se trate de reactivaciones de tuberculosis previas que los pacientes padecieron durante su infancia, al ser África una zona endémica (15).

Dentro de Bilbao se han analizado los distritos de procedencia de los pacientes diagnosticados de tuberculosis en el periodo 2019-2020. El más frecuente globalmente y de forma significativa ha sido el correspondiente al Código Postal 48.004 (Barrios de Otxarkoaga y Txurdinaga), en comparación con el segundo CP más frecuente (48.003). Ha sido el más frecuente tanto en nativos como en extranjeros. El CP 48.003 (Barrios de San Francisco, Zabala y Bilbao la Vieja (antigua “La Palanca”) fue el más afectado en 1983-1992 (1), 1993-2002 (2), 2003-

2012 (3) y 2013 (4) y 2014-2018 (5). El Observatorio de la Inmigración en Bilbao informa que los barrios de Bilbao La Vieja (San Francisco, Zabala y Bilbao la Vieja) son los que presentan una distribución interna con mayor peso de la población de origen extranjero de la villa bilbaína (33).

El porcentaje de pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis ha ido en decremento respecto a los estudios previos, desde un 43% de coinfectados en la década de 1993-2002 (2), pasando por un 26% en el periodo de 2003-2012 (3), un 10% en 2013(4), un 13,38% en 2014-2018(5) y un 6,16 % en 2019-2020. Así que se concluye que se ha reducido de forma significativa el binomio VIH-TBC desde 2003-2012 hasta ahora. Además, por primera vez el número de coinfectados se sitúa por debajo del porcentaje estatal del 11,2 % en 2018 (16), ya que en los anteriores estudios (1, 2, 3,4 y 5) se mantuvo el porcentaje de infectados por VIH por encima de la media estatal.

En cuanto a los antecedentes personales de los 65 pacientes diagnosticados de enfermedad tuberculosa en el HUB durante 2019-2020, y atendiendo a los hábitos tóxicos, eran fumadores o lo habían sido un 50,77%, en contraposición con el 79% observado en la década de 1993-2002 (2), que descendió hasta el 52% durante 2003-2012 (3) y hasta el 46% en 2013 (4) con un ligero aumento en 2014-2018 con un 50,32% (5). De estos pacientes, un 23,08 % refirieron consumo de alcohol actual o pasado; cifras inferiores a las de la década de 2003-2012, del 29% (3), 2013, del 33% (4) y 41,41% en 2014-2018 (5). Finalmente, en este estudio un 6,15% era o había sido adicto a drogas por vía parenteral (ADVP), mostrando un descenso respecto a las décadas de 1983-1992 y 1993-2002, donde el porcentaje de ADVP fue del 30% en cada una (1, 2), la década de 2003-2012, donde el porcentaje fue del 21% (3), en 2013, donde el porcentaje fue 10% (4) y de 2014-2018 que fue del 6,37% (5). Con todo esto se concluye que el número de consumidores de alcohol ha ido en descenso en los pacientes diagnosticados de tuberculosis en el HUB, y los ADVP han ido en descenso; mientras que, en los fumadores, tras el descenso observado en la década de 2003-2012 (3), se mantiene más o menos estable.

En relación a la patología asociada a tuberculosis de este trabajo, la más frecuente fue el alcoholismo presente en el 16,92%, seguida de la hepatopatía en el 12,31% y la diabetes con un 9,23%. Respecto a los estudios previos el VIH pierde relevancia al

estar presente en un 6,15% mientras que en la década de 2003-2012 (3) fue la patología asociada más frecuente con un 22% de prevalencia.

También hubo un gran descenso de los pacientes en estado de inmunosupresión, con un 6,15 % del total, siendo valores parecidos a los de la década de 2003-2012 con un 9 % (3) mientras que fue la patología asociada más frecuente en 2013, con un 23% (4), y el 24,32% en 2014-2018 (5).

Otro aspecto analizado es el de los factores favorecedores para padecer enfermedad tuberculosa intrínsecos a la misma, como el antecedente previo de tuberculosis y el contacto reciente con personas bacilíferas. En primer lugar, respecto al contacto con bacilíferos, un 9,23 % afirmaron haber tenido contacto reciente. Estas cifras son menores que el 23% de la década de 2003-2012 (3), el 10% de 2013 (4) y el 14,65% de 2014-2018 (5).

También se han recogido los posibles casos de contacto reciente (casos que, aun no documentados, son probables por el entorno del paciente), resultando estos positivos en un 20 % frente al 27,39% en 2014-2018 (5).

Respecto al antecedente de tuberculosis previa, solo el 7,69% de los pacientes de este estudio habían pasado la enfermedad; porcentaje menor que el 15% de la década de 2003-2012 (3), el 18% de 2013 (4) y el 13,46% de 2014-2018 (5). Con estos datos cabría esperar que con un menor porcentaje de pacientes con antecedente de tuberculosis, el porcentaje de pacientes con contactos bacilíferos sería mayor (debido a que estos son prácticamente la única fuente de infección (6), lo cual no ocurre; y esto podría ser debido a la dificultad de documentar en la historia clínica el contacto fidedigno con un bacilífero. Atendiendo a la procedencia de los pacientes el 8,57 % de los nativos padecieron tuberculosis previa, así como el 6,67 % de los extranjeros; viendo un descenso en los extranjeros respecto al 9,8% de 2003-2012 (3) y el 14,29 % de 2014-2018 (5), siendo similar al 6% de 2013 (4). También hubo una disminución en los nativos respecto al 16,8% de 2003-2012 (3), el 26% de 2013 (4) y el 12,79% de 2014-2018 (5).

Según el estatus VIH, un 50% de VIH positivos y un 4,92% de VIH negativos tenían antecedentes de tuberculosis, cifras superiores al 24,1% de 2003-2012 (3) ,25% de 2013 (4) y 28,57% para los VIH positivos e inferiores con respecto al 11,6% de

2003-2012 (3), el 14% de 2013 (4) y 11,11%(5) para los VIH negativos. Los valores tienden a los extremos por ser los grupos analizados de un tamaño pequeño, sobre todo entre los VIH positivos, aunque sigue la tendencia a la baja de los pacientes con antecedentes de TBC previa.

Se analizaron los aspectos relacionados con el ingreso hospitalario. La tendencia durante la década de 2003-2012 (3), el año 2013 (4) y el periodo 2014-2018 (5) fue de ingresar a través del Servicio de Urgencias sin ser derivado desde otro servicio. Esta tendencia se mantiene en 2019-2020 aunque ha aumentado notablemente el número de pacientes que ingresan de forma programada en los últimos años con un 30,77% frente al 16% de los ingresos en 2003-2012 (3) y 6% en 2013, (4) siendo similar al 30,13% en 2014-2018(5) con un aumento de las derivaciones de atención primaria con un 26,15%, porcentaje superior al 19% en 2003-2012 (3), 2013 (4) y 2014-2018 (5). Estos datos permiten concluir que, debido al mejor control de la infección por VIH y descenso de los ADVP, son los especialistas encargados del seguimiento de pacientes inmunodeprimidos por causas no VIH y no relacionadas con ADVP los que barajan la posibilidad de tuberculosis en el diagnóstico diferencial en sus consultas, derivando los casos antes mencionados, con un notable aumento de las derivaciones por parte de la Atención Primaria. En cuanto al servicio de ingreso, se ha mantenido como más frecuente el servicio de Respiratorio, seguido de Infecciosas y Medicina Interna, durante la década de 2003-2012 (3), año 2013 (4) 2014-2018 (5) y 2019-2020 , si bien el servicio de Infecciosas tiende a descender y los otros dos a aumentar; y es que desde el control de la infección por VIH, que provocó que el servicio de Infecciosas fuese el más frecuente al ingreso durante 1983-2002 (1, 2), el servicio de Infecciosas cada vez atiende un menor número de ingresos por esta causa. Asimismo, el servicio de Pediatría recibió el ingreso de 6 pacientes frente a los 4 de 2014-2018 (5), mostrando un aumento en la proporción de pacientes pediátricos con enfermedad tuberculosa. Entre los pacientes pediátricos 4 eran nativos y 2 eran extranjeros.

La mediana de duración del primer ingreso en los pacientes diagnosticados de tuberculosis en el HUB durante 2019-2020 fue de 4 días; cifra más baja que la mediana de 8 días registrada durante la década de 2003-2012 (3), los 7 días de 2013 (4) y los 10 días de 2014-2018 (5). Además, la mediana de días de ingreso totales

durante el primer año fue de 5 días para los años de este estudio; también cifra más baja que los 10,5 días de la década de 2003-2012 (3), los 12 días del año 2013 (4) y los 15 días de 2014-2018(5). Es por tanto evidente que el tiempo que los pacientes permanecen ingresados es menor, lo que probablemente esté asociado a un mejor diagnóstico y control de la enfermedad tuberculosa.

Los síntomas más frecuentes en los pacientes diagnosticados de tuberculosis en el HUB durante 2019-2020 ha sido la tos productiva (52,31%), seguida de la fiebre(48%) y los síntomas constitucionales(20%).Estos tres síntomas también fueron los más frecuentes en los dos estudios previos, aunque en ordenes de frecuencia distintos, siendo, de mayor a menor, los síntomas constitucionales (35%), la fiebre (14%) y la tos productiva (13%) en 2003-2012 (3), la fiebre (64%), los síntomas constitucionales (59%) y la tos productiva (33%) en el año 2013 (4) y la tos productiva (44,52%), los síntomas constitucionales(30,97%) y la fiebre (27,1%) en 2014-2018 (5). La diferencia entre los porcentajes del 2013, 2014-2018 y 2019-2020 con la de 2003-2012 radica en que en este último estudio se anotó exclusivamente el síntoma predominante mientras que en los posteriores se anotó todo el espectro de síntomas que presentaba el paciente.

La agrupación de la sintomatología en cuadros clínicos también arrojó conclusiones similares: en 2019-2020 el orden de frecuencia fue de síndrome típico (55,38%), seguido del síndrome general (38,46%) y los síntomas no relacionados (12,32%); mientras que en 2003-2012 fue de síntomas no relacionados (38%), síndrome general (24%) y síndrome típico (18%) (3), en 2013 de síndrome general (56%), síntomas no relacionados (36%) y síndrome típico y derrame pleural (23% cada uno) (4) y síndrome típico (41,29%), síndrome general (33,55%) y síntomas no relacionados (20,65%) en 2014-2018 (5).La mayor presencia de síndrome típico en los últimos estudios (2014-2018 (5) y 2019-2020) respecto a los previos parece estribar en que en estos cabía la posibilidad de, sin hemoptisis, pertenecer a este síndrome; no así en los estudios previos (3, 4). Finalmente, en cuanto a la forma clínica predominante, se ha hallado como más frecuente la forma pulmonar (58,46%), seguida de la ganglionar (21,53%) y la pleuropulmonar (20%). Por tanto, la forma pulmonar sigue siendo la más frecuente la forma pulmonar coincidiendo con la década de 2003-2012 (50%) (3), año 2013

(49%) (4) y 2014-2018 (64,74%) (5). Se ha visto un aumento de la forma ganglionar, que ha pasado de un 10% en la década de 2003-2012 (3) a un 15% en 2013 (4), un 15,38% en 2014-2018(5) a un 21,53% en este estudio; así como un descenso de la forma pleural, que pasa de un 16% en 2003-2012 (3) y un 15% en 2013 (4) a un 9,61% en 2014-2018 (5) a un 6,15% en este estudio, aunque parece que es a expensas de un aumento de la forma pleuropulmonar (20%). El resto de formas clínicas se han mantenido similares a los estudios previos (3, 4,5).

En cuanto al diagnóstico microbiológico el porcentaje de bacilíferos ha resultado ser del 27,69% observándose una disminución estadísticamente significativa respecto a 2003-2012, donde fue del 62,8% (3), 2013, donde fue del 52% (4) y 2014-2018, donde fue de 31,85% (5). Estos datos son muy positivos ya que a menor número de pacientes bacilíferos la posibilidad de contagio y propagación es menor.

En cuanto al patrón predominante en la radiografía de tórax y/o TC, el más frecuente ha sido la condensación alveolar (32,3%), seguido de la cavitación y la afectación pleural (26,15% respectivamente), la infiltración (23,1%) y las adenopatías (21,53%). Aunque los porcentajes varían, se mantiene más o menos constante respecto a los estudios previos (3, 4 y 5), aunque parece haber discordancia en cuanto a la nomenclatura de las lesiones en la distinción de condensación e infiltrado, quizás por la falta de precisión en la propia definición de dichos conceptos en las historias clínicas. En este estudio la afectación pleural ha aumentado respecto a años anteriores, siendo 15% en 2003-2012 (3), 21% en 2013 (4), 16,12% en 2014-2018 (5) y 26,15% en 2019-2020. Los patrones radiológicos normales han descendido ligeramente respecto a los anteriores estudios, siendo 11% en 2003-2012 (3), 21% en 2013 (4), 15,48% en 2014-2018 (5) y un 8,06% en este estudio. La localización de las lesiones ha predominado en los vértices pulmonares, al igual que la mayoría de lesiones postprimarias (6, 7).

La prueba de la tuberculina (PT) ha sido positiva en un 84,62% de los casos, resultado ligeramente más alto que en estudios previos, un 77% de la década de 2003-2012 (3), 79% de 2013 (4) y 71,88% en 2014-2018(5).

Habiéndose mantenido el número de pacientes a los que se les realiza la PT respecto a la década de 2003-2012 (3), lo que implica un menor número de pacientes

infectados (siendo este el significado de una PT positiva (9)), lo que, junto al descenso de pacientes con antecedentes de tuberculosis, implica un aumento en las formas de primoinfección (en contraposición a la tendencia natural de la enfermedad de manifestarse más frecuentemente como reactivación (5)). El aparente aumento de la realización de PPD en el año 2013 parece que se debió al escaso número de pacientes de la muestra. La prueba de interferón gamma en sangre se ha realizado en el 23,08% de los pacientes, con un resultado positivo en 73,33%. Se han analizado en el 52,31 % de pacientes pruebas de PCR en una o más muestras, resultando un 79,31% del total de las pruebas positivas. Aunque parece que la rentabilidad del interferón y sobre todo de la PCR es alta, conviene seguir estudiándola, ya que no hay referencias sobre estas pruebas en los estudios anteriores (1, 2, 3, 4 y 5).

Para finalizar, se atiende al tratamiento recibido. En la guía sobre el manejo de la tuberculosis de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) publicada en 2010, se recoge que el esquema de tratamiento recomendado a nivel universal es el de cuatro fármacos, pudiendo retirarse el Etambutol si el aislamiento resulta sensible a los otros tres; y que, excepcionalmente, en casos paucibacilares, podría usarse la triple terapia de inicio (9). De este modo, ha ido en aumento el uso de la cuádruple terapia a lo largo de los últimos años, siendo la administrada a un 31% de pacientes en 2003-2012 (3), un 61,5% en 2013 (4), un 78,95% en 2014-2018 (5) y un 90,77% en 2019-2020, siendo este aumento estadísticamente significativo. Esto se traduce en una buena práctica por parte de los profesionales sanitarios, que siguen las directrices sobre los tratamientos con mayores beneficios recomendados en las guías. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento recibido entre el grupo de nativos y extranjeros como si hubo en estudios anteriores, siendo el porcentaje de cuádruple terapia en los nativos de un 88,57% y de un 93,33% en los extranjeros. Por tanto, ha pasado la triple terapia de ser la más empleada a ser la cuádruple la más utilizada en nativos, con una ratio cuádruple/triple terapia de 0,21 en 2003-2012 (3), 1,08 en 2013 (4), 2,23 en 2014-2018 (5) y 10,33 en este estudio; y en los extranjeros, ha ido creciendo el uso de la cuádruple terapia, con una ratio cuádruple/triple terapia de 1,51 en 2003-2012 (3), 2,84 en 2013 (4) ,10,66 en 2014-2018(5) y 28 en este estudio. Estas diferencias parecen deberse a la tendencia de los profesionales de administrar la cuádruple

terapia de inicio a los extranjeros, debido a la mayor incidencia de resistencias en estos países (15). Una mayor exigencia en la administración de la cuádruple terapia a los nativos podría ayudar a seguir descendiendo la tasa de incidencia en este grupo, que parece haberse estabilizado.

Ha cumplido el tratamiento el 81,54% y el 18,46% incumplieron el tratamiento sin causa justificada, de los cuales 11 de ellos recibieron retratamiento y cumplieron con el mismo. En relación al retratamiento 21 pacientes necesitaron ser retratados, de los cuales 11 de ellos fue por incumplimiento del tratamiento no justificado (52,38%), 6 por toxicidad farmacológica (28,57%), 3 por resistencias al tratamiento (14,29%) y uno de ellos por toxicidad y resistencia al tratamiento conjunta (4,76%).

Uno de los objetivos importantes es determinar la tendencia que siguen las resistencias a los fármacos antituberculosos en los diagnosticados de tuberculosis en el HUB, ya que estas, presentes en un 7% de los pacientes durante la década de 2003-2012 (3), se pensaba que fueran a aumentar, viendo en 2013 que no fue así, donde no se vio ningún paciente resistente (4) (aunque dada la escasa muestra el significado real era aún poco extrapolable) y en el estudio del periodo 2014-2018 (5) se registró nuevamente un descenso de las resistencias respecto a la década de 2003-2012, habiendo visto un porcentaje de pacientes resistentes del 2,58%, resultando este ser significativamente inferior al estudio mencionado (3). En este estudio ha aumentado ligeramente a un 4,52%, siendo un 66,6% de los pacientes multirresistentes extranjeros, siendo el aumento de los mismos la posible causa del ligero aumento con respecto al estudio anterior (5). Por ello, se puede concluir que se ha conseguido reducir la resistencia al tratamiento antituberculoso en el HUB a pesar del aumento de la inmigración de extranjeros de zonas con resistencias; lo que probablemente se deba al empleo de la cuádruple terapia.

En cuanto a los efectos adversos, estuvieron presentes en el 43,08 % de los pacientes, siendo el más frecuente la hiperuricemia con un 21,54%, seguida de las alteraciones hepáticas con un 18,46%, las alteraciones digestivas con un 4,62% y de las alteraciones dermatológicas y renales con un 3,08 % cada una. En 2014-2018 hubo efectos adversos en un 31,54% de los pacientes (5), en el año 2013 en un 51% de ellos (4), y en la década de 2003-2012 un 14,8% (3), aunque en este último estudio

solo se incluían los efectos adversos graves, por lo que conviene que en los estudios venideros se anoten, al igual que en los últimos dos estudios, todos los efectos adversos documentados, aunque sean leves. De hecho, de los pacientes que precisaron de retratamiento en los años 2019-2020, en el 28,57% fue debido a la toxicidad al tratamiento.

Por último, en relación a la pandemia de COVID-19 y a los datos mostrados por la OMS del Tuberculosis Global Report de 2020 (15) ha quedado reflejado que no ha influido de forma significativa la pandemia en cuanto al diagnóstico de enfermedad tuberculosa, siendo el número de casos mayor en el año 2020 (año de la pandemia) respecto a 2019 con 36 y 29 casos notificados en el HUB respectivamente.

7. CONCLUSIONES

- La tasa de incidencia de tuberculosis en el HUB en este estudio ha sido de 9,29/100.000 habitantes, siguiendo la tendencia descendente esperada respecto a los estudios previos y cumpliendo el desiderátum del Gobierno Vasco para el 2020 de bajar hasta los 10 casos/ 100.000 habitantes.
- El porcentaje de extranjeros ha aumentado de forma significativa respecto a la década de 2003-2012, representando ahora un 46,15% de la casuística.
- El área más afectada dentro de la ciudad de Bilbao ha correspondido al CP 48.004 (Barrios de Otxarkoaga y Txurdinaga), seguido del CP 48.003 (Barrios de San Francisco, Zabala y Bilbao la Vieja) el cual fue el más frecuente en todos los estudios previos.
- El binomio VIH-TBC se ha reducido de forma significativa desde la década 2003-2012 hasta ahora. Se espera que este descenso siga progresivamente en aumento. Además, la inmunosupresión ha descendido en relación a los años estudios previos, posiblemente en relación a la tendencia a la baja de la infección por VIH y un mejor abordaje terapéutico de la misma.
- Ha aumentado el cuadro clínico de síndrome típico respecto a los otros dos más frecuentes previamente (síndrome general y síntomas no relacionados), lo que puede

ser explicado por el aumento de las formas pulmonares. Además, la forma ganglionar sigue aumentando poco a poco, y la forma pleural sigue en progresivo decremento.

- El porcentaje de pacientes bacilíferos ha disminuido de forma significativa respecto a los estudios previos, siendo del 27,69%, lo que ayuda al control de la propagación de la enfermedad. Dentro de los nativos y extranjeros, el porcentaje de bacilíferos es similar, aunque ligeramente mayor en el grupo de extranjeros.

- Desde la publicación de la guía SEPAR en 2010, ha aumentado de forma significativa el número de pacientes que recibe la terapia cuádruple, siendo actualmente el 90,77 % de pacientes el que la recibe. Esto refleja la buena práctica clínica de los profesionales sanitarios, que actualizan su manejo de la enfermedad en base a las recomendaciones.

- Las resistencias han mostrado un decremento estadísticamente significativo respecto a la década de 2003-2012, confirmando así los resultados del trabajo del año 2013, en el cual, aunque en un principio se postuló que las resistencias aumentarían, descendieron. Dicha tendencia se mantuvo decreciente en el periodo 2014-2018, y en 2019-2020, ascienden ligeramente respecto al estudio previo con un 4,52 % de resistencias, la mayoría pertenecientes al grupo de extranjeros. Dicha tendencia decreciente va de la mano de la mayor proporción de pacientes en terapia cuádruple, y por tanto se espera que la tendencia se siga manteniendo en futuros estudios a pesar del aumento de inmigración de personas provenientes de zonas con TBC resistente.

-No hubo un aparente descenso del diagnóstico de pacientes con enfermedad tuberculosa en el HUB a pesar de la pandemia de COVID-19.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Rubio-Cabello S. La Enfermedad Tuberculosa durante la primera década del SIDA (1983-1992) [tesis]. Bilbao: Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco; 1995.
2. Llamazares JM. La Enfermedad Tuberculosa en Bilbao al inicio del siglo XXI (1993-2002) [tesis]. Bilbao: Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco; 2012.
3. Martínez P. Enfermedad Tuberculosa en Bilbao (2003-2012). La década de la inmigración y las resistencias [tesis]. Bilbao: Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco; 2016.
4. Acha Isasi L. Enfermedad Tuberculosa en el Hospital Universitario Basurto en 2013: aspectos clínico-epidemiológicos [trabajo de fin de grado]. Bilbao: Universidad del País Vasco, Facultad de Medicina y Enfermería; 2019.
5. Setién Amoroso P. Enfermedad Tuberculosa en el Hospital Universitario Basurto. Periodo 2014-2018: aspectos clínico-epidemiológicos [trabajo de fin de grado]. Bilbao: Universidad del País Vasco, Facultad de Medicina y Enfermería; 2020
6. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores. Harrison: Principios de Medicina Interna. 19ª Edición. Mc Graw Hill; 2016. p. 1102-1122.
7. Rozman C, Cardellach F, editores. Farreras Rozman. Medicina Interna. 18ª Edición. Elsevier; 2016. Vol 2. Tuberculosis
8. Who.int [Internet]. Suiza; 2020 [consulta, 5 ene 2021]. Disponible en: www.who.int/health-topics/tuberculosis.
9. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2010; 44(5):213-284.
10. Bernardo J. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults. In: UpToDate, VO Reyn, CF (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018. [consulta, 5 ene 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.

11. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *CID*. 2017; 64(2):e1-e33.
12. Pfyffer GE. Mycobacterium: general characteristics, laboratory detection and staining procedures. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. WashingtonDC: ASM Press; p.543-72.
13. Garg SK, Tiwari RP, Tiwari D, Singh R, Malhotra D, Ramnani VK, et al. Diagnosis of tuberculosis: available technologies, limitations, and possibilities. *J. Clin. Lab. Anal.* 2003; 17(5):155-163.
14. García D, Escala A, Guerrero M, Cevallos J. Utilización de la adenosin desaminasa (ADA) como parámetro en el diagnóstico de pacientes con tuberculosis extrapulmonar: pleural, peritoneal y del SNC. *Medicina*. 2002; 8(3):207-216.
15. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva, Switzerland: WHO; 2020. Disponible en:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf?ua=1>
16. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2020-2018 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2020. Disponible en:
https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TBSurveillanceReport_24March2020.pdf
17. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(10):551-66.
18. Castiñeira A, López MR, Pena MJ, Liñares M. Manifestaciones radiológicas de la tuberculosis pulmonar. *Med Integral* 2002; 39(5):192-206.

19. Villena V, Cases E, Fernández A, De Pablo A, Pérez E, Porcel JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. Arch Bronconeumol. 2014; 50(6):235–249.
20. Chuaqui B, Duarte I, González S, Rosenberg H. Manual de Patología General [Internet]. Escuela de Anatomía Patológica. Santiago de Chile (CL): Pontificia Universidad Católica de Chile [consulta, 12 ene 2021]. Disponible en: http://publicacionesmedicina.uc.cl/PatologiaGeneral/Patol_065.htmlv
21. Ramírez-Lapausa M, Menéndez-Saldaña A, Noguerado-Asensio A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. Rev Esp Sanid Penit. 2015; 17(1):3-11.
22. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Rockville, MD; 2019. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
23. Manosuthi W, Wiboonchutikul S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and tuberculosis. AIDS Res Ther [Internet]. 2016 [consulta, 12 ene 2021]; 13(22):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0106-y>
24. García JF. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. Galicia Clin. 2008; 69(1):21-28.
25. World Health Organization [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2012 [consulta, 12 ene 2021]. Drug-resistant TB: Totally drug-resistant TB FAQ. Disponible en: <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/totally-drugresistant-tb-faq/en/>
26. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200(10):e93-e142.
27. Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Delegación Territorial de Bizkaia. Resumen de Vigilancia: 2018. Bilbao, España: Departamento de Salud. Delegación Territorial de Bizkaia; 2018. Disponible en:

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/memorias_epidemiologica/es_def/adjuntos/2018/Bizkaia-2018-Resumen-Vigilancia.pdf

28. Dirección de Salud Pública y Adicciones. Departamento de Salud. Informe 2018: Salud Pública y Adicciones. Vitoria-Gasteiz, España: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2019. Disponible en:

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/informes_salud_publica/es_def/adjuntos/Informe-2018-salud-publica-adicciones-ERDARAZ.pdf

29. Observatorio Vasco de Inmigración. Población de origen extranjero en Bizkaia por país de origen y sexo. Año 2019. Bilbao, España: Ikuspegi; 2019. Disponible en: <https://www.ikuspegi.eus/es/estadisticas/estadisticas.php>

30. Observatorio Vasco de Inmigración. Población de origen extranjero en Bizkaia por país de origen y sexo. Año 2020. Bilbao, España: Ikuspegi; 2020. Disponible en: <https://www.ikuspegi.eus/es/estadisticas/estadisticas.php>

31. Observatorio Vasco de Inmigración. La inmigración en Bizkaia por nacionalidad y sexo. Año 2019. Bilbao, España: Ikuspegi; 2019. Disponible en: <https://www.ikuspegi.eus/es/estadisticas/estadisticas.php>

32. Observatorio Vasco de Inmigración. La inmigración en Bizkaia por nacionalidad y sexo. Año 2020. Bilbao, España: Ikuspegi; 2020. Disponible en: <https://www.ikuspegi.eus/es/estadisticas/estadisticas.php>

33. Observatorio de la Inmigración en Bilbao. Inmigración extranjera en Bilbao. 2018. Bilbao, España: Ayuntamiento de Bilbao; 2018. Disponible en: https://www.bilbao.eus/cs/Satellite?c=Page&cid=3000062046&language=es&pageid=3000062046&pagename=Bilbaonet%2FPPage%2FBIO_contenidoFinal&rendermode=previewnoinsite%3Fnp%3D3

34. Who.int [Internet]. Suiza; 2020 [consulta, 16 ene 2021]. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-(bcg)-vaccination-and-covid-19)

35. Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet] Madrid: AEP; 1999-2021 [consulta, 16 ene 2021] Informe sobre la tuberculosis en el mundo 2019. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/tbc-informe-OMS-2019>

7.2. ANEXO 2: CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL ESTUDIO

1. Fecha de ingreso.
2. Servicio donde ingresó: se ha recogido el servicio concreto donde ingresó cada paciente y si éste era médico o quirúrgico.
3. Tipo de ingreso: se ha registrado si los pacientes ingresaron a través del Servicio de Urgencias o de forma programada.
4. Sexo.
5. Edad.
6. Estado civil: se ha anotado si los pacientes estaban casados, solteros, viudos, separados o si no había datos al respecto.
7. Profesión: se ha obtenido la profesión de los pacientes, si estaban en el paro o si eran pensionistas. También se ha recogido si alguna de estas profesiones se considera de riesgo para la transmisión de la enfermedad tuberculosa, que son aquellas en las que existen condiciones de hacinamiento o en las que se está en continuo contacto con otras personas.
8. Domicilio: se ha recogido el Códigos Postales donde se ubicaba el domicilio de los pacientes, y el municipio al que pertenecen: Bilbao, otro municipio de Bizkaia u otro municipio fuera de la Comunidad Autónoma del País Vasco.
9. Nacionalidad: también se ha recogido si los pacientes eran nativos o extranjeros y, en el grupo de extranjeros, el continente y país de procedencia.
10. Referido para estudio: si el paciente fue remitido para ingreso en el HUB por su Médico de Atención Primaria (MAP) y, en caso afirmativo, si ingresó a través del Servicio de Urgencias o directamente de forma programada.
11. Tiempo de evolución: el tiempo que transcurrió desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso.
12. Tratamiento previo al ingreso: si el paciente recibió tratamiento por la clínica que presentaba antes del ingreso y qué tipo de tratamiento se le administró.

13. Antecedentes de tuberculosis previa, y en caso afirmativo, si recibió tratamiento, y si este fue médico o quirúrgico.
14. Diagnóstico de tuberculosis en la actualidad.
15. Cumplimiento correcto del tratamiento antituberculoso.
16. Tabaco: se registró el hábito tabáquico de los pacientes, tanto pasado como actual, clasificándose como moderado un consumo de 1 a 20 cigarrillos al día, y severo mayor de 20 cigarrillos al día.
17. Alcohol: se registró el consumo de alcohol de los pacientes, tanto pasado como actual, clasificándose como moderado un consumo de menor o igual a 80g de alcohol al día, y severo mayor de 80g de alcohol al día.
18. ADVP: se recogió si los pacientes consumían actualmente drogas por vía parenteral, o tenían antecedentes de consumo.
19. Antecedentes de contacto con enfermos con tuberculosis activa.
20. Sospecha clínica: si en el Servicio de Urgencias existía o no la sospecha de tuberculosis.
21. Diagnóstico antes del ingreso: si el paciente fue diagnosticado o no antes del ingreso, y en el primer caso, el lugar donde fue diagnosticado.
22. Tiempo desde el ingreso al diagnóstico.
23. Tiempo desde el ingreso al tratamiento.
24. Hallazgos postmortem: si en los pacientes fallecidos se realizó una autopsia para determinar la causa.
25. PPD: se recogió el resultado de la prueba de la tuberculina en los pacientes a los que se les realizó, es decir, si esta fue positiva o negativa y el número de mm de reacción resultante.
26. Analítica: se han registrado las cifras de Hemoglobina (g/dl), Velocidad de Sedimentación Globular (ml/h), Proteína C Reactiva (PCR) y % de Linfocitos en sangre periférica al ingreso.
27. Duración de la estancia del primer episodio.

28. Tratamiento recibido: se registró el tipo de terapia administrada en función del número de fármacos y si realizó algún tipo de intervención quirúrgica.
29. Resistencias al tratamiento antituberculoso.
30. Efectos secundarios al tratamiento antituberculoso.
31. Evolución del cuadro durante el ingreso: se registraron 3 posibles evoluciones: alta hospitalaria, fallecimiento y traslado a otro hospital.
32. Evolución posterior en el domicilio: se registraron 3 posibles evoluciones: curación, fallecimiento y persistencia del cuadro. También se registraron los reingresos relacionados con el episodio de tuberculosis.
33. Recidiva: se recogió si el cuadro volvió a aparecer en pacientes que ya se habían curado tras recibir tratamiento antituberculoso correctamente.
34. Retratamiento: se recogió aquellos pacientes que tuvieron que volver a recibir tratamiento antituberculoso, bien por incumplimiento del tratamiento, aparición de toxicidad o aparición de resistencias.
35. Estado VIH: en los pacientes VIH positivos se recogió también si estaban diagnosticados previamente al ingreso y si el diagnóstico se realizó por enfermedad tuberculosa u otra causa.
36. Poblaciones linfocitarias: se recogió el número y % de Linfocitos CD4 y el índice CD4/CD8.
37. SIDA: en los pacientes con infección por VIH se recogió si estaban clasificados como estadio SIDA previamente al episodio actual.
38. Duración total de la estancia por tuberculosis durante el primer año desde el comienzo del tratamiento.
39. Muerte por tuberculosis: se registraron los pacientes que fallecieron durante el episodio de tuberculosis y en cuáles de ellos la causa de la muerte fue la enfermedad tuberculosa.
40. Vacunación con BCG.
41. Síntomas.

42. Cuadro clínico: se definieron como posibles cuadros clínicos de tuberculosis los siguientes: adenopatías, derrame pleural, fiebre de origen desconocido, hemoptisis, neumonía, síndrome general, síntomas no relacionados y síndrome típico.

43. Factores de riesgo: se consideraron como factores de riesgo psicosociales la Adicción a Drogas por Vía Parenteral (ADVP), la distocia social y el estar internado en alguna institución.

44. Enfermedades asociadas: se consideraron enfermedades de riesgo para padecer tuberculosis las siguientes: alcoholismo, alergia, caquexia, Diabetes Mellitus, pacientes gastrectomizados, hepatopatía crónica, VIH, SIDA, inmunosupresión, EPOC, trastornos psiquiátricos y sífilis.

45. Enfermedades acompañantes: otras patologías que padecieron los pacientes y que no se encuentre incluida dentro de las enfermedades asociadas.

46. Radiografía de tórax y/o TC: se han analizado el patrón radiográfico y la localización de las lesiones. Los patrones radiológicos son los siguientes: infiltrados, nódulos, cavitaciones, condensaciones alveolares (neumonía), miliar, afectación pleural, residual, adenopatías o radiografía normal.

47. Diagnóstico: si se diagnosticó la tuberculosis por la clínica, radiografía de tórax y/o TC, PPD positiva, Interferón Gamma positivo, baciloscopia y/o cultivo, visualización de granulomas en anatomía patológica o Adenosina Desaminasa (ADA) por encima de 40 U/L en líquido peritoneal, 45 U/L en líquido pleural y 7 U/L en LCR

48. Localización de la afectación por Tuberculosis: se agrupó la afectación en los siguientes órganos: pulmonar, pleural, pleuropulmonar, ganglionar, miliar, ósea, renal, SNC o extrapulmonar.

49. Muestras: se analizaron muestras de esputo, lavado bronquioalveolar, broncoaspirado, líquido pleural, ganglio, orina, heces, sangre, LCR, líquido sinovial, líquido peritoneal, aspirado gástrico, hueso, tejido sinovial, herida quirúrgica y biopsias pleural, bronquial, digestiva, de piel, de cuerda vocal y de absceso

De los datos originales recogidos en las tesis doctorales previas, no se incluyeron los siguientes debido a que no se encontró dicha información en las Historias Clínicas

revisadas: entidad a través de la cual ingresaron los pacientes, los hábitos sexuales y los antecedentes de hemofilia y transfusiones.

7.3. ANEXO 3: PANDEMIA COVID 19 Y TBC

La pandemia de COVID-19 ha causado un gran impacto sanitario, social y económico, que tendrá consecuencias a medio y largo plazo a nivel global.

La epidemia de tuberculosis es uno de los grandes afectados por la pandemia, ya que está amenazando seriamente con revertir los avances realizados hacia los objetivos mundiales de enfermedad tuberculosa para finales del año 2019.

La OMS ha llegado a diferentes conclusiones a lo largo de esta pandemia, siendo una de ellas el impacto potencial de la pandemia sobre las muertes mundiales por tuberculosis en 2020 y sugieren que el número anual podría elevarse a los niveles observados en 2015 o incluso en 2012. El análisis de la OMS evaluó el número adicional de muertes por tuberculosis que podrían ocurrir a nivel mundial en 2020 por la disminución en la detección de casos (en comparación con niveles antes de la pandemia). Si el número de las personas con tuberculosis detectada y tratada se reducirían entre un 25% y un 50% durante un período de 3 meses se ha calculado y estimado que sobre todo en varios países con alta carga de TBC que podría haber entre 200.000 y 400.000 muertes por tuberculosis en exceso en 2020, lo que eleva el total a aproximadamente 1,6–1,8 millones. En relación a dichas estimaciones significaría que un aumento de 200.000 muertes llevaría al mundo a los niveles de 2015 y un aumento de 400.000 a los niveles de 2012, siendo posible que la tuberculosis empeore los resultados en personas con infección por la COVID-19.

El estudio Stop TB Partnership, realizado en colaboración con Avenir Health, Imperial College y la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) sugirió que un cierre de 3 meses combinado con una restauración prolongada (10 meses) de los servicios podría causar 1,4 millones adicionales de muertes por tuberculosis entre 2020 y 2025. Dicho estudio también prevé que la

pandemia de COVID-19 podría causar 6.3 millones de casos adicionales de TBC a nivel mundial entre 2020 y 2025(15).

Es probable que la pandemia de COVID-19 tenga un impacto en el número de personas que desarrollan tuberculosis cada año a pesar del distanciamiento social , ya que aunque dichas políticas pueden ayudar a reducir la transmisión comunitaria , podría verse aumentada la duración de la infecciosidad , un empeoramiento de los resultados del tratamiento y un aumento de los niveles de pobreza que dificulten el acceso a recursos económicos con un aumento de la desnutrición (factor de riesgo importante en la enfermedad tuberculosa) además de una situación de hacinamiento (propia de las clases bajas, siendo éstas las más afectadas epidemiológicamente por la enfermedad tuberculosa) que pueda favorecer la infección entre convivientes. Esto afecta especialmente a países con alta carga de enfermedad tuberculosa, habiendo evidencia de casos de alta carga de tuberculosis en países con grandes reducciones en el número mensual de personas con TBC detectadas y notificadas oficialmente en 2020, destacando India, Indonesia, Filipinas, Sierra Leona y Sudáfrica, donde las notificaciones de TBC cayeron hasta en un 50% entre finales de marzo y finales de mayo tras los bloqueos impuestos por los gobiernos de dichos países (15).

Las diferentes plataformas de diagnóstico se han visto perjudicadas por las medidas socio-sanitarias adoptadas ante la pandemia de COVID-19, se han interrumpido la adquisición y transporte de los medicamentos y los consumibles de laboratorio y las restricciones a la circulación y la pérdida de salarios han dificultado a las personas desplazarse a los centros de salud. También existen preocupaciones sobre el estigma del cuadro dado las similitudes en algunas características de la tuberculosis (por ejemplo, fiebre y tos) con las de COVID-19 y los retrasos en el registro y la notificación de datos. Las acciones comunes para mitigar dicho impacto incluyen la reducción de la frecuencia de las visitas ambulatorias para el seguimiento del tratamiento o la recolección de medicamentos para un periodo de tiempo largo (varios meses) (15).

Muchos países reportaron el uso de GeneXpert para pruebas de COVID-19, en lugar de su uso habitual para el diagnóstico de TBC (43 países, incluidos 13 con alta carga

de TBC), también hubo reasignación de personal sanitario para la lucha contra el COVID-19 (85 países, incluidos 20 países con alta carga de TBC) y reasignación de presupuestos (52 países incluidos 14 países con alta carga de tuberculosis). Más pequeño, pero aún un número considerable de países también informó haber reducido el número de establecimientos de salud que brindan servicios para pacientes hospitalizados y atención ambulatoria para personas con tuberculosis (15).

Aunque no está documentado, dentro de la recopilación de datos mundiales de tuberculosis, hay pruebas de que algunos países han suspendido la investigación de contactos por personas con TBC y algunos países han informado de un futuro problema en torno a la provisión de tratamiento preventivo de la tuberculosis

En muchos países, contracciones económicas más severas ya han ocurrido o se pronostican a medio y largo plazo, siendo la estimación del Banco Mundial de una caída de un 5,2% del PIB en 2020. Los impactos negativos en las oportunidades de empleo amenazan los medios de vida de muchos millones de personas, y aquellos los que tienen mayor riesgo de desarrollar TBC son los más vulnerables económicamente. Las consecuencias económicas de la pandemia ejercen una gran presión sobre los recursos financieros y sanitarios de los países y su planificación. Hay evidencia de varios países en los que los recursos originalmente asignados para la tuberculosis han sido desviados a la respuesta frente a la pandemia de COVID-19. Desde que la OMS declaró a la COVID-19 una emergencia de salud pública de interés internacional (ESPII) el Programa Mundial de TBC de la OMS ha monitoreado el impacto de COVID-19 en la enfermedad tuberculosa, y ha proporcionado orientación y apoyo a los Estados Miembros de la OMS (15).

La OMS ha proporcionado una serie de indicaciones para abarcar la tuberculosis y la COVID-19 y obtener mejores resultados de los potencialmente esperados a causa de la pandemia tales como: maximizar la atención y el apoyo a distancia para las personas con tuberculosis ampliando el uso de tecnologías digitales, minimizar el número de visitas a los servicios de salud , limitar la transmisión de tuberculosis y COVID-19 en entornos e instalaciones sanitarias garantizando la prevención y el control de infecciones para el personal sanitario y pacientes, mantener y ampliar el tratamiento preventivo de la tuberculosis, proporcionar pruebas simultáneas de

tuberculosis y COVID-19 para determinados individuos y garantizar una planificación y un presupuesto proactivos para ambas condiciones con una adecuada adquisición de suministros y gestión de riesgos (15).

En resumen, resulta fundamental mantener y fortalecer la prevención, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis y asegurar sinergias en las respuestas a ambos (tuberculosis y COVID-19) para reducir el impacto de ambas enfermedades sobre la población, sobre todo en aquellos países más afectados por la tuberculosis que son más vulnerables desde el punto de vista socio-sanitario y económico.

7.4. ANEXO 4: VACUNA ANTITUBERCULOSA

La disponibilidad de una vacuna eficaz frente a la enfermedad tuberculosa supondría una herramienta de primer orden para su control. En los últimos 20 años se han realizado grandes esfuerzos para el desarrollo de nuevas vacunas, tanto profilácticas como terapéuticas.

Las vacunas profilácticas, como la BCG, tienen como finalidad evitar la infección tuberculosa. La vacuna BCG sigue siendo la única vacuna aprobada y en uso ya desde hace casi 100 años. Las recomendaciones de uso fueron revisadas por la OMS en febrero de 2018. La efectividad está limitada a la protección de formas graves en niños pequeños, sin capacidad para modificar el impacto global de la TBC, aparte de los efectos no específicos y no esperados sobre la mortalidad general y otras enfermedades. La vacuna BCG previene las formas graves de tuberculosis en los niños y la desviación de los suministros locales puede provocar que los recién nacidos no sean vacunados, lo que resulta un gran problema que conlleva un aumento de enfermedades y muertes por tuberculosis. La OMS continúa recomendando la vacuna BCG neonatal en países o entornos con una alta incidencia de tuberculosis. La BCG se usa de forma sistemática en los recién nacidos de 154 países, con una cobertura variable, aunque mayor del 90 % en 113 países (34).

FIG. 5.5

BCG vaccination policy by country

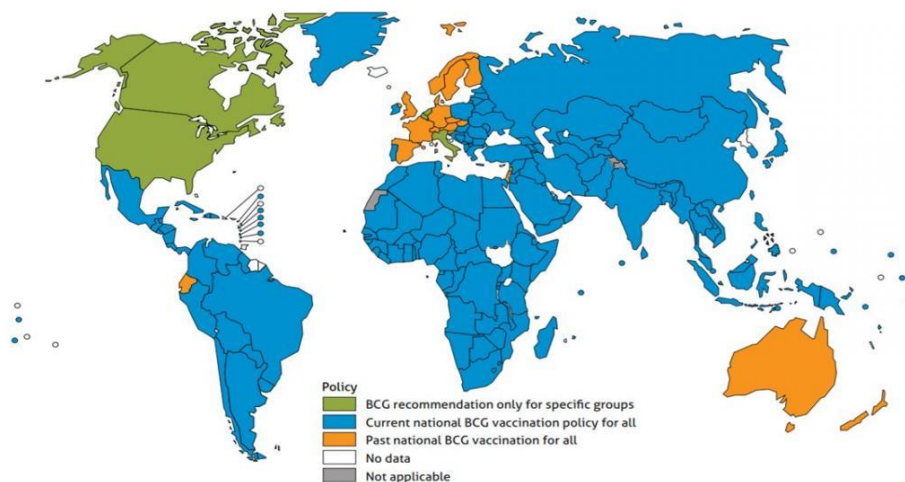


Figura 26. Política de vacunación mundial actual de la vacuna BCG. Fuente: GTR 2020

FIG. 5.6

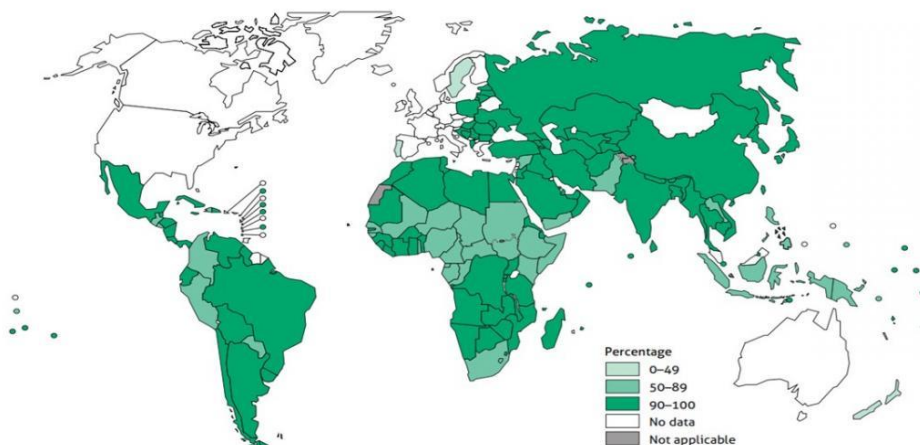
Coverage of BCG vaccination, 2018^a

Figura 27. Cobertura de vacunación de la BCG a nivel mundial en el año 2018. Fuente: GTR 2020

Recientemente, a raíz de la pandemia de COVID 19, se ha generado la hipótesis de que garantiza protección contra dicha enfermedad. En una serie de estudios ecológicos realizados durante la pandemia de COVID-19 se han comparado países donde se usa la vacuna BCG con países donde no se usa y se ha observado que los países en los que se emplea dicha vacuna de forma rutinaria en recién nacidos ha tenido menos casos notificados de la COVID-19 hasta la fecha respecto a los años

anteriores. Tales estudios ecológicos tienden a realizar importantes sesgos de muchos factores de confusión, incluidas las diferencias en la demografía nacional, la carga de la enfermedad y las tasas de pruebas de diagnóstico de la infección del virus Sars-Cov2. Por tanto, en ausencia de evidencia, la OMS no recomienda la vacuna BCG para la prevención de COVID-19 (34).

Las vacunas terapéuticas son una alternativa muy prometedora ya que están diseñadas para evitar la infección latente, la evolución de latente a enfermedad, reducir el tiempo de quimioterapia y mejorar la eficacia del tratamiento en las resistentes. Actualmente hay varias en vías de desarrollo, con ensayos clínicos en diferentes fases de ejecución. De entre los candidatos a vacunas en desarrollo, el informe de la OMS destaca al producto M72/AS01E de GSK. Es la vacuna más prometedora por los resultados mostrados en un ensayo en fase IIb para la prevención del desarrollo de enfermedad en individuos adultos con infección latente: eficacia vacunal del 54 % (IC 90 %: 13,9 a 75,4 %; IC 95 %: 2,9 a 78,2 %; p=0,04), después de 2 años de seguimiento. Esta es una vacuna de subunidades que reúne dos antígenos (32A y 39A) con el adyuvante AS01E, y sus resultados comprobados hasta el momento han sido calificados por la OMS como: “sin precedentes en décadas de investigación en términos de importancia clínica y solidez de la evidencia”. Aunque quedan numerosas incertidumbres por aclarar (protección en personas no infectadas y en personas con VIH), si los resultados mostrados se confirman en los estudios fase III proyectados, tendría el "potencial para llegar a transformar la historia de la tuberculosis en el mundo” (35).

Vacunas frente a la tuberculosis en investigación
Según tipo de vacunas, usos, población diana y fase de desarrollo (octubre de 2019)

Preclínica	Fase 1	Fase 2a	Fase 2b	Fase 3
BCG-zmp1 (Zurich, Suiza) NI / AA	Ad5 Ag85A McMaster, CanSino AA	MTBVAC (Zaragoza, España) NI / AA	M72 + ASO1 GSK, Aeras AA	VPM1002 (Max Planck I., SI India) NI / AA / TI
H107 (Statens Serum Institut) AA / TI	ChadOx1.85A MVA 85A aerosol/IM (Oxford) AA	TB/Flu04L RIBSP AA / TI	DAR-901 Dartmouth University, Aeras AA	MIP Cadila Pharma AA / TI
BCG-ChAdOx1.PPE15-85A (Oxford) AA	GamTBVac MoH Russia AA	BCG Revaccination Aeras AA	H56:IC31 SSI, Valneva, Aeras AA	M. Vaccae Anhui Zhifei Longcom AA
CMV-6Ag Aeras, Vir Biotech, OHSU AA	ID93/GLA-SE IDRI / WT TI	ID93/GLA-SE IDRI/WT AA		
CysVac2/Advax (Sindey) AA	H56:IC31 SSI, Valneva TI	RUTI (Archivel Pharma) TI		
MVA (Transgene) TI				

Vivas atenuadas

Subunidades

Vectores

Células completas

NI: destinada a neonatos y lactantes
 AA: destinada a adolescentes y adultos
 TI: vacuna terapéutica

Fuente: adaptado de TBVI, octubre de 2019. <https://www.tbvi.eu/what-we-do/pipeline-of-vaccines/>
<https://vacunasaeop.org/> • @CAV_AEP • Octubre de 2019

Figura 28. Vacunas terapéuticas para la tuberculosis en estado de investigación. Fuente: Vacunas AEP