



---

**Universidad de Valladolid**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y  
TOXICOLOGÍA.**

**TESIS DOCTORAL:**

**EVOLUCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN  
LA PROVINCIA DE SORIA 1994-2013.  
DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.**

**Presentada por Susana García De Cruz  
para optar al grado de  
Doctora por la Universidad de Valladolid.**

**Dirigida por:**

**Prof. Dr. Valentín Del Villar Sordo.**





Campus Universitario Duques de Soria. 42004 SORIA  
DPTO. DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA  
Universidad de Valladolid

**D. VALENTÍN DEL VILLAR SORDO**, Catedrático de E.U. del área de Medicina en la Facultad de Fisioterapia de Soria, Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología de la Universidad de Valladolid.

Certifica que **Dña. SUSANA GARCÍA DE CRUZ** ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado **“EVOLUCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN LA PROVINCIA DE SORIA 1994-2013. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO”**, como Tesis Doctoral.

Revisada la Investigación realizada, que queda plasmada en la siguiente memoria, estimo que reúne los requisitos precisos para ser presentada y defendida para optar al grado de **DOCTOR**.

Para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Soria a 11 de Mayo de 2016.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end, positioned above the typed name.

Fdo: Prof. Dr. Valentín del Villar Sordo



A Ángel



## AGRADECIMIENTOS

Son muchísimas las personas que forman parte de una tesis, cuando alguien se embarca en un trabajo así, familiares, amigos, compañeros, conocidos y no conocidos se verán involucrados de una u otra manera, no es posible hacerlo sola.

En primer lugar quiero agradecer el esfuerzo a Samuel, por tu apoyo y amor, sobretodo los últimos meses, cuando yo estaba mas desaparecida y tu tenías que ocuparte de los tres. Y, por supuesto, a mis papas, debido a la distancia, no habéis sido testigos de primera mano de todo el trabajo realizado, pero todas las cosas que sea capaz de hacer os las debo a vosotros, a todo lo que me queréis y todo lo me habéis dado. Os quiero muchísimo, a los cuatro.

A mi director de tesis, Valentín, gracias por tu cercanía, porque has estado disponible en todo momento, por enseñarme los entresijos del SPSS, tus inestimables aportaciones metodológicas y estadísticas y, sobretodo, porque siempre me has transmitido mucha tranquilidad y confianza.

La reorganización realizada en el laboratorio de Microbiología, para que yo tuviese más tiempo para trabajar en la tesis, ha hecho que todos mis compañeros se hayan visto afectados de mayor o menor manera, gracias a todos por asumirlo y por animarme. No me olvido de que os debo una cuchipandi sin límite.

A Sara, del servicio de Admisión y Documentación Clínica, que tan rápidamente me preparó los listados que necesitaba; a Eduardo, Adriana y Marga, de Sanidad, que tan amablemente se ofrecieron a compartir sus datos y a que rebuscara en sus carpetas; a Elena, nuestra preventivista, muchísimas gracias por el archivo que me preparaste, me fue de gran ayuda; a los celadores del hospital y al personal de Archivos que buscaron, llevaron al laboratorio y volvieron a archivar todas las historias clínicas; y a todos los que en cuanto se enteraban de que estaba preparando la tesis se ofrecieron desinteresadamente a ayudarme si necesitaba algo; a todos gracias, me habéis hecho sentir muy especial.

Pero sobre todo quiero agradecer y dedicar esta tesis a mi jefe Ángel Campos. Esta tesis es más suya que mía, él es el responsable de haber recopilado todos estos años los casos de tuberculosis del laboratorio, me ofreció todo ese trabajo y se aseguró día tras día de que avanzase pero, sobretodo, me dio tiempo. Lo mejor que te puede dar alguien es su tiempo y Ángel me entregó todo el que tenía. Aquí está tu tesis Ángel, la hice por y para ti.



## ABREVIATURAS

a. de C.	Antes de Cristo
ADA	Adenosin desaminasa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADVP	Adicto a drogas por vía parenteral
ARN	Ácido ribonucleico
BAAR	Bacilos ácido alcohol resistentes
BAL	Lavado broncoalveolar
BAS	Aspirado bronquial
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CC.AA.	Comunidades autónomas
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CNM	Centro Nacional de Microbiología
d. C.	Después de Cristo
E	Etambutol
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> , Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades
EDO	Enfermedades de Declaración Obligatoria
EDTA	Ácido etildiaminotetraacético
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EU/EEA	Unión Europea y Área Económica Europea
Fig.	Figura
H	Isoniazida
IFN	Interferón
IGRA	<i>Interferon gamma release assay</i> , ensayo de liberación de interferón gamma
INE	Instituto Nacional de Estadística
IRC	Insuficiencia renal crónica
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MDR-TB	<i>Multidrug-resistant tuberculosis</i> , Tuberculosis multirresistente

MGIT	<i>Mycobacterial growth indicator tube</i>
NaCl-NaOH	N-acetil cisteína e hidróxido sódico
ODM	Objetivos de Desarrollo del Milenio
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PPD	Derivado proteico purificado
R	Rifampicina
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rx	Radiografía
S	Estreptomicina
SACYL	Sanidad de Castilla y León
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIM	Sistema de Información Microbiológica
SIVE	Sistema de Información de Vigilancia Epidemiológica
SNC	Sistema nervioso central
SPS	Polianetol sulfonato sódico
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SRI	Síndrome de reconstitución inmune
TAC	Tomografía axial computerizada
TBC	Tuberculosis
TCH	Hidracida del ácido tiofeno-2- carboxílico
TDO	Tratamiento directamente observado
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
Vmax	Valor máximo
Vmin	Valor mínimo
XDR-TB	<i>Extensively drug-resistant tuberculosis</i> , Tuberculosis extremadamente resistente
Z	Pirazinamida

## ÍNDICE



## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. AGENTE CAUSAL .....	3
1.2. RESEÑA HISTÓRICA .....	5
1.3. HISTORIA NATURAL, PATOGENIA E INMUNIDAD.....	9
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	13
1.4.1. Tuberculosis pulmonar. ....	13
1.4.1.1. Tuberculosis pulmonar primaria.....	13
1.4.1.2. Tuberculosis pulmonar secundaria. ....	13
1.4.2. Tuberculosis extrapulmonar. ....	14
1.4.2.1. Linfadenitis tuberculosa. ....	15
1.4.2.2. Tuberculosis pleural. ....	15
1.4.2.3. Tuberculosis de las vías respiratorias superiores.....	16
1.4.2.4. Tuberculosis genitourinaria. ....	16
1.4.2.5. Tuberculosis osteoarticular.....	17
1.4.2.6. Tuberculosis del sistema nervioso central.....	17
1.4.2.7. Tuberculosis digestivo/peritoneal.....	18
1.4.2.8. Tuberculosis pericárdica.....	18
1.4.2.9. Tuberculosis miliar diseminada.....	19
1.4.3. Características clínicas específicas del paciente coinfectado VIH.....	19
1.5. MARCADORES BIOLÓGICOS .....	21
1.6. PRUEBAS DE IMAGEN .....	23
1.7. ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	27
1.8. MICROBIOLOGÍA.....	29
1.8.1. Muestras. ....	29
1.8.2. Examen microscópico. ....	32
1.8.3. Aislamiento.....	35
1.8.3.1. Pretratamiento. Métodos de digestión y de descontaminación.....	36
1.8.3.2. Medios de cultivo. ....	37
1.8.3.3. Incubación. ....	39
1.8.4. Identificación.....	40
1.8.4.1. Identificación fenotípica.....	40

1.8.4.2. Identificación de antígenos.....	42
1.8.4.3. Identificación fagotípica.....	43
1.8.4.4. Identificación genotípica.....	43
1.8.5. Métodos moleculares en el diagnóstico directo.....	44
1.8.6. Serología.....	45
1.8.7. Estudios de sensibilidad.....	45
1.8.8. Epidemiología molecular.....	47
1.9. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN LATENTE.....	49
1.10. TRATAMIENTO MÉDICO.....	53
1.10.1. Fármacos de primera línea.....	53
1.10.2. Fármacos de segunda línea.....	56
1.10.3. Características del tratamiento médico y seguimiento.....	57
1.10.4. Tratamiento de la infección latente.....	61
1.10.5. Vacunación.....	62
1.11. EPIDEMIOLOGÍA.....	63
1.11.1. Epidemiología a nivel mundial.....	63
1.11.2. Epidemiología a nivel europeo.....	68
1.11.3. Epidemiología en la Unión Europea y Área Económica Europea.....	71
1.11.4. Epidemiología en España.....	73
1.11.5. Epidemiología en Castilla y León.....	79
2. JUSTIFICACIÓN.....	83
3. OBJETIVOS.....	87
4. ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	91
5. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	99
5.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	101
5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES.....	103
5.3. FUENTES DE IDENTIFICACIÓN DE CASOS.....	105
5.4. RECOGIDA DE DATOS.....	107
5.5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	109
5.6. MATERIAL Y MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS.....	115
5.6.1. Pretratamiento de muestras.....	115
5.6.2. Tinción y siembra en medios sólidos.....	119

5.6.3. Siembra en medio líquido.....	119
5.6.4. Protocolo de trabajo.....	120
5.6.5. Identificación y antibiograma.....	121
5.7. GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	123
5.8. PERMISO DEL CENTRO .....	125
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>127</b>
6.1. SELECCIÓN DE PACIENTES .....	129
6.2. INCIDENCIA Y DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS .....	133
6.3. DATOS CLÍNICOS .....	147
6.4. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.....	165
6.5. TRATAMIENTO .....	177
6.6. DESENLACE.....	183
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>187</b>
7.1. SELECCIÓN DE PACIENTES Y FUENTES DE INFORMACIÓN .....	189
7.2. INCIDENCIA Y DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS .....	193
7.2.1 Incidencia. ....	193
7.2.2. Sexo y distribución etaria. ....	194
7.2.3. Lugar y tipo de residencia. ....	196
7.2.4. Inmigración.....	197
7.3. DATOS CLÍNICOS .....	199
7.3.1. Factores y situaciones de riesgo. ....	199
7.3.2. Prueba de Mantoux.....	202
7.3.3. Forma de presentación de la enfermedad tuberculosa.....	202
7.3.4. Radiografía. ....	204
7.3.5. Retraso diagnóstico. ....	205
7.4. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.....	207
7.5. TRATAMIENTO .....	211
7.6. DESENLACE.....	213
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>217</b>
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>223</b>
<b>10. ANEXO.....</b>	<b>251</b>
10.1 ANEXO 1 .....	253

10.2 ANEXO 2 .....	255
10.3 ANEXO 3 .....	259



## ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Rx de tórax. Caverna en ápice pulmonar derecho. ....	24
Figura 2: Rx de tórax. Tuberculosis miliar. ....	25
Figura 3: TAC. Cavernas en lóbulo superior derecho. ....	26
Figura 4: Esputo con BAAR en una tinción de Ziehl-Neelsen. ....	34
Figura 5: <i>Cord factor</i> en una tinción de Ziehl-Neelsen. ....	34
Figura 6: Colonias típicas de <i>M. tuberculosis</i> en medio Löwenstein-Jensen. ....	41
Figura 7: Frasco de MGIT con crecimiento de <i>M. tuberculosis</i> . ....	42
Figura 8: Incidencia mundial de tuberculosis. 2013. Fuente: OMS. ....	65
Figura 9: Incidencia estimada en la Región Europea por 100.000 habitantes. 2013. Fuente: OMS. ....	68
Figura 10: Mortalidad estimada en la Región Europea por 100.000 habitantes. 2013. Fuente: OMS. ....	69
Figura 11: Evolución de la prevalencia de tuberculosis en Europa. ....	70
Figura 12: Tasa de notificaciones de tuberculosis respiratoria en España. ....	74
Figura 13: Evolución de la incidencia estimada y las notificaciones por 100.000 habitantes en España. ....	78
Figura 14: Evolución de la tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar en Castilla y León y en España. Años 1983-2013. Fuente: Junta de Castilla y León. ....	80
Figura 15: Evolución de la tasa de incidencia de tuberculosis meníngea en Castilla y León. ....	80
Figura 16: Pirámide poblacional de la provincia de Soria. 1991. ....	93
Figura 17: Pirámide poblacional de la provincia de Soria. 2001. ....	94
Figura 18: Pirámide poblacional de la provincia de Soria. 2011. ....	95
Figura 19: Cifras de población en Soria a lo largo del periodo de estudio. ....	96
Figura 20. Porcentaje de población inmigrante en Soria. ....	96
Figura 21: Tasa de incidencia anual. ....	134
Figura 22. Tasa de incidencia por grupos etarios. ....	139
Figura 23: Tipo de residencia. ....	140
Figura 24: Tasas de incidencia en zonas urbanas y rurales por año. ....	142
Figura 25: Región de procedencia de los casos en inmigrantes. ....	143

Figura 26: Porcentaje de casos inmigrantes. ....	145
Figura 27: Tasa de incidencia anual en nativos e inmigrantes. ....	145
Figura 28: Tasa de incidencia según grupos etarios en nativos.....	146
Figura 29: Tasa de incidencia según grupos etarios en inmigrantes. ....	146
Figura 30: Hábito tabáquico. ....	147
Figura 31: Casos con infección por VIH entre el total de casos.....	149
Figura 32: Prevalencia de factores de riesgo. ....	150
Figura 33: Prevalencia de situaciones sociales de riesgo. ....	150
Figura 34: Contactos entre pacientes de nuestro estudio.....	152
Figura 35: Motivo de estudio del paciente. ....	153
Figura 36: Porcentaje por grupo diagnóstico.....	155
Figura 37: Número de casos según sexo y localización anatómica.....	156
Figura 38: Tasa anual de incidencia de TBC exclusivamente pulmonar. ....	157
Figura 39: Tasa anual de incidencia de TBC mixta, extrapulmonar y diseminada. ....	158
Figura 40: Evolución anual del porcentaje de TBC exclusivamente pulmonar en nativos. .....	160
Figura 41: Porcentaje de Mantoux positivo entre los conocidos según forma de presentación de la enfermedad. ....	162
Figura 42: Rentabilidad diagnóstica de las muestras en TBC pulmonar.....	172
Figura 43: Rentabilidad diagnóstica de las muestras en TBC pleural. ....	173
Figura 44: Rentabilidad diagnóstica de la orina en TBC genitourinaria. ....	173
Figura 45: Rentabilidad diagnóstica de las muestras en TBC diseminada.....	174
Figura 46: Resistencias a fármacos antituberculosos de primera línea. ....	175
Figura 47: Resistencias según nacionalidad. ....	176
Figura 48: Tratamiento planteado de forma inicial. ....	177
Figura 49: Frecuencia de la combinación de fármacos prescritos.....	178
Figura 50: Tratamientos completados. ....	182
Figura 51: Tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar. ....	193

## ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Tasas mundiales estimadas por cada 100.000 habitantes en 2013.....	64
Tabla 2: Prevalencia de VIH en casos nuevos de tuberculosis. 2013.....	66
Tabla 3: Desenlace en EU/EEA de los casos notificados en 2012.....	72
Tabla 4: Porcentaje por grupos etarios. España 2013.....	75
Tabla 5: Notificaciones de TBC por Comunidad Autónoma en 2013. ....	77
Tabla 6: Distribución de casos de TBC por provincias. CyL 2013.....	81
Tabla 7: Motivos para descartar pacientes del CMBD.....	130
Tabla 8: Casos de TBC anuales.....	133
Tabla 9: Tasas de incidencia anual.....	135
Tabla 10: Tasas de incidencia anual en hombres.....	136
Tabla 11: Tasas de incidencia anual en mujeres.....	137
Tabla 12: Distribución por grupos etarios.....	138
Tabla 13: Área de salud de los domicilios particulares.....	140
Tabla 14: Distribución anual de los domicilios particulares.....	141
Tabla 15: Nacionalidad.....	143
Tabla 16: Casos anuales según nacionalidad.....	144
Tabla 17: Determinación anual de VIH en los pacientes con TBC.....	148
Tabla 18: Resultados del Mantoux según estatus VIH.....	154
Tabla 19: Localización anatómica de la TBC.....	155
Tabla 20: Distribución por sexo y grupo diagnóstico.....	156
Tabla 21: Grupos diagnósticos en casos pediátricos y adultos.....	157
Tabla 22: Localización anatómica de la TBC según inmigración.....	158
Tabla 23: Localización anatómica de la TBC según región de procedencia.....	159
Tabla 24: Grupos diagnósticos en nativos y en inmigrantes.....	159
Tabla 25: Mantoux según localización anatómica de la TBC.....	161
Tabla 26: Retraso diagnóstico según la forma de presentación de la TBC.....	163
Tabla 27. Resultados microbiológicos según la localización anatómica de la TBC....	165
Tabla 28: Muestras en tuberculosis pulmonar (195 pacientes de 197).....	166
Tabla 29: Muestras en tuberculosis pleural (53 pacientes de 56).....	167
Tabla 30: Muestras en tuberculosis del SNC (8 pacientes de 9).....	167

Tabla 31: Muestras en tuberculosis digestivo/peritoneal (3 pacientes de 5). .....	168
Tabla 32: Muestras en tuberculosis osteoarticular (10 pacientes de 13). .....	168
Tabla 33: Muestras en tuberculosis genitourinaria (15 pacientes de 15). .....	169
Tabla 34: Muestras en tuberculosis de piel y partes blandas (5 pacientes de 5). .....	169
Tabla 35: Muestras en tuberculosis linfática (16 pacientes de 24). .....	170
Tabla 36: Muestras en tuberculosis pericárdica (3 pacientes de 4). .....	170
Tabla 37: Muestras en tuberculosis diseminada (30 pacientes de 30). .....	171
Tabla 38: Concordancia de resultados en medios sólidos y líquidos. ....	174
Tabla 39: Resistencia según la región de procedencia. ....	176
Tabla 40: Evolución de las pautas prescritas. ....	179
Tabla 41: Número de casos por prescripción y nacionalidad. ....	179
Tabla 42: Efectos adversos. ....	181
Tabla 43: Desenlace en todos los casos. ....	183
Tabla 44: Desenlace en los casos con confirmación microbiológica. ....	183
Tabla 45: Desenlace según grupo diagnóstico. ....	184
Tabla 46: Desenlace según localización anatómica. ....	184
Tabla 47: Desenlace según diversos factores. ....	185

## 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1. AGENTE CAUSAL

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguamente conocidas y es la segunda causa infecciosa de mortalidad en adultos en todo el mundo. Un tercio de la población mundial está infectada, aunque el sistema inmunitario previene de la enfermedad activa en la mayoría de los casos<sup>1, 2</sup>. Está causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y afecta principalmente a los pulmones aunque, en un 33 % de los pacientes, hay afectación de otros órganos<sup>3</sup>.

El complejo *Mycobacterium tuberculosis*, o *Mycobacterium tuberculosis complex*, pertenece al género *Mycobacterium*, único género en la familia *Mycobacteriaceae*, donde también se engloban *M. leprae* y muchas especies ambientales denominadas globalmente micobacterias atípicas o no tuberculosas. En el complejo se incluye *M. tuberculosis*, *M. bovis*, el bacilo de Calmette-Guérin (*M. bovis* atenuado), *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii*<sup>3</sup> y *M. canetti*<sup>4</sup>. Todos ellos presentan una homología del ADN mayor al 95 %.

- *M. tuberculosis* provoca la mayoría de los casos de tuberculosis en los países industrializados y, en muchas ocasiones, se asocia a personas con malas condiciones higiénico sanitarias, a inmigrantes provenientes de zonas con alta prevalencia de infección o a contactos con enfermos de tuberculosis.

- *M. bovis* provoca tuberculosis en animales como vacas, perros, gatos, cerdos, pájaros y, menos frecuentemente, en primates y humanos<sup>5-7</sup>.

- *M. bovis* bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una cepa menos virulenta que *M. bovis* y es la cepa usada para la vacunación. En 1924 se distribuyó a laboratorios de todo el mundo y se mantiene a través de pases sucesivos<sup>8</sup>.

- *M. africanum* causa tuberculosis en zonas de África tropical<sup>9</sup>.

- *M. microti* provoca tuberculosis en roedores, cerdos, conejos, llamas y gatos y, en menor cuantía, en humanos<sup>10</sup>.

- *M. pinnipedii* afecta principalmente a focas y leones marinos con pocos casos conocidos en humanos<sup>11</sup>.

- *M. canettii* se presenta en pocos casos humanos y su reservorio natural es desconocido<sup>12</sup>.

Las micobacterias son bacilos aerobios estrictos, no forman esporas y no tienen movilidad. Miden de 0,2 a 0,6  $\mu\text{m}$  de ancho por 1,0 a 10  $\mu\text{m}$  de largo. Respecto a su material genético presentan un alto contenido en guanina y citosina en el ADN<sup>13</sup>.

La pared celular de las micobacterias contiene una elevada cantidad de lípidos distribuidos en 4 capas. La capa más interna está compuesta por el peptidoglicano, moléculas de N-acetilglucosamina y ácido N-glucolilmurámico con cadenas cortas de alalina. Esta capa interna aporta rigidez y forma a la micobacteria. La segunda capa está formada por arabinogalactanos, éstos son ácidos grasos de cadena larga, de gran importancia para la taxonomía de las micobacterias, que se encuentran unidos a los ácidos micólicos de la tercera capa. Los ácidos micólicos suponen más del 50 % del peso de la pared bacteriana, lo que define al género *Mycobacterium*<sup>1</sup>. La cuarta capa, la más externa, posee lípidos como el *cord factor* (trehalosa 6,6'-dimicolato) y mucósidos. La composición de la pared bacteriana hace que la célula sea escasamente permeable, lo que conlleva a la ineficacia de muchos agentes antimicrobianos, además, la pared presenta unas características tintoriales especiales como la propiedad de resistencia a la decoloración por ácido-alcohol, por la que se les llama bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR). Otros componentes de la pared celular, como el lipoarabinomano, intervienen en la patogenia de la enfermedad y favorecen la supervivencia de las micobacterias en el interior de los macrófagos<sup>13</sup>.

Las bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* pueden sobrevivir durante semanas o meses en objetos inanimados siempre que no reciban luz solar, pero no puede replicarse si no se encuentra en tejidos humanos o de otros animales de sangre caliente<sup>4</sup>. Poseen una importante resistencia a ácidos, álcalis y desinfectantes químicos aunque mueren fácilmente si se superan los 65 °C al menos durante 30 minutos y por la acción de la luz ultravioleta del sol. El frío o la desecación no son eficaces para destruir el bacilo.



## 1.2. RESEÑA HISTÓRICA

La tuberculosis se conoce desde la prehistoria y es la enfermedad infecciosa que más personas ha matado en todo el mundo. Los miembros actuales del complejo *M. tuberculosis* tuvieron un antecesor común en África hace 35.000 a 15.000 años. África oriental sería por tanto el origen del bacilo tuberculoso y del huésped humano<sup>14</sup>. El desarrollo de la ganadería y la agricultura condicionó un contacto directo y continuado con animales infectados, facilitando la transmisión al hombre<sup>15</sup>.

La investigación arqueológica en Egipto aportó pruebas de la existencia de enfermedad tuberculosa desde hace más de 5.000 años, ya que se han encontrado deformidades típicas en los huesos, incluido el mal de Pott, en momias, e incluso se ha detectado ADN de *M. tuberculosis* en ellas. Hacia el año 2.650 a. de C., en China, el emperador Hwang Ti escribió “El libro de la medicina” en el que se describen numerosas enfermedades y se encuentran relatos que parecen referirse a la enfermedad tuberculosa<sup>16</sup>. Igualmente existen textos que describen una enfermedad compatible con tuberculosis en India hace 3.300 años<sup>14</sup> y también se encuentran referencias a esta enfermedad en el Pentateuco del antiguo testamento como maldiciones de Dios<sup>17</sup>:

*Traeré sobre vosotros el terror, la tisis y la fiebre, que os abrasen los ojos y os consuman el alma. (Levítico 26:16)*

*Yavé te herirá de tisis, de fiebre, de inflamación, de gangrena, de sequía, de tizón y anublo que te perseguirán hasta que perezcas (Deuteronomio 28:22)*

Durante la Grecia clásica la tuberculosis se conoció con el nombre de tisis y fue tratada extensamente en los textos de la época, sobretodo por la medicina hipocrática. Hipócrates (460-370 a. de C.) la describió como una enfermedad consuntiva de larga duración con tos, fiebre, sudores fríos y anorexia que afectaba predominantemente a personas entre los 18 y los 35 años. Aristóteles (384–322 a. de C.) apuntó que la

enfermedad se difundía entre personas del entorno del enfermo, esta observación abría la posibilidad de que la tuberculosis fuera una enfermedad contagiosa. Areteo de Capadocia (siglo I d. C.) insistió en la presencia de esputos sanguinolentos y Galeno (130–200 d. C.) consideró el carácter contagioso de la enfermedad del que ya había hablado Aristóteles y recomendó para su tratamiento reposo y dieta<sup>16</sup>.

Al igual que en las momias egipcias, se han encontrado evidencias arqueológicas de enfermedad tuberculosa ósea en momias peruanas datadas desde el año 500 al 1.600 y por lo tanto, anteriores a la llegada de los colonizadores europeos. Igualmente, se ha detectado en ellas ADN de *M. tuberculosis*<sup>18</sup>.

Tras la caída del imperio romano las referencias a la tuberculosis se hacen más escasas, aunque las evidencias arqueológicas muestran que la enfermedad estaba ampliamente extendida por Europa<sup>14</sup>. Durante la edad media, en Inglaterra y Francia, se creyó que la escrófula, o tuberculosis linfática, podía ser tratada con el “Toque real”. Este tratamiento consistía en la imposición de la mano del rey sobre el enfermo y fue iniciado por el rey Clodoveo de Francia en el año 496. Otros textos medievales que hacen referencia a la tisis son los escritos de Arnau de Vilanova (1238-1311) y Bartolomeo Montagnana (1440-1499)<sup>16</sup>.

Durante el renacimiento mejoraron los conocimientos acerca de la enfermedad. A destacar el papel de Franz Silvius (1614-1672), que relacionó los síntomas clínicos propios de enfermos tuberculosos con los tubérculos pulmonares que se hallaban en las autopsias, y consideró el contagio como fuente de enfermedad para familiares y jóvenes. Destacable también René Laennec (1781-1826), inventor del estetoscopio, que expuso la patogenia de la enfermedad y describió la mayoría de las lesiones pulmonares gracias a sus trabajos con autopsias. Se debe a Laennec el mérito de haber observado la presencia de tubérculos en otros órganos además de los pulmones, lo que dio lugar a que posteriormente la enfermedad comenzara a llamarse tuberculosis<sup>16</sup>. En esta época la tuberculosis constituía una enorme epidemia, conocida como “la plaga blanca”, y varios intelectuales de la música y la literatura describían de un modo romántico la palidez y la delgadez de los pacientes, considerando estas características atractivas e interesantes<sup>19</sup>:

*La parte mortal se desecha y se marchita lejos, de modo que el espíritu se aligera... sintiendo la inmortalidad al alcance de la mano... una enfermedad en la cual la muerte y la vida se entremezclan de una manera tan extraña que la muerte toma el brillo y el matiz de vida, y la vida la forma descarnada y espantosa de muerte (C. Dickens)*

La etiología de la enfermedad tardó en ser comprendida, Europa se dividía entre la idea del origen hereditario o bien que fuera una enfermedad contagiosa. El cirujano Jean-Antoine Villemin demostró, en 1865, la naturaleza infecciosa de la enfermedad cuando inoculó a un conejo líquido purulento proveniente de una cavidad pulmonar de una autopsia de un paciente tuberculoso. En 1882 Robert Koch descubrió el bacilo causante de la enfermedad y describió un método para su tinción y su cultivo en medios artificiales<sup>16</sup>.

Ocho años después, el mismo Koch presentó la tuberculina, un extracto de bacilo tuberculoso, con la intención de utilizarlo como medicamento frente a la tuberculosis. Pronto se comprobó que no era un tratamiento adecuado pero se observó que la tuberculina, inyectada bajo la piel, producía una intensa reacción que era mayor en las personas infectadas por tuberculosis que en las sanas<sup>16</sup> y esta reacción podía ser de utilidad para el diagnóstico<sup>14</sup>. En 1920, el microbiólogo Albert León Charles Calmette y el veterinario Camille Guérin, proponen su vacuna como instrumento preventivo, preparado a partir de una cepa atenuada de *M. bovis*, el Bacilo de Calmette y Guérin.

La historia de la enfermedad dio un vuelco cuando en 1944 Albert Schatz, Elizabeth Bugie y Selman Waksman anunciaron el descubrimiento de la estreptomomicina. En 1952 se incorporó la isoniazida y en 1957 la rifampicina<sup>14</sup>.

En la década de los sesenta, Canetti y Grosset estudiaron la población bacteriana existente en las lesiones tuberculosas y la posibilidad de aparición de mutaciones espontáneas para cada fármaco. Así, calcularon que es muy improbable que el bacilo

genere mutación simultánea a más de 2 fármacos y por ello los tratamientos se administran con 3 o 4 fármacos<sup>13,20</sup>.

En 1979 Mitchison definió las diferentes poblaciones bacterianas que existían en las lesiones tuberculosas. Una primera población, extracelular, activa y en pH neutro, que es la mayoritaria, sobre la que la isoniazida es el fármaco más activo. Una segunda población, formada por bacilos intracelulares menos activos y en pH ácido, sobre la que el fármaco más útil es la pirazinamida. Una tercera población está formada por bacilos latentes, poco activos, en el interior de las lesiones caseosas, donde la rifampicina es la que mejor actúa. Y una cuarta población, compuesta por bacilos durmientes muy minoritarios, inactivos durante largos periodos, en los cuales no funciona ningún fármaco. Las 2 últimas poblaciones están implicadas en las recaídas y las reactivaciones y justifican la larga duración del tratamiento.

Diversos ensayos clínicos en los años 70 y 80 evaluaron la combinación y duración óptimas de la terapia antituberculosa y sentaron las bases que perduran hasta nuestro día<sup>21,22</sup>.

### 1.3. HISTORIA NATURAL, PATOGENIA E INMUNIDAD

La forma de transmisión habitual de *M. tuberculosis complex* es a través de gotas de Flugge, gotitas diminutas que los pacientes expulsan al hablar, toser o estornudar. Es por tanto el huésped humano el que actúa como reservorio natural fundamental de la enfermedad, siendo el único reservorio en el caso de *M. tuberculosis*<sup>23</sup>, mientras que en *M. bovis* el principal reservorio es el bovino<sup>24</sup>.

El grado de contagiosidad varía de unos pacientes a otros, y el riesgo de infección tras la exposición está principalmente determinado por factores extrínsecos como el grado de infectividad de la fuente, la proximidad a la misma y diversos factores sociales como fumar, alcoholismo, polución, permanencia en ambientes cerrados o espacios masificados mal ventilados<sup>25-27</sup>. El riesgo también aumenta cuanto más prolongado sea el contacto, por lo tanto, los retrasos diagnósticos aumentan las probabilidades de diseminación de la infección<sup>28, 29</sup>. Sin embargo, y debido a que “un gran número de personas con riesgo bajo puede dar lugar a más casos que un pequeño número con riesgo alto”, el 91 % de las personas infectadas no tiene un antecedente de contacto previo conocido, así, la mayor parte de los contagios ocurren en la comunidad en contactos de corta duración<sup>30-32</sup>. Los pacientes más contagiosos por vía respiratoria son aquellos con evidencia de bacilos en el esputo. Normalmente se trata de casos de tuberculosis pulmonar cavitada, tuberculosis endobronquial o tuberculosis laríngea con esputos que presentan de  $10^5$  a  $10^7$  BAAR/ml<sup>3</sup>.

Otras posibles vías de contagio son la vía digestiva, como en el caso de *M. bovis* por ingesta de leche contaminada, la vía urogenital, vía cutáneo mucosa, inoculación directa y vía transplacentaria, habitualmente por enfermedad endometrial o diseminada en la madre<sup>33</sup>. En España, salvo la inoculación accidental manipulando micobacterias, la transmisión de la tuberculosis se realiza prácticamente siempre por vía aérea<sup>34</sup>.

Cuando una persona inhala bacilos del complejo *M. tuberculosis* puede haber 4 posibles desenlaces: aclaración inmediata del microorganismo, enfermedad primaria, infección latente o reactivación de la enfermedad años después tras un periodo de infección latente<sup>1</sup>.

Los bacilos inhalados se quedan en su mayoría atrapados en las vías aéreas superiores y son posteriormente expulsados por el barrido ciliar de las células mucosas. Sin embargo, una pequeña parte de ellos, los que son transportados en gotitas de 1 a 5  $\mu\text{m}$ , pueden llegar a los alvéolos pulmonares. Allí son fagocitados por macrófagos no activados. En más de la mitad de la población blanca occidental, los macrófagos alveolares inespecíficos son capaces de eliminar a los bacilos y por tanto, son personas expuestas en las que ni siquiera llega a producirse una infección<sup>35</sup>.

En otras ocasiones *M. tuberculosis* es capaz de dirigir mecanismos para sobrevivir en el interior del fagosoma donde se replica hasta que el macrófago se rompe liberando más bacilos, lo que se manifiesta con necrosis<sup>3</sup>. Los macrófagos infectados producen factor alpha de necrosis tumoral, que atrae a la zona neutrófilos y linfocitos<sup>36</sup>. El acumulo de grandes cantidades de macrófagos y linfocitos en la zona forma lesiones granulomatosas, tubérculos, en cuyo interior se produce necrosis caseosa. Algunas de estas lesiones evolucionaran cicatrizando y formando una zona fibrosa. Aparentemente, las lesiones están curadas, pero en su interior se encuentran bacilos viables que pueden permanecer dentro de los macrófagos o del material necrótico durante muchos años. Por lo tanto, estos granulomas son importantes para el control de la infección, aunque su efecto protector ha de ser estudiado con más detalle si se considera que los granulomas también pueden tener un papel importante en la supervivencia de los bacilos en el huésped<sup>23</sup>. En etapas iniciales de la infección los bacilos suelen ser transportados a los ganglios linfáticos regionales produciendo las linfadenopatías características de la infección primaria y formando el denominado complejo de Ghon<sup>1</sup>. Estas lesiones del parénquima pulmonar y ganglios hiliares pueden calcificarse posteriormente<sup>3</sup>. Desde los ganglios linfáticos los bacilos tienen la posibilidad de acceder al torrente circulatorio y diseminarse por todo el cuerpo. Las lesiones resultantes pueden evolucionar de la misma forma que las pulmonares, aunque tienen tendencia a curar<sup>3</sup>.

Los macrófagos alveolares procesan y presentan antígenos a las células T. Como resultado se activan y proliferan células T CD4. Trascorridas de 2 a 10 semanas de infección se producen 2 tipos de respuesta inmunitaria específica: una respuesta celular con macrófagos activados capaces ya de destruir los bacilos y una respuesta humoral frente a antígenos bacilares que destruyen los macrófagos inactivados que contienen bacilos viables en su interior. La hipersensibilidad tardía celular es la base de las

pruebas cutáneas con tuberculina para detectar infección por *M. tuberculosis complex* pero no está relacionado con efecto protector contra la enfermedad<sup>3</sup>. Tampoco existe evidencia de que la inmunidad humoral tenga un papel importante en la protección contra la tuberculosis<sup>23</sup>. Las células T CD4 producen citocinas de gran importancia para la defensa del huésped contra el bacilo y los defectos en ellas explican la incapacidad de los pacientes con infección por VIH para controlar la proliferación bacteriana<sup>3</sup>.

Una vez adquirida la infección el riesgo de enfermar depende de factores del propio huésped. La respuesta inmune es lo bastante eficaz como para controlar la infección en el 90 % de las personas expuestas, de forma que la mayoría de las personas infectadas nunca desarrollaran enfermedad clínica<sup>1,23</sup>. El desarrollo de enfermedad poco después de la infección se denomina tuberculosis primaria. Aproximadamente el 5 % de las personas infectadas desarrollarán una tuberculosis primaria, lo que sucede más habitualmente en pacientes inmunodeprimidos y en niños menores de 4 años. Los niños resultan más afectados en áreas de transmisión elevada. El 95 % restante controlará la infección, aunque en el paciente permanecerán bacilos latentes que podrán reactivarse en otro 5 % de los casos años después. La reactivación endógena de una infección latente se denomina enfermedad secundaria o posprimaria.

Cuando la activación de los macrófagos es débil se intensifica la lesión tisular. Los granulomas aumentan de tamaño y el material caseoso del interior se licua. Estas lesiones pueden invadir las paredes bronquiales y las de los vasos sanguíneos y formar cavidades. El material caseoso licuado abundante en bacilos se expulsa a través de los bronquios y se elimina al exterior al hablar o toser<sup>3</sup>. La enfermedad secundaria cursa con cavidades con más frecuencia que la enfermedad primaria y es, por tanto, más contagiosa.

Existen muchos factores de riesgo que se asocian al desencadenamiento de la enfermedad. Los dos primeros años tras el contagio son los que presentan más riesgo de desarrollar la enfermedad aunque el bacilo puede reactivarse muchos años después. La etapa final de la adolescencia y comienzo de vida adulta o los ancianos presentan más riesgo. Igualmente pacientes con enfermedades de base como el VIH, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la silicosis, la insuficiencia renal crónica (IRC), diabetes, gastrectomía, hepatopatías, neoplasias, inmunodeprimidos, malnutridos,

pacientes en tratamiento con corticoides o con inmunosupresores o con hábitos tóxicos como los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), alcohólicos o fumadores o personas expuestas a ambientes contaminados tienen mayor riesgo<sup>3, 25, 37-49</sup>. Lesiones previas en el pulmón, como lesiones fibróticas o cancerosas, también son un factor de riesgo importante<sup>4</sup>. Una reinfección, algo común en áreas de prevalencia elevada, también favorece el desarrollo de la enfermedad.

La infección latente confiere protección a desarrollar enfermedad en nuevas reinfecciones<sup>50</sup>, sin embargo la enfermedad tuberculosa previa se asocia con un mayor riesgo de presentar un nuevo episodio de enfermedad. Las recurrencias suceden en un 14 % de los pacientes correctamente tratados y en su mayoría son debidas a nuevas infecciones más que a reactivaciones<sup>1, 51</sup>.

Sin tratamiento la enfermedad es mortal en más del 80 % de los enfermos, un tercio muere el primer año tras el diagnóstico y la mitad en los 5 años posteriores al mismo. El resto desarrollará una tuberculosis crónica, caracterizada por episodios repetidos de curación por fibrosis, o se recuperará<sup>1</sup>.



## 1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En líneas generales la tuberculosis se divide, de acuerdo a su forma de presentación, en tuberculosis pulmonar y tuberculosis extrapulmonar<sup>3</sup>.

### **1.4.1. Tuberculosis pulmonar.**

#### 1.4.1.1. Tuberculosis pulmonar primaria.

Aparece tras la infección inicial por los bacilos del complejo *M. tuberculosis*. Los lóbulos afectados suelen ser el lóbulo medio y el inferior, ya que en ellos se distribuye mejor el aire inspirado, además suele acompañarse de adenopatías hiliares o paratraqueales.

En la mayor parte de los casos cura espontáneamente dejando un nódulo calcificado residual (complejo de Ghon). Sin embargo, los niños muy pequeños y las personas inmunodeprimidas, cuyo sistema inmunitario no sea capaz de controlar la infección, pueden desarrollar grandes lesiones que evolucionen a la formación de cavidades y provoquen derrame pleural.

Las principales complicaciones son atelectasias segmentarias o lobulares debidas a adenopatías hiliares o mediastínicas que hayan crecido mucho y compriman u obstruyan los bronquios. Además, si los bacilos alcanzan el torrente sanguíneo, podrán diseminarse por varios órganos donde producirán nuevas lesiones granulomatosas. En personas sanas estas lesiones secundarias suelen evolucionar hacia la curación pero las personas inmunodeprimidas pueden sufrir una tuberculosis diseminada.

#### 1.4.1.2. Tuberculosis pulmonar secundaria.

Se debe a la reactivación de una infección tuberculosa latente. Suele localizarse en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores o los segmentos superiores de los lóbulos medios. Esta localización característica se debe a que en esas

zonas la concentración de oxígeno es mayor, lo que favorece la multiplicación de los bacilos.

La forma de presentación de la tuberculosis pulmonar secundaria es muy variable y se pueden encontrar desde pequeños infiltrados parenquimatosos hasta extensas cavidades. Estas cavidades o cavernas vierten su contenido en las vías respiratorias diseminando la infección a otras áreas pulmonares.

Las manifestaciones clínicas iniciales en ambas formas de tuberculosis pulmonar suelen ser inespecíficas. Lo habitual es que el paciente presente síntomas de varias semanas de evolución, predominando los síntomas generales como fiebre, sudores fríos, pérdida de peso, anorexia, malestar y debilidad. Puede aparecer dolor pleurítico en lesiones parenquimatosas subpleurales y las formas más extensas pueden llegar a producir disnea e incluso insuficiencia respiratoria aguda. Casi siempre acaba apareciendo tos, que evoluciona de tos seca a tos purulenta y, en ocasiones, presenta estrías de sangre en el esputo<sup>52</sup>.

Las complicaciones incluyen hemoptisis, pneumotórax, bronquiectasias, destrucción de áreas pulmonares, cáncer, tromboembolismos y aspergilosis crónica<sup>52</sup>. Además, la erosión de vasos sanguíneos al formarse cavernas podría dar lugar a hemoptisis masiva.

Las formas más graves provocan, sin tratamiento, la muerte en pocas semanas, el resto de los pacientes suelen pasar por un largo proceso de consunción.

#### **1.4.2. Tuberculosis extrapulmonar.**

Tras la diseminación sanguínea cualquier localización anatómica puede verse afectada, sin embargo, las más frecuentes son los ganglios linfáticos, la pleura, el aparato génito-urinario, los huesos y articulaciones, las meninges, el peritoneo y el pericardio.

La diseminación hematógena es más frecuente en pacientes coinfectados por el VIH y por eso en ellos es más habitual la enfermedad tuberculosa de localización extrapulmonar.

#### 1.4.2.1. Linfadenitis tuberculosa.

La tuberculosis de los ganglios linfáticos es la forma más común de tuberculosis extrapulmonar, y los ganglios cervicales y supraclaviculares son los que se afectan con más frecuencia.

La clínica suele consistir en un aumento no doloroso del tamaño de los ganglios que, habitualmente, no se acompaña de sintomatología constitucional ni fiebre<sup>53</sup>. La afectación tuberculosa de un ganglio cervical con trayecto fistuloso o ulceración en la piel, que drena al exterior material caseoso, se denomina escrófula<sup>54</sup>.

A pesar de un tratamiento eficaz los ganglios afectados pueden no reducirse o, incluso, aumentar de tamaño.

#### 1.4.2.2. Tuberculosis pleural.

La tuberculosis pleural es la segunda localización extrapulmonar más frecuente. Es común en la tuberculosis primaria y puede deberse a diseminación por contigüidad desde una lesión parenquimatosa abierta a pleura o bien, a la penetración del bacilo directamente en la cavidad pleural.

Se produce un derrame pleural de tamaño muy variable. Así, en los casos más leves podría pasar inadvertido con resolución espontánea, o bien, podría producir un derrame de mayor volumen acompañado de una sintomatología florida con fiebre, dolor pleurítico y disnea.

La situación más grave se produce cuando una caverna se rompe derramando su contenido caseoso rico en bacilos al espacio pleural, produciendo un empiema tuberculoso. Además, si la caverna ha puesto en contacto el espacio bronquial con el

pleural, creando una fístula broncopleural, se producirá hidroneumotórax y niveles hidroaéreos en la radiografía de tórax. En estos casos la pleura podría llegar a fibrosarse provocando una neumopatía restrictiva.

#### 1.4.2.3. Tuberculosis de las vías respiratorias superiores.

Las vías aéreas superiores suelen afectarse como complicación de una tuberculosis pulmonar cavitada avanzada, pudiendo desarrollar tuberculosis de la laringe, la faringe y a la epiglotis. Los pacientes presentan ronquera y disfagia con tos y expectoración.

#### 1.4.2.4. Tuberculosis genitourinaria.

La tuberculosis genitourinaria es una de las formas de presentación más frecuentes y muchos de los pacientes presentan enfermedad pulmonar simultánea. Puede afectar a cualquier parte del aparato genitourinario, siendo el riñón, el epidídimo y la próstata las localizaciones iniciales de infección<sup>55</sup>. Las lesiones tuberculosas vesicales son, invariablemente, secundarias a una tuberculosis renal.

La clínica consiste habitualmente en cistitis de evolución insidiosa con polaquiuria, disuria, nicturia, hematuria, piuria, dolor abdominal en flanco y cultivos estériles que no responde al tratamiento habitual de una infección de orina. También puede cursar de forma silente hasta alcanzar una destrucción renal franca. Las pruebas de imagen suelen mostrar deformidades, obstrucciones, calcificaciones y estenosis ureterales.

La tuberculosis genital es más frecuente en mujeres y afecta principalmente a las trompas de Falopio y al endometrio. Provoca dolores pélvicos, trastornos menstruales y esterilidad. En los varones se afecta sobretodo el epidídimo produciendo una tumoración poco dolorosa que puede fistulizarse y drenar al exterior. También es frecuente la orquitis y la prostatitis.

#### 1.4.2.5. Tuberculosis osteoarticular.

La forma más habitual de tuberculosis musculoesquelética es la afectación de la columna vertebral (espondilitis tuberculosa o mal de Pott) que suele afectar a 2 o más cuerpos vertebrales adyacentes<sup>56, 57</sup>. La enfermedad en niños es más propensa a afectar la columna torácica superior, y en los adultos la zona torácica inferior o la zona lumbar. Según avanza la enfermedad se colapsan los cuerpos vertebrales produciendo cifosis y, en ocasiones, se forman abscesos paravertebrales.

En segundo lugar están las formas articulares y posteriormente la osteomielitis extraespinal<sup>57, 58</sup>. Las articulaciones involucradas con más frecuencia son aquellas que soportan peso, como las caderas y las rodillas, y suele presentarse de forma monoarticular.

La sintomatología inicial es muy inespecífica y de evolución lenta, además la falta de sintomatología constitucional hace que el retraso diagnóstico suela ser elevado<sup>59</sup>.

#### 1.4.2.6. Tuberculosis del sistema nervioso central.

Incluye 3 categorías: meningitis tuberculosa, tuberculoma intracraneal y aracnoiditis espinal tuberculosa. Las 3 aparecen de forma habitual en países endémicos como presentación primaria en niños. En zonas de baja incidencia se presentan como reactivaciones en adultos, siendo en estos casos la forma meníngea la más dominante<sup>60</sup>.

La meningitis tuberculosa suele tener una presentación más lenta que una meningitis bacteriana evolucionando a lo largo de 1 o 2 semanas. Comienza con cefalea leve y cambios ligeros en el estado mental, pudiendo derivar a un cuadro de cefalea intensa, confusión, letargo y rigidez de nuca. Frecuentemente se afectan los pares craneales. Sin el tratamiento adecuado se produce coma con hidrocefalia, hipertensión intracraneal y muerte. Incluso a pesar de un buen tratamiento, el 25 % de los pacientes permanecerán con secuelas, sobretodo si se producen retrasos en la instauración de una terapia adecuada.

El tuberculoma se produce por un conglomerado de focos granulomatosos en el parénquima cerebral. Estas lesiones ocupantes de espacio pueden ser asintomáticas o manifestarse con cefalea, convulsiones y signos neurológicos focales.

#### 1.4.2.7. Tuberculosis digestivo/peritoneal.

La localización digestiva/peritoneal es una forma de presentación poco habitual de tuberculosis.

La tuberculosis gastrointestinal se desarrolla por dos motivos, bien deglución de esputos con bacilos o bien tras ingesta de leche de vacas afectadas por tuberculosis bovina. Aunque cualquier parte del aparato digestivo puede afectarse, las localizaciones más habituales son el ileon terminal y el ciego. Los pacientes presentan dolor abdominal, obstrucción intestinal, hematoquezia y tumoración abdominal palpable. También es habitual la fiebre, pérdida de peso, anorexia y diaforesis nocturna. La pared intestinal puede presentar úlceras y fistulas.

La peritonitis tuberculosa se suele producir por reactivación de un foco latente establecido tras una siembra hematógena y menos frecuentemente se produce por contigüidad desde un órgano intraabdominal infectado. En las fases más avanzadas el peritoneo esta sembrado de tubérculos generando una ascitis exudativa. Se presenta de forma insidiosa con dolor abdominal, fiebre y ascitis y en la mayoría de los pacientes se produce un retraso diagnóstico de más de 4 meses<sup>61, 62</sup>.

#### 1.4.2.8. Tuberculosis pericárdica.

La afectación del pericardio es una forma de presentación poco frecuente de tuberculosis, más propia de ancianos o de coinfectados VIH. Suele tener un comienzo subagudo con fiebre, dolor sordo retroesternal y roce pericárdico, además, en muchos casos aparece derrame. A pesar de recibir un tratamiento correcto la enfermedad suele evolucionar al desarrollo de una pericarditis constrictiva crónica.

#### 1.4.2.9. Tuberculosis miliar diseminada.

La tuberculosis miliar se produce cuando hay una siembra hematógena de bacilos tuberculosos en múltiples localizaciones formando gran cantidad de pequeñas lesiones amarillentas, de 1 a 2 mm, llamadas granulomas. Puede producirse como resultado de la progresión de una tuberculosis primaria, o tras la reactivación de un foco latente con posterior diseminación. La diseminación hematógena tiene predilección por los tejidos más vascularizados como el hígado, el bazo, la médula ósea y el cerebro<sup>63</sup>. La forma de presentación es muy variable, desde formas agudas, que pueden ser fulminantes con fracaso multiorgánico y shock séptico hasta, más frecuentemente, formas subagudas o crónicas<sup>64</sup>. Las manifestaciones son inespecíficas y muy variables dependiendo del lugar de afectación predominante, aunque se observa con frecuencia fiebre, sudores nocturnos, anorexia, debilidad y pérdida de peso.

#### **1.4.3. Características clínicas específicas del paciente coinfectado VIH.**

La infección por VIH es el principal factor de riesgo para desarrollar enfermedad tuberculosa, los niveles de linfocitos T CD4 determinan la incidencia de tuberculosis en estos pacientes así como la forma de presentación clínica y radiológica<sup>65-67</sup>. Cuando la inmunidad celular está muy debilitada aumenta la progresión rápida tras la primoinfección y la posibilidad de reactivación de una infección latente<sup>68-72</sup>. En España el 24,6 % de los casos de SIDA entre 2009 y 2013 se diagnosticaron por una tuberculosis<sup>73</sup>.

Los pacientes coinfectados tienen mayor riesgo de recidiva de la tuberculosis tras un tratamiento correcto, habitualmente por una nueva infección<sup>74, 75</sup>, y, así mismo, esta condición empeora la evolución de la infección VIH, acelerando la replicación del virus con aumento de la mortalidad<sup>76-79</sup>.

*M. tuberculosis complex* es más virulento que otros microorganismos productores de infecciones oportunistas en los pacientes VIH, en ellos la fiebre es un síntoma más constante que en inmunocompetentes<sup>24</sup>. El cuadro clínico varía según el estadio de la infección VIH. Si el deterioro de la inmunidad celular no es muy grande la enfermedad tuberculosa tiene las mismas características que en individuos no

coinfectados y se suelen ver en la radiografía infiltrados y cavidades en lóbulos superiores. En etapas más avanzadas de la infección VIH, la tuberculosis suele presentarse con infiltrados intersticiales o miliars difusos, sin cavidades y con grandes linfadenopatías intratorácicas<sup>3</sup>.

La forma de presentación exclusivamente pulmonar representa aproximadamente el 50 % de los casos. Las formas extrapulmonares, exclusivas o mixtas con afectación pulmonar son muy habituales en estos pacientes siendo la más frecuente la linfática. En ella pueden afectarse tanto los ganglios periféricos como los intra-torácicos o intra-abdominales<sup>65</sup>. También es frecuente la afectación pleural, pericárdica y meníngea y la forma miliar en fases avanzadas<sup>67, 80, 81</sup>.

En pacientes muy inmunodeprimidos puede desarrollarse un Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) durante los 2 primeros meses del inicio del tratamiento antirretroviral. Se trata de formas explosivas de tuberculosis como consecuencia de la recuperación de la inmunidad. La clínica habitualmente consiste en fiebre elevada, exacerbación de la afectación pulmonar y afectación ganglionar evidente de múltiples zonas<sup>65, 79, 82</sup>.

Se recomienda estudiar la posible infección por VIH en todos los diagnósticos de tuberculosis<sup>83</sup>. Aumentar el número de pacientes tuberculosos con estatus VIH conocido es uno de los objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel mundial<sup>84</sup>.



## 1.5. MARCADORES BIOLÓGICOS

Las pruebas hematológicas y bioquímicas de rutina suelen ser normales en la mayoría de los pacientes con tuberculosis pulmonar pero la proteína C reactiva esta elevada en el 85 % de los casos <sup>52, 85</sup>. La tuberculosis en serosas produce una respuesta inflamatoria característica que puede estudiarse en los diferentes líquidos biológicos.

En los pacientes con tuberculosis pleural se obtiene, a través de la toracocentesis, un líquido de color pajizo, a veces incluso hemorrágico, que presenta una concentración de proteínas mayor del 50 % respecto a la concentración en suero, unos niveles de glucosa normales o bajos, pH de casi 7,3 y elevación de leucocitos, predominado los neutrófilos al principio y las células mononucleares en etapas más tardías. Cuando se produce empiema pleural el líquido obtenido es purulento y viscoso con alta concentración de bacilos y linfocitos<sup>3</sup>.

En la meningitis tuberculosa el líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta unas características similares, con elevación de leucocitos, predominado los neutrófilos en etapas iniciales, aunque posteriormente predominan los linfocitos. La concentración de proteínas oscila entre 100 y 800 mg / 100 ml y hay baja concentración de glucosa con respecto al suero <sup>60, 86</sup>.

El líquido peritoneal y el líquido pericárdico en la enfermedad tuberculosa muestran igualmente un exudado de predominio linfocitario.

El adenosin desaminasa (ADA) es una enzima que interviene en el catabolismo de las purinas. Está producida por monocitos y macrófagos y su concentración se encuentra elevada en líquidos biológicos en la enfermedad tuberculosa. Presenta una buena sensibilidad, aunque puede haber falsos positivos en líquido pleural por empiemas, linfomas, neoplasias o pleuritis reumatoidea. En el LCR los falsos positivos de esta prueba pueden producirse por linfomas, meningitis por *Cryptococcus neoformans*, citomegalovirus y Candida. En el líquido pleural concentraciones mayores de 40 UI/L se consideran características de la enfermedad tuberculosa. Concentraciones pleurales bajas de ADA hacen poco posible el diagnóstico. En el LCR el punto de corte

es entre 8 y 10 UI/L. No esta claro su utilidad en otras formas de tuberculosis como la peritonitis y la pericarditis en las que se considera un punto de corte de 39 y 40 UI/L respectivamente<sup>54, 87-89</sup>.

## 1.6. PRUEBAS DE IMAGEN

La imagen clásica en la radiografía de tórax de una tuberculosis pulmonar es la de infiltrados y cavidades en lóbulos superiores (fig. 1). Aunque la enfermedad tuberculosa puede mostrar cualquier forma, se distinguen diversos patrones característicos<sup>90</sup>.

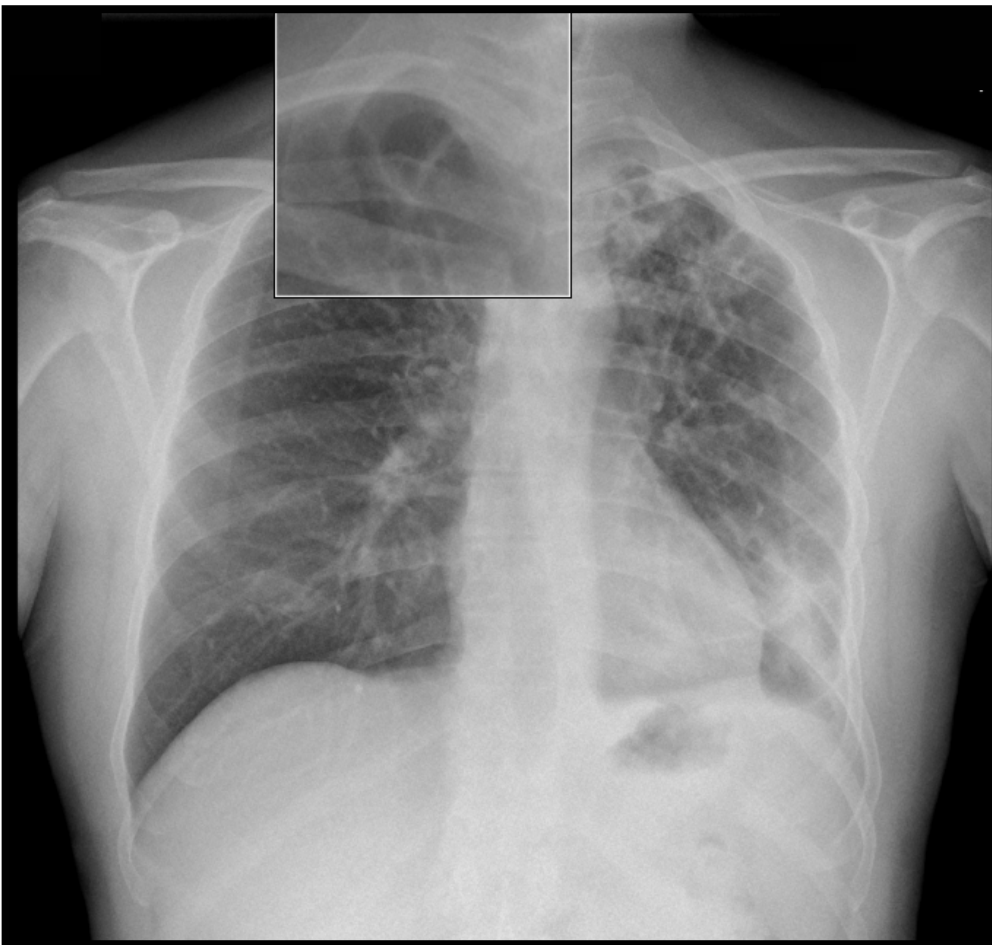
Los hallazgos radiológicos fundamentales relacionados con la tuberculosis primaria, aislados o combinados, son:

- Infiltrados u opacidades parenquimatosas, que corresponden al foco neumónico inicial, segmentario de pequeño tamaño y en ocasiones lobar, que en el niño y adolescente se acompaña de adenopatías.
- Adenopatías, sobre todo paratraqueales e hiliares, de preferencia en el hemitórax derecho donde suele localizarse el foco inicial y que en el niño son la base del diagnóstico.
- Atelectasia segmentaria por compresión ganglionar de la luz bronquial o por tuberculosis endobronquial.
- Derrame pleural, que es más frecuente en jóvenes.
- Tuberculosis miliar, es poco frecuente y se corresponde a una diseminación hematógena inicial.

Los hallazgos radiológicos habituales en los casos de reactivación son:

- Condensaciones de tipo bronconeumónico, parcheadas sin broncograma aéreo, de localización preferente en segmentos posteriores de lóbulos superiores.
- Cavitación, única o múltiple, de diversos tamaños, con o sin nivel hidroaéreo que se suele localizar en los segmentos posteriores de los lóbulos superiores.
- Derrame pleural secundario a fístula broncopleural. Si el foco está cavitado resultará en neumotórax o pnoneumotórax.
- Diseminación miliar (fig. 2), con micronódulos de 1 a 3 mm de diámetro que pueden ser imperceptibles en su inicio o coalescentes y coexistir con lesiones cavitadas en fases más tardías.

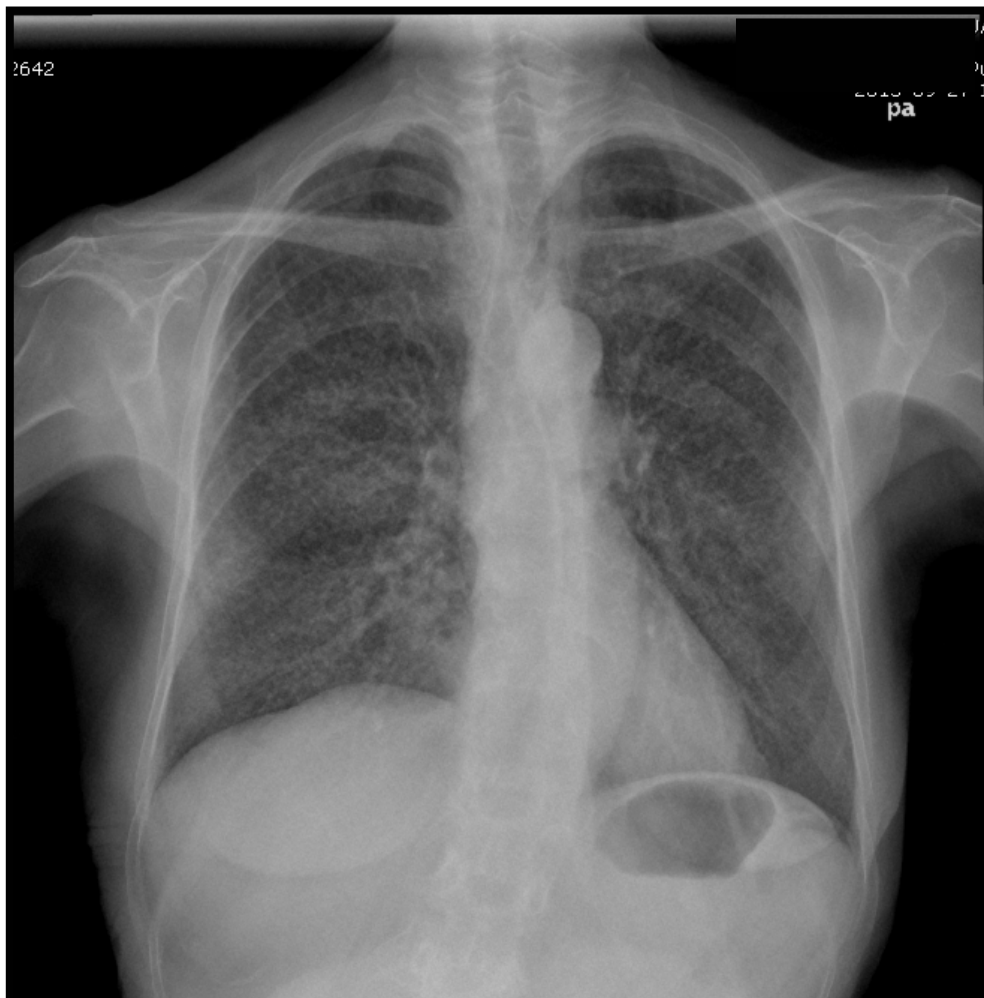
- Tuberculomas, nódulos o masas pseudotumorales de diverso tamaño, con calcificaciones.
- Fibrosis, que corresponde al intento de curación de infiltrados y cavidades mediante calcificación y retracción fibrosa del segmento o lóbulo afectado, con distorsión de su estructura. Origina bronquiectasias y puede llegar a producir un patrón de pulmón destruido.



**Figura 1: Rx de tórax. Caverna en ápice pulmonar derecho.**

En pacientes inmunocompetentes, los hallazgos radiológicos habituales en el niño, el adolescente y el adulto joven suelen ser los propios de la tuberculosis primaria, mientras que en adultos y ancianos predominan los de la reactivación. En los pacientes inmunodeprimidos, los hallazgos varían en función del grado de afectación del sistema inmunológico y cuando la depresión inmune es intensa, la radiografía puede incluso ser

normal<sup>67</sup>, algo que también puede ocurrir ocasionalmente en pacientes inmunocompetentes<sup>91</sup>.



**Figura 2: Rx de tórax. Tuberculosis miliar.**

La TAC (fig. 3) es útil para estudiar signos dudosos en la radiografía o para formas de tuberculosis extrapulmonares y la RMN encuentra su mayor aplicación en la tuberculosis del SNC o la tuberculosis musculoesquelética, con mayor sensibilidad que la TAC<sup>92, 93</sup>.



**Figura 3: TAC. Cavernas en lóbulo superior derecho.**

## 1.7. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión típica de la tuberculosis en los tejidos es la inflamación granulomatosa que contiene macrófagos, células gigantes de Langhans y linfocitos con necrosis central, aunque también son frecuentes los granulomas sin necrosis. Esta lesión se puede observar en las biopsias o piezas quirúrgicas y se considera un hallazgo de elevada especificidad, aunque no es patognomónico<sup>94, 95</sup>. Sin embargo, en los pacientes muy inmunodeprimidos es raro ver la lesión granulomatosa típica<sup>96</sup>. La observación de BAAR en el centro necrótico confirma el diagnóstico, aunque esto únicamente sucede en el 10 % de los casos con granulomas necrotizantes<sup>34</sup>.

En el contexto clínico adecuado, los hallazgos anatomopatológicos justifican iniciar tratamiento antituberculoso y, en las formas extrapulmonares, es el método habitual de diagnóstico<sup>83, 96</sup>.





## 1.8. MICROBIOLOGÍA

La confirmación diagnóstica de la tuberculosis se realiza por la detección del microorganismo en muestras del paciente. Entre el 15 al 40 % de los casos no puede establecerse esta confirmación bacteriológica y el diagnóstico se basa en otros criterios: signos y síntomas de la enfermedad, historia de infección tuberculosa previa, existencia de factores epidemiológicos y hallazgos radiológicos y de laboratorio compatibles<sup>95, 97-100</sup>.

El diagnóstico microbiológico de la tuberculosis engloba la microscopia, el cultivo, técnicas de identificación y estudios de sensibilidad.

Es muy importante conocer cuales son las muestras más adecuadas según la forma de presentación de la tuberculosis, y cómo deben recogerse estas muestras para que sean de buena calidad.

### 1.8.1. Muestras.

Una gran variedad de muestras son adecuadas para análisis micobacteriológico, la mayoría provienen del aparato respiratorio, pero igualmente son comunes muestras de orina, aspirados gástricos, biopsias, líquidos estériles, etc<sup>101</sup>.

Debido a la gran resistencia de las micobacterias a la desecación no es necesario utilizar medios de transporte especiales para las muestras, aunque pequeñas biopsias tipo punción aspirado con aguja fina, pueden enviarse con un poco de suero salino y evitar así una desecación excesiva durante su transporte al laboratorio. Una vez en el laboratorio las muestras deben conservarse refrigeradas hasta su procesamiento<sup>4</sup>.

Espujo: Tanto expectorado como inducido el espujo es la muestra principal para realizar el diagnóstico de una tuberculosis pulmonar.

La primera aproximación sería valorar la calidad del espujo ya que la saliva no es una muestra adecuada<sup>4</sup>. Debe recogerse el espujo espontáneo de primera hora de la

mañana previo enjuagado de la boca sin antisépticos. Es importante que se haga antes de haber comido para evitar la presencia de restos alimenticios en la muestra. Ha de remitirse al laboratorio en un recipiente estéril, transparente, de boca ancha y tapón de rosca<sup>102</sup>. Además, debido a que la eliminación de bacilos en las secreciones respiratorias es irregular, deben estudiarse al menos 3 muestras obtenidas en días distintos<sup>34, 103</sup>.

Cuando los pacientes no pueden expectorar por si mismos se pueden utilizar técnicas de inducción del esputo como el *clapping* o las nebulizaciones con aerosoles de una solución de suero fisiológico caliente o mezclado con glicerol. Esta solución es irritante y provoca la tos y expectoración en la mayor parte de los pacientes. En general, la rentabilidad diagnóstica del esputo inducido es similar a la del lavado broncoalveolar<sup>95</sup>.

En la tuberculosis de vías respiratorias superiores el procesamiento del esputo suele conducir al diagnóstico microbiológico aunque en ocasiones se hace necesario recurrir a la biopsia. En pacientes con tuberculosis miliar el esputo no suele mostrar crecimiento del bacilo pero el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial dan mejores resultados. En los pacientes coinfectados con VIH la visualización microscópica del frotis de esputo es menos rentable que en no coinfectados.

Aspirado gástrico: Si no hay posibilidad de obtener esputo, se puede recurrir al aspirado de jugo gástrico<sup>102</sup>. Se trata de aspirar los esputos tragados durante la noche, así que debe realizarse por la mañana, en ayunas, antes de que se inicie el peristaltismo intestinal, introduciendo de 20 a 50 ml de agua estéril y aspirando el contenido a continuación.

Al igual que en los esputos se recomienda recoger 3 muestras en 3 días consecutivos. Las micobacterias son rápidamente destruidas por la acidez del estómago así que esta muestra se debe procesar inmediatamente o bien neutralizarla añadiendo de 1,5 a 2 ml de una solución de fosfato disódico por cada 50 ml de muestra<sup>102</sup>.

La situación típica en la que esta técnica resulta necesaria es en los niños muy pequeños que no saben expectorar pero también es útil en pacientes no colaboradores, pacientes en los que se sospeche que cambian sus esputos por otros o pacientes

incapacitados<sup>104</sup>. Sin embargo, en adultos se recomienda obtener muestras por broncoscopio como opción más adecuada cuando el esputo espontáneo o inducido no es posible<sup>95</sup>.

Aspirado bronquial (BAS), lavado broncoalveolar (BAL), cepillado bronquial con catéter telescópado, aspirado con aguja fina y biopsia pulmonar: en los pacientes en los que no sea posible obtener esputos se necesitará recurrir a una broncoscopia para obtener la muestra. Las muestras obtenidas por estos procedimientos deben procesarse lo antes posible ya que en estos casos se suele usar lidocaina como anestésico, que inhibe el crecimiento de las bacterias<sup>13</sup>. Para casos de difícil diagnóstico se requerirán técnicas más invasivas para obtener biopsias.

Orina: los mejores resultados se obtienen con orina del chorro medio de primera hora de la mañana ya que las bacterias se acumulan en la vejiga durante la noche<sup>4</sup>. En caso necesario se puede recurrir al sondaje o a la punción suprapúbica. Se requieren al menos 40 ml de orina para el cultivo e igualmente, se recomiendan 3 muestras consecutivas ya que la eliminación de bacilos por orina suele ser discontinua.

Líquidos estériles (LCR, articular, peritoneal, pleural, pericárdico, etc.): se procesará la mayor cantidad de líquido recogido asépticamente ya que suele haber un bajo número de bacilos en la muestra. En el caso del LCR se recomienda un mínimo de 3 muestras en días distintos<sup>60</sup>. Si el líquido presenta una elevada cantidad de fibrinógeno, como el líquido articular, debería recogerse en un tubo con anticoagulante. No siempre se llega al diagnóstico con la tinción y cultivo de estos líquidos biológicos, por lo que muchas veces es necesario recurrir a una biopsia.

Biopsias: en el caso de úlceras cutáneas se debe tomar la muestra de la periferia de la lesión, si la muestra es muy pequeña se puede añadir un poco de suero salino al contenedor<sup>4</sup>. Se pueden procesar todo tipo de muestras sólidas machacándolas previamente en un mortero estéril<sup>102</sup>.

Punción aspiración con aguja fina (PAAF): en los casos de abscesos, pus, heridas o ganglios linfáticos se realiza un aspirado y se envía al laboratorio la mayor cantidad posible. Los hisopos no son muestras adecuadas<sup>4</sup>.

Sangre: la sangre con ácido etildiaminotetraacético (EDTA) o la sangre ya coagulada no sirven para el diagnóstico de laboratorio. La sangre ha de estar anticoagulada con citrato, heparina o polianetolsulfonato (SPS)<sup>4</sup>. Actualmente podemos inocular esta muestra directamente en medios especialmente diseñados para el hemocultivo de micobacterias<sup>102</sup>.

Médula ósea: se procesa de igual manera que las muestras de sangre<sup>13</sup>.

Muestras en la enfermedad genital: en mujeres la muestra más adecuada es la biopsia de endometrio o el legrado que se debe practicar en la segunda mitad del ciclo menstrual. En el varón las muestras a procesar son el semen o la biopsia prostática o de epidídimo<sup>102</sup>.

Muestras en la enfermedad intestinal: las muestras de heces deben procesarse inmediatamente y se requiere el uso de técnicas especiales para su decontaminación. Se recomienda el estudio de 3 muestras de al menos 1 gr cada una<sup>13</sup>. Procesar heces es fuente de falsos positivos en pacientes con tuberculosis pulmonar que degluten sus esputos, por ello, es preferible realizar una biopsia mediante endoscopia<sup>102</sup>.

### **1.8.2. Examen microscópico.**

Las micobacterias son difíciles de teñir debido a la composición lipídica de su pared celular, especialmente por los ácidos micólicos. Estos confieren unas características tintoriales que han de ser tenidas en cuenta en el diseño de protocolos de tinción. En primer lugar, para lograr la penetración del colorante primario al interior de la micobacteria, se necesita calor o determinados detergentes como el fenol. Una vez dentro, el colorante no podrá ser extraído con la exposición al ácido o al alcohol, esta propiedad se denomina ácido-alcohol resistencia. Así, la tinción de Gram no es adecuada para las micobacterias, en ella las micobacterias se verían como zonas claras o podrían llegar a verse como Gram positivas.

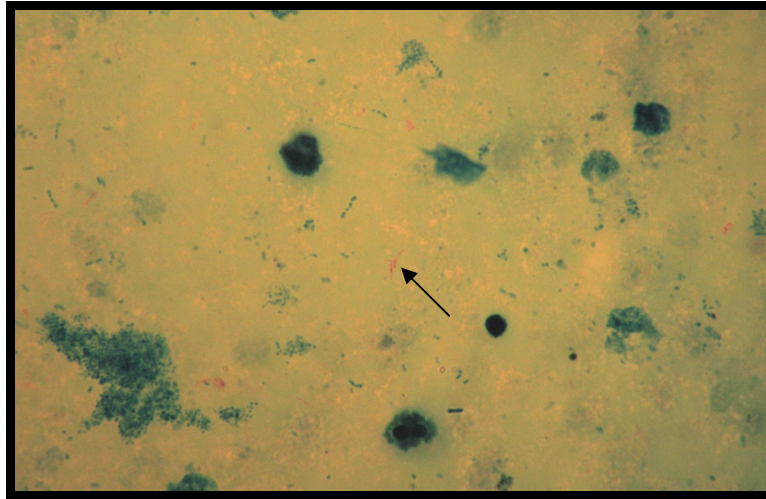
La técnica de tinción original descrita por Robert Koch en 1882 ha ido sufriendo variaciones y mejoras hasta nuestros días. Las micobacterias forman complejos estables con ciertos colorantes como la fucsina o la auramina<sup>13</sup>, así que los métodos más

ampliamente extendidos son los que usan la fucsina fenicada como colorante primario (carbonfucsina) como el método de Kinyoun o el de Ziehl-Neelsen o las tinciones con fluorocromos como la tinción de Auramina-Rodamina.

La visualización de BAAR en la extensión o frotis de un esputo es una técnica rápida, barata e identifica los pacientes más bacilíferos, por lo tanto los más contagiosos, pero tiene baja sensibilidad. Es la técnica diagnóstica más usada a nivel mundial, sobretodo en países en vías de desarrollo con limitaciones de material de laboratorio. Se debe obtener con un asa estéril la parte más purulenta de la muestra y extenderla sobre un portaobjetos limpio y desengrasado, la extensión no ha de ser demasiado gruesa ya que ello dificultaría la observación. Tras la extensión hay que fijar bien la muestra, para ello se dejan los frotis sobre un placa calefactora durante al menos 1 hora y a continuación se tiñen<sup>102</sup>.

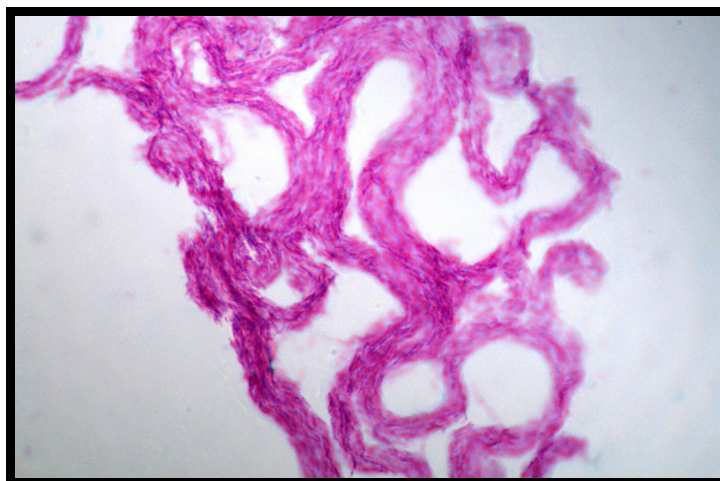
La detección de BAAR en el frotis depende no solo de la experiencia del observador, sino también de la cantidad de bacilos en la muestra y de la cantidad de muestra procesada<sup>105</sup>. Para que sean detectables debe haber entre 5.000 y 10.000 BAAR/ml en la muestra<sup>25</sup>. Habitualmente los líquidos biológicos tienen menor tasa de frotis positivos respecto al esputo debido a la menor cantidad de bacilos presentes en ellos. Algunos autores recomiendan por ello centrifugar los líquidos, pero la densidad de flotación de las micobacterias está próxima a 1 lo que hace que muchas se queden en el sobrenadante. Más eficaz es superponer varias gotas en un portaobjetos o filtrar con membranas de policarbonato<sup>13, 106</sup>.

Los BAAR pueden observarse asilados aunque lo hacen más frecuentemente en grupos de 2 o 3, a veces unidos por alguno de sus extremos formando un ángulo agudo. Además es necesario fijarse bien en la morfología de la célula ácido-alcohol resistente ya que pueden existir artefactos en el esputo, como restos de comida o precipitados del colorante. Característicamente son bacilos delgados que pueden estar ligeramente curvados y que miden aproximadamente de 1 a 10  $\mu\text{m}$  de largo y de 0,2 a 0,6  $\mu\text{m}$  de ancho (fig. 4).



**Figura 4: Esputo con BAAR en una tinción de Ziehl-Neelsen.**

Las tinciones de micobacterias son también muy importantes para identificar las colonias crecidas en los cultivos. Su coloración puede ser irregular debido a granulaciones en el citoplasma celular, esto es más habitual en cultivos maduros mientras que los cultivos jóvenes suelen teñirse de manera uniforme<sup>102</sup>. En medio de cultivo líquido las especies del complejo *M. tuberculosis* aparecen a menudo con aspecto de cuerdas serpenteantes denominadas *cord factor* (fig. 5), aunque esto también puede ocurrir en alguna micobacteria no tuberculosa<sup>107</sup>.



**Figura 5: *Cord factor* en una tinción de Ziehl-Neelsen.**

Habitualmente los hallazgos de BAAR en los frotis de esputo se informan de manera cuantitativa. La cantidad de bacilos visibles desciende paulatinamente en los

pacientes que están respondiendo al tratamiento lo que puede ser usado, en combinación con los hallazgos clínicos y radiológicos, para monitorizar la respuesta<sup>95</sup>.

La propiedad de ácido-alcohol resistencia no es exclusiva de las micobacterias, también son ácido-alcohol resistentes las especies de *Rhodococcus*, *Nocardia*, *Legionella micdadei*, *Tsukamurella*, *Gordona*, y los oocistos de *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Sarcocystis* y *Cyclospora*. Otras fuentes de confusión vendrían provocadas por la contaminación cruzada de los portaobjetos durante la tinción o con el aceite mineral de inmersión.

En la tinción con fluorocromos, como la auramina, la observación se realiza con microscopios de fluorescencia, estos permiten hacer observaciones más fáciles, eficientes y 10 veces más sensibles al poder mirarse con menores aumentos. Para estudiar muchas muestras se puede utilizar la tinción de Auramina como técnica de cribado y realizar posteriormente una tinción de Ziehl-Neelsen en los casos positivos con la técnica previa.

A pesar de sus innumerables ventajas, la detección microscópica de micobacterias no distingue entre *M. tuberculosis complex* y micobacterias no tuberculosas, para lo que es preciso utilizar otro tipo de técnicas diagnósticas.

### **1.8.3. Aislamiento.**

El aislamiento e identificación de *M. tuberculosis complex* ofrece un diagnóstico definitivo de tuberculosis. Es la prueba de referencia y es mucho más sensible que la tinción, siendo capaz de detectar entre 10 y 100 bacterias/ml de muestra<sup>34, 108</sup>.

*M. tuberculosis* crece lentamente, con un tiempo de generación de 20 a 24 horas<sup>1</sup>, y por ello requiere largos periodos de incubación. Además, la mayoría de las muestras utilizadas para el aislamiento de micobacterias se encuentran contaminadas por flora bacteriana de crecimiento más rápido que las micobacterias, y por tanto, será necesario eliminar esta flora antes de proceder al cultivo micobacteriológico, en lo que se denomina proceso de decontaminación. Así, las muestras para estudio de

micobacterias necesitan un pretratamiento, unos medios de cultivo especiales y unas condiciones de incubación específicas.

El pretratamiento de las muestras es un paso muy importante que debe ser capaz de eliminar otros microorganismos que puedan estar presentes en la muestra sin afectar en exceso a las propias micobacterias<sup>109</sup>. Debido al elevado contenido lipídico de su pared celular, las micobacterias tienen mayor resistencia a los ácidos y bases fuertes que la flora acompañante. En el caso de las muestras respiratorias la mucina protege a la flora de los agentes decontaminantes que se utilizan para el pretratamiento, por ello la licuefacción o digestión de estas muestras es particularmente importante<sup>4</sup>.

La decontaminación es agresiva incluso con las propias micobacterias a estudio, así que sólo debe realizarse en las muestras que no sean estériles. Para procesar líquidos estériles o biopsias se puede hacer un pase en agar chocolate manteniendo la muestra refrigerada hasta comprobar la esterilidad de esta<sup>4</sup>. Posteriormente las muestras estériles pueden inocularse directamente en los medios de cultivo para micobacterias. Ya que los líquidos biológicos normalmente contienen poca cantidad de bacilos se recomienda centrifugarlos primero, a unos 3000 g durante 15 minutos, para aumentar la concentración de estos. En el caso del LCR lo más adecuado es cultivar toda la muestra que llegue al laboratorio sin centrifugar<sup>102</sup>.

#### 1.8.3.1. Pretratamiento. Métodos de digestión y de decontaminación.

No existe el método ideal de digestión y decontaminación, cada laboratorio debe elegir el más adecuado según sus características, el número de muestras que se procesen y la disponibilidad de personal<sup>110</sup>. Es importante ser consciente de que todos los métodos son altamente destructores de la flora pero también, aunque en menor medida, de las micobacterias, lo que obliga a ser muy estricto en el seguimiento del protocolo<sup>102</sup>. Un porcentaje mayor del 5 % de cultivos contaminados se considera excesivo y es debido a una decontaminación u homogenización insuficiente. La situación contraria, con un porcentaje de contaminaciones muy bajo o nulo, indica excesiva decontaminación lo que probablemente también este afectando a las propias micobacterias. Además, se ha de tener en cuenta que las sustancias utilizadas para el



pretratamiento de las muestras sean compatibles con los sistemas de cultivo y de identificación que se utilicen en cada laboratorio<sup>111</sup>.

El método del hidróxido de sodio sirve tanto como decontaminante como de agente mucolítico. Las micobacterias son algo más resistentes a su acción que el resto de las bacterias pero también se ven afectadas, por ello hay que usarlo con cautela. Cuanto mayor sea la alcalinidad, la temperatura o el tiempo de acción mayor es el efecto tanto en flora acompañante como en la propias micobacterias.

Más usado en los laboratorios es un método combinado de digestión-decontaminación, el método de la N-acetil cisteína e hidróxido sódico (NACL-NaOH). La NACL es muy eficaz en esputo como agente mucolítico a concentraciones de 0,5 al 2 % y permite utilizar el NaOH a menor concentración dañando por lo tanto menos a las micobacterias<sup>4</sup>.

La decontaminación se sigue de un buffer de neutralización y un paso de centrifugación. El sedimento obtenido se inocula en los medios de cultivo<sup>4</sup>.

Para laboratorios que no realicen cultivo, un método rápido y sin necesidad de cabina de seguridad biológica consiste en añadir una cantidad igual a la de muestra de hipoclorito sódico al 5 %, este método es adecuado para tinciones aunque no sirve para cultivo ya que el daño químico afecta la viabilidad de las micobacterias<sup>4</sup>.

#### 1.8.3.2. Medios de cultivo.

Los medios disponibles para micobacterias pueden ser selectivos, los cuales contienen antibióticos para evitar el sobrecrecimiento de otras bacterias u hongos, o medios no selectivos que, aunque no posean antibióticos, sí que incorporan algunas sustancias inhibidoras para el control de las bacterias contaminantes como son los colorantes de anilina (verde de malaquita o cristal violeta). No se recomienda el uso aislado de medios selectivos sino siempre junto a un medio sin antibióticos. Existen disponibles medios sólidos, líquidos y bifásicos.

Los medios sólidos pueden estar basados en huevo o basados en agar. Los basados en huevo permiten un buen crecimiento de las micobacterias, permanecen estables largos periodos de tiempo en el refrigerador y actúan como neutralizador de diversas sustancias tóxicas que puedan estar en la muestra. Sin embargo, existen muchas variaciones entre lotes debido a distinta calidad de los huevos utilizados, además no adecuados para realizar estudios de sensibilidad y se licuan rápidamente cuando se contaminan. Löwenstein-Jensen es el medio sólido más habitual con base de huevo en los laboratorios, es muy propicio para el crecimiento de *M. tuberculosis* aunque no tanto para otras micobacterias. El medio de Coletsos también pertenece a este grupo. *M. bovis* no crece, o lo hace lentamente, en los medios que contienen glicerina, como es el caso del Löwenstein, igualmente existen cepas de *M. tuberculosis* con alteraciones metabólicas, ocasionadas generalmente por su contacto con los fármacos antituberculosos, que también crecen con dificultad en este medio. Con el medio Löwenstein con piruvato o con el medio Coletsos se facilita el crecimiento de estas cepas, por lo que es aconsejable utilizar siempre más de un tipo de medio de cultivo<sup>112</sup>.

Los medios basados en agar son medios sintéticos como 7H10 y 7H11 de Middlebrook. Están químicamente mejor controlados y al ser transparentes permiten apreciar colonias diminutas antes que en los medios con huevo. Gracias a esto se produce un adelanto en la detección de crecimiento, con una media de 10 a 12 días en los medios de agar, en comparación con los 18 a 24 días necesarios en los medios con huevo. Incluso puede intentarse una observación de la superficie del agar con el microscopio, adelantando aún más la detección de colonias. Los medios con base de agar sirven para estudios de sensibilidad aunque, como contrapartida, son agares caros y caducan rápidamente en nevera. Además son muy sensibles al calor y la luz lo que dificulta su almacenaje y presentan mayor tasa de contaminaciones por tener menor concentración de verde malaquita<sup>4</sup>.

Los medios bifásicos contienen un parte líquida unida a una parte con medio sólido que se reinocula con el líquido periódicamente. Con estos medios se acorta el tiempo de crecimiento del bacilo respecto al cultivo tradicional<sup>4</sup>.

Los medios líquidos son, en general, medios muy enriquecidos. Evidencian un crecimiento más rápido que los medios sólidos<sup>113</sup>, tienen un tiempo de recuperación de

cepas de unos 5 a 14 días para *M. tuberculosis* y se consiguen tasas mayores de aislamientos. Por todas estas ventajas se aconseja incluirlos siempre en el aislamiento primario de muestras clínicas. La desventaja es que no permiten observar la morfología de las colonias ni valorar si existen cultivos mixtos, por ello se recomienda utilizar de forma conjunta medios sólidos y líquidos<sup>114</sup>. Existen varios tipos de medios líquidos en el mercado, por un lado están los clásicos, como el 7H9 de Middlebrook y el Dubos, y por otro lado disponemos de medios con sistemas para facilitar la lectura y permitir una detección más rápida del crecimiento bacteriano. MB redox incorpora una sal de tetrazolio como indicador redox, cuando existe crecimiento activo la sal se reduce y precipita en la pared bacteriana produciendo unas partículas de color rosa o púrpura que se ven a simple vista. El sistema MGIT, *mycobacterial growth indicator tube*, es un medio 7H9 de Middlebrook con un componente fluorescente embebido en silicona que actúa como un sensor de oxígeno y cuando éste disminuye produce fluorescencia al ser expuesto a la luz ultravioleta.

Actualmente disponemos de sistemas automatizados de lectura que monitorizan constantemente el crecimiento de las micobacterias. En la década de los ochenta se introdujo BACTEC 460 TB, un sistema de detección automático o semiautomático con radioisótopos que mejora la recuperación y disminuye el tiempo de detección. Los problemas del uso de radioisótopos se han solucionado gracias a los nuevos sistemas no radiométricos. ESP *Culture System* detecta cambios de presión por el consumo de oxígeno, MB/BacT ALERT 3D *System* emplea un detector colorimétrico de dióxido de carbono, BACTER 9000 MB y BACTER MGIT 960 se basan en el sistema de fluorescencia del medio MGIT. Todos estos sistemas automatizados son rápidos y con buenas tasas de recuperación, aunque presentan mayor tasa de contaminaciones que los antiguos métodos radiométricos<sup>115-121</sup>.

### 1.8.3.3. Incubación.

La temperatura óptima de incubación para *M. tuberculosis* es de 35 a 37 °C.

Los medios sólidos se deben incubar en atmósfera enriquecida al 5 o 10 % de CO<sub>2</sub>. En el caso de los medios con base de huevo, como Löwenstein-Jensen, ésta atmósfera es solo necesaria los primeros 7 a 10 días, durante la fase de crecimiento más

rápido, por lo que, si existen limitaciones de espacio, se podrán pasar los tubos a una estufa no enriquecida transcurrida la primera semana. Los tubos han de permanecer tumbados, con la tapa ligeramente abierta, aproximadamente una semana hasta que el inóculo se absorba del todo<sup>4</sup>.

*M. tuberculosis* crece lentamente en los medios sólidos. El tiempo de incubación mínimo es de 6 a 8 semanas antes de informar una muestra como negativa. Si la tinción fue positiva, se detectó ADN en la muestra o si la sospecha de tuberculosis es muy alta se pueden mantener los cultivos durante 4 semanas más<sup>4</sup>. Los medios líquidos permiten un crecimiento más rápido y se puede detectar crecimiento en unas 2 o 3 semanas.

#### **1.8.4. Identificación.**

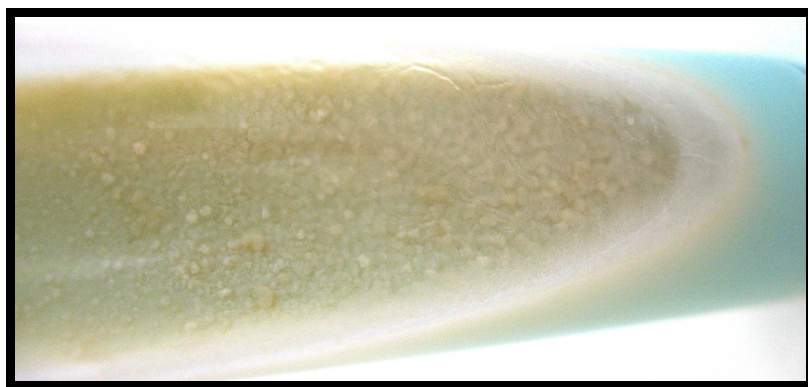
##### 1.8.4.1. Identificación fenotípica.

Las micobacterias se dividen en 2 grupos de acuerdo a su velocidad de crecimiento, micobacterias de crecimiento rápido o de crecimiento lento, según requieran más o menos de 7 días para producir colonias visibles en un subcultivo en medio sólido. El complejo *M. tuberculosis* forma parte del grupo de micobacterias de crecimiento lento, por requerir periodos superiores a 7 días<sup>122</sup>.

La temperatura óptima de crecimiento también permite una aproximación a la identificación de las micobacterias. Todo el complejo *M. tuberculosis* tiene una temperatura óptima de crecimiento de 37 °C<sup>123</sup>.

Además, las micobacterias se dividen en 3 grupos de acuerdo a su pigmentación y fotoreactividad. Pertenecen al grupo de las micobacterias fotocromógenas aquellas que no son pigmentadas mientras permanecen en oscuridad pero que se colorean tras exponerse a la luz. Las escotocromógenas producen un pigmento amarillo o naranja tanto en oscuridad como a la luz. Las no cromógenas no se pigmentan o tan solo exhiben un ligero tono amarillo pálido o marrón tras exponerse intensamente a la luz. Los miembros de complejo *M. tuberculosis* son no cromógenos<sup>123</sup>.

La morfología de las colonias permite una orientación en la identificación de la especie. En medio Löwenstein-Jensen, *M. tuberculosis* crece formando colonias bastante sugestivas: son sobreelevadas, rugosas, secas, de color cuero que se comparan con el aspecto de migas de pan (fig. 6). Tarda en crecer unos 10-15 días. En medio líquido forma grumos dejando el medio transparente (fig. 7)<sup>102</sup>. *M. bovis* en Löwenstein-Jensen, donde necesita para crecer unas 4 semanas o más, forma colonias lisas. Se desarrolla mejor en medio Löwenstein con piruvato sódico o en medio de Coletsos. En medio líquido forma unos grumos muy pequeños dejando el medio transparente. Tanto *M. tuberculosis* como *M. bovis* forman al crecer en medios líquidos *cord factor* que se aprecia perfectamente en la tinción de Ziehl-Neelsen. *M. africanum* crece dando colonias aplanadas, compactas y rugosas en los medios con huevo y crece mejor si el medio lleva piruvato sódico. *M. microti* crece en medios con huevo en unos 28-60 días con una morfología variable<sup>102</sup>.



**Figura 6: Colonias típicas de *M. tuberculosis* en medio Löwenstein-Jensen.**

Las micobacterias pueden distinguirse de acuerdo a una serie de propiedades bioquímicas y enzimáticas que clásicamente se realizaban de forma manual en los laboratorios: prueba de la peroxidasa, catalasa, test de niacina, actividad nitrato reductasa, transformación del citrato de hierro amoniacal, hidrólisis del Tween 80, opacidad del Tween agar, reducción del telurito, tolerancia al cloruro sódico, prueba de la arilsulfatasa, tolerancia la ácido pícrico, betagalactosidasa, actividad amidasa, prueba de la ureasa, pirazinamidasa, estudio de fuentes de carbono o de nitrógeno y sensibilidad al TCH (hidracida del ácido tiofeno-2-carboxílico)<sup>102</sup>. Sin embargo, muchas especies se solapan en el perfil fenotípico, por ello, el uso únicamente de técnicas bioquímicas para identificación es muy limitado en términos de utilidad. Estas pruebas

precisan disponer de un gran inóculo, lo que hace que sean muy lentas, pueden resultar laboriosas y en algunas ocasiones producir falsos negativos por falta de viabilidad de la cepa, aunque, como ventajas, son baratas y no requieren mucho equipamiento. Aun persiste su utilidad dentro del complejo *M. tuberculosis* ya que las sondas comerciales y muchos de los métodos de amplificación genética no distinguen las especies del complejo entre sí.



**Figura 7: Frasco de MGIT con crecimiento de *M. tuberculosis*.**

#### 1.8.4.2. Identificación de antígenos.

El análisis cualitativo de la composición lipídica de la pared de las micobacterias permite diferenciar especies o grupos de especies. Existen 3 técnicas, la cromatografía en capa fina, poco utilizada por su escaso poder de discriminación, la cromatografía de gases, que estudia los ésteres metilados de los ácidos micólicos de la cubierta micobacteriana pero no identifica específicamente el complejo *M. tuberculosis*, y la cromatografía líquida de alta presión, que es la que más especies discrimina dentro del género *mycobacterium*, y permite realizar una identificación con gran exactitud y rapidez distinguiendo especies dentro del complejo, aunque *M. tuberculosis* y *M. bovis* dan patrones indistinguibles<sup>13, 123</sup>.

Igualmente existen nuevos ensayos inmunocromatográficos basados en la detección del antígeno MPT 64. Se trata de técnicas muy sencillas y rápidas de realizar,

sin embargo necesitan cultivos ya crecidos y no son, hoy por hoy, una alternativa válida para diagnóstico directo desde muestras clínicas<sup>124</sup>.

#### 1.8.4.3. Identificación fagotípica.

Aunque se han descrito múltiples bacteriófagos capaces de infectar micobacterias, tan sólo 2 de ellos tienen actualmente utilidad clínica. Las técnicas desarrolladas se utilizan para diferenciar *M. tuberculosis complex* de micobacterias no tuberculosas en cultivo, diagnóstico de tuberculosis en muestras respiratorias y estudios de sensibilidad a isonizida y rifampicina. Sin embargo, aunque se trata de ensayos técnicamente sencillos y con buena especificidad, presentan baja sensibilidad lo que ha impedido su generalización<sup>124</sup>.

#### 1.8.4.4. Identificación genotípica.

La identificación genotípica parece ser la mejor opción para una identificación fiable y rápida. *M. tuberculosis complex* tiene unas 4.400.000 pares de bases y comprende 4.000 genes que codifican proteínas y 50 genes que codifican ARN. Abundan los genes que codifican enzimas para el metabolismo de ácidos grasos y presentan bastantes duplicidades.

Las sondas *Accu-probe* son sondas de ADN marcadas con acridina específicas para el complejo<sup>125</sup>. La técnica es muy rápida, generando resultados en 2 horas. En primer lugar se libera por sonicación el 16S ARN del microorganismo, que es la diana de estas sondas, con la que formará híbridos que serán evidenciados por un detector luminoso. Para la prueba se pueden utilizar tanto cepas crecidas en medios sólidos como en medios líquidos. El método es rápido y sencillo pero no distingue entre las especies dentro del complejo.

En el ADN de las micobacterias existen zonas bien conservadas específicas de género que flanqueen zonas hipervariables específicas de especie<sup>13</sup>. Para estudiar las especies, en un primer paso se amplifica una de estas zonas concretas y posteriormente se realizan detecciones por distintos métodos. La secuenciación es el método de referencia. En la secuenciación del ADN de *M. tuberculosis complex* se han usado

diversos genes altamente conservados cuyos polimorfismos sirven para la identificación de especies, los más usados son el hsp65 y 16S rDNA<sup>123</sup>. Otros métodos son el análisis del polimorfismo de fragmentos de restricción, capaz de distinguir especies y subespecies de micobacterias, la hibridación en fase sólida, como el INNO-LiPA y el GenoType, que identifica el complejo aunque no distingue entre sus especies, o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, una técnica muy rápida pero que requiere una inversión importante.

### **1.8.5. Métodos moleculares en el diagnóstico directo.**

La amplificación de ácidos nucleicos puede usarse como diagnóstico rápido, directamente sobre muestras clínicas, para identificar el complejo *M. tuberculosis* en los pacientes con sospecha moderada o alta de enfermedad tuberculosa. Posee un excelente valor predictivo positivo para distinguir micobacterias tuberculosas de las no tuberculosas en pacientes con visualización de BAAR en la baciloscopia. Su principal ventaja es la rapidez diagnóstica y poseen mayor sensibilidad que la baciloscopia ya que son capaces de detectar de 1 a 10 bacilos por ml de muestra, pero pueden producirse falsos positivos debido a contaminaciones o errores de laboratorio<sup>126, 127</sup>. Hay que tener en cuenta que se obtienen resultados positivos cuando la muestra contiene bacilos no viables en el contexto de un tratamiento adecuado, por lo que estas técnicas solo son útiles para el diagnóstico inicial<sup>95</sup>. Además, un resultado negativo no descarta el diagnóstico<sup>128-130</sup>.

Se han obtenido buenos resultados en muestras respiratorias con baciloscopias negativas y en formas pleurales y meníngeas, pero su utilidad en otras muestras no está muy clara. Los datos existentes avalan su utilización como coadyuvantes en el diagnóstico junto con los datos clínicos y resto de exploraciones, sin que esté indicada su aplicación en casos con bajo nivel de sospecha debido a su baja especificidad<sup>131, 132</sup>.

El ensayo Xpert MTB/RIF está respaldado por la OMS<sup>95</sup> y es capaz de detectar simultáneamente *M. tuberculosis* y resistencia a rifampicina, por mutaciones en el gen *rpoB*, en 2 horas<sup>133, 134</sup>. La resistencia a rifampicina además se puede usar como marcador de tuberculosis multirresistente (MDR-TB) ya que aproximadamente el 90 % de las cepas resistentes a rifampicina lo son también a isoniazida<sup>135</sup>.



### **1.8.6. Serología.**

Un gran porcentaje de la población mundial tiene anticuerpos frente a *M. tuberculosis complex* pero solo alrededor de un 10 % de estas personas desarrollaran enfermedad activa<sup>136</sup>. El diagnóstico a través de la serología, tanto detectando antígenos como anticuerpos frente a las micobacterias, no aporta resultados fiables ni coste efectivos y no se recomienda para uso clínico<sup>3, 123</sup>.

### **1.8.7. Estudios de sensibilidad.**

El antibiograma de *M. tuberculosis complex* plantea una serie de problemas técnicos debido a las características del bacilo. Este no crece uniformemente en los medios de cultivo y además, lo hace lentamente, por lo que un antibiograma convencional disco placa no puede ser utilizado. En 1961 la OMS organizó varias reuniones con el objetivo de definir criterios fiables para la realización del antibiograma de micobacterias. Se establecieron 3 métodos:

Método de la relación de resistencias: se incuban inóculos de la cepa en estudio en tubos con un gradiente de concentración de antibiótico hasta encontrar la concentración mínima inhibitoria (CMI) y se compara con la CMI obtenida de una cepa estándar.

Método de las concentraciones críticas: estudia si un inóculo determinado de la cepa es capaz de crecer en un medio con una concentración concreta de antibiótico.

Método de las proporciones múltiples: el método consiste en hacer un antibiograma con 2 inóculos de la misma cepa incubándolos en tubos con las distintas concentraciones críticas de antibiótico y un tubo sin antibiótico. El porcentaje de bacilos que han de crecer en el tubo con antibiótico respecto a tubo sin antibiótico ha de ser igual o mayor del 1% (proporción crítica) para considerar la cepa resistente. Este es el método más exacto ya que al evita los fallos metodológicos que se pueden dar en los otros métodos debido a las variaciones en el inóculo. La concentración usada *in vitro* no tiene porque tener relación con los niveles picos en suero, es distinta para cada antibiótico y para el medio de cultivo utilizado.

Los 3 métodos se describieron inicialmente en medio Löwenstein-Jensen añadiendo la solución antibiótica antes de la coagulación del medio excepto para pirazinamida<sup>102</sup>.

Posteriormente se han realizado antibiogramas en otros tipo de medios de cultivo e incluso se han automatizado, inoculando la cepa en tubos con antibiótico y comparando su crecimiento con el de un tubo sin antibiótico y un inóculo 1:100 respecto a los otros. Inicialmente se trataba de métodos radiométricos que se han ido sustituyendo por los nuevos sistemas no radiométricos, que utilizan como medio de cultivo 7H9 modificado y el crecimiento se evidencia mediante detección del CO<sub>2</sub> producido o del consumo de oxígeno<sup>13, 137</sup>. Especial atención merece la pirazinamida cuyo metabolito activo, el ácido pirazinoico, actúa a pH de 5,5, sin embargo, hasta un 10 % de las cepas de *M. tuberculosis* no son capaces de crecer a este pH ácido. Con una aproximación intermedia, estableciendo un pH de 6 y aumentando la concentración del antibiótico, el método radiométrico logra que crezcan la práctica totalidad de las cepas, pero los métodos no radiométricos no han conseguido tan buenos resultados<sup>13</sup>.

Para realizar un antibiograma se puede utilizar un aislado ya crecido o bien realizar un antibiograma provisional con la muestra directa, tras la decontaminación si no es un líquido estéril. Este último caso permite obtener información más rápidamente y el inóculo representará mejor la proporción de bacterias existentes en la población bacteriana, pero ha de ser confirmado ya que no se puede hacer un inóculo estandarizado. Este método esta poco extendido y no se utiliza con los medios automatizados<sup>138</sup>.

Todas las técnicas clásicas de estudios de sensibilidad son demasiado lentas. El retraso en el diagnóstico de una resistencia contribuye no solo a la falta de mejoría del paciente y la posibilidad de transmisión a otros, sino también a la adquisición de nuevas resistencias<sup>20, 124</sup>. Los nuevos métodos se basan en la detección de la base genéticas de las resistencias. Se trata de métodos rápidos basado en estudios de hibridación o secuenciación, aunque actualmente no son capaces de detectar todos los casos ya que aún no se conocen entre el 20 y el 40 % de las mutaciones causantes de resistencia en la mayoría de los fármacos de primera línea<sup>13, 139</sup>. La OMS recomienda implantar este tipo

de técnicas rápidas para evitar retrasos en la instauración de regímenes terapéuticos adecuados<sup>140</sup>.

Se debe realizar estudio de sensibilidad a fármacos de primera línea en todas las cepas crecidas<sup>83</sup> y, ante la presencia de resistencia, sobre todo a isoniazida o rifampicina, está indicado realizar antibiograma frente a fármacos de segunda línea<sup>34</sup>. Además, se recomienda realizar antibiograma de cada cepa aislada en cada localización anatómica aunque sea el mismo paciente<sup>21</sup>. Los estudios de sensibilidad deben repetirse si el paciente continua teniendo muestras positivas tras 3 meses de tratamiento o los cultivos vuelven a crecer tras un periodo de cultivos negativos<sup>95</sup>.

### **1.8.8. Epidemiología molecular.**

Consiste en la tipificación o caracterización molecular de cepas de una misma especie bacteriana. Gracias a estos estudios se pueden discriminar cepas en diferentes contextos, como son el estudio de casos en los que se sospeche contaminación cruzada en el laboratorio, para aclarar dudas en un paciente respecto a recidiva de una misma cepa o reinfección con una nueva cepa y para identificar casos con infecciones mixtas. Igualmente se aplica al estudio de brotes, población general o grupos específicos, lo que permite conocer los aislamientos procedentes de individuos concretos y relacionarlos con otros para determinar las cadenas de transmisión de la enfermedad, obtener información sobre los factores de riesgo y para definir la distribución internacional de los linajes de *M. tuberculosis*<sup>141, 142</sup>.

Actualmente, con el aumento de pacientes inmigrantes, la epidemiología molecular permite resolver dudas respecto si la enfermedad en estos pacientes se debe a transmisiones recientes, o bien son reactivaciones de cepas importadas. Estos últimos parecen ser los más frecuentes<sup>143</sup>.

Muchos de los casos relacionados, según los estudios de epidemiología molecular, no llegan a ser confirmados por los datos epidemiológicos, y por ello se han propuesto nuevas estrategias para mejorar los datos epidemiológicos obtenidos de los casos. La unión de los datos aportados por ambos tipos de estudios ha permitido detectar los lugares de transmisión donde es necesario intervenir<sup>142</sup>.

La técnica de referencia para la tipificación de *M. tuberculosis* es el análisis de fragmentos de restricción<sup>13</sup>, pero se trata de una técnica laboriosa que requiere gran cantidad de microorganismos por lo que hay que esperar a que cada cepa se aísle abundantemente en cultivo. Para satisfacer las necesidades de intervención precoz, se han desarrollado técnicas de epidemiología molecular cada vez más rápidas basadas en la PCR, como el tipado a través del estudio de las repeticiones en tandem. Estas técnicas son adecuadas a nivel micropoblacional para estudio de contactos, pero no para estudiar los linajes internacionales, ya que cepas no relacionadas podrían presentar el mismo patrón. Con mucha menos frecuencia aparecen polimorfismos que afecten a secuencias largas o a un solo nucleótido, y por ello estos marcadores son más adecuados para estudios a gran escala<sup>142</sup>.

## 1.9. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN LATENTE.

De acuerdo a la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica<sup>96</sup> (SEPAR) las indicaciones para realizar estudio de infección latente son:

- Convivientes y contactos íntimos de pacientes tuberculosos.
- Personas cuya radiografía de tórax presente imágenes indicativas de tuberculosis inactiva.
- Personas con sospecha clínica y/o radiológica de presentar enfermedad tuberculosa.
- Personas que si están infectadas tienen un especial riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa: infección por el VIH, las personas ADVP o personas en situación de marginación social.
- Enfermedades inmunosupresoras: leucemia, linfoma y otras neoplasias.
- Tratamiento inmunosupresor prolongado, tratamiento contra el factor de necrosis tumoral alfa y candidatos a trasplante.
- Personas que si están infectadas constituyen un riesgo social y epidemiológico en caso de desarrollar tuberculosis activa: cuidadores de guarderías infantiles, personal docente, personal sanitario y personal de prisiones<sup>144</sup>.
- Estudios epidemiológicos y control de programas antituberculosos.

El diagnóstico de la infección latente no puede realizarse por métodos directos y se basa en medir la respuesta inmune. Hasta hace pocos años el único método disponible era mediante la prueba de la tuberculina. La tuberculina es un derivado proteico purificado (PPD) obtenido de un filtrado de cultivo de *M. tuberculosis* esterilizado y concentrado. Contiene una mezcla de antígenos micobacterianos que se encuentran no solo en *M. tuberculosis* sino también en la cepa vacunal y en las micobacterias no tuberculosas. En España se emplea la variante RT-23, con Tween 80 como antiadsorbente<sup>145</sup>. La prueba estándar recomendada por la OMS es la intradermoreacción de Mantoux, que consiste en la inyección intradérmica de 2 unidades internacionales de PPD en la cara ventral del antebrazo midiendo la induración producida a las 48 o 72 h<sup>34</sup>.

La prueba de la tuberculina pierde especificidad en las personas que hayan sido vacunadas con BCG o que hayan tenido una infección por una micobacteria no tuberculosa, ya que presentarían hipersensibilidad. En general, no se recomienda en poblaciones de bajo riesgo debido a la alta tasa de falsos positivos en este grupo<sup>83</sup>. Además, pueden producirse falsos negativos en pacientes muy inmunodeprimidos, incluidos los que presentan una tuberculosis miliar<sup>146, 147</sup>. La reconstitución inmune en los pacientes con VIH al iniciar tratamiento antirretroviral aumenta la frecuencia de positividad en el test de la tuberculina<sup>148</sup>.

La realización y lectura de la prueba puede presentar problemas dependiendo del entrenamiento del personal y del hecho de que se requiere que el paciente vuelva a una segunda visita<sup>149, 150</sup>. Además, tiene la desventaja de la aparición del efecto *booster* en las repeticiones de la prueba, que podría malinterpretarse como una conversión de la tuberculina<sup>34, 35</sup>. Este fenómeno no se produce por sensibilización real, sino porque la prueba actúa como estímulo de personas que se infectaron anteriormente en las que, tras el paso del tiempo, se había debilitado su capacidad de respuesta. A pesar de sus inconvenientes, su uso está muy extendido ya que la prueba es barata y no requiere mucha infraestructura.

En España se considera positiva cuando la induración es mayor o igual a 5 mm en las personas que no han sido vacunadas con BCG. En la práctica se acepta que los colectivos con elevado riesgo de enfermar tras la infección, como los contactos íntimos o frecuentes de pacientes bacilíferos o personas con lesiones residuales compatibles con tuberculosis en la radiografía de tórax y enfermedad descartada, no se tenga en cuenta el antecedente de la vacunación. En los pacientes inmunodeprimidos se acepta como positiva cualquier induración<sup>34</sup>.

Las nuevas técnicas desarrolladas para el diagnóstico *in vitro* de la infección latente consiguen superar muchos de los problemas de la tuberculina. Se describieron por Lalvani en 2001 y son conocidas como técnicas IGRA (*interferon gamma release assay*)<sup>35</sup>. Miden la liberación de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) por las células T, una citocina fundamental en el control de la infección tuberculosa, en respuesta a la estimulación con antígenos específicos de los bacilos del complejo *M. tuberculosis*, incluido *M. bovis*. Se trata de los antígenos *early secretory antigenic target 6* (ESAT-6)

y *culture filtrate protein* (CFP-10), que no son compartidos por la cepa vacunal ni por la mayoría de las micobacterias no tuberculosis, excepto *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*, *M. flavescens* y *M. gastrii*<sup>35, 149, 151</sup>.

Existen dos IGRA comercializadas: QuantiFERON-TB *Gold*, un ELISA aprobado por la *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) en 2004<sup>149</sup> y T-SPOT.TB, que es un análisis de inmunotransferencia enzimático. Debido a su mayor especificidad antigénica, estos análisis producen menos falsos positivos que la prueba de la tuberculina, no hay reacción cruzada con la vacuna y no tienen efecto *booster*<sup>34</sup>. Además incorporan controles para detectar anergia y excluir así los falsos negativos.

Comparativamente las IGRA son más caras que la prueba de la tuberculina y necesitan mayor infraestructura, pero son adecuadas en países de baja incidencia o en personas en las que se pueda prever que tal vez no acudan a la segunda visita necesaria en la prueba de la tuberculina<sup>149, 152</sup>. El documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (SEIMC) y la SEPAR, recomienda emplear la prueba de la tuberculina como técnica de base para el diagnóstico y posteriormente realizar un IGRA en los casos positivos pero que estén vacunados y en los casos negativos pero que estén inmunodeprimidos<sup>34</sup>.

Hay que tener en cuenta que ninguno de los tests es capaz de distinguir entre enfermedad activa o sensibilización pasada y presentan un periodo ventana entre 2 a 12 semanas tras la primoinfección para que los linfocitos sensibilizados lleguen al torrente circulatorio<sup>34</sup>. Un resultado positivo es útil para identificar personas con infección pero no puede ser usado como única prueba para el diagnóstico de enfermedad activa, además un resultado negativo tampoco descarta la enfermedad<sup>95, 153, 154</sup>.





## 1.10. TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento farmacológico de la tuberculosis se inicio en 1940 con el descubrimiento de la estreptomycin. Esta disminuía la mortalidad y muchas veces lograba la curación, aunque también, en muchas ocasiones, aparecían resistencias bacterianas y fracaso terapéutico. Tras el descubrimiento de nuevos fármacos antituberculosos se vio que eran necesarias al menos 2 antibióticos combinados en tratamientos prolongados. La primera pauta combinada se utilizó en 1958<sup>13</sup>.

### 1.10.1. Fármacos de primera línea.

Existen 5 fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomycin (S). Además de la rifabutina y rifapentina, derivados de la rifampicina, comercializados en EE.UU. Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol se absorben bien por vía oral y, aproximadamente en 2 a 4 horas, alcanzan niveles máximos en suero, eliminándose casi por completo en 24 horas. Disminuyen rápidamente el número de microorganismos viables en el paciente, evitando así el contagio, además presentan baja tasa de recidivas y de creación de resistencias<sup>3</sup>.

ISONIAZIDA: Es un antimicrobiano sintético introducido en 1952. Su diana principal es a nivel de la síntesis del ácido micólico y es uno de los agentes más potentes contra la tuberculosis, siendo activo frente a todas las cepas salvajes. Se absorbe bien por vía oral y por vía intramuscular, con una biodisponibilidad del 90 % y volumen de distribución de 0,6 l/kg. Su metabolismo es principalmente hepático. El fármaco tiene efecto bactericida pero solo es activo frente a bacilos en fase activa<sup>155</sup>, los bacilos en fase de replicación lenta en el interior de las lesiones caseosas y los bacilos en fase latente casi no se ven afectados por la isoniazida<sup>156</sup>.

En monoterapia el microorganismo adquiere rápidamente resistencia. Se conocen alteraciones en varios genes relacionados con la adquisición de resistencias. El gen *kat* codifica una catalasa-peroxidasa que actúa sobre la isoniazida activando su efecto antimicobacteriano, y la delección de este gen conlleva resistencia bacteriana.

Una mutación en el gen *inhA*, que codifica un enzima de la vía biosintética del ácido micólico, también se relaciona con resistencia. Estas dos alteraciones, junto con el gen *ahpC* y el gen *kasA*, suman el 90 % de los casos de resistencia a isonizida.

Los efectos secundarios más habituales son la hepatitis edad dependiente, la neuropatía periférica y las reacciones de hipersensibilidad. Para evitar la neuropatía por isoniazida hay que añadir piridoxina en los pacientes más propensos a sufrir déficit de vitamina B6, como los alcohólicos, desnutridos, embarazadas, mujeres durante la lactancia, pacientes con IRC, diabetes e infección por VIH<sup>21, 156</sup>.

RIFAMPICINA: Se introdujo en 1968 como agente antituberculoso. Inhibe la polimerasa de ARN dependiente de ADN procariota. Se absorbe bien por vía digestiva y tras 2 horas de una dosis oral de 600 mg se alcanzan concentraciones pico de 5 a 10 µg/ml. En pacientes con inflamación meníngea alcanza en LCR el 50 % de la concentración en plasma. Concentraciones de 0,5 µg/ml son bactericidas para las cepas salvajes de *M. tuberculosis*, y afecta tanto a los bacilos en replicación rápida de las cavidades pulmonares como a los microorganismos en fase de crecimiento lento del interior caseoso de las lesiones.

Las mutaciones en el gen *rpoB*, que forma una de las subunidades de la polimerasa de ARN, son responsables de más del 96 % de las resistencias a rifampicina.

Los efectos secundarios más habituales son las alteraciones gastrointestinales y de hipersensibilidad. La rifampicina aumenta el metabolismo hepático de varios fármacos como los anticonceptivos o los antivirales. Además puede provocar hepatotoxicidad y coloración rojizo anaranjada de orina, lagrimas y otros fluidos.

PIRAZINAMIDA: Es un derivado sintético de la nicotinamida. Ha de metabolizarse en el hígado a su metabolito activo, el ácido pirazinoico. La pirazinamida actúa rápidamente en las formas de replicación rápida en combinación con isoniazida, pero no es activa frente a bacilos latentes ni frente a *M. bovis* dentro del complejo. Solo actúa a pH ácido, por ello, en los estudios de sensibilidad del laboratorio, hay que ajustar el pH del medio utilizado. Se cree que solo actúa en el medio ácido del interior del

fagolisosoma y dependiendo de la concentración alcanzada tiene efecto bacteriostático o bactericida.

*M. tuberculosis* produce una pirazimanidasa, necesaria para liberar el metabolito activo del fármaco, la mayoría de las cepas que no tienen esta enzima, habitualmente por mutaciones en el gen *pncA*, se vuelven resistentes. *M bovis* no expresa pirazimanidasa por lo que es resistente a este fármaco.

Como reacciones adversas puede provocar hepatotoxicidad, fotosensibilidad e hiperuricemia<sup>157</sup>.

ETAMBUTOL: Es un compuesto sintético antituberculoso usado desde 1961. Su forma de actuación es a través de la inhibición bacteriostática de la síntesis de la pared celular.

Mutaciones en el gen *embB*, que produce un enzima implicado en la síntesis de arabinogalactano, producen resistencia a este fármaco.

El efecto secundario más característico es la neuritis óptica, dosis y tiempo dependiente, que es reversible al quitar el tratamiento. Por la posibilidad de aparición de neuritis no se recomienda en niños muy pequeños que no puedan avisar de su pérdida de visión.

ESTREPTOMICINA: Es un aminoglucósido que inhibe la síntesis de proteínas mediante su unión reversible a la fracción 30S del ribosoma bacteriano. Se trata de un fármaco que necesita dosificación parenteral, lo que hace bastante incómodo su uso. Tiene efecto bactericida frente a las micobacterias extracelulares de replicación rápida pero es ineficaz en el medio ácido del interior de los macrófagos.

En dos tercios de las cepas resistentes se han encontrado mutaciones en el gen rRNA 16S y el gen que codifica la proteína ribosómica S12, ambos genes intervienen en la unión de la estreptomicina a los ribosomas. En el tercio restante de cepas resistentes no se ha hallado ninguna mutación que explique la resistencia.

Los efectos secundarios más frecuentes son la nefrotoxicidad, que suele producir insuficiencia renal sin oliguria, y la ototoxicidad, tanto sobre funciones auditivas como vestibulares, estas últimas son más frecuentes produciendo pérdida del equilibrio, vértigo y acúfenos.

### **1.10.2. Fármacos de segunda línea.**

Los fármacos de segunda línea presentan más efectos secundarios y son menos eficaces, por lo que su uso suele limitarse a enfermos con cepas resistentes a los fármacos de primera línea. Entre ellos se dispone de aminoglucósidos inyectables, capreomicina que es un péptido inyectable, y fármacos orales como etionamida, cicloserina, ácido paraaminosalicílico (PAS) y fluoroquinolonas.

AMINOGLUCÓSIDOS: Amikacina es el más potente pero es caro y molesto de administrar.

PÉPTIDOS: Capreomicina y viomicina son péptidos con un mecanismo de acción similar a los aminoglucósidos.

ETIONAMIDA: Es un derivado del ácido isonicotínico cuyo mecanismo de acción es bloqueando la síntesis de los ácidos micólicos. Los efectos secundarios más habituales son irritación gastrointestinal con náuseas, vómitos y dolores abdominales y los síntomas neurológicos.

CICLOSERINA: Un análogo de la alanina que inhibe la síntesis de este compuesto esencial para la pared celular. Puede producir neuropatía periférica y alteraciones del SNC.

ÁCIDO P- AMINOSALICILICO: Afecta al metabolismo del hierro y al metabolismo del ácido salicílico. Se absorbe de forma incompleta vía oral. Se asocia a bastantes efectos secundarios gastrointestinales y se necesitan dosis elevadas lo que lleva a mal cumplimiento.

QUINOLONAS: Ciprofloxacino, ofloxacino, esparfloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino tienen buena actividad frente *M. tuberculosis* inhibiendo la síntesis del ADN.

TIOSEMICARBAZONA: Se trata de un compuesto utilizado en algunos países en vías de desarrollo. Produce molestias gastrointestinales y supresión de la médula ósea y se asocia con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica grave en pacientes VIH.

### **1.10.3. Características del tratamiento médico y seguimiento.**

Los objetivos principales en el tratamiento de la tuberculosis son eliminar los bacilos lo más rápidamente posible, prevenir el desarrollo de resistencias y evitar recidivas eliminando los bacilos más inactivos. El tratamiento adecuado de los pacientes reducirá el contagio en la comunidad<sup>20, 21, 158</sup>.

La decisión de iniciar el tratamiento debe basarse en el conjunto de datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos, anatomopatológicos y microbiológicos. Si el diagnóstico es muy evidente, incluso sin confirmación microbiológica, o si el paciente se encuentra en una situación clínica inestable debe iniciarse tratamiento empírico. En los pacientes con buena situación clínica se recomienda esperar a la confirmación microbiológica y a los estudios de sensibilidad antes de iniciar la terapia, siempre que estos se realicen por métodos moleculares y vayan a estar disponibles en pocos días. Si los estudios de sensibilidad se realizan por métodos convencionales, los resultados tardarán semanas o meses, y será necesario iniciar terapia empírica<sup>140, 159</sup>.

Los regímenes terapéuticos recomendados, tanto en adultos como en niños, incluyen una fase inicial bactericida, que elimina la mayoría de las bacterias de las lesiones y una fase de continuación, eficaz frente a la población latente, menos activa metabólicamente.

El tratamiento estándar de una tuberculosis pulmonar dura 6 meses. Los 2 primeros meses constituyen la fase inicial o intensiva, administrando isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de la fase de continuación, de 4 meses,

con isonizida y rifampicina (2HRZE+4HR). Se debe utilizar en todos los casos en los que no haya contraindicación para alguno de los fármacos que la componen<sup>83</sup>. Este régimen de 4 fármacos en la fase intensiva trata de evitar el desarrollo de resistencias a rifampicina en pacientes que presentasen una cepa resistente a isonizida<sup>21</sup>. El mismo esquema sin etambutol puede ser adecuado en aquellas comunidades cuya tasa de resistencia a isoniazida sea menor del 4 %<sup>83</sup>. Habitualmente, el tratamiento durante la primera fase es empírico ya que los datos de sensibilidad no suelen estar aún disponibles. Cuando se confirme que el aislado es sensible a estos fármacos se podrá retirar el etambutol<sup>34</sup>. En pacientes de comunidades con altos niveles de resistencia a isoniazida, en los que no se hayan realizado estudios de sensibilidad o estos no estén disponibles cuando vaya a iniciarse la fase de continuación, se podría realizar esta fase con isoniazida, rifampicina y etambutol<sup>140</sup>.

En la tuberculosis del SNC el tratamiento de la fase intensiva incluye isoniazida, rifampicina, pirazinamida y el cuarto fármaco debe ser una quinolona o un aminoglucósido inyectable ya que el etambutol presenta poca penetración en las meninges, incluso aunque estén inflamadas<sup>60</sup>. Ni el embarazo ni la lactancia modifican el tratamiento estandar<sup>96</sup>. Como en niños pequeños es difícil controlar la neuropatía óptica que puede producir el etambutol, se recomienda sustituir este fármaco por estreptomina. Se han de añadir corticoides en los casos de meningitis y pericarditis, y, en general, en cualquier localización donde se haya producido un componente inflamatorio importante<sup>34</sup>. Se recomienda prolongar la duración del tratamiento en la meningitis tuberculosa, en espondilitis tuberculosa con afectación neurológica, en tuberculosis osteoarticular y en los pacientes con silicosis<sup>34, 140</sup>. El tratamiento antirretroviral es la intervención más importante para reducir la mortalidad en pacientes con tuberculosis coinfectados por VIH<sup>100</sup>.

La dosificación puede ser diaria o bien 3 veces por semana, este tratamiento intermitente es más cómodo si hay que vigilar al paciente, aunque la OMS recomienda el tratamiento diario como primera opción, especialmente durante la fase intensiva<sup>140</sup>. Para comodidad en la dosificación, y así mejorar la adherencia al tratamiento, existen preparados combinados con 2, 3 o 4 fármacos.

Las resistencias de *M. tuberculosis* a los fármacos se adquieren por mutaciones espontáneas de escasa frecuencia que se seleccionan debido a prescripciones en monoterapia o al mal cumplimiento del régimen prescrito. No existen resistencias cruzadas, ya que la resistencia a cada antimicobacteriano se adquiere de forma independiente. Se denomina resistencia primaria cuando la cepa que infecta a un paciente que aun no ha recibido tratamiento ya es resistente, esto es poco frecuente en EE.UU. o en Europa, donde las cepas con resistencias se asocian a grupos de riesgo como coinfectados VIH o inmigrantes<sup>79</sup>, sobretodo de la antigua Unión Soviética y Asia. Para el paciente, tener una cepa resistente implica mayor gravedad de su enfermedad, necesidad de cambios de tratamiento, mayor duración de este y mayor posibilidad de efectos secundarios con menor garantía de curación<sup>13</sup>. Las pautas mas eficaces en pacientes con cepas resistentes no están claramente evaluadas y suelen basarse en opiniones de expertos por estudios retrospectivos no controlados<sup>160</sup>.

Durante el tratamiento ha de realizarse seguimiento del paciente tanto para valorar la respuesta como para estudiar los efectos secundarios. Se deben establecer visitas fijas a los 15 días, al mes, al segundo, cuarto y sexto mes desde el inicio del tratamiento<sup>83</sup>. En estas visitas han de realizarse los controles microbiológicos, analíticos y radiológicos que se consideren necesarios, así como motivar a los pacientes para que mantengan el cumplimiento.

Los estudios microbiológicos para valorar la respuesta al tratamiento son más difíciles de realizar en la tuberculosis extrapulmonar que en tuberculosis pulmonar, donde se pueden hacer controles del esputo mensualmente hasta que el cultivo sea negativo<sup>161</sup>. Normalmente, hacia el final del segundo mes, son negativos los esputos del 80 % de los pacientes. En ocasiones el cultivo resulta negativo antes que el frotis, debido a la visualización en las tinciones de bacilos muertos<sup>162</sup>. Si el cultivo sigue siendo positivo tras 2 meses del inicio del tratamiento se recomienda alargar la fase de continuación 3 meses más. Si tras 3 meses de tratamiento siguen siendo los cultivos positivos o el frotis pasado 5 meses ha de sospecharse resistencia a alguno de los fármacos<sup>3</sup>. Los casos de recidivas no suelen presentar resistencias pero es conveniente comenzar a tratar con 5 fármacos hasta obtener estudios de sensibilidad.

Se considera resistencia clínica al tratamiento cuando no se produce la evolución del paciente hacia la curación, con persistencia o reaparición de los síntomas. El criterio utilizado es la persistencia de los síntomas clínicos a los 2 meses de tratamiento seguido correctamente, la recaída de la enfermedad poco después de finalizar el tratamiento o persistencia de los cultivos positivos a los 4 meses. En los países en vías de desarrollo, donde la única prueba diagnóstica es la baciloscopia, se considera indicación de cambio de tratamiento la persistencia de baciloscopias positivas tras 2 meses de tratamiento<sup>13</sup>.

A la hora de diseñar un nuevo régimen terapéutico en un paciente que ya había iniciado el tratamiento y en el que se han detectado resistencias en los estudios de laboratorio a alguno de los fármacos empleados, ha de considerarse que el paciente ha seguido una monoterapia o biterapia durante la fase intensiva y que, por lo tanto, puede haber desarrollado nuevas resistencias<sup>163</sup>. Esto influye en el número de nuevos fármacos a incluir en el tratamiento y en la decisión de realizar un nuevo antibiograma.

La causa más frecuente de la no curación es el incumplimiento terapéutico. Los pacientes no cumplidores además, tienen mayor riesgo de presentar cepas resistentes<sup>3</sup>. El cumplimiento terapéutico en cualquier enfermedad se ve afectado por la duración, el número de fármacos administrados, la frecuencia de su administración y la complejidad general del tratamiento. Por lo tanto, la tuberculosis, que supone tratamientos de larga duración y que además incluye varios medicamentos, presenta muchos factores que favorecen el mal cumplimiento<sup>164</sup>. En pacientes de especial riesgo de abandono de la medicación, como las personas alcohólicas, los presos, indigentes o toxicómanos, y en todos los que se sospeche la posibilidad de incumplimiento, es preciso iniciar un sistema de tratamiento directamente observado (TDO)<sup>96</sup>. Este consiste en que un trabajador especialmente adiestrado vigile que el paciente ingiera cada dosis de los fármacos prescritos. En los enfermos contagiosos que rechacen el tratamiento deberá procederse al TDO obligatorio en un centro<sup>34</sup>.

El riesgo de aparición de efectos secundarios aumenta en la población anciana, no solo por la propia edad, sino también por el riesgo de interacción con el resto de la medicación que esté tomando el paciente<sup>79</sup>. El efecto secundario más habitual durante el tratamiento es la hepatitis, y por ello se debe instruir a los pacientes para que vigilen sus síntomas, como la aparición de orinas oscuras o la pérdida de apetito. Es necesario hacer



un análisis de enzimas hepáticas y bilirrubina basal antes de comenzar el tratamiento, y debe de interrumpirse este si suben las transaminasas por encima de 5 veces su valor normal, de la fosfatasa alcalina por encima de 3 veces o si el paciente tiene síntomas. Las reacciones de hipersensibilidad suelen obligar a retirar todos los fármacos y reiniciarlos uno a uno hasta averiguar cual causó la reacción. La hiperuricemia y las artralgias debidas a la pirazinamida se tratan con ácido acetil salicílico<sup>3</sup>, pero es necesario suspender el fármaco si aparece artritis gotosa. También habría que suspender la rifampicina si apareciese trombocitopenia autoinmune, y el etambutol en los casos de neuritis óptica. El prurito o las molestias digestivas se pueden tratar sintomáticamente sin necesidad de suspender el tratamiento.

#### **1.10.4. Tratamiento de la infección latente.**

En las personas que sean contactos íntimos o frecuentes de un paciente contagioso, a los que se les haya realizado la prueba de la tuberculina, y esta sea negativa, se podrá iniciar quimioprofilaxis primaria. Este tratamiento de personas no infectadas se indica en niños y adolescentes y en personas con infección por VIH e inmunodeprimidos, por ser los más susceptibles a desarrollar una tuberculosis grave y rápidamente progresiva. Debe repetirse la prueba de la tuberculina a las 8 o 12 semanas para valorar seroconversión<sup>145, 165</sup> y, en tal caso, continuar con la quimioprofilaxis.

El objetivo del tratamiento de la tuberculosis latente o quimioprofilaxis secundaria, es evitar la progresión a tuberculosis activa. Sólo el 5 % de la infecciones latentes en personas inmunocompetentes progresará a enfermedad tuberculosa. Considerando además que los regimenes terapéuticos de quimioprofilaxis secundaria pueden presentar efectos secundarios graves y son largos, lo que dificulta su cumplimiento adecuado, la recomendación de tratamiento de la infección latente se reduce a grupos de riesgo: conversores recientes en el test de tuberculina, contactos estrechos con pacientes tuberculosos, pacientes inmunodeprimidos o que vayan a iniciar tratamiento con inmunosupresores y pacientes con lesiones residuales en la radiografía de tórax sin tratamiento antituberculosos previo<sup>20, 34</sup>. En los pacientes VIH, además del inicio temprano del tratamiento antirretroviral, que reduce el riesgo de enfermedad activa, la principal intervención para prevenir la tuberculosis es la quimioprofilaxis<sup>100</sup>,

aunque la incidencia de tuberculosis en estos pacientes siga siendo mayor que en pacientes no VIH<sup>166-170</sup>.

La quimioprofilaxis secundaria ha de hacerse después de descartar enfermedad tuberculosa y se realiza una única vez en la vida. Existen 2 pautas estándar, bien isoniazida durante 6 meses, o isoniazida más rifampicina durante 3 meses<sup>171</sup>. La pauta alternativa en casos de resistencia o intolerancia a la isoniazida es con rifampicina, en adultos durante 4 meses y en niños durante 6 meses. En personas VIH positivas, niños de hasta 5 años y portadores de lesiones residuales en pulmón, hay que valorar la prolongación de los 6 meses estándar hasta los 9 a 12 meses.

No debería administrarse cuando exista enfermedad tuberculosa o sospecha de ella, antecedentes de tratamiento antituberculoso completo o incompleto, antecedentes de alergias o efectos adversos a los fármacos, antecedentes de quimioprofilaxis secundaria, hepatopatía o cuando no existe seguridad en que el paciente vaya a realizar un cumplimiento correcto de la prescripción<sup>172</sup>. Si por motivos clínicos o radiológicos se han solicitado cultivos se ha de esperar al resultado de estos antes de iniciar la terapia<sup>34</sup>.

En los contactos de pacientes con tuberculosis multirresistente no existe ningún esquema recomendado ni demostrado efectivo, por lo que la forma de actuación recomendable es mantener una vigilancia con visitas periódicas<sup>34</sup>.

#### **1.10.5. Vacunación.**

La única vacuna disponible actualmente frente a la tuberculosis es la BCG. Es eficaz en la prevención de la tuberculosis meníngea y diseminada en población pediátrica pero no está claro su eficacia en tuberculosis pulmonar. En España la principal estrategia de prevención es el diagnóstico temprano de los casos contagiosos por lo que no se recomienda la vacunación sistemática<sup>34</sup>.

## 1.11. EPIDEMIOLOGÍA

### 1.11.1. Epidemiología a nivel mundial.

La tuberculosis es la segunda causa mundial de mortalidad, después del SIDA, causada por un agente infeccioso. La situación mundial de la tuberculosis es un reflejo de los desequilibrios económicos y sociales entre los países, ya que la mayoría de los casos se producen en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo<sup>173</sup>. En estos países, el hacinamiento y la desnutrición contribuyen a la transmisión y desarrollo de la enfermedad<sup>174</sup>. En los países industrializados *M. tuberculosis* provoca enfermedad en las minorías con peores condiciones higiénico sanitarias, como las personas pobres, sin hogar, presos, alcohólicos, ADVP, ancianos, inmigrantes, etc<sup>4, 175, 176</sup>.

Los factores de desarrollo socio económicos parecen ser tan importantes como cualquier otra medida de control específica sobre la tuberculosis<sup>177</sup>, esto se ha observado en muchos países que han mejorada sus cifras de enfermedad tuberculosa tras mejoras socioeconómicas, aún cuando no tenían acceso a buenos tratamientos. Así, en Europa, la morbimortalidad por tuberculosis descendió antes del desarrollo de tratamientos eficaces, debido a la mejora de condiciones de vida, alimentación y aislamiento de los enfermos en sanatorios<sup>84, 178, 179</sup>.

En 1993 la OMS declaró la tuberculosis una emergencia de salud mundial. Ese año la OMS estimó una incidencia de enfermedad de 7 a 8 millones de personas con una mortalidad de 1,3 a 1,9 millones. La OMS se fijó una serie de metas en el contexto de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) para el año 2015 que incluían frenar el aumento de la incidencia y reducir al 50 % la tasa de prevalencia y de mortalidad respecto a los datos de 1990. Para ello, la organización presentó programas con 5 medidas para la mejora del control y tratamiento de la tuberculosis: compromiso político, mejoras diagnósticas, abastecimiento de fármacos antituberculosos de primera línea, implantación de tratamientos cortos y desarrollo de sistemas para la notificación de casos<sup>100</sup>.

Desde 1997 la OMS elabora un informe anual sobre la tuberculosis. El informe se basa fundamentalmente en los datos presentados por los Estados Miembros de la OMS. En 2013 presentaron datos un total de 202 países y territorios<sup>100</sup> (tabla 1).

**Tabla 1: Tasas mundiales estimadas por cada 100.000 habitantes en 2013.**

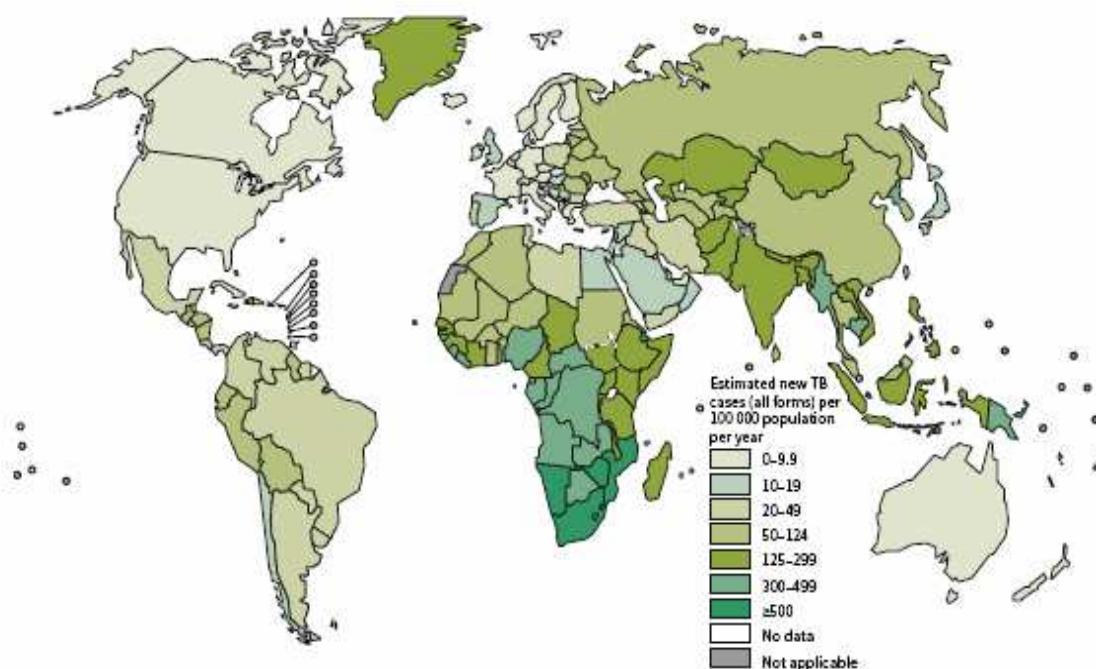
	Prevalencia	Incidencia	Mortalidad	
			VIH negativo	VIH positivo
África	300	280	42	32
América	38	29	1,5	0,6
Mediterráneo Oriental	165	121	23	0,3
Europa	51	39	4,1	0,4
Sudeste Asiático	244	183	23	2,6
Pacífico occidental	121	87	5,8	0,3

Se estima que en 2013 hubo 11 millones de enfermos de tuberculosis en el mundo, lo que equivale a 159 casos por 100.000 habitantes. Las tasas de prevalencia han descendido globalmente un 41 % desde 1990 pero los datos por regiones muestran un descenso muy irregular. Según las estimaciones, parece que no se conseguirá el objetivo de descender hasta la mitad la prevalencia mundial de tuberculosis respecto a 1990. En la Región de las Américas ya se consiguió en 2005, el Pacífico Occidental está cerca de conseguirlo y parece bastante factible que también lo haga el Sudeste Asiático pero no así la Región Africana, Europea ni la Región Mediterránea Oriental.

La incidencia estimada de tuberculosis para ese mismo año fue de 9 millones de personas, lo cual equivale globalmente a 126 casos por 100.000 habitantes. De ellos, 3,3 millones eran mujeres y 550.000 niños. El 56 % de los casos se produjeron en Asia y el 29 % en África. La Región Mediterránea Oriental engloba el 8 % de los casos, Europa el 4 % y América el 3 %, siendo las comunidades pobres y los grupos vulnerables los más afectados. Alrededor del 82 % de los casos de tuberculosis se agruparon en 22 países denominados globalmente países de alto impacto: Afganistán, Bangladés, Brasil,

Camboya, China, Etiopía, Filipinas, India, Indonesia, Kenia, Mozambique, Myanmar, Nigeria, Pakistán, República democrática del Congo, Rusia, Sudáfrica, Tailandia, Tanzania, Uganda, Vietnam y Zimbabue. Los países con más casos incidentes fueron, por este orden, India, China, Nigeria, Pakistán, Indonesia y Sudáfrica (fig. 8)<sup>100</sup>.

Evolutivamente las tasas de incidencia se han mantenido bastante estables desde 1990 hasta el año 2000, a partir de ese año empezaron a descender alcanzando el objetivo antes de 2015. La evolución por regiones muestra diferencias, así, aunque actualmente todas las regiones están bajando sus tasas de incidencia, el descenso es muy lento en el Mediterráneo Oriental y Sudeste Asiático.



**Figura 8: Incidencia mundial de tuberculosis. 2013. Fuente: OMS.**

En números absolutos se estima que 1,5 millones de personas murieron en 2013 a causa de la tuberculosis. De ellos 510.000 eran mujeres y 210.000 niños. De acuerdo a la condición VIH, los fallecimientos se distribuyeron en 1,1 millón de pacientes VIH negativos y 360.000 mil pacientes VIH positivos.

Globalmente la tasa de mortalidad por tuberculosis, sin contar los coinfectados VIH, ha disminuido un 45 % entre 1990 y 2013. Las predicciones sugieren que la tasa de descenso debería acelerarse para conseguir el objetivo de reducción del 50 % en 2015. Por regiones, la mortalidad esta descendiendo en las seis. La Región de las Américas alcanzó el objetivo en 2004 y Pacífico Occidental en 2002. Posiblemente lo haya alcanzado en 2013 el Sudeste Asiático pero parece inalcanzable en el resto aunque las tasas en la Región Europea descienden rápidamente.

Se estima que, entre el año 2000 y 2013, el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis ha salvado 37 millones de vidas, aunque, dado que la mayoría de las muertes por tuberculosis son evitables, la mortalidad de la enfermedad sigue siendo inaceptablemente alta<sup>100, 179</sup>.

Como mínimo, una tercera parte de los 34 millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo están infectadas también por el bacilo tuberculoso, aunque aún no padecen tuberculosis activa. Las personas doblemente infectadas tienen entre 21 y 34 veces más probabilidades de llegar a padecer enfermedad tuberculosa que quienes no están infectadas por el VIH. Casi un 25 % de las muertes de las personas infectadas por el VIH son causadas por la tuberculosis, siendo ésta la causa principal de muerte. En 2013 hubo aproximadamente 1,1 millones de casos nuevos de esta infección mixta, la distribución por regiones se muestra en la tabla 2. Globalmente, el 13 % de los casos nuevos de tuberculosis se dieron en personas con VIH y el 78 % de ellos vivían en África<sup>100</sup>.

**Tabla 2: Prevalencia de VIH en casos nuevos de tuberculosis. 2013.**

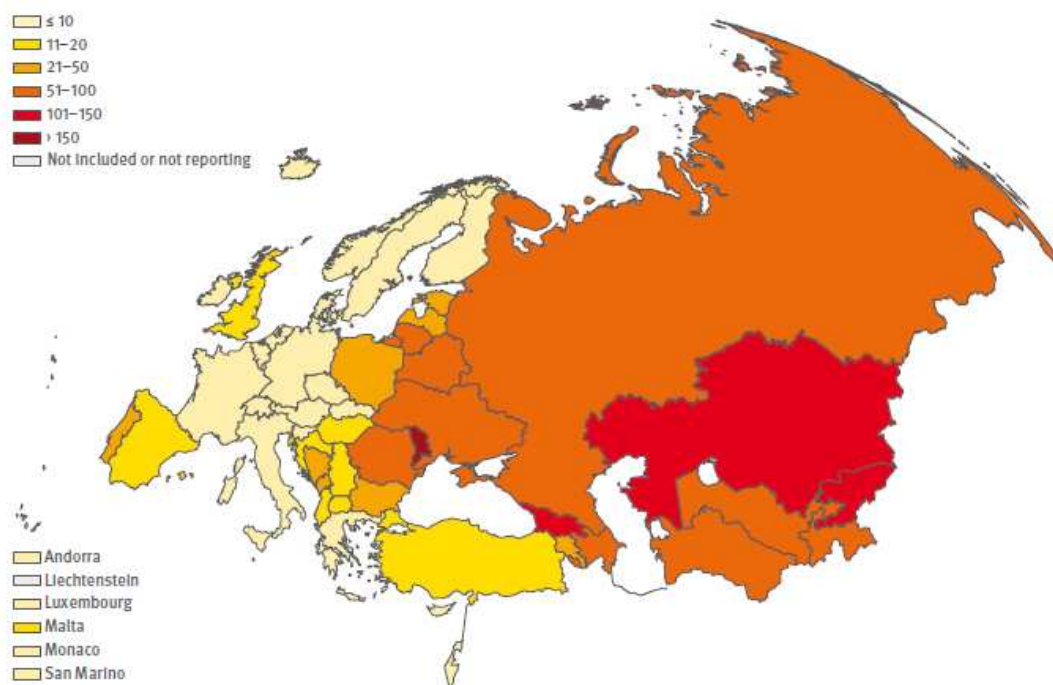
	Porcentaje de casos con VIH
África	34 %
América	11 %
Mediterráneo oriental	0,94 %
Europa	6 %
Sudeste asiático	4,9 %
Pacífico occidental	1,4 %

En el año 2013, la OMS estimó que a nivel mundial hubo 480.000 nuevos casos de MDR-TB. Estos se han encontrado en casi todos los países estudiados. India, China y la Federación de Rusia suman más del 50 % de los casos<sup>100</sup>.

### 1.11.2. Epidemiología a nivel europeo.

La Región Europea de la OMS comprende 53 países que aportaron en 2013 el 4 % de las notificaciones de casos de tuberculosis a nivel mundial. Entre 1996 y 2007 los datos se recogían y analizaban anualmente por el proyecto EuroTB. Desde 2008 el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) se unió a la Oficina de la Región Europea de la OMS para trabajar coordinadamente en la recogida y análisis de datos.

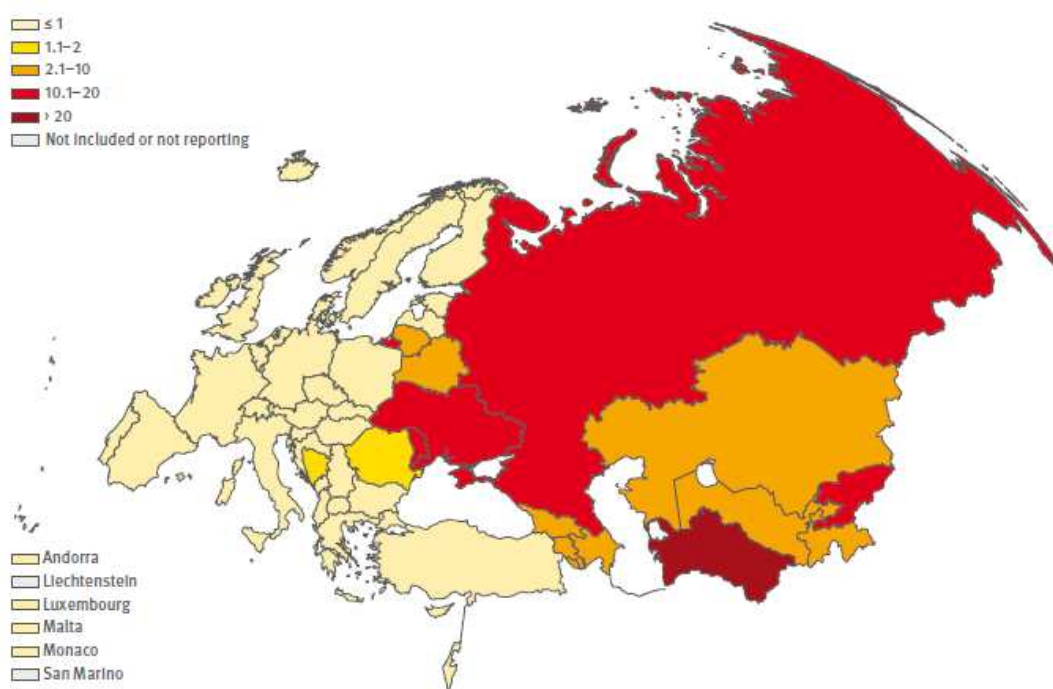
La prevalencia estimada en 2013 fue de 51 casos por 100.000 habitantes (460.000). Se estimó que para ese año se habían producido 360.000 casos nuevos, lo que correspondería a una tasa de incidencia de 39 casos por 100.000 habitantes, en una proporción de 2 hombres por mujer. La tasa de mortalidad fue de 4,1 por 100.000 habitantes (38.000 casos) en pacientes VIH negativos y adicionalmente otros 3.800 casos en pacientes VIH positivos. Las figuras 9 y 10 muestran la variación entre países de los datos estimados de incidencia y mortalidad del año 2013<sup>99</sup>.



**Figura 9: Incidencia estimada en la Región Europea por 100.000 habitantes. 2013.**  
Fuente: OMS.



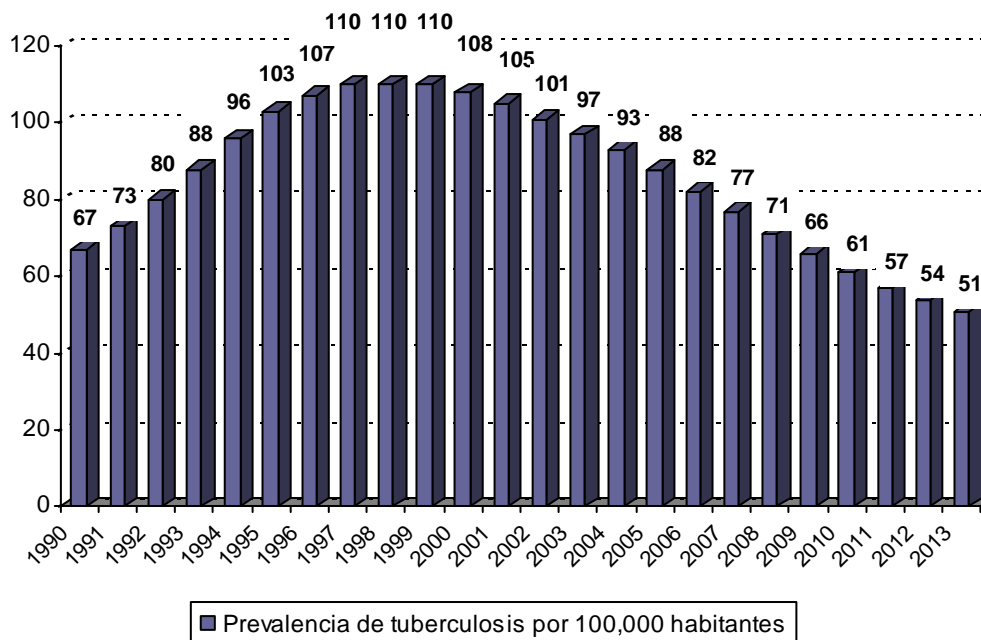
Una visión detallada muestra que la Región Europea comprende 2 zonas epidemiológicamente distintas. Los países del oeste presentan cifras menores que los países del este. Además, los en los países del oeste se aprecia una elevación de la proporción de casos no autóctonos. Los movimientos migratorios masivos de países con alta endemia de tuberculosis y las condiciones de vida a la que se ven sometidos estos inmigrantes han condicionado, en los últimos años, un aumento de la enfermedad en muchos países de la Unión Europea<sup>83</sup>.



**Figura 10: Mortalidad estimada en la Región Europea por 100.000 habitantes. 2013. Fuente: OMS.**

No parece que se vaya a alcanzar el objetivo de reducción del 50 % en la prevalencia, ya que en 1990 esta era de 67 casos por 100.000 habitantes (fig. 11). La incidencia de tuberculosis en la Región Europea aumentó rápidamente desde 1990 alcanzando un pico entre 1999 y 2000, desde esa fecha ha descendido a la mayor velocidad mundial. También es difícil que se vaya a alcanzar la meta del descenso al 50 % de la mortalidad, a pesar del descenso desde 2001, puesto que, en 1990, fue de 4,6 por 100.000 habitantes en pacientes VIH negativo. Desde 2004 la coinfección por VIH

ha ido en aumento en la región. En 2013 el 7,8 % de los casos nuevos de tuberculosis con estudio de VIH fueron positivos.



**Figura 11: Evolución de la prevalencia de tuberculosis en Europa.**

### **1.11.3. Epidemiología en la Unión Europea y Área Económica Europea.**

La zona de la Unión Europea y Área Económica Europea (EU/EEA) incluyó, en 2013, datos de 30 países. Se notificaron 64.844 casos (70,5 % tuberculosis pulmonar, 22,3 % extrapulmonar y 6,8 % mixtas), lo que supone 12,7 casos por 100.000 habitantes, continuando con la tendencia descendente de la zona, si bien las tasas por países son muy dispares, ya que, por ejemplo, tan solo en Rumanía se produjeron el 25,8 % de todos los casos. Las estimaciones de prevalencia, incidencia y mortalidad por 100.000 habitantes son de 18,4, 14,2 y 0,9 respectivamente.

Respecto a la distribución por edades, el 64,8 % de los casos notificados tenía entre 25 y 64 años, con las mayores tasas observadas en el grupo de 25 a 44 años (tasa 15,1 por 100.000 habitantes). Los niños menores de 15 años supusieron el 4,21 % de los casos. La razón hombre/mujer fue de 1,9 entre nativos y 1,5 en extranjeros.

Analizando factores de riesgo, el 28 % de los pacientes eran de origen extranjero. Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido aportan el 77,7 % de los casos en extranjeros. Entre los paciente con estatus VIH conocido el 4,9 % fue positivo.

El 77,9 % fueron casos nuevos y el 11,7 % habían sido tratados previamente de enfermedad tuberculosa.

El 62,1 % de los pacientes presentaron confirmación microbiológica, porcentaje que asciende al 74,3 % en los pacientes con tuberculosis pulmonar<sup>99</sup>. Entre las cepas a las que se les realizó estudios de sensibilidad, el 10,7 % presentaban resistencia a alguno de los fármacos de primera línea y el 4,1 % multirresistencia. Entre las cepas MDR-TB con estudio para fármacos de segunda línea el 17,5 % resultaron ser extremadamente resistentes (XDR-TB).

El desenlace de la enfermedad se muestra en la tabla 3 para los casos notificados en 2012. Los desenlaces satisfactorios se encuentran lejos del 85 % deseable<sup>180</sup>.

**Tabla 3: Desenlace en EU/EEA de los casos notificados en 2012.**

	Porcentaje %
Satisfactorio (curado o tratamiento completo)	73,5
Fracaso	1,4
Pérdida de seguimiento	5,5
Aún en tratamiento	3,8
Muerte	7,6
Desconocido o traslado	8,1

#### **1.11.4. Epidemiología en España.**

En España las notificaciones de enfermedad tuberculosa se realizan tanto por los Laboratorios de Microbiología Clínica, a través del Sistema de Información Microbiológica (SIM), como a través del sistema básico de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO).

El SIM recoge información detallada sobre patología infecciosa confirmada por el laboratorio y con criterios diagnósticos de infección reciente. En el caso de la tuberculosis, el criterio para proceder a su notificación es el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis complex* (excluyendo *Mycobacterium bovis*-BCG) en cualquier muestra clínica<sup>181</sup>.

Originariamente, en las EDO estaba tan solo incluida la tuberculosis respiratoria, pero desde 1995 se añadió a la notificación la meningitis tuberculosa<sup>182</sup>. En el año 2004 se incluyó la tuberculosis de cualquier localización<sup>183</sup>.

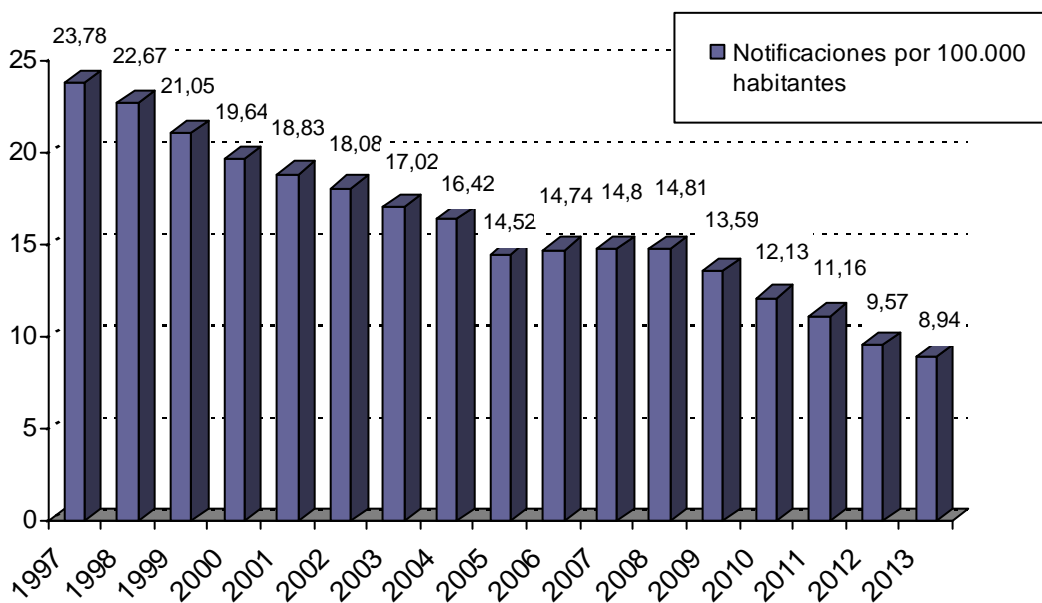
En 1995 se constituyó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) que recoge y analiza la información de las EDO, notificación de situaciones epidémicas y brotes y el SIM. Esta Red se ocupa de coordinar e intercambiar información entre Comunidades Autónomas (CC.AA.) y entre diferentes miembros de la Comunidad Europea. Las autoridades de salud pública de las CC.AA. notifican los casos al Centro Nacional de Epidemiología (CNE), a través de la RENAVE. Una vez consolidada la información en el nivel estatal, esta se difunde a las CC.AA., al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al ECDC y a la OMS.

En 2009 se publicó el Plan para la Prevención y Control de la Tuberculosis en España, elaborado por un grupo de trabajo de tuberculosis, en coordinación con la SEPAR, donde se integraron sociedades científicas involucradas en el control de la tuberculosis, el Instituto de Salud Carlos III y algunas CC.AA. El objetivo era elaborar una propuesta con los criterios básicos que deberían cumplir los programas para el control de la tuberculosis en todo el estado en cuanto a la detección precoz y diagnóstico, tratamiento, vigilancia y estudio de contactos<sup>83</sup>.

En 2013 se aprobaron los nuevos protocolos de vigilancia epidemiológica, coordinados por el CNE y el Centro Coordinador de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad<sup>172</sup>. En la encuesta epidemiológica de la tuberculosis, se han incluido nuevas variables sobre resultados de laboratorio y pruebas de sensibilidad, así como sobre factores de riesgo, que no estaban incluidas en las versiones anteriores y que serán muy útiles para la identificación de grupos de riesgo y por lo tanto, para la mejora de la vigilancia y el control de la tuberculosis en España.

España está considerada como un país de baja incidencia según los criterios de la ECDC, que incluye en este grupo a los países con incidencia menor de 20 casos por 100.000 habitantes, aunque no por la OMS, cuyo criterio para considerar un país de baja incidencia es de menos de 10 casos por 100.000 habitantes.

Según los datos anuales de la RENAVE, se notificaron 5.535 casos de tuberculosis en el año 2013 (tasa de 11,8 casos por 100.000 habitantes)<sup>184</sup>. Las tasas de notificación de tuberculosis han ido disminuyendo debido, fundamentalmente, al sensible descenso que se viene observando de las formas respiratorias desde el año 2009, mientras que las de otras localizaciones disminuyen más lentamente (fig. 12)<sup>184-200</sup>.



**Figura 12: Tasa de notificaciones de tuberculosis respiratoria en España.**

En 2013 la tasa de tuberculosis respiratoria fue de 8,9 casos por 100.000 habitantes, la meningitis tuberculosa obtuvo una tasa de 0,1 y otras localizaciones 2,7.

En cuanto a la distribución por sexo se observan pocas diferencias hasta los 35 años entre hombres y mujeres, pero a partir de esa edad las tasas son claramente mayores en hombres. De forma global la razón hombre/mujer fue de 1,7.

Los grupos de edad donde se concentran la mayoría de los casos son entre los 25 y 44 años y los mayores de 64 años. El número de casos en menores de 15 años supuso el 7 % del total. En la tabla 4 se muestran los porcentajes de casos por grupos etarios para los casos notificados en España en 2013 según la forma de presentación de la enfermedad tuberculosa. Los mayores porcentajes de pacientes con tuberculosis no respiratorias fueron en los mayores de 64 años.

**Tabla 4: Porcentaje por grupos etarios. España 2013.**

	TBC Respiratoria	TBC Meníngea	Otras localizaciones
0-4	4,4 %	2,7 %	1,6 %
4-14	3,2 %	2,7 %	3,2 %
15-24	9,9 %	1,4 %	6,5 %
25-34	19,8 %	6,8 %	17,9 %
35-44	19,4 %	23,3 %	20,7 %
45-54	16 %	9,6 %	12,4 %
55-64	9,8 %	15,1 %	9,7 %
>65	14,4 %	38,4 %	28 %
Desconocido	0,1 %	0,0 %	0,0 %

El 89 % de los enfermos fueron casos nuevos mientras que el 5 % ya habían recibido tratamiento previo antituberculoso. El 65,7 % presentaron confirmación microbiológica, dato que asciende al 73,1 % si solamente se consideran las tuberculosis respiratorias. Además, el 49,3 % de los casos presentaban una tuberculosis pulmonar bacilífera.

En cuanto a factores de riesgo, los datos del año 2013<sup>184</sup> muestran un 31,9 % de pacientes extranjeros. La proporción de casos nacidos fuera de España se mantiene estable los últimos años, cercana al 30 %, con grandes diferencias entre las distintas CC.AA. El descenso del número total de casos de tuberculosis, especialmente desde el año 2008, se ha producido tanto en casos españoles como en extranjeros, si bien en los españoles ha sido más acusado. Para el año 2013, se dispone de información sobre estatus VIH en el 75,5 % de los casos, de los cuales el 6,7 % eran positivos. Su proporción respecto al total ha disminuido paulatinamente en los últimos años, y de forma más acusada en 2013.

La distribución de las notificaciones y tasas por CC.AA. no es uniforme ya que depende de factores poblacionales así como también de otros factores relacionados con los sistemas de vigilancia y de control de la tuberculosis. Esta distribución se muestra en la tabla 5 con los datos del año 2013. En la tabla podemos observar que, en número de casos, Cataluña, Andalucía y Madrid llevan el mayor peso aunque la mayor tasa se encuentra en Melilla seguida por Ceuta y Galicia<sup>184</sup>.

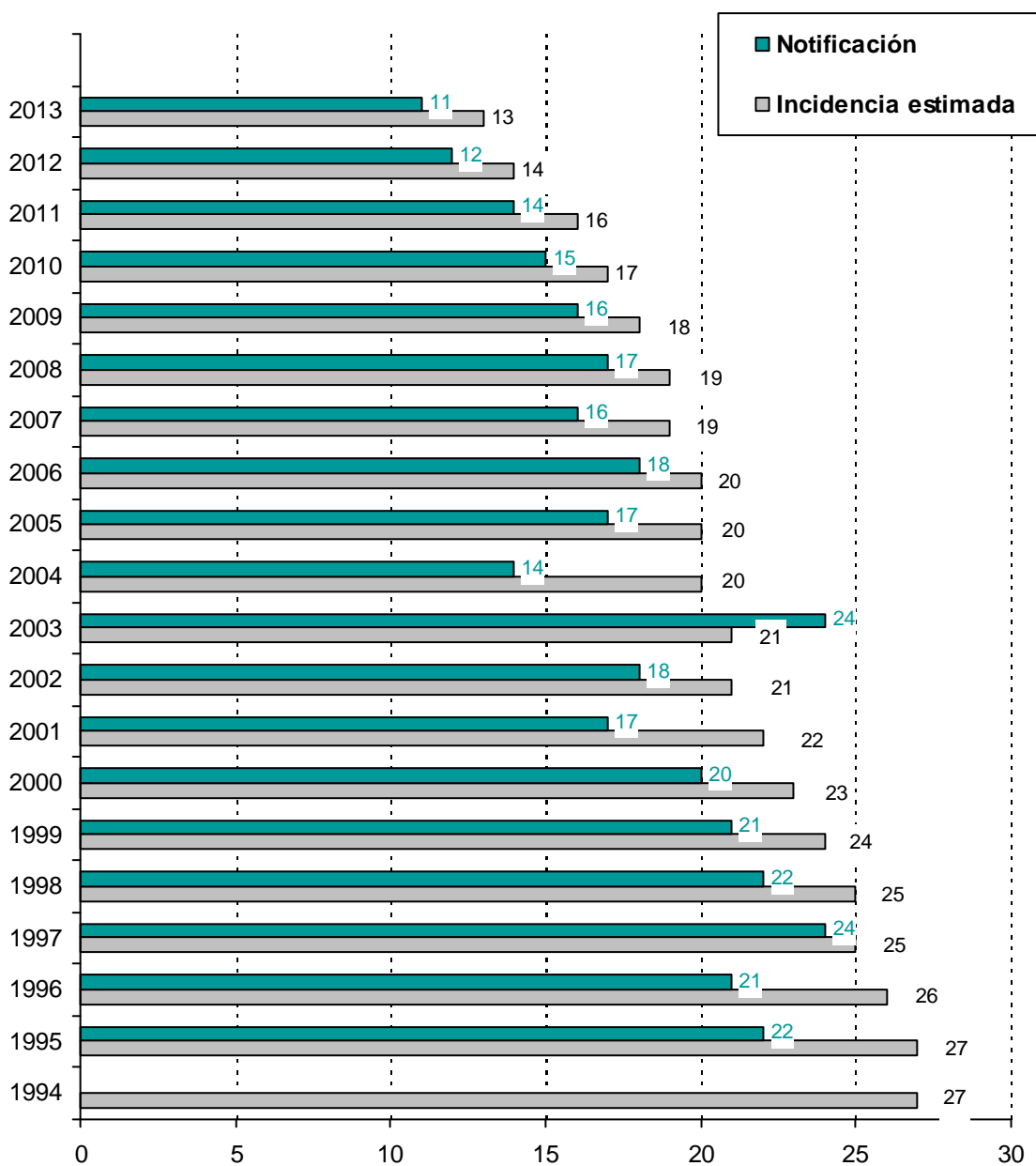
Sin embargo, y debido a la existencia de infradeclaración a nivel global, la ECDC estima para España mayores cifras de las indicadas. En 2013 la estimación fue de 6.100 casos frente a los 5535 notificados lo que supone una tasa de incidencia de 13 casos por 100.000 habitantes frente a los 11,8 notificados. En la figura 13 se muestra la evolución de las estimaciones y notificaciones. Para el año 1994 el ECDC no tiene datos de notificación.



**Tabla 5: Notificaciones de TBC por Comunidad Autónoma en 2013.**

	TBC respiratoria		TBC meníngea		Otras tuberculosis	
	Casos	Tasa*	Casos	Tasa	Casos	Tasa
Andalucía	584	6,96	6	0,07	175	2,09
Aragón	145	10,86	2	0,15	37	2,77
Asturias	108	10,16	2	0,19	19	1,79
Baleares	100	8,97	3	0,27	18	1,61
Canarias	130	6,16	1	0,05	21	1,00
Cantabria	42	7,14	3	0,51	28	4,76
Castilla La Mancha	135	6,48	7	0,34	23	1,10
<b>Castilla y León</b>	<b>217</b>	<b>8,65</b>	<b>1</b>	<b>0,04</b>	<b>70</b>	<b>2,79</b>
Cataluña	783	10,51	10	0,13	365	4,90
Ceuta	18	21,26	0	0,00	1	1,18
C. Valenciana	435	8,76	6	0,12	75	1,51
Extremadura	66	6,01	0	0,00	16	1,46
Galicia	450	16,34	18	0,65	131	4,76
Madrid	519	8,12	8	0,13	165	2,58
Melilla	20	24,02	0	0,00	3	3,60
Murcia	128	8,75	1	0,07	15	1,03
Navarra	46	7,23	1	0,16	8	1,26
País Vasco	205	9,45	3	0,14	113	5,21
La Rioja	35	11,06	1	0,32	13	4,11
<b>Total estatal</b>	<b>4166</b>	<b>8,94</b>	<b>73</b>	<b>0,16</b>	<b>1296</b>	<b>2,78</b>

\* Casos x 100.000 habitantes



**Figura 13: Evolución de la incidencia estimada y las notificaciones por 100.000 habitantes en España.**

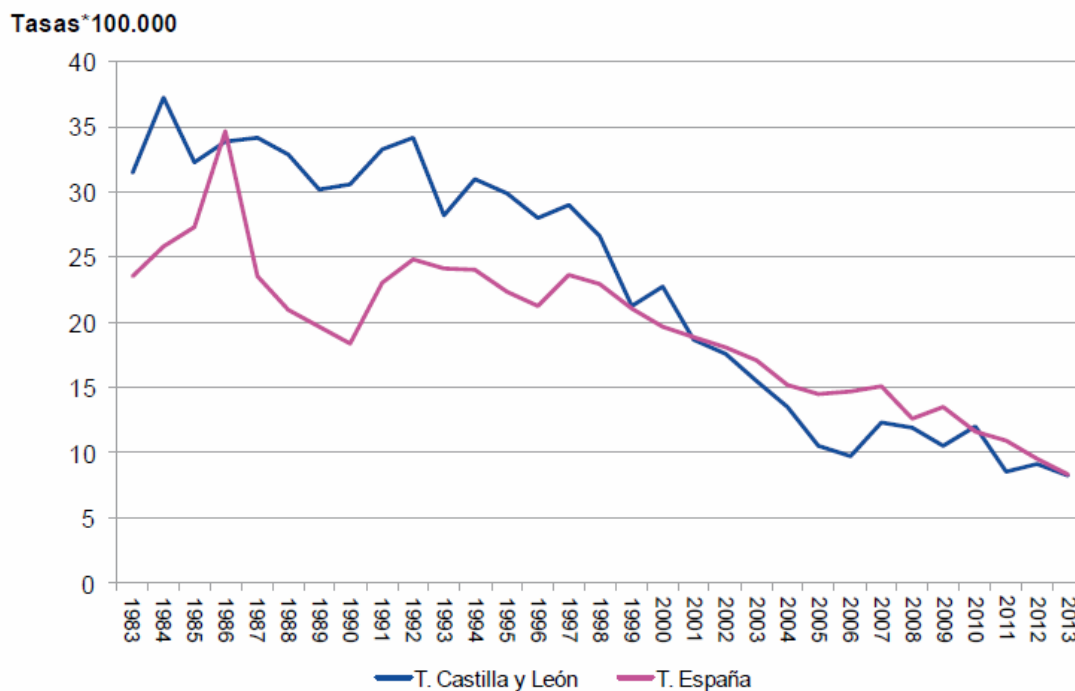
### **1.11.5. Epidemiología en Castilla y León.**

El sistema de notificación epidemiológica en Castilla y León se modificó en 1985, perfeccionando el sistema preexistente de declaración obligatoria de enfermedades transmisibles<sup>201</sup>. En 1998 se desarrolló el Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis, cuyo objetivo general consistía en que la incidencia de tuberculosis presentase una tendencia descendente en 2007<sup>179</sup>. Posteriormente, en 2006, se creó la Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León, que incluye datos no solo de las EDO sino también de las situaciones epidémicas y brotes, del sistema de alertas epidemiológicas y su respuesta rápida y del SIM<sup>202</sup>. Además, se reguló de nuevo el sistema EDO, recogiendo la obligación de notificar la tuberculosis de cualquier localización<sup>203</sup>. Desde el año 2007 la encuesta epidemiológica se almacena en la aplicación informática SIVE (Sistema de Información de Vigilancia Epidemiológica) y son las Secciones de Epidemiología adscritas a los Servicios Territoriales de la Consejería de Sanidad las encargadas de recabar la información necesaria para completar las encuestas y dar el caso por cerrado.

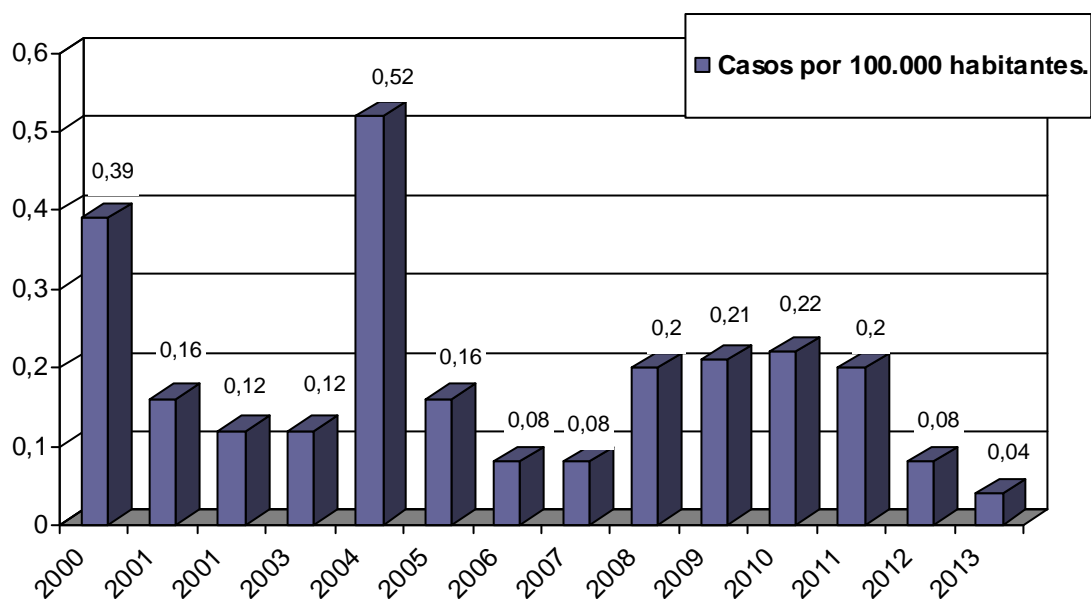
En 2013 se han registrado 288 casos, que suponen una tasa de 11,4 casos por 100.000 habitantes<sup>204</sup>. En la distribución por sexos la diferencia es notable ya que en hombres la tasa es de 14,4 y en mujeres de 8,4.

La tendencia es descendente, fundamentalmente porque las notificaciones de casos de tuberculosis respiratorias han ido descendiendo en Castilla y León desde el año 1994 (fig. 14), sin embargo las tasas de meningitis tuberculosa (fig. 15) y otras localizaciones han ido variando sin una tendencia clara<sup>204-225</sup>.

Según la distribución por provincias mostrada en la tabla 6, el mayor número de notificaciones por cada 100.000 habitantes en 2013 se produjo en León y Zamora, con una tasa de 17,7 y 15,8 respectivamente.



**Figura 14: Evolución de la tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar en Castilla y León y en España. Años 1983-2013. Fuente: Junta de Castilla y León.**



**Figura 15: Evolución de la tasa de incidencia de tuberculosis meníngea en Castilla y León.**

**Tabla 6: Distribución de casos de TBC por provincias. CyL 2013.**

	Nº de casos	Tasa*
Ávila	20	11,80
Burgos	31	8,41
León	87	17,78
Palencia	18	10,67
Salamanca	35	10,13
Segovia	10	6,20
<b>Soria</b>	<b>11</b>	<b>11,76</b>
Valladolid	46	8,66
Zamora	30	15,87

\* Casos x 100.000 habitantes



## 2. JUSTIFICACIÓN





## JUSTIFICACIÓN

Aunque la incidencia de tuberculosis esta descendiendo, sigue constituyendo un problema importante de salud. Según las estimaciones de la OMS 9 millones de personas desarrollaron enfermedad tuberculosa en 2013 y 1,5 millones murieron a causa de la enfermedad<sup>100</sup>, este hecho es especialmente grave considerando que se trata de una enfermedad tratable. Además, el continuo aumento de resistencias a los fármacos antituberculosos empeora la situación.

La vigilancia continua de la enfermedad permite detectar cambios en sus características epidemiológicas, lo que posibilitará adecuar las medidas de prevención y control<sup>226</sup>. Así, parece que el descenso que se venía observando en la prevalencia de tuberculosis en nuestro país, debido a un mejor control de la infección VIH, se ha ralentizado debido al incremento de la inmigración<sup>227-231</sup>.

Con respecto a la presentación clínica de la enfermedad tuberculosa también se han observado variaciones ya que, aún con tendencia descendente, esta parece ser menos acusada en las formas extrapulmonares que en las pulmonares<sup>228, 232</sup>. Además las mayores incidencias entre la población nativa se dan cada vez en pacientes más mayores. Estos datos orientan a un mejor control de la enfermedad con casos de tuberculosis debidos, mayoritariamente, a reactivaciones endógenas<sup>232</sup>.

El tratamiento tuberculoso previo y la inmigración son factores que se asocian a presentar resistencias bacterianas<sup>228</sup>. Las formas de enfermedad debidas a cepas multirresistentes son uno de los mayores obstáculos para el control efectivo de la tuberculosis<sup>124</sup>.

Una vez expuesta la situación de la tuberculosis tanto a nivel mundial como en nuestro entorno, nos propusimos conocer con más detalle la situación clínica, microbiológica y epidemiológica de los casos de tuberculosis en la provincia de Soria. Ya existe un antecedente de este estudio que abarca los casos de tuberculosis en la provincia entre los años 1983 y 1993. Continuar el estudio para los años 1994 hasta 2013 nos permitirá, no solo tener conocimientos sobre la situación actual, sino también

observar la evolución a lo largo de estos años y estudiar como ha afectado la inmigración a la incidencia, la presentación de los casos y los patrones de resistencia.

Igualmente estudiar datos relativos al diagnóstico microbiológico, nos servirá para analizar la rentabilidad diagnóstica de las técnicas utilizadas y el uso que se le está dando al laboratorio de microbiología en lo que concierne a la tuberculosis.

### **3. OBJETIVOS**

Objetivos.

## OBJETIVOS

1. Conocer la situación epidemiológica de la tuberculosis en la provincia de Soria y su evolución durante los últimos 20 años, desde 1994 a 2013.
2. Realizar ajuste de tasas de tuberculosis en la población soriana con respecto a la población estándar europea de referencia según los datos de las Naciones Unidas en 1990.
3. Describir las características sociodemográficas de los enfermos con tuberculosis en nuestra área.
4. Analizar la influencia de factores y situaciones de riesgo en la epidemiología de la enfermedad tuberculosa de nuestra provincia.
5. Constatar las características clínicas y la forma de presentación de la enfermedad.
6. Describir las pautas de tratamiento y los eventos durante el tratamiento.
7. Estudiar el desenlace de nuestros pacientes.
8. Determinar la influencia de las variables clínico-epidemiológicas en la forma de presentación y desenlace de la enfermedad.
9. Conocer el perfil de resistencias a antimicrobianos de las cepas aisladas.
10. Relacionar la influencia de variables clínico-epidemiológicas en el perfil de resistencia del bacilo tuberculoso.
11. Comparar la situación epidemiológica, clínica y microbiológica de Soria con otras áreas.

12. Analizar y valorar los diferentes métodos diagnósticos micobacteriológicos utilizados en Laboratorio de Microbiología del Complejo Asistencial de Soria.

## 4. ÁMBITO DE APLICACIÓN

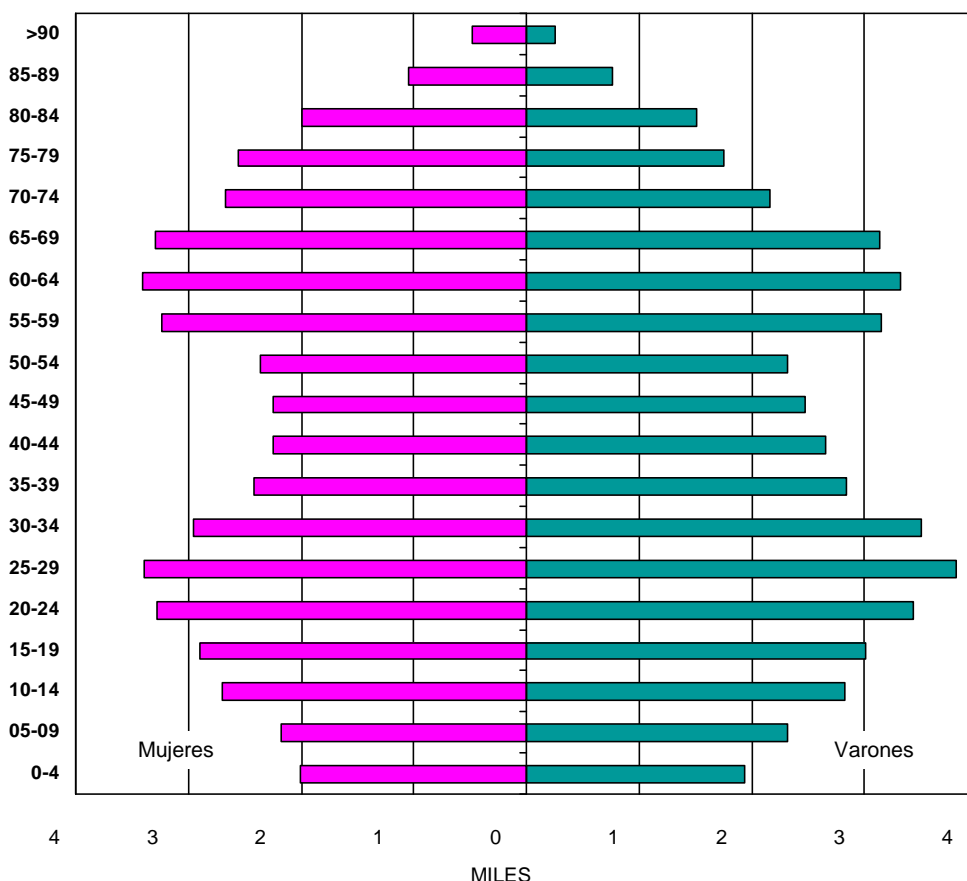




## ÁMBITO DE APLICACIÓN

La provincia de Soria se encuentra al este de Castilla y León y tiene una superficie de 10.287 km<sup>2</sup>. La altitud media es de 1.025 m con el sistema Ibérico al norte y este y el sistema Central al sur. Limita con las provincias de La Rioja, Zaragoza, Guadalajara, Segovia y Burgos. Su densidad de población es de 9,1 habitantes / km<sup>2</sup> lo que la convierte en la provincia menos poblada de España.

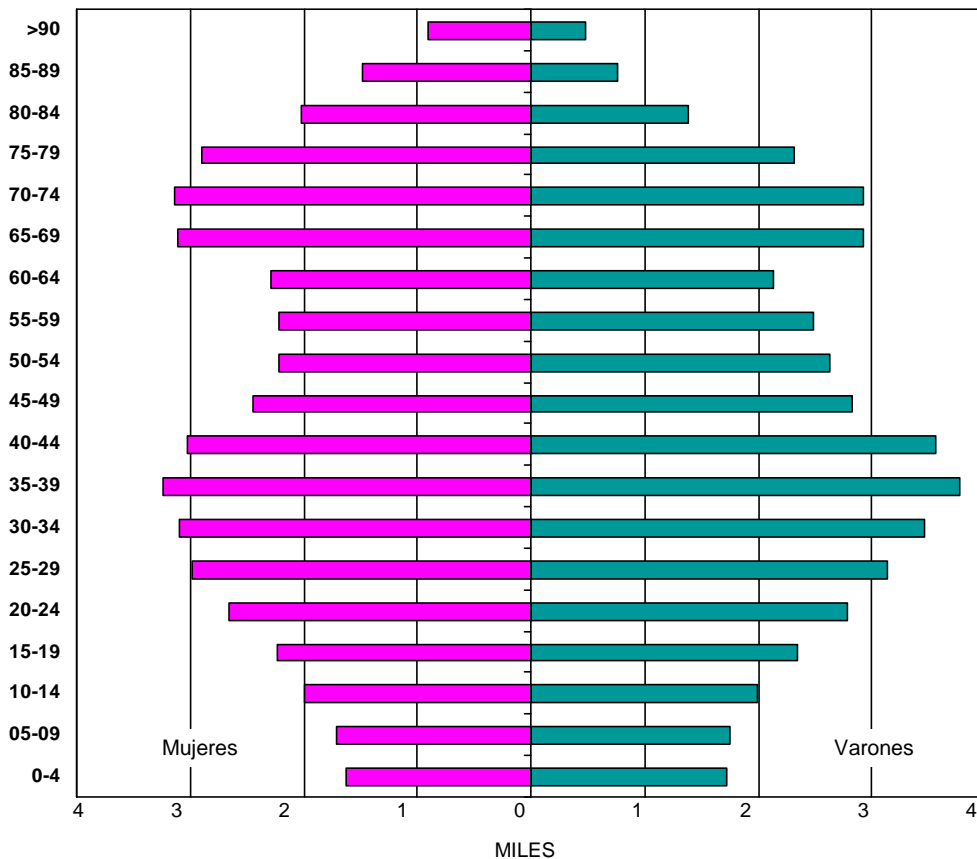
La población de Soria, que presentaba una tendencia a la baja, tuvo un repunte a partir de 2003, aunque desde 2011 la tendencia vuelve a ser descendente. Así, en el censo de 1991 había 94.537 habitantes, 90.717 en el de 2001 y 94.610 en el censo de 2011 (fig. 16, 17, 18 y 19)<sup>233</sup>.



**Figura 16: Pirámide poblacional de la provincia de Soria. 1991.**

Soria tiene más de 500 núcleos de población distribuidos en 183 municipios que se agrupan en 8 comarcas. En 1991 el 34 % de la población (32.360 habitantes) residía en la capital, cifra que aumentó al 38 % (35.151 habitantes) en 2001 y al 42 % (40.286 habitantes) en 2011.

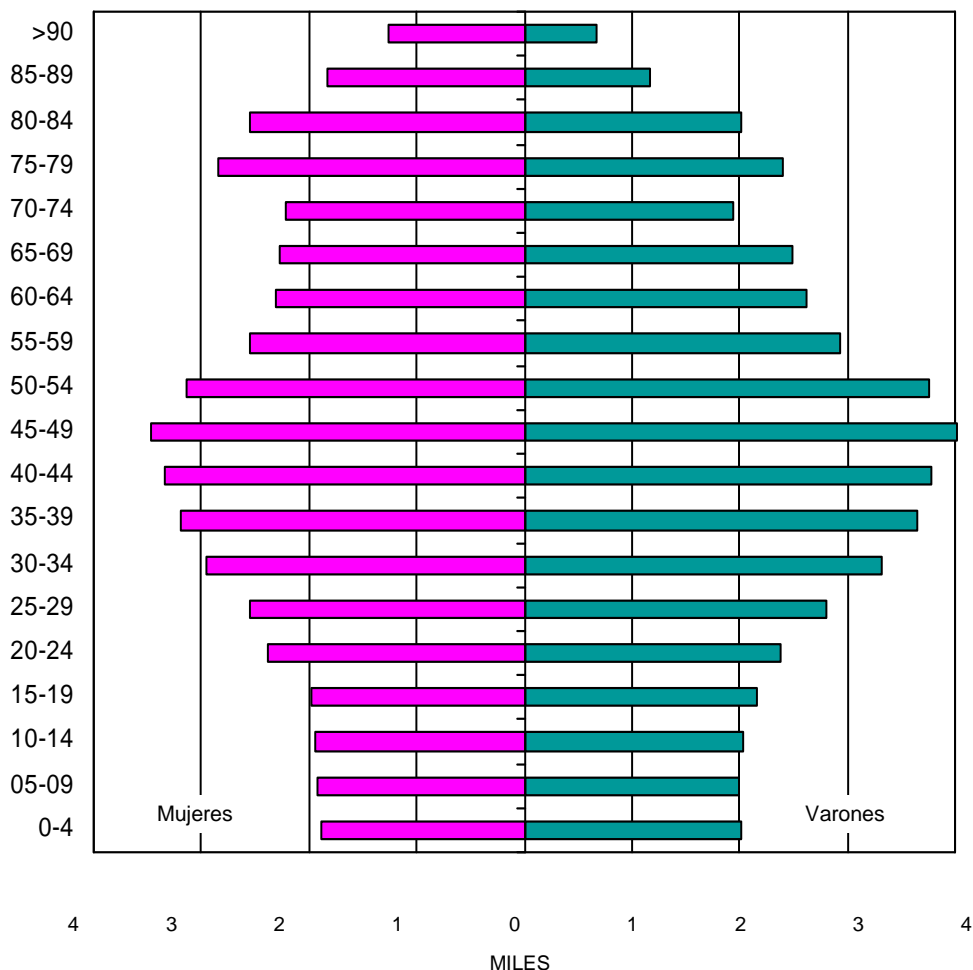
Epidemiológicamente se clasifican dos tipos de población, la población rural que abarca los municipios de menos de 50.000 habitantes, y la población urbana para municipios de más de 50.000 habitantes. En la provincia de Soria no hay pues población urbana propiamente dicha pero habitualmente nos referimos a la población de la capital como “urbana” y al resto de la población “rural”.



**Figura 17: Pirámide poblacional de la provincia de Soria. 2001.**

Con respecto a la nacionalidad de origen, el porcentaje de extranjeros ha ido en continuo aumento con un 0,1 % (131 personas) en 1991, 2,4 % (2.219 personas) en

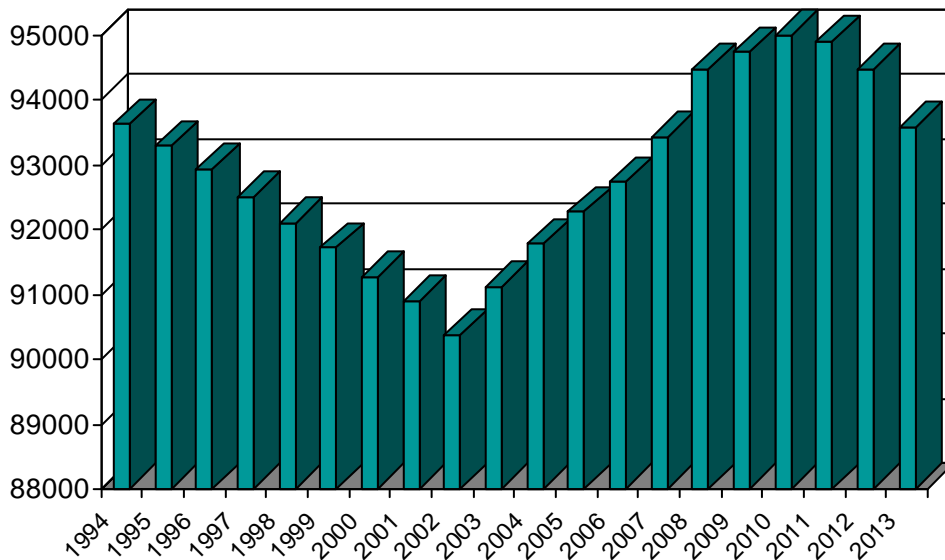
2001 y 10,1 % (9.613 personas) en 2011. La figura 20 muestra la evolución del porcentaje de población inmigrante respecto al total de la población de la provincia. Europa, África y América Central y Sur aportan la mayoría de los inmigrantes<sup>226-228, 233</sup>.



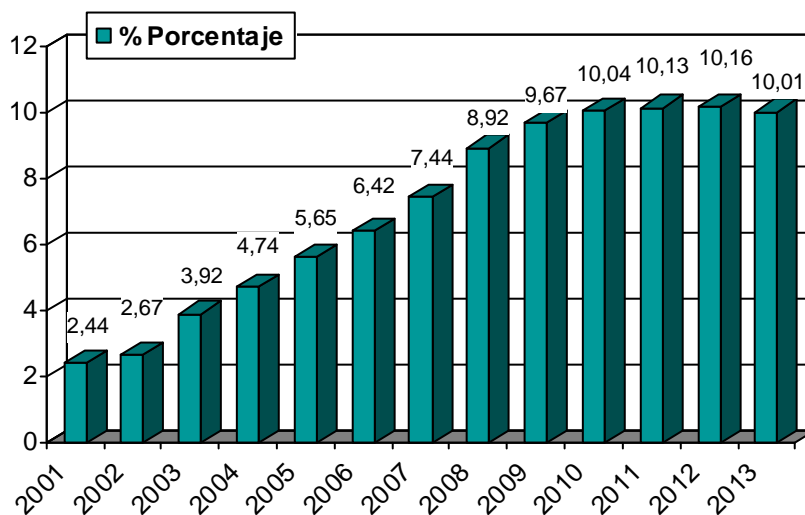
**Figura 18: Pirámide poblacional de la provincia de Soria. 2011.**

La provincia de Soria constituye una de las 11 áreas de salud de Castilla y León. La Gerencia Integrada de Soria se compone de un total de 16 centros de trabajo. De ellos hay 2 hospitales que tienen encomendada la Asistencia Especializada de todos los pacientes del área, de acuerdo a la cartera de servicios de cada uno de ellos, y que conforman el Complejo Asistencial de Soria. Por lo que respecta a la Atención Primaria, existen en la provincia 14 centros de Salud, más 1 Unidad Funcional de Tarde en la capital, que atienden las necesidades sanitarias de los pacientes en ese nivel asistencial. Las 14 zonas básicas de salud son: Agreda, Almazán, Arcos de Jalón, Berlanga de

Duero, Burgo de Osma, Gómara, Ólvega, Pinares-Covaleda, San Esteban de Gormaz, San Leonardo de Yague, San Pedro Manrique, Soria norte, Soria rural y Soria sur. Todas ellas, excepto Soria norte y Soria sur, de ámbito exclusivamente rural.



**Figura 19: Cifras de población en Soria a lo largo del periodo de estudio.**



**Figura 20. Porcentaje de población inmigrante en Soria.**

La provincia tiene un clima de tipo oceánico continental, con inviernos fríos y veranos calurosos con cortos periodos primaverales y otoñales. Presenta bosques de

coníferas y pastos al norte y es una provincia fundamentalmente agrícola y ganadera. Se cultivan principalmente cereales, remolacha y hortalizas, siendo la ovina la principal ganadería en la provincia soriana. Es notable la explotación de los recursos forestales autóctonos para la obtención de madera, resina y la recolección de setas. El sector industrial representa una proporción singularmente pequeña, destacando la industria agroalimentaria, de transformación de la madera y fabricación de muebles, y una participación destacada de la industria auxiliar de componentes de automoción. Además, cuenta con interesantes valores para el turismo, ligados a sus propios recursos. Un alto porcentaje de trabajadores desarrollan su actividad en el sector público, siendo una de las provincias de España con menor porcentaje de analfabetos, junto con Cantabria y Palencia.



## 5. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS





## 5.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se utilizaron como fuentes de información y de evidencia: OMS, Ministerio de Sanidad, Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, fundamentalmente las utilidades PubMed y Clinical Queries, La Biblioteca Cochrane plus, Clinical Key y Embase, y todas las bases disponibles en el Campus Universitario Duques de Soria (Universidad de Valladolid) y la Biblioteca del SACYL (Sanidad de Castilla y León) por medio del Complejo Asistencial de Soria (Hospital Santa Bárbara). Así mismo se ha recurrido a la utilización de libros y monografías actualizadas y de calidad, como también la base de evidencia integrada UpToDate. Igualmente se hizo uso de la página del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Para la selección de los trabajos se han empleado los criterios de validez, importancia y aplicabilidad, establecidos y publicados por Straus y cols<sup>234</sup>. De los trabajos recuperados se revisó su bibliografía y fueron incluidas citas si cumplían los criterios de calidad establecidos.

En una primera fase se obtuvo información sobre generalidades de la tuberculosis y su diagnóstico microbiológico, factores de riesgo a estudiar y situación y evolución epidemiológica mundial, nacional y local durante el periodo de estudio. Posteriormente se realizó en las mismas fuentes búsqueda de aspectos concretos relevantes para el estudio para lo que se utilizaron múltiples términos de búsqueda o descriptores (tuberculosis, tuberculosis por aparatos y sistemas, infradeclaración de enfermedades de declaración obligatoria, limitaciones en la utilidad de las historias clínicas, influencia de la inmigración en la incidencia y los perfiles de sensibilidad, demora diagnóstica, tratamiento médico, medidas incentivadoras de cumplimiento y programas de control de tuberculosis). con lo que se logró realizar 8 sintaxis de búsqueda (descriptores unidos por operadores, paréntesis, truncadores, almohadillas, corchetes) y de ellos, en PubMed y Clinical Queries, mediante el uso de los filtros metodológicos, se realizaron 8 estrategias de búsqueda que incluían, además de la sintaxis, las posibilidades idóneas de limitación en cada filtro.



## 5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Se diseñó un estudio clínico epidemiológico, observacional, descriptivo, retrospectivo, con análisis de incidencia, ajuste de tasas y recogida de datos clínico epidemiológicos.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con tuberculosis de cualquier localización que tuviesen su residencia, en el momento del diagnóstico, en la provincia de Soria, independientemente del tiempo que llevasen viviendo en ella. Se descartaron, por tanto, los pacientes en tránsito, que por diversos motivos fueron atendidos en el Servicio de Urgencias e informaron estar en tratamiento antituberculoso, pero no se les realizó estudio ni seguimiento de esta enfermedad en la provincia. Por tanto la elección fue realizada por muestreo no probabilístico de conveniencia.

Se consideró caso de tuberculosis según criterio clínico, de acuerdo a la RENAVE<sup>172</sup>, aquellos pacientes que presentasen estas 2 características:

1. Presencia de signos o síntomas compatibles con enfermedad tuberculosa, de cualquier localización, cuando no hay evidencia de otra enfermedad que los explique y se ha llevado a cabo una evaluación diagnóstica completa.
2. Prescripción de tratamiento antituberculoso estándar, habitualmente con 3 o más fármacos.

Los pacientes con confirmación microbiológica pero que no cumplían el segundo criterio por fallecer antes del diagnóstico también fueron incluidos en el estudio.

El periodo de estudio abarcó los casos entre el 1 enero de 1994 y el 31 de diciembre de 2013 tomando como referencia la fecha de la primera muestra remitida al Laboratorio de Microbiología y la fecha del diagnóstico en el caso de pacientes que no hubiesen remitido muestras. El seguimiento se realizó hasta 12 meses después del inicio de la terapia antituberculosa o 24 meses en el caso de tratamientos prolongados.



### 5.3. FUENTES DE IDENTIFICACIÓN DE CASOS

Para identificar todos los posibles casos de tuberculosis se realizó una búsqueda por distintos registros. Nuestra principal fuente fue el Laboratorio de Microbiología del Complejo Asistencial de Soria. Este posee una base de datos de tuberculosis, en el programa informático *File Maker Pro*, donde se registran datos de todos los pacientes con confirmación microbiológica desde 1983. Para cada paciente se incluyen una serie de variables que se han ido ampliando a lo largo de los años, añadiendo cada vez más información hasta el formato de registro actual (anexo 1). Todas las cepas aisladas en el laboratorio son remitidas al Centro Nacional de Microbiología (CNM) para su caracterización definitiva y antibiograma y los informes con los resultados del CNM se archivan en papel. Estas carpetas se revisaron buscando cepas que, por error, no se hubiesen registrado en la base de datos informática de tuberculosis del laboratorio.

En una segunda fase se consultó el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de altas hospitalarias. La búsqueda incluyó los códigos de diagnóstico entre 010.00 y 018.96 de la Clasificación Internacional de Enfermedades<sup>235</sup> (CIE-9-MC) para diagnóstico principal y para diagnóstico secundario.

Por último se revisaron las encuestas epidemiológicas de las EDO del Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social y el registro informático SIVE, donde se declaran las sospechas y los casos confirmados de tuberculosis tanto a nivel de Atención Especializada como de Atención Primaria, y tanto de ámbito público como de consultas privadas o mutuas.



#### 5.4. RECOGIDA DE DATOS

Se diseñó una ficha de recogida de datos que incluía variables sociodemográficas, clínicas y microbiológicas (anexo 2). La historia clínica fue la principal fuente de datos para las variables epidemiológicas y clínicas, aunque en aquellos casos en los que la historia clínica no estaba disponible se pudo obtener cierta información en la base de datos del laboratorio y en las encuestas epidemiológicas del Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social de Soria. Para las variables microbiológicas se consultaron manualmente todos los informes de muestras para estudio de micobacterias remitidas al Laboratorio de Microbiología de los pacientes incluidos en el estudio y los informes con resultados del CNM. Además, se revisaron todas las solicitudes de serología de los pacientes, buscando principalmente estudios de hepatitis víricas y VIH.





## 5.5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Para cada caso se registraron datos de identificación, que incluyen nombre y apellidos del paciente, el número de historia y la fuente de información donde se había localizado dicho paciente: Base datos del laboratorio, CMBD, informes del CNM y/o Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social

Las variables generales sociodemográficas incluyeron: sexo, fecha de nacimiento, nacionalidad, área de salud, población de residencia, tipo de residencia y ocupación laboral. El tipo de residencia incluía las siguientes categorías: domicilio particular, centro de toxicómanos, convento, centro de discapacitados psíquicos, prisión, residencia de la tercera edad y vagabundo. Además, en el caso de inmigrantes, se recogió el tiempo que llevaban viviendo en España, y el tiempo desde la última visita a su país de origen.

Como hábitos tóxicos se consideró el tabaco, registrando la cantidad consumida en el caso de que este dato estuviese disponible, el alcoholismo y la ADVP, tanto en los pacientes que consumían de forma activa en el momento del diagnóstico como aquellos que declaraban haber dejado el hábito.

Se incluyeron diversos factores de riesgo clínicos asociados a la enfermedad tuberculosa, como enfermedades de base: VIH, silicosis, enfermedades pulmonares crónicas, diabetes, hepatopatías, gastrectomía, IRC, neoplasias, etc, estar en tratamiento con corticoides o con fármacos inmunosupresores o tener una enfermedad mental incapacitante. Además se recogió información acerca de situaciones sociales de riesgo como los reclusos y residentes en instituciones, los indigentes o las personas que vivían en malas condiciones higiénicas.

Por otra parte se recogieron también datos relativos a viajes al extranjero previos al desarrollo de la enfermedad, contacto con pacientes tuberculosos, distinguiendo entre familiares y no familiares, y diagnósticos previos de tuberculosis. Se clasificó a los pacientes según este antecedente en:

Caso nuevo: paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculoso, o bien que lo ha recibido durante un periodo de tiempo inferior a 1 mes.

Caso tratado previamente: paciente que ha recibido tratamiento antituberculoso (excluyendo quimioprofilaxis) al menos durante 1 mes. Estos casos incluirían las recidivas, los tratamientos tras abandono, los fallos terapéuticos y otros casos como los pacientes crónicos.

Respecto a la forma de presentación de la enfermedad se registró la presencia o no de sintomatología y la fecha de inicio de esta, marcadores biológicos (ADA en líquidos pleural, LCR, pericárdico y peritoneal, la carga viral y los niveles de linfocitos T CD4 en pacientes VIH), resultados de las pruebas de imagen y del Mantoux. La localización anatómica de la enfermedad tuberculosa se clasificó de acuerdo al CIE-9 y posteriormente se agruparon los casos en exclusivamente pulmonares, extrapulmonares, mixtos o diseminados.

Las variables microbiológicas recogen el tipo de muestras con hallazgos microbiológicos de tuberculosis tanto por tinción como por cultivo o PCR, los medios de cultivo en los que se obtuvo crecimiento y el tiempo que tardó en crecer expresado en días. También se registraron las muestras de los pacientes incluidos en el estudio en las que se solicitaron detección de micobacterias pero no se obtuvo confirmación microbiológica. Además se registraron los resultados de las muestras de seguimiento durante el tratamiento y al finalizar este. Por último, se incluyó la identificación definitiva y el perfil de sensibilidad antibiótica de cada cepa, obtenido a través de los informes del CNM.

De acuerdo a las variables microbiológicas los casos se clasificaron en:

Caso con confirmación microbiológica: al menos 1 de los 2 criterios siguientes:  
a) aislamiento en cultivo de un microorganismo del complejo *M. tuberculosis* (salvo la cepa vacunal BCG) en una muestra clínica. B) detección de ácido nucleico de *M. tuberculosis complex* en una muestra clínica junto con baciloscopia positiva por microscopia óptica convencional o fluorescente.

Caso con probable confirmación microbiológica: al menos 1 de los siguientes: baciloscopia positiva por microscopía óptica convencional o fluorescente o detección del ácido nucleico de *M. tuberculosis complex* en una muestra clínica.

Caso con hallazgos microbiológicos: caso con confirmación o probable confirmación microbiológica.

Caso sin confirmación microbiológica: no se enviaron muestras al laboratorio de microbiología o en ninguna de las muestras enviadas se detectaron microorganismos del complejo *M. tuberculosis* por ninguna técnica.

Caso de tuberculosis resistente: al causado por *M. tuberculosis* resistente a cualquiera de los fármacos antituberculosos de primera línea (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, estreptomycin o etambutol).

Caso de tuberculosis multirresistente (MDR-TB): al causado por cepas de *M. tuberculosis* resistentes al menos a isoniazida y rifampicina.

Caso de tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB): los casos que además de ser multirresistentes presentan resistencia a alguna fluoroquinolona, y a 1 o más de los fármacos de segunda línea inyectables (amikacina, capreomicina o kanamicina).

Los casos de tuberculosis pulmonar se clasificaron según su infecciosidad en bacilíferos, cuando la microscopía directa de una muestra de esputo espontáneo o inducido es positiva y no bacilíferos en caso contrario.

Se registró el tratamiento prescrito de forma inicial y la fecha de inicio de este. Durante el tratamiento se registraron diversos eventos, que incluían los efectos secundarios, fallecimiento, el abandono o mal cumplimiento, la recepción de resultados de identificación o antibiograma que motivasen la necesidad de modificar la prescripción, etc, y los subsiguientes regímenes terapéuticos si se necesitó modificar el tratamiento inicial.

El retraso diagnóstico se expresó en días como resultado del tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de la sintomatología y la fecha de inicio del tratamiento antituberculoso.

El desenlace de caso se clasificó en 8 categorías:

Curación: paciente que ha completado el tratamiento y además: a) si el diagnóstico se confirmó mediante cultivo, presenta cultivo negativo en 1 muestra tomada al final del tratamiento y, como mínimo, en otra muestra tomada en otra ocasión previa; b) si el diagnóstico sólo se basó en la baciloscopia, presenta baciloscopia negativa en 1 muestra tomada al final del tratamiento y, como mínimo, en otra muestra tomada en otra ocasión previa. Para los casos de tuberculosis sensible a los fármacos, este resultado se recoge como máximo a los 12 meses de comenzar el tratamiento, mientras que para los casos de MDR-TB, a veces este periodo es insuficiente, por lo que se puede recoger el resultado a los 24 o a los 36 meses de iniciado el tratamiento. En estos casos se considera curación cuando en los últimos 12 meses de tratamiento ha habido al menos 5 cultivos negativos, o bien 1 positivo seguido de un mínimo de 3 cultivos negativos obtenidos con al menos 1 mes de diferencia.

Tratamiento completo: paciente que ha completado el tratamiento y no cumple criterios para ser clasificado como curación o fracaso terapéutico.

Fracaso terapéutico: paciente que 5 meses después de iniciado el tratamiento, y habiéndolo realizado correctamente, no ha alcanzado la conversión bacteriológica, o que, habiéndola alcanzado, presenta una reversión de ésta, y al que es preciso cambiar el tratamiento de primera línea por tratamiento de segunda línea. Se considera que no se ha alcanzado la conversión bacteriológica cuando persisten los cultivos positivos sin reducción significativa del número de colonias; y que se ha producido una reversión de la conversión cuando reaparecen 2 cultivos positivos consecutivos, con número creciente de colonias, después de haber tenido 2 cultivos negativos consecutivos. Para los casos de MDR-TB se considera que existe fracaso terapéutico cuando 2 o más de los 5 cultivos recogidos en los últimos 12 meses de terapia son positivos, o si alguno de los últimos 3 cultivos es positivo. También se considera que ha fracasado el tratamiento

cuando hay una decisión clínica de interrumpirlo por efectos adversos o falta de respuesta.

Traslado: paciente que se ha mudado de residencia y por ello ha sido transferido a otro sistema de registro, y cuyos resultados terapéuticos son desconocidos.

Abandono: paciente que ha interrumpido el tratamiento durante 2 o más meses, sin que se deba a una decisión facultativa; o bien, paciente perdido en el seguimiento durante 2 meses o más, antes de que haya finalizado su tratamiento, excepto en el caso de que se trate de un traslado.

Muerte: paciente que ha fallecido por cualquier causa durante el curso del tratamiento. Los enfermos fallecidos con tuberculosis, pero que nunca iniciaron tratamiento o bien fueron diagnosticados *post mortem*, deben clasificarse en esta categoría de finalización de tratamiento.

Todavía en tratamiento: paciente que continúa en tratamiento a los 12 meses de haberlo iniciado y que cumple cualquiera de las siguientes condiciones: a) tratamiento prolongado como consecuencia de efectos secundarios o complicaciones; b) tratamiento inicial planificado con una duración mayor de 12 meses (incluye pacientes cuyo tratamiento inicial ha sido modificado por haberse hallado resistencia al menos a 2 fármacos de primera línea en una muestra tomada al inicio del tratamiento); c) no hay información sobre las causas que han motivado que el paciente se encuentre todavía en tratamiento.

Desconocido: Casos en los que se desconoce la información sobre los resultados del tratamiento, sin que se sepa que se hayan trasladado.

Posteriormente los casos se reagruparon en desenlace satisfactorio (curación o tratamiento completo), muerte, fracaso terapéutico, tratamiento prolongado y pérdidas de seguimiento (abandono, traslados o desconocidos).

Las tasas por 100.000 habitantes se han calculado con los habitantes para cada año concreto de acuerdo a los datos del INE<sup>233</sup>. Las tasas que se refieren al todo el

periodo del estudio se han calculado con la población media de los veinte años estudiados. La población atendida en cada área de salud se obtuvo sumando la población que había en el año 2004 en cada municipio perteneciente al área por ser estos los datos de la mitad del periodo de estudio.

## 5.6. MATERIAL Y MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS

Los estudios microbiológicos se realizaron en cabina de seguridad biológica de acuerdo a los protocolos del laboratorio:

En las solicitudes urgentes para estudio de micobacterias se realiza tinción de Ziehl-Neelsen directamente de la muestra. En ausencia de esta solicitud las muestras se procesan en rutina, realizando el pretratamiento de las muestras, tinción de Auramina y cultivo. En el caso de observarse BAAR en la tinción de Auramina se realiza una tinción de Ziehl-Neelsen.

Las muestras normalmente estériles, como el LCR y otros líquidos orgánicos, se siembran directamente. Si el volumen es grande se siembra el sedimento tras centrifugar a 3.000 g durante 5 minutos. Se utiliza 0,1 ml para Löwenstein-Jensen y 0,1 ml para Coletos dejando el resto para tinciones. Cuando haya dudas acerca de si un líquido o pus puede estar contaminado se siembra en agar chocolate y caldo thioglicolato, si es posible tras centrifugación, y se procesa para el estudio de micobacterias al día siguiente. Si ha habido crecimiento de otros microorganismos en 24 horas se decontamina, y si no, se siembra directamente como líquido estéril. Los jugos gástricos deben procesarse en el día y, si no es posible, neutralizarlos con bicarbonato sódico.

### 5.6.1. Pretratamiento de muestras.

Las muestras se decontaminaron por 2 técnicas diferentes durante el periodo de estudio. Desde el año 1994 y hasta noviembre de 2003 se utilizó el método de Tacquet y Tison con lauril sulfato:

- Reactivo de lauril sulfato sódico
  - Lauril sulfato sódico            30 gr.
  - NaOH                                10 gr.
  - Agua destilada estéril        1 litro.

Disolver el lauril sulfato en agua caliente y agregar el NaOH

- Reactivo de ácido ortofosfórico
  - Ácido ortofosfórico 5 ml.
  - Azul de bromotimol al 1/250 14 ml.
  - Agua destilada 1 litro.

1. Decontaminación: Las orinas y otros líquidos poco viscosos que vengan en tubo estrecho se trasvasan a un tubo cónico más ancho (tubo Falcón) de 50 ml. Una vez centrifugadas, a 3.000 g durante 15 minutos, se espera 3 minutos (no más, para que las bacterias no se resuspendan y no menos, para evitar aerosoles) y se decanta el sobrenadante. Hay que hacerlo con mucho cuidado y no importa dejar algo de líquido, ya que se va a volver a centrifugar. Sobre el sedimento se vierte el reactivo de lauril sulfato, algo más de la mitad del volumen de líquido que haya como sedimento.

En los esputos y similares, se depositan 3 ml de reactivo lauril sulfato sódico por cada 2 ml de muestra, en el mismo recipiente, generalmente de boca ancha, en el que viene la muestra.

2. Agitación: Los tubos y botes, bien cerrados, se ponen en agitación 30 minutos. Es peligroso abrir los botes inmediatamente después de la agitación, por lo que debe hacerse siempre en campana y después de 3 minutos de reposo. Se trasvasa el líquido de los tubos que sean de boca ancha (generalmente esputos) a tubos Falcón.

3. Neutralización con reactivo de ácido ortofosfórico: Se añade dicho reactivo, para neutralizar la sosa, hasta que el líquido adquiera un color verde o amarillo persistente.

4. Concentración de la muestra decontaminada: Se centrifuga a 3.000 g durante 30 minutos y se decanta el sobrenadante, dejando suficiente sedimento como para sembrar varios medios.

Posteriormente, la técnica del lauril sulfato fue sustituida por la NACL-NaOH con el reactivo *Mycoprep* de Becton Dickinson de acuerdo al siguiente protocolo:



1. Preparación de los reactivos de descontaminación de acuerdo a las instrucciones del fabricante:

Tampón fosfato: Se vacía el contenido de un sobre de BBL *Mycoprep Phosphate Buffer* (tampón fosfato pH 6,8) en una botella de agua destilada vacía y se rotula con la fecha de preparación. Se llena la botella con 500 ml de agua destilada y se autoclava a 120 °C durante 15 minutos, con el tapón de rosca aflojado. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se aprieta la tapa. Este reactivo se almacena en nevera y caduca al mes.

NACL-NaOH: Se afloja un poco el tapón del frasco BBL *Mycoprep* y se vacía buena parte del aire, con cuidado de no derramar líquido. Se cierra bien el tapón de nuevo. Con el frasco en posición vertical se aprieta hasta que se rompa la ampolla interior de vidrio, de una sola vez, evitando apretar posteriormente para que el vidrio roto no perfora el plástico. Se agita suavemente, pero no en exceso, para disolver la NACL. Se almacena en nevera una vez reconstituido y caduca a las 24 horas.

## 2. Tratamiento de muestras

Espustos (cualquier volumen), aspirados y líquidos contaminados  $\leq 10$  ml: se mezcla la muestra y el reactivo fresco *Mycoprep* a partes iguales. Los espustos poco viscosos con volumen menor o igual a 10 ml se transfieren a un tubo de prolipropileno de 50 ml con tapón de rosca (tubo Falcón) y allí se hace la mezcla a partes iguales. En los espustos con volumen mayor de 10 ml se selecciona la parte más purulenta o con sangre y se transfiere con pipeta al tubo Falcón, donde se hace la mezcla con *Mycoprep*. En las muestras muy viscosas se hace la mezcla en el mismo bote de boca ancha en el que vino, bien cerrado, y, una vez fluidificada la muestra, se transfieren unos 20 ml de la mezcla a un tubo Falcón. Como la mezcla ya está hecha y agitada ya no hace falta agitar más el tubo Falcón. Hay que intentar no agitar en total (bote + tubo Falcón) más de 30 segundos, sólo el tiempo suficiente hasta que la muestra esté fluida.

Orinas, aspirados y líquidos contaminados  $> 10$  ml: Se centrifuga la muestra a 3000 g durante 15 minutos. Se decanta el sobrenadante en un recipiente con desinfectante y se resuspende el sedimento con 3 ml de agua destilada. Se añade igual volumen de *Mycoprep*.

Heces: Se suspende 1 g de las heces en 5 a 10 ml de caldo Middlebrook 7H9, procedente de un frasco de medio líquido para micobacterias. Se agita la suspensión en vórtex 5 segundos. Se añade el doble volumen de *Mycoprep* y se deja decontaminar durante 30 minutos. Posteriormente se sigue con la neutralización con tampón fosfato pH 6,8.

Tejidos: Si el tejido es estéril se puede inocular un pedazo directamente en el tubo. Si no lo es, se debe machacar en un mortero con 15 a 20 ml de caldo Middlebrook 7H9. Si se trata de hueso se rasca con bisturí el tejido óseo. Las esquiras se machacan en un mortero y se decontamina normalmente.

Líquidos presuntamente estériles (LCR, líquido sinovial, líquido pleural, etc): No se decontaminan. Si contienen fibrinógeno pueden requerir la adición de anticoagulante (SPS, citrato sódico o heparina). Se centrifugan a 3.000 g durante 15 minutos en tubo Falcón con el tapón cerrado y se decanta el sobrenadante en un recipiente con desinfectante.

3. Mucolisis: Se cierra bien el tubo y se agita en vórtex entre 5 y 30 segundos hasta que la muestra se licua. Se invierte el tubo para asegurar que la solución NALC-NaOH contacta con todas las superficies del interior del tubo y tapón. Si la muestra es particularmente viscosa se admite añadir un poco más de solución de *Mycoprep* y volver a agitar.

4. Decontaminación: Se mantiene el tubo 15 minutos exactos a temperatura ambiente, con una agitación muy suave de vez en cuando, para dejar que actúe el decontaminante.

5. Neutralización: Se añade el preparado de tampón fosfato pH 6,8 hasta la marca de 50 ml. Se cierra el tubo y se invierte varias veces, evitando una agitación excesiva.

6. Concentración de la muestra: Se centrifuga a 3000 g durante 15 minutos y se decanta el sobrenadante en un recipiente con desinfectante.

### **5.6.2. Tinción y siembra en medios sólidos.**

Tinción: Se prepara una extensión en un porta, tomando con asa estéril una muestra del sedimento concentrado.

Siembra: Se resuspende el sedimento con 0,750 ml de agua destilada estéril y se mezcla con una pipeta Pasteur estéril. De este sedimento se toman 100 µl con la pipeta Pasteur para la siembra en Löwenstein-Jensen y otros 100 µl para Coletsos. Debe de quedar un poco de sedimento para repetir la tinción cuando haya dudas o se necesite realizar comprobaciones.

Estos medios se incubaban en los primeros años en estufa de 37 °C en atmósfera normal pero desde diciembre de 1997 se incuban en una estufa de CO<sub>2</sub>. Los tubos se mantienen inclinados de modo que el líquido sembrado empape toda la superficie. Durante la primera semana los tubos inoculados se dejan ligeramente abiertos para permitir la evaporación de agua.

### **5.6.3. Siembra en medio líquido.**

En abril de 1998 se incorporó un sistema de incubación automatizado en medio líquido, BacT ALERT clásico 240 de Organon, que se sustituyó en mayo de 2012 por el BacT ALERT 3D 240 de BioMerieux. Estos utilizan el medio líquido Middlebrook 7H9 (0,47 % p/v) con digerido pancreático de caseína (0,1 % p/v), seroalbúmina bovina (1,00 % p/v) y catalasa (48 u/ml) en agua purificada. Los frascos contienen 10 ml de medio de cultivo con un sensor colorimétrico de crecimiento en el fondo de la botella. El sensor cambia a color verde claro o amarillo en presencia de CO<sub>2</sub> lo que es monitorizado por el sistema cada 10 minutos.

Hay 2 viales complementarios (MB/Bact *Reconstitution Fluid* y MB/BacT *Antibiotic Supplement*). Todas las muestras necesitan la incorporación del vial con fluido reconstituyente a la botella, que contiene los componentes necesarios para garantizar un crecimiento óptimo, pero sólo las muestras contaminadas exigen que además se añada el vial con antibiótico. Un poco antes de la siembra se reconstituye las

botellas con 0,5 ml de fluido reconstituyente en todos los casos y otros 0,5 ml de suplemento antibiótico en muestras no estériles.

La siembra se realiza con el sedimento obtenido tras la decontaminación de las muestras, inoculando en la botella de medio líquido 0,5 ml de muestra con jeringa.

Dado que el tratamiento con lauril sulfato sódico requiere la eliminación de los restos de este detergente para obtener mayor eficacia con medios líquidos, entre mayo de 1998 y noviembre de 2003, se añadió una modificación a la técnica realizando 2 lavados adicionales del sedimento decontaminado tras sembrar los medios sólidos. Para ello se añaden 2 ml de agua destilada, se agita y se centrifuga a 3.000 g durante 15 minutos. Tras dejar reposar 3 minutos se decanta el sobrenadante con cuidado y se resuspende el sedimento con 0,55 ml de agua destilada, quedando así ya preparado para sembrar con jeringa la botella de medio líquido. Posteriormente, la técnica del lauril sulfato fue sustituida por la NaCl-NaOH, de cuyo sedimento se inoculan igualmente 5 ml en los medios líquidos.

Para las muestras de sangre se dispone de botellas especiales, BacT/Alert *Mycobacteria blood*, que se siembran a la cabecera del paciente. En el laboratorio se añade posteriormente el fluido reconstituyente.

#### **5.6.4. Protocolo de trabajo.**

Los cultivos se mantienen rutinariamente 6 semanas antes de ser descartados. Todos los días laborables se revisan las alarmas del BactALERT y 2 días a la semana se leen todos los cultivos en medios sólidos y las resiembras.

Cuando el sistema BacTALERT informa una muestra como positiva se considera en primer lugar el tiempo de crecimiento, de forma que menos de 4 días se considera contaminación y se procede a realizar una resiembra en agar chocolate, sangre, McConkey y Sabouraud. Cuando el tiempo desde la inoculación del medio es mayor de 4 días se realiza un pase a Löwenstein-Jensen y Coletsos y una tinción de Ziehl-Neelsen centrifugando 0,5 ml de cultivo en un tubo Eppendorf. Si no se observa nada en la tinción se vuelve a reincubar la botella en BacTALERT. Si vuelve a salir por

segunda vez positivo se procede igual que la primera vez, pero la botella ya no se reincuba.

Desde el 14 de agosto de 2008 se registran que muestras se procesan cada día, así, cada vez que haya una muestra informada como positiva por BacTALERT, se comprueba si el día de su procesamiento se trabajaron otras muestras positivas de otros pacientes. De esta manera, sobre todo, si se trata de pacientes muy bacilíferos o cultivos muy crecidos, se pueden sospechar contaminaciones cruzadas en el laboratorio, valorar el caso y enviar la cepa al CNM para estudio si procede.

#### **5.6.5. Identificación y antibiograma.**

En marzo de 2011 se incluyó como método de identificación la prueba rápida TB Ag MPT64 *Rapid* de Standard Diagnostics. Se trata de una inmunocromatografía para la identificación de *M. tuberculosis complex* desde cultivo líquido crecido o desde colonias en medio sólido.

La identificación definitiva de las cepas y los estudios de sensibilidad se realizaron en el CNM.



## 5.7. GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La muestra de pacientes se obtuvo mediante muestreo no probabilístico de conveniencia y los datos recogidos en la ficha diseñada para el estudio se introdujeron en una base de datos en formato Excell, con clave de acceso para proteger la confidencialidad de los pacientes. La correcta introducción de los datos fue corroborada por personal administrativo que se encargó de realizar una revisión posterior. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS en su versión 17.0 y los programas Epi info versión 7 y Epi Dat versión 36.0 con licencias de usuario.

En primer lugar se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para estudiar la distribución de la población. Posteriormente se realizó un análisis descriptivo de distribución de frecuencias y representaciones gráficas tanto para las variables cualitativas como para las variables cuantitativas y un análisis de tendencias a lo largo del periodo de estudio.

El ajuste de tasas se llevó a cabo con la población estándar europea según los datos de las Naciones Unidas en 1990. Se utilizó el método directo tanto para la población total como para hombres y mujeres, calculándose las tasas brutas y ajustadas.

En segundo lugar se realizó el estudio inferencial con el fin de analizar las posibles relaciones entre las variables consideradas en el trabajo. Para las variables cualitativas se desarrollaron tablas de contingencia de 2 x 2 y de  $n \times m$  con colapso fusión si era pertinente y se determinó la Odds Ratio (OR), así como su intervalo de confianza al 95 %. El test estadístico de contraste empleado fue la  $\chi^2$  de Pearson, utilizando la prueba exacta de Fisher cuando las condiciones lo exigían.

En el análisis multivariante se practicó regresión logística, binaria, explicativa, realizándose primero análisis univariado o simple y análisis estratificado para conocer interacciones. La regresión logística binaria explicativa se inició mediante la construcción del modelo máximo inicial, evaluando la inclusión de las interacciones mediante el Chung-test y la razón de verosimilitud, obteniéndose en consecuencia el modelo de referencia y los modelos finales, efectuándose análisis de residuales. Al

realizar varios modelos finales desestimamos la regresión logística pues encontramos excesiva colinealidad y un análisis de residuales inapropiado.



## 5.8. PERMISO DEL CENTRO

Con el proyecto del estudio realizado, el coordinador de investigación del Área de Salud de Soria realizó un informe que entregó a la Gerencia Integrada de Soria quien confirmó estar de acuerdo, por escrito, de su realización (anexo 3).

Se contó con el apoyo y autorización de todos los servicios participantes, entidades e instituciones.



## **6. RESULTADOS**

---



## 6.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

En el registro del micobacterias del Laboratorio de Microbiología se encontraron 273 fichas de tuberculosis pertenecientes al periodo estudiado, de 1994 a 2013. De esas 273 fichas, 5 correspondían a recidivas, así que se trataba en realidad de 268 pacientes. Tres de ellos se descartaron por haber resultado ser una contaminación durante la manipulación de muestras en el laboratorio, tal y como figuraba en la propia ficha, obteniendo 265 pacientes para incluir en el estudio. A estos se sumaron otros 155 pacientes codificados en el CMBD con un diagnóstico principal o secundario de tuberculosis pero de los que no había ficha en el laboratorio. En los informes del CNM se encontró 1 paciente más, para el que no existía ficha de microbiología ni tampoco figuraba en el CMBD. Por último, en el Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social, se localizaron 14 casos más que no figuraban ni el CMBD ni en los registros del laboratorio. En total se obtuvo un listado de 435 pacientes.

Tras la revisión de las historias clínicas, se descartaron 89 pacientes pertenecientes al registro del CMBD y que no habían tenido confirmación microbiológica. Los motivos para no incluirlos en el estudio figuran en la tabla 7. En 22 pacientes la sospecha inicial fue descartada por el facultativo responsable del paciente en sucesivas revisiones, con resolución o no de los síntomas, aun sin llegar a otro diagnóstico concreto. En 19 pacientes se llegó a un nuevo diagnóstico, 7 de ellos se trataban en realidad de procesos neoplásicos, 6 fueron diagnosticados de neumonías por otros microorganismos, 3 de sarcoidosis, 2 EPOC y 1 vasculitis. Ocho pacientes fallecieron en el Servicio de Urgencias y se codificaron múltiples posibilidades, por lo que tampoco se incluyeron en el estudio. Siete pacientes, considerados transeúntes, habían acudido al Servicio de Urgencias del Hospital de Soria por otro motivo, durante un viaje que atravesaba la provincia, y habían informado estar en tratamiento antituberculoso, pero no fueron estudiados ni seguidos por esta enfermedad y no se incluyeron en el estudio. En el resto de los pacientes la historia clínica demostró que se trataba de pacientes en profilaxis con isoniazida, de tuberculosis antiguas que se volvían a codificar en un ingreso por otro motivo o de otros errores de codificación. En 5 casos no apareció la historia clínica.

**Tabla 7: Motivos para descartar pacientes del CMBD.**

	Frecuencia	Porcentaje %
Sospecha descartada:	41	46
Otro diagnóstico	19	21,3
Sin otro diagnóstico	22	24,7
Profilaxis	11	12,3
Proceso antiguo	12	13,4
Éxitus	8	8,9
Transeúntes	7	7,8
Error de codificación	5	5,6
No hay historia	5	5,6

Además de los 265 pacientes que figuraban en el registro informático de micobacterias del laboratorio, se localizaron 4 pacientes más con confirmación microbiológica, pero que no se habían incluido en el registro del laboratorio por error. Tres se descubrieron gracias al CMBD y 1 solamente apareció al revisar los informes del CNM.

En los registros del Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social se encontraron 14 pacientes nuevos. Tres tenían confirmación microbiológica. Uno, cuyas muestras fueron tomadas en el Servicio de Neurocirugía del Complejo Asistencial de Burgos, pero el paciente se atendió en Soria. A otro paciente se le tomaron las muestras en una mutua y se enviaron a otro laboratorio. Un tercer caso envió las muestras directamente al CNM desde el Servicio de Neumología, por lo que el Laboratorio de Microbiología del Complejo Asistencial de Soria no tenía registradas estas cepas. Se incluyeron otros 2 pacientes en el estudio, que no tenían confirmación microbiológica, pero cumplían los criterios clínicos de caso de tuberculosis. El resto, 9 pacientes, se descartaron, porque todo el proceso asistencial, ingreso, diagnóstico, tratamiento y seguimiento se realizó por especialistas en Burgos, Zaragoza o Barcelona, mientras el paciente se encontraba residiendo allí, y no existía en Soria historia del caso, pero figuraban en la declaración porque posteriormente o en algún momento durante el tratamiento acudieron a un médico en Soria.

En total se obtuvieron 272 pacientes con confirmación o probable confirmación microbiológica y 65 pacientes sin confirmación microbiológica, 63 detectados en el CMBD y 2 detectados exclusivamente por el sistema EDO, por lo que finalmente se incluyeron en el estudio 337 pacientes.



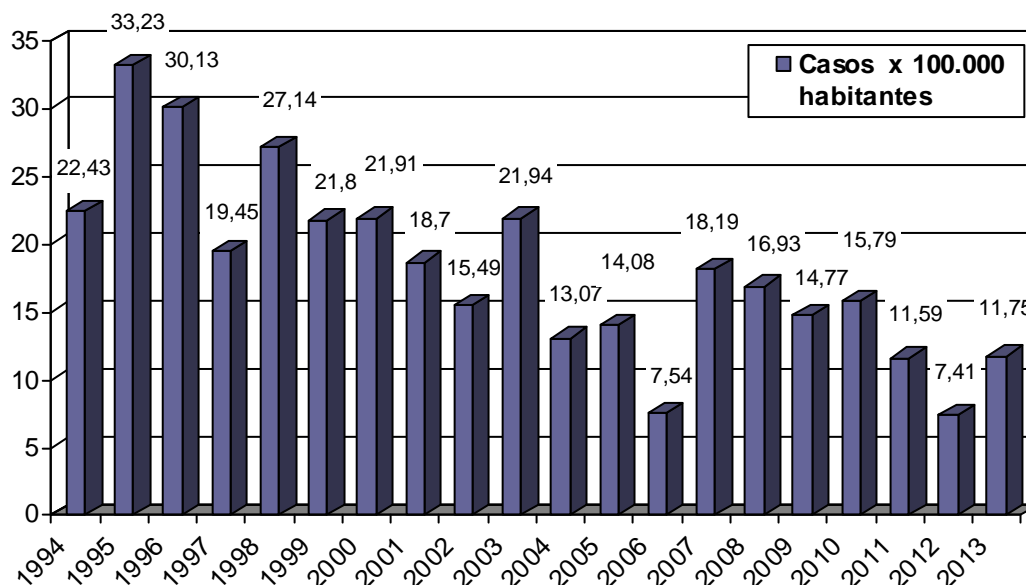


## 6.2. INCIDENCIA Y DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

El número de casos fue descendiendo paulatinamente a lo largo de las 2 décadas estudiadas, tanto en números brutos (tabla 8) como en la tasa de incidencia anual por 100.000 habitantes (fig. 21 y tabla 9), de manera que entre el séptimo y octavo año ya se alcanzó la mitad de los pacientes estudiados.

**Tabla 8: Casos de TBC anuales.**

	Número de casos	Porcentaje %	Porcentaje acumulado %
1994	21	6,2	6,2
1995	31	9,2	15,4
1996	28	8,3	23,7
1997	18	5,3	29,1
1998	25	7,4	36,5
1999	20	5,9	42,4
2000	20	5,9	48,4
2001	17	5,0	53,4
2002	14	4,2	57,6
2003	20	5,9	63,5
2004	12	3,6	67,1
2005	13	3,9	70,9
2006	7	2,1	73,0
2007	17	5,0	78,0
2008	16	4,7	82,8
2009	14	4,2	86,9
2010	15	4,5	91,4
2011	11	3,3	94,7
2012	7	2,1	96,7
2013	11	3,3	100,0
Total	337	100,0	



**Figura 21: Tasa de incidencia anual.**

De los 337 pacientes incluidos en el estudio, el 67 % (229/337) eran hombres frente al 32 % (108/337) de mujeres, con una relación hombre/mujer de 2,1 (2,3 en pacientes nativos y 1,1 en inmigrantes). En hombres se alcanzó la tasa bruta máxima en 1996 con 51,6 casos por 100.000 habitantes, siendo la tasa ajustada para ese año de 47,1 (IC 95 % 27,2-67). La tasa de incidencia mínima se produjo en 2012, con una tasa bruta de 10,4 casos por 100.000 habitantes varones y una tasa ajustada de 10,7 (IC 95 % 0,1-21,5). En mujeres las tasas de incidencia oscilaron entre una tasa bruta de 25,7 casos por 100.000 habitantes en 1995 hasta 2,1 casos por 100.000 habitantes en 2006 (tablas 10 y 11).

**Tabla 9: Tasas de incidencia anual.**

	Tasa bruta	Tasa ajustada	IC 95%	
1994	22,43	21,46	11,94	30,98
1995	33,23	27,40	16,94	37,87
1996	30,13	28,23	17,29	39,18
1997	19,45	19,53	10,27	28,80
1998	27,14	23,49	13,72	33,27
1999	21,80	19,14	10,33	27,95
2000	21,91	17,51	8,93	26,09
2001	18,70	18,01	9,06	26,95
2002	15,49	11,30	4,87	17,74
2003	21,94	23,53	13,04	34,03
2004	13,07	10,62	4,03	17,21
2005	14,08	14,01	5,94	22,08
2006	7,54	5,47	1,06	9,87
2007	18,19	17,44	8,79	26,09
2008	16,93	17,21	8,21	26,20
2009	14,77	15,79	6,95	24,63
2010	15,79	16,27	7,57	24,97
2011	11,59	12,25	4,60	19,89
2012	7,41	8,92	1,89	15,95
2013	11,75	9,92	3,16	16,67

**Tabla 10: Tasas de incidencia anual en hombres.**

	Tasa bruta	Tasa ajustada	IC 95%	
1994	29,93	33,15	15,71	50,58
1995	40,74	39,10	18,38	53,81
1996	51,66	47,12	27,21	67,02
1997	30,27	30,47	14,14	46,81
1998	41,25	33,25	16,89	49,62
1999	28,31	24,85	10,59	39,10
2000	28,46	20,43	8,02	32,85
2001	24,16	25,46	10,09	40,83
2002	19,87	12,01	3,33	20,69
2003	30,60	27,94	12,49	43,40
2004	15,18	13,24	2,60	23,87
2005	12,92	11,85	1,75	21,94
2006	12,83	12,72	1,84	23,59
2007	19,08	16,34	5,07	27,61
2008	25,07	22,43	8,49	36,36
2009	22,84	21,35	7,56	35,15
2010	22,78	22,06	7,96	36,16
2011	12,44	11,00	1,34	20,66
2012	10,42	10,77	0,11	21,43
2013	12,62	11,60	0,68	22,52

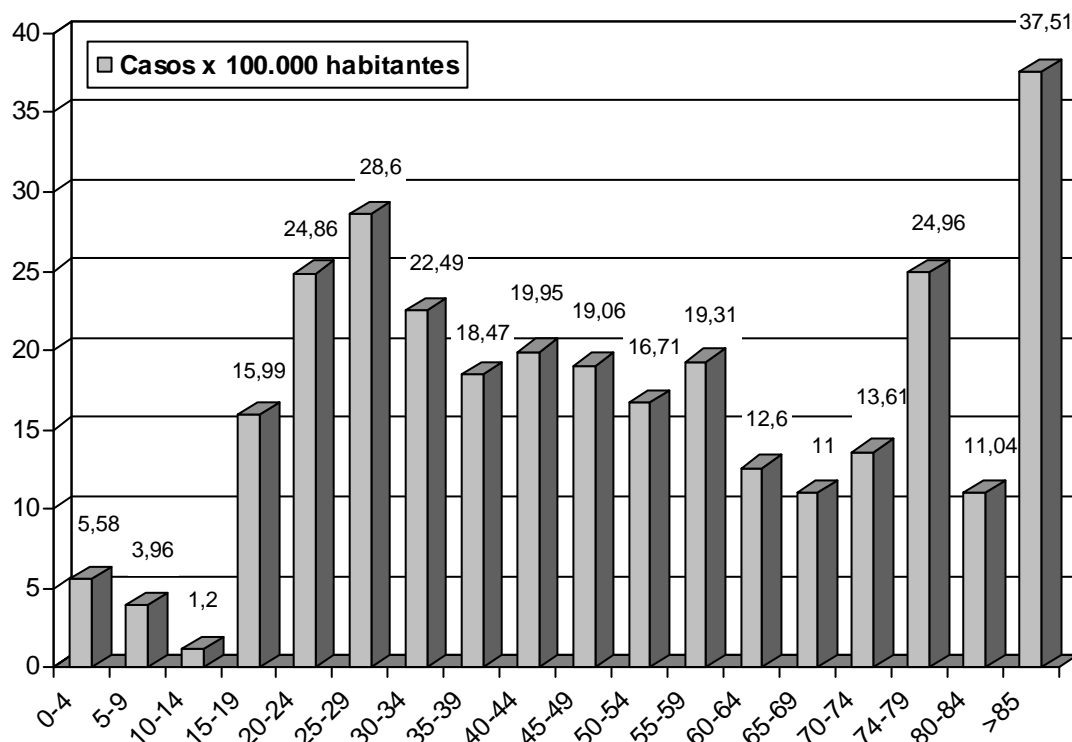
**Tabla 11: Tasas de incidencia anual en mujeres.**

	Tasa bruta	Tasa ajustada	IC 95%	
1994	14,93	9,97	2,45	17,49
1995	25,72	18,45	7,34	29,56
1996	8,60	8,06	-0,18	16,31
1997	8,64	7,86	-0,09	15,82
1998	13,03	12,35	2,19	22,51
1999	15,28	12,73	2,86	22,60
2000	15,35	13,54	2,28	24,81
2001	13,22	10,64	1,39	19,88
2002	11,08	10,01	0,80	19,22
2003	13,22	13,91	2,06	25,77
2004	10,94	7,55	0,13	14,97
2005	15,26	11,59	2,30	20,88
2006	2,17	0,86	-0,83	2,56
2007	17,28	18,04	5,16	30,92
2008	8,58	10,76	0,08	21,44
2009	6,43	9,04	-1,19	19,28
2010	8,56	9,89	-0,04	19,83
2011	10,70	13,31	1,47	25,15
2012	4,30	5,16	-2,07	12,40
2013	10,85	7,58	-0,28	15,46

El rango de edad fue de 97 ( $V_{\min}= 1$  y  $V_{\max}= 98$ ). En la distribución por grupos etarios quinquenales mostrada en la tabla 12, se puede observar que el mayor número de casos se produjo en adultos jóvenes, con una incidencia máxima entre los 20 y los 34 años. En la incidencia por 100.000 habitantes de cada grupo etario se aprecia una distribución bimodal con tasas máximas en adultos jóvenes y en ancianos (fig. 22).

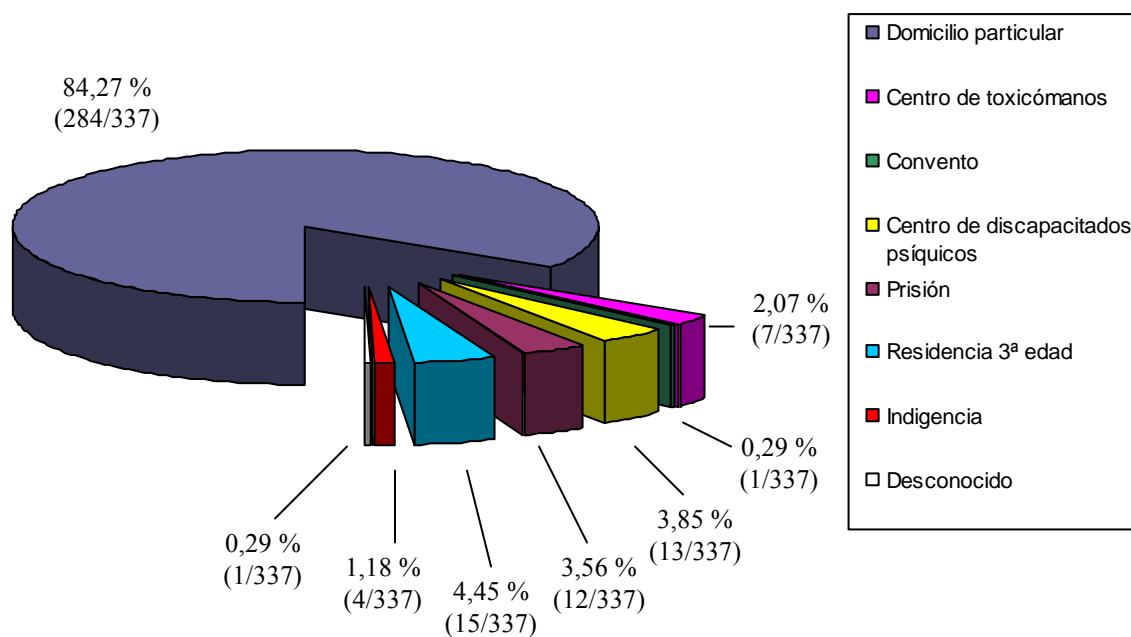
**Tabla 12: Distribución por grupos etarios.**

	Número de casos	Porcentaje sobre el total %
0-4	4	1,2
5-9	3	0,9
10-14	1	0,3
15-19	15	4,5
20-24	27	8,0
25-29	35	10,4
30-34	30	8,9
35-39	25	7,4
40-44	26	7,7
45-49	23	6,8
50-54	18	5,3
55-59	19	5,6
60-64	13	3,9
65-69	12	3,6
70-74	15	4,5
75-79	25	7,4
80-84	17	5,0
>85	29	8,6
Total	337	100,0



**Figura 22. Tasa de incidencia por grupos etarios.**

El 84,2 % de los casos (284/337) vivía en su domicilio particular mientras que el 14,2 % (48/337) se encontraban institucionalizados en diferentes centros en el momento del diagnóstico (fig. 23). Entre los 284 pacientes que vivían en un domicilio particular, el 45,7 % (130/284) residían en Soria capital y el resto pertenecían zonas rurales. La distribución en cada área de salud muestra una gran variabilidad, siendo Arcos de Jalón y Pinares las zonas con mayor número de casos por 100.000 habitantes (tabla 13). La proporción entre casos urbanos y rurales sufrió grandes variaciones a lo largo del periodo de estudio aunque, de forma global, el número de casos por 100.000 habitantes fueron más elevados en Soria capital que en el resto de la provincia (tabla 14). En ambas tasas se aprecia una tendencia descendente (fig. 24). Para los años 1994, 1995 y 1997 no se dispone de datos de la distribución de la población según esta variable.



**Figura 23: Tipo de residencia.**

**Tabla 13: Área de salud de los domicilios particulares.**

	Frecuencia	Porcentaje %	Tasa*
SORIA	130	45,7	18,15
ÁGREDA	10	3,5	11,85
ALMAZÁN	21	7,3	13,25
ARCOS DE JALÓN	21	7,3	28,80
BERLANGA	4	1,4	8,80
BURGO DE OSMA	18	6,3	14,30
SAN ESTEBAN DE GORMAZ	13	4,5	12,35
GÓMARA	3	1	6,15
SAN LEONARDO DE YAGUE	4	1,4	4,30
ÓLVEGA	13	4,5	15,05
SAN PEDRO MANRIQUE	4	1,4	15,05
PINARES	26	9,1	26,30
SORIA RURAL	17	5,9	9,80
Total	284	100,0	

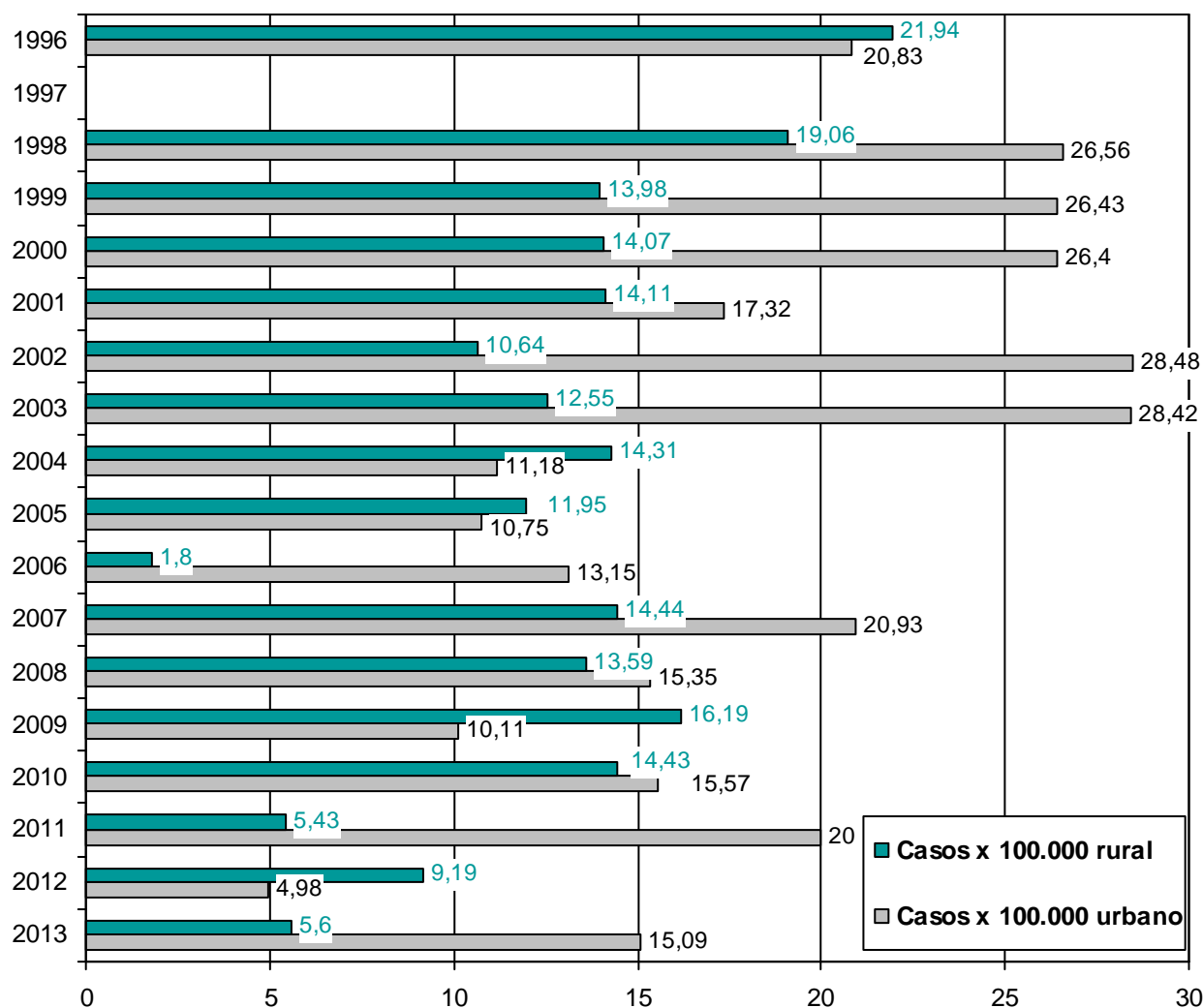
\* Casos x 100.000 habitantes



**Tabla 14: Distribución anual de los domicilios particulares.**

	Número de casos urbanos	Número de casos rurales	Razón tasa de incidencia urbano/rural*
1994	3	11	-
1995	12	14	-
1996	7	13	0,94
1997	4	9	-
1998	9	11	1,39
1999	9	8	1,89
2000	9	8	1,87
2001	6	8	1,22
2002	7	6	2,67
2003	10	7	2,26
2004	4	8	0,78
2005	4	7	0,89
2006	5	1	7,30
2007	8	8	1,44
2008	6	7	1,12
2009	4	9	0,62
2010	7	8	1,07
2011	8	3	3,68
2012	2	5	0,54
2013	6	3	2,69
Total	130	154	

\* Casos x 100.000 habitantes urbanos / casos x 100.000 habitantes rurales

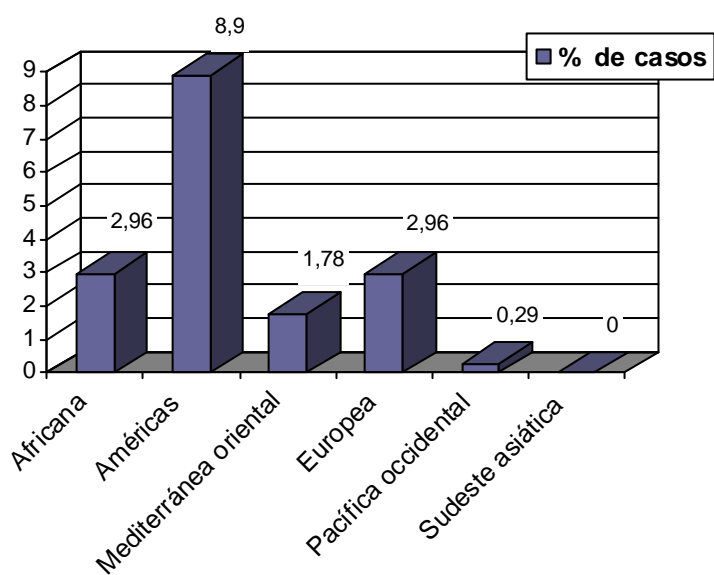


**Figura 24: Tasas de incidencia en zonas urbanas y rurales por año.**

Con respecto a la nacionalidad de los pacientes, el 81 % eran españoles (273/337), el 16,9 % correspondían a inmigrantes (57/337) y en un 2 % de los casos (7/337) no pudimos obtener ese dato (tabla 15). La distribución de la región de procedencia de los pacientes inmigrantes se recoge en la figura 25 de acuerdo a las regiones geográficas de la OMS. El mayor porcentaje de casos correspondía a la Región de las Américas, siendo Bolivia y Ecuador los países de origen con mayor número de casos.

**Tabla 15: Nacionalidad.**

	Número de casos	Porcentaje %
ESPAÑA	273	81,0
ANGOLA	1	0,3
BOLIVIA	14	4,2
BULGARIA	4	1,2
COLOMBIA	1	0,3
ECUADOR	10	3,0
FILIPINAS	1	0,3
GABÓN	1	0,3
GAMBIA	3	0,9
HONDURAS	1	0,3
MALI	3	0,9
MARRUECOS	6	1,8
MAURITANIA	1	0,3
PERU	1	0,3
PORTUGAL	1	0,3
REPÚBLICA DOMINICANA	3	0,9
RUMANÍA	5	1,5
SENEGAL	1	0,3
DESCONOCIDA	7	2,1



**Figura 25: Región de procedencia de los casos en inmigrantes.**

En el número de casos en inmigrantes se observa una tendencia claramente ascendente a lo largo de los 20 años del estudio (tabla 16). En la figura 26 se muestra como ha evolucionado el porcentaje de casos en inmigrantes sobre el total de casos con nacionalidad conocida. Éste aumentó rápidamente llegando al 52,9 % (9/17) en 2007, en consonancia con el aumento de residentes inmigrantes. Los datos acerca de la nacionalidad de la población en Soria están disponibles en el INE desde 2002<sup>233</sup>. Según estos datos las tasas de incidencia de tuberculosis fueron muy superiores en residentes inmigrantes (de 33 a 129 casos por 100.000) respecto a las tasas en población nativa (de 4 a 18 casos por 100.000) (fig. 27).

**Tabla 16: Casos anuales según nacionalidad.**

	Nativo	Inmigrante	Desconocido
1994	20	0	1
1995	29	1	1
1996	28	0	0
1997	17	0	1
1998	25	0	0
1999	19	1	0
2000	19	1	0
2001	16	1	0
2002	12	2	0
2003	16	4	0
2004	8	4	0
2005	10	3	0
2006	4	2	1
2007	8	9	0
2008	9	7	0
2009	8	4	2
2010	7	7	1
2011	6	5	0
2012	6	1	0
2013	6	5	0
Total	273	57	7

De los 57 pacientes inmigrantes, se pudo obtener el tiempo que llevaban residiendo en España en 45 de ellos. El rango abarcó desde 1 día hasta 20 años. El 26,6 % (12/45) no llevaban más de 1 año en España y el 68,8 % (31/45) de los pacientes no llevaban más de 5 años.

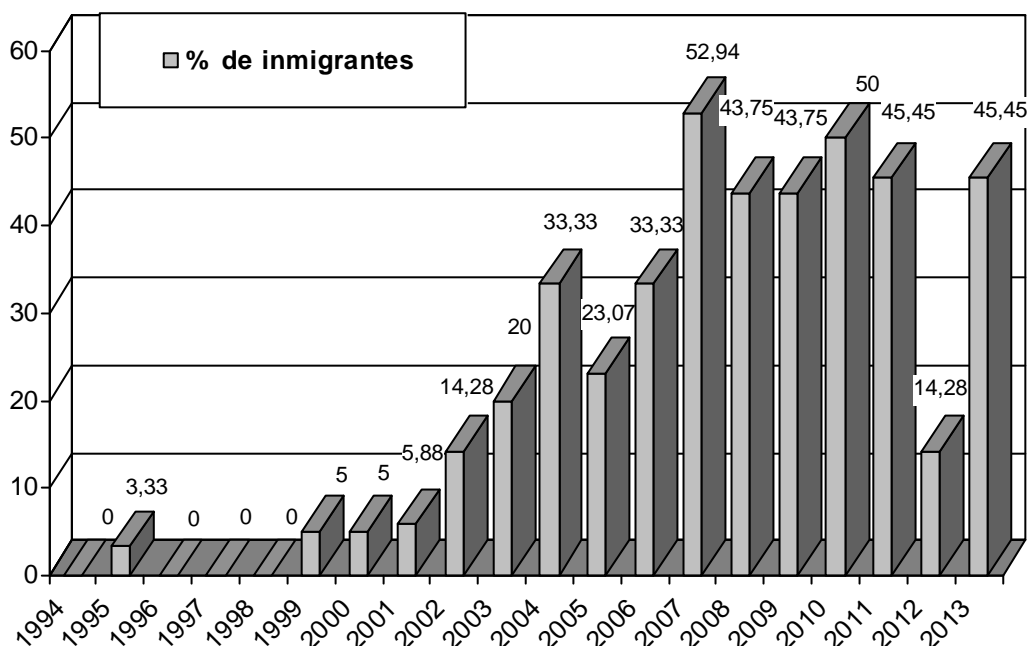


Figura 26: Porcentaje de casos inmigrantes.

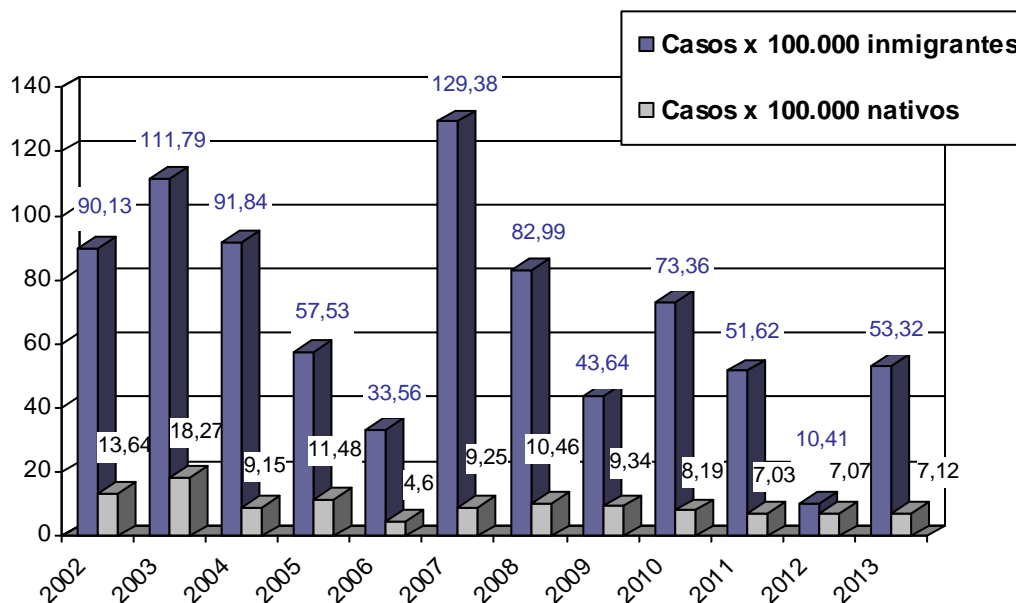
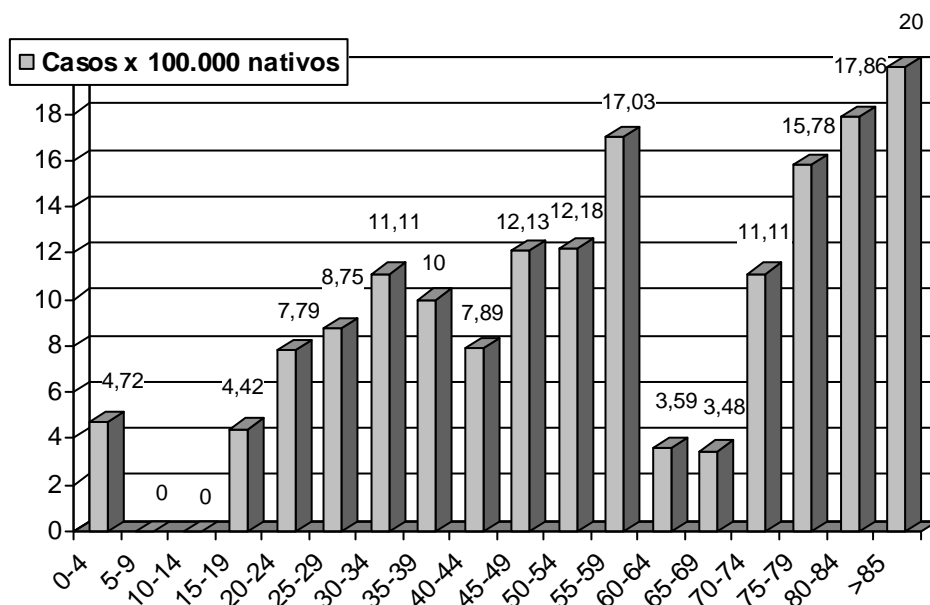
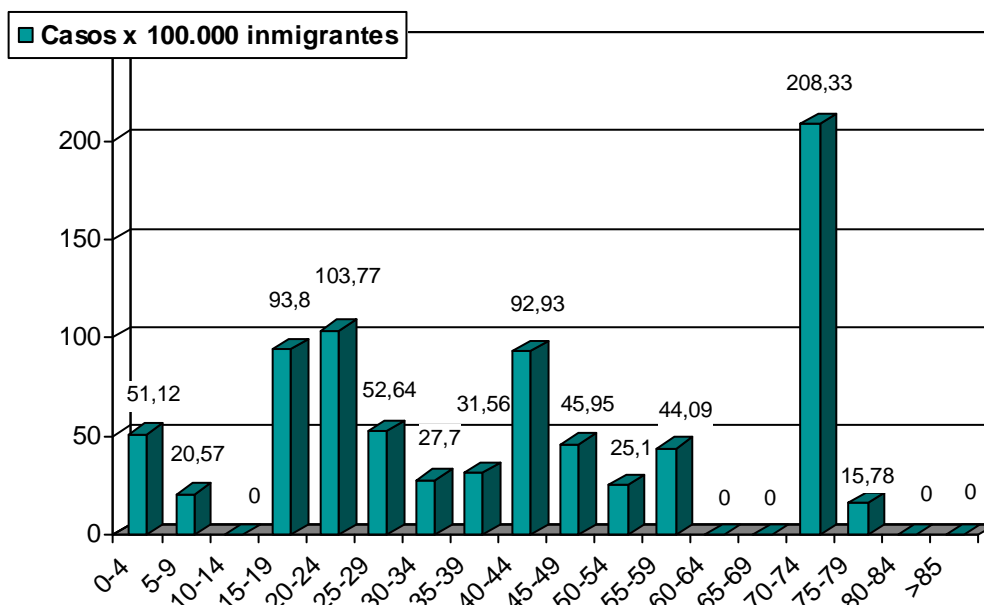


Figura 27: Tasa de incidencia anual en nativos e inmigrantes.

La distribución por grupos etarios muestra contextos epidemiológicos distintos entre la población nativa y la población inmigrante. Los enfermos nativos presentan una distribución bimodal con mayores incidencias en edades más avanzadas que en los enfermos inmigrantes (fig. 28 y 29).



**Figura 28: Tasa de incidencia según grupos etarios en nativos.**

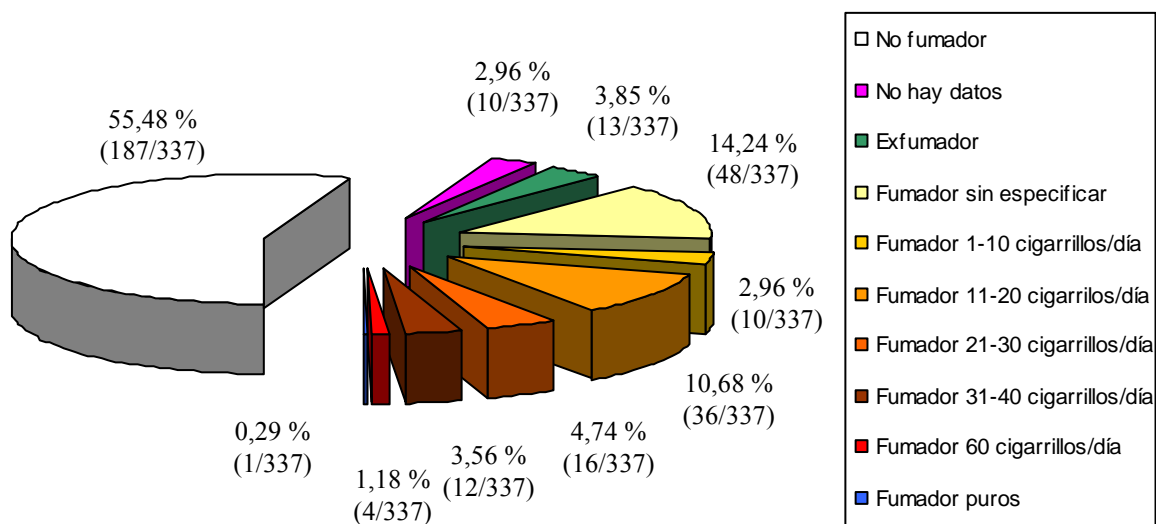


**Figura 29: Tasa de incidencia según grupos etarios en inmigrantes.**

### 6.3. DATOS CLÍNICOS

Como hábitos tóxicos se consideró la ADVP, el alcoholismo y el hábito tabáquico. El 6,2 % de los pacientes (21/337) era o había sido ADVP, 2,6 % (9/337) y 3,5 % (12/337) respectivamente, y no se encontró información sobre esta variable en el 1,7 % (6/337). En el 22,2 % (75/337) figuraba en la historia clínica ser alcohólico o bebedor habitual y el 0,8 % (3/337) ex alcohólico. El hábito enólico no pudo registrarse en el 2,3 % (8/337) de los pacientes. El 41,5 % (140/337) era fumador o ex fumador. En global el 47,7 % (161/337) tenía 1 o más hábitos tóxicos.

Con respecto al hábito tabáquico se recogieron datos de la cantidad consumida al día (fig. 30). Un 55,4 % de los pacientes (187/337) no eran fumadores, según se especificaba en la historia clínica y del 2,9 % (10/337) no había datos.



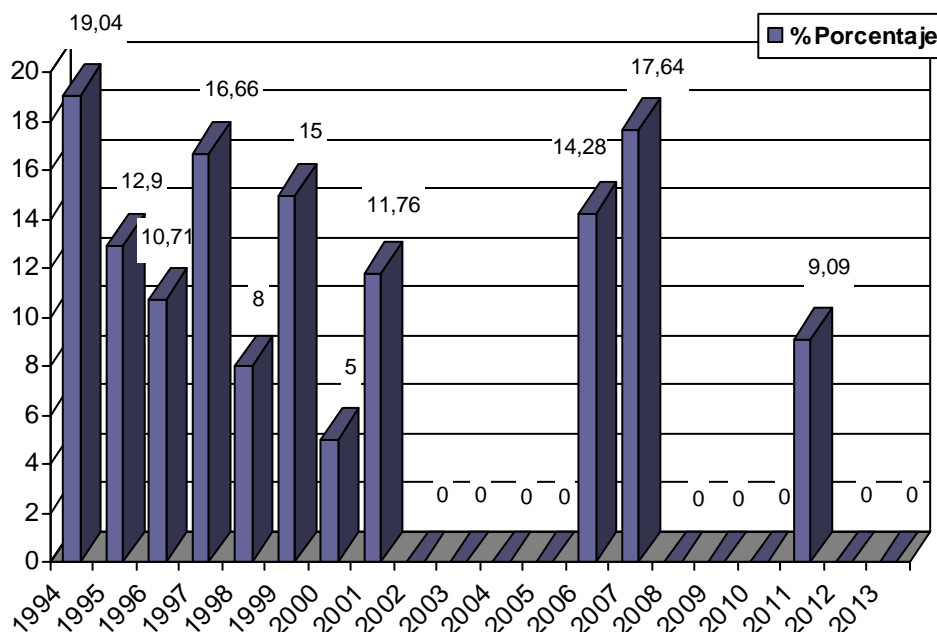
**Figura 30: Hábito tabáquico.**

El estatus VIH era conocido en el 61,1 % de los pacientes (206/337), siendo el 8 % de los casos (27/337) seropositivos. Los casos con coinfección VIH fueron descendiendo a lo largo del periodo de estudio (tabla 17 y fig. 31).

**Tabla 17: Determinación anual de VIH en los pacientes con TBC.**

	NEGATIVO	POSITIVO	DESCONOCIDO
1994	7	4	10
1995	10	4	17
1996	12	3	13
1997	10	3	5
1998	13	2	10
1999	11	3	6
2000	8	1	11
2001	10	2	5
2002	7	0	7
2003	13	0	7
2004	8	0	4
2005	9	0	4
2006	4	1	2
2007	12	3	2
2008	9	0	7
2009	10	0	4
2010	8	0	7
2011	6	1	4
2012	4	0	3
2013	8	0	3
Total	179	27	131



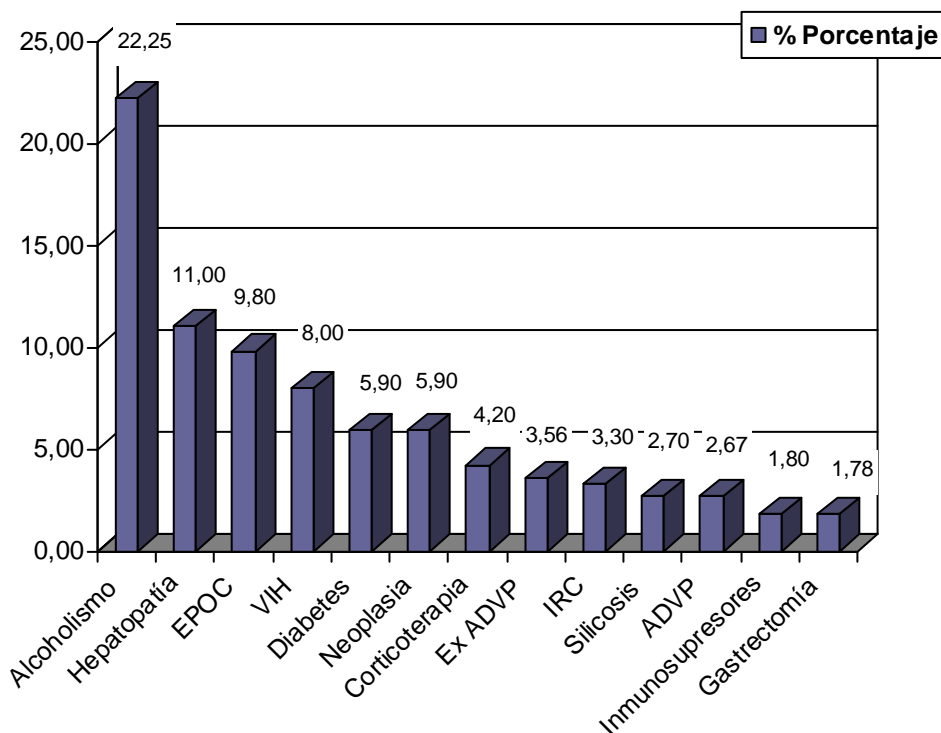


**Figura 31: Casos con infección por VIH entre el total de casos.**

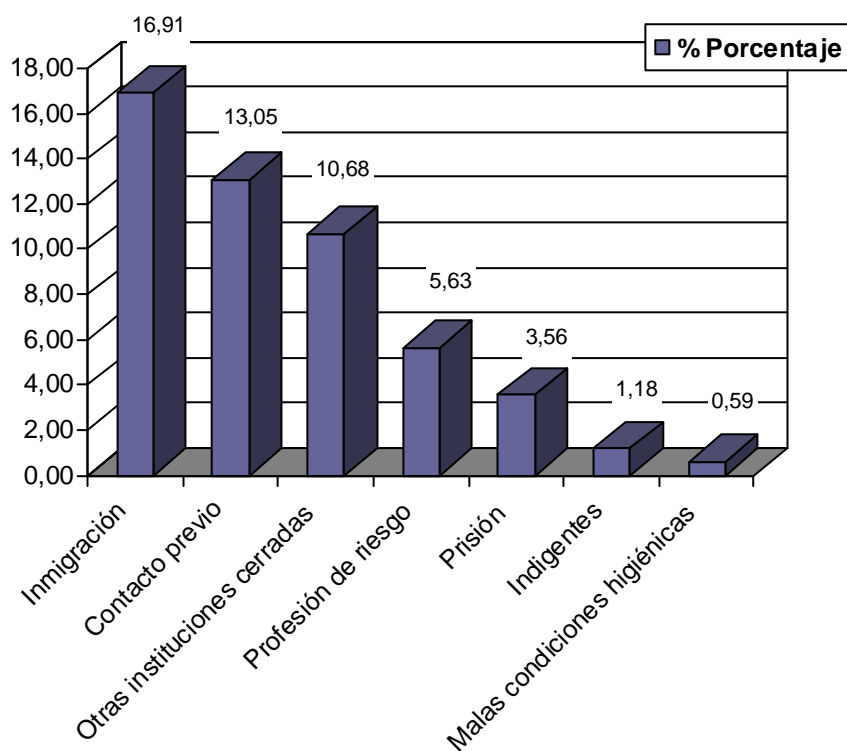
Entre otros factores de riesgo, con mayor frecuencia que la infección por VIH, se encontraron hepatopatías y EPOC, aunque el factor de riesgo más prevalente fue el alcoholismo (fig. 32). En conjunto, sin incluir el hábito tabáquico, 151 pacientes tenían 1 o más factores de riesgo, lo que supone el 44,8 % de todos los pacientes incluidos en el estudio.

La inmigración fue la situación social de riesgo más prevalente seguida del contacto previo con paciente tuberculoso (fig. 33). Bajo el epígrafe “otras instituciones cerradas” de la figura 33 se han incluido los centros de toxicómanos, las residencias de la tercera edad, los conventos y los centros de discapacitados psíquicos. Las profesiones de riesgo encontradas incluyeron ganaderos, prostitución, minería y sanitarios en contacto con pacientes tuberculosos. En conjunto el 44,2 % de los pacientes del estudio (149/337) tenían al menos 1 situación social de riesgo.

Sumadas estas 2 variables, en el 72,7 % de los pacientes (245/337) se encontró al menos 1 factor o situación de riesgo.

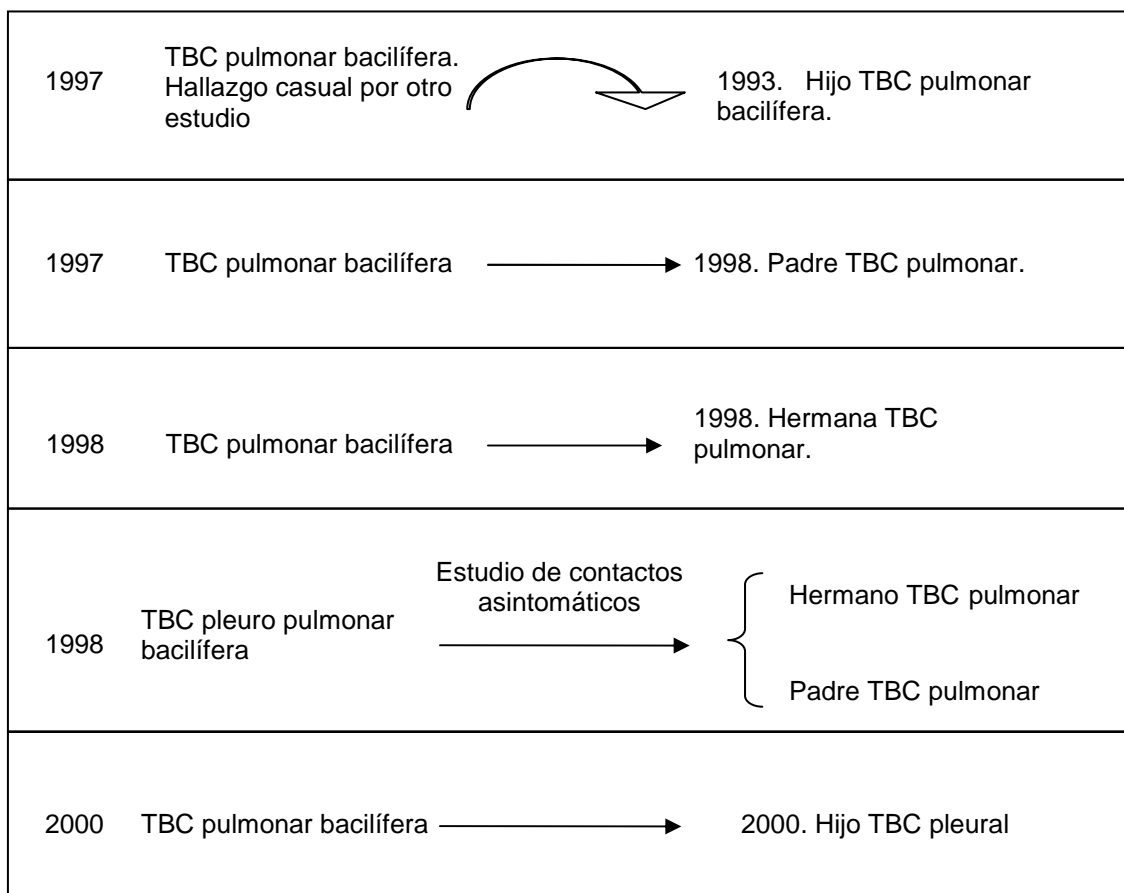


**Figura 32: Prevalencia de factores de riesgo.**

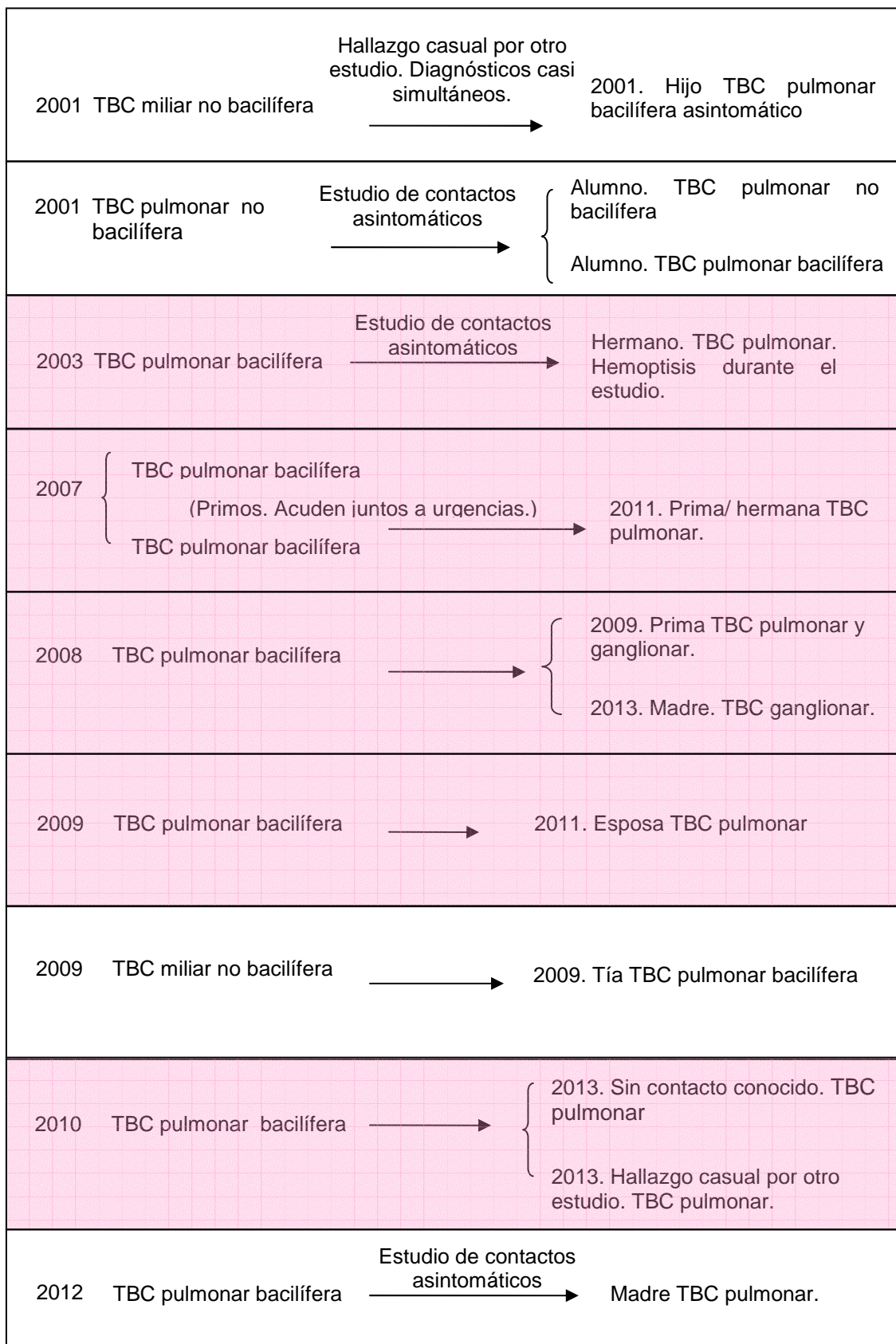


**Figura 33: Prevalencia de situaciones sociales de riesgo.**

Con respecto al antecedente de contacto con otro paciente tuberculoso se encontraron datos en 327 pacientes (97 %). De ellos, 2 presos tenían contacto en la cárcel pero fueron detectados siendo asintomáticos. En el 13 % de los casos (44/337) figuraba en la historia clínica un contacto previo con un enfermo tuberculoso. Cuatro pacientes correspondían a un brote en un centro para personas con discapacidad psíquica, aunque ninguno de los incluidos en nuestro estudio era el caso índice. En 17 pacientes el caso índice sí que estaba incluido entre los casos registrados en nuestra provincia. Dichos pacientes se muestran en la figura 34, donde se han resaltado en rosa los casos en los que se tiene confirmación microbiológica de que fueron producidos por la misma cepa. Además, otros 22 pacientes relataban un contacto previo con un paciente tuberculoso, la mitad de ellos familiares, del que no se hallaron datos. Un paciente con tuberculosis pulmonar fue descubierto en un estudio de contactos pero la cepa fue diferente a la del caso índice.



**Figura 34: Contactos entre pacientes de nuestro estudio.**

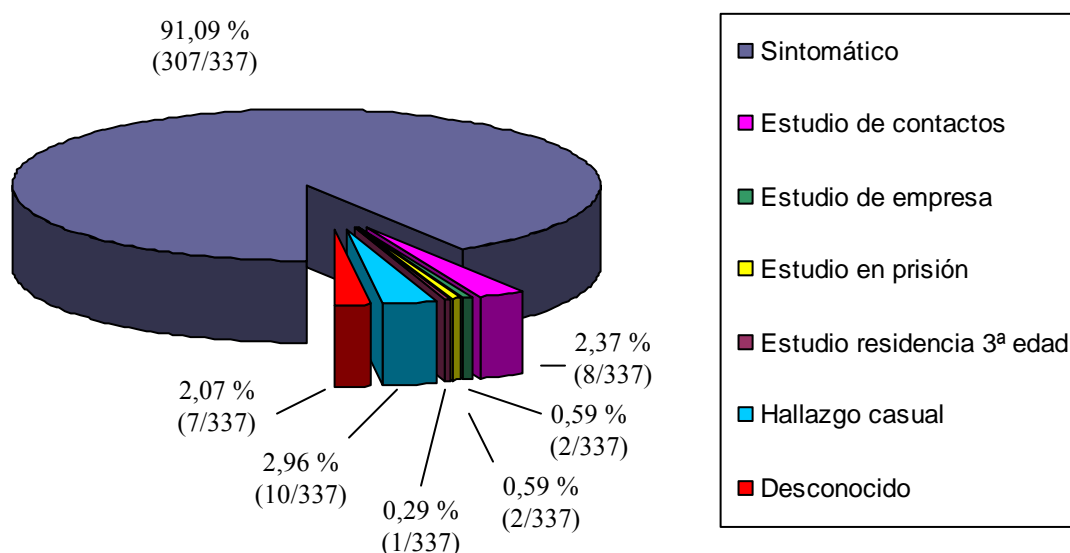


**Figura 34: Contactos entre pacientes de nuestro estudio.**

Una de las cepas estudiadas en 2013 resultó ser la misma que la de otro paciente de 2010 aunque no se llegó a establecer ningún contacto conocido entre ellos.

Quince pacientes (4,4 %) tenían documentado un antecedente personal previo de enfermedad tuberculosa. En 1 de los casos el diagnóstico se realizó 6 años antes, de acuerdo a los informes de Anatomía Patológica, tras la extirpación de un testículo, pero el paciente no recibió tratamiento médico antituberculoso. En los 14 casos restantes habían pasado entre 3 y 50 años desde que manifestaron la enfermedad por primera vez.

De los 330 casos de los que se hallaron datos sobre el motivo de consulta 23 (6,9 %) estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico y la enfermedad tuberculosa se detectó en un estudio de contactos, estudio de empresa, estudios al ingresar en instituciones o bien de forma casual durante el estudio o seguimiento de otras enfermedades concomitantes. El 93 % de los pacientes (307/330) acudieron al Servicio de Urgencias, a su médico de Atención Primaria o a su médico de Atención Especialista, por la presencia de signos y síntomas de la enfermedad. En la figura 35 se han representado los porcentajes de los distintos motivos que llevaron al estudio del paciente.



**Figura 35: Motivo de estudio del paciente.**

En el 48 % de los pacientes (162/337) se pudo registrar el resultado de la prueba de la tuberculina, siendo negativa en el 30,8 % (50/162) y positiva en el 69,1 % (112/162). Los porcentajes de positividad de la prueba para hombres y mujeres, entre aquellos de los que se disponía de resultado, fueron similares, 69,5 % (73/105) y 68,4 % (39/57) respectivamente. Con respecto a la coinfección por VIH, el 46,6 % de los VIH positivos (7/15) presentaban Mantoux positivo frente al 70,9 % de los pacientes VIH negativo (66/93) (tabla 18).

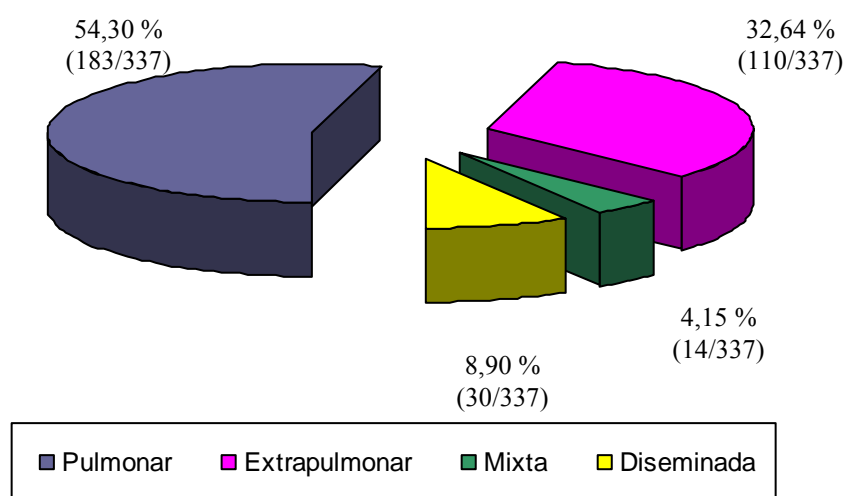
**Tabla 18: Resultados del Mantoux según estatus VIH.**

		VIH			Total
		Negativo	Positivo	Desconocido	
MANTOUX	Negativo	27	8	15	50
	Positivo	66	7	39	112
	Desconocido	86	12	77	175
Total		179	27	131	337

La distribución de la localización anatómica de la enfermedad se muestra en la tabla 19. El 6,5 % de los pacientes (22/337) tenían 2 localizaciones así que, en conjunto, se diagnosticó enfermedad tuberculosa en 359 localizaciones. La forma pulmonar supuso el 54,8 % (197/359) seguida en frecuencia por la tuberculosis pleural, 15,5 % (56/359). Por grupos diagnósticos, la forma exclusivamente pulmonar alcanzó el 54,3 % de los pacientes (183/337), mientras que la forma de presentación exclusivamente extrapulmonar se produjo en el 32,6 % (110/337) (fig. 36).

**Tabla 19: Localización anatómica de la TBC.**

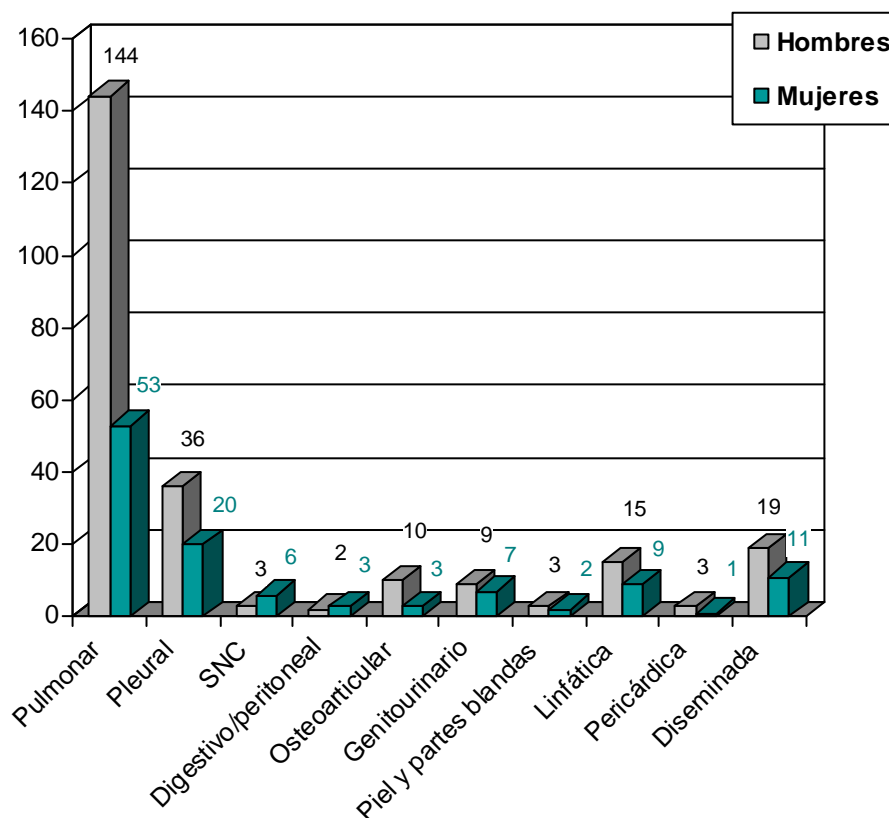
	Frecuencia	Porcentaje %
PULMONAR	197	54,87
PLEURAL	56	15,59
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	9	2,50
DIGESTIVO/PERITONEAL	5	1,39
OSTEOARTICULAR	13	3,62
GENITOURINARIO	16	4,45
PIEL Y PARTES BLANDAS	5	1,39
LINFÁTICA	24	6,38
PERICÁRDICA	4	1,11
DISEMINADA	30	8,35
Total	359	



**Figura 36: Porcentaje por grupo diagnóstico.**

De acuerdo a la distribución por sexo, los casos en hombres fueron más frecuentes en todas las formas de presentación, excepto en la tuberculosis del SNC, donde hubo 6 casos en mujeres y 3 en hombres (fig. 37). El porcentaje de casos según

sexo se muestra en la tabla 20 donde se han agrupado los grupos diagnósticos. La localización exclusivamente pulmonar se produjo en hombres en un 73,2 % (134/183), asociación que fue estadísticamente significativa ( $p = 0,024$ ; OR = 1,69; IC 95 % 1,07-2,69).



**Figura 37: Número de casos según sexo y localización anatómica.**

**Tabla 20: Distribución por sexo y grupo diagnóstico.**

	SEXO			
	Hombre		Mujer	
PULMONAR	73,22 %	(134/183)	26,77 %	(49/183)
EXTRAPULMONAR	60 %	(66/110)	40 %	(44/110)
MIXTA	71,42 %	(10/14)	28,57 %	(4/14)
DISEMINADA	63,33 %	(19/30)	36,66 %	(11/30)

En los casos pediátricos se produjeron un 50 % de formas exclusivamente pulmonares (4/8) y en los adultos un 54,4 % (179/329) (tabla 21). La edad media resultó

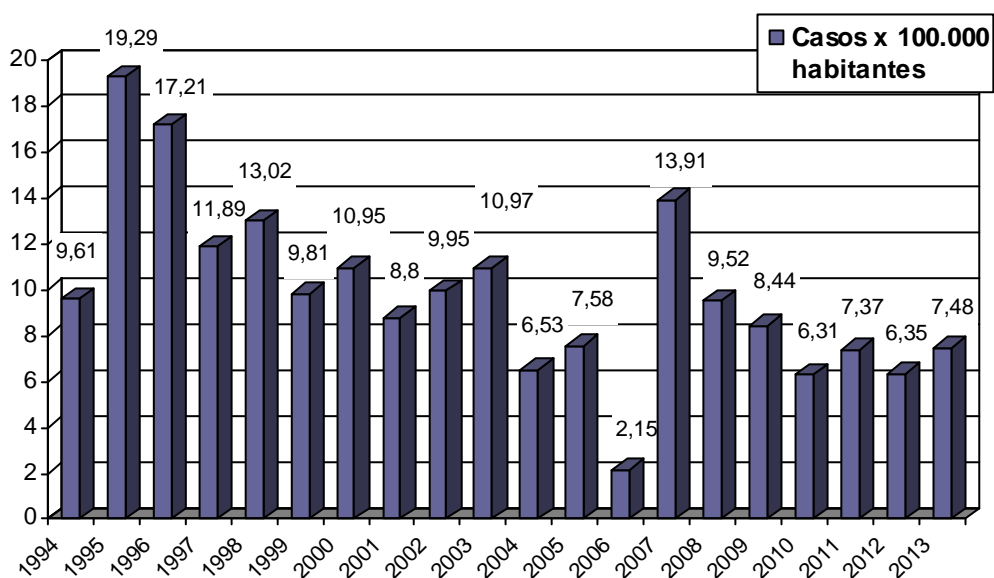


ligeramente distinta para cada localización anatómica de enfermedad. Los pacientes con tuberculosis pulmonar tenían una edad media de 49,4 años (rango 2-96). Menores medias de edad tenían los pacientes con tuberculosis pleural 42,1 años (rango 10-93), SNC 44,4 años (rango 1-69) y linfática 43,5 años (rango 2-84). Los pacientes con enfermedad en otras localizaciones tuvieron una edad media superior: osteoarticular 60,6 años (rango 26-90), genitourinario 56,6 años (rango 35-73), piel y partes blandas 64,2 años (rango 27-92), diseminada 54,2 años (rango 17-98), digestivo peritoneal 56,6 años (rango 30-76) y pericárdica 68,5 años (rango 57-79).

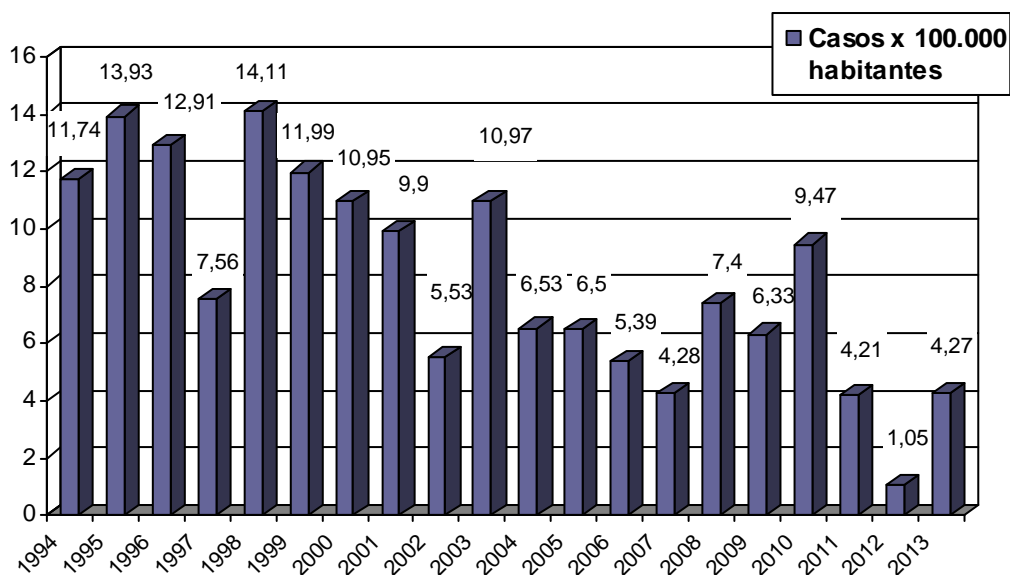
**Tabla 21: Grupos diagnósticos en casos pediátricos y adultos.**

	Pediátricos	Adultos
PULMONAR	4	179
EXTRAPULMONAR	3	107
MIXTA	1	13
DISEMINADA	0	30
Total	8	329

Evolutivamente, las tasas de incidencia por 100.000 habitantes presentaron tendencia a la baja tanto en las formas exclusivamente pulmonares como en las extrapulmonares, mixtas y diseminadas (fig. 38 y 39).



**Figura 38: Tasa anual de incidencia de TBC exclusivamente pulmonar.**



**Figura 39: Tasa anual de incidencia de TBC mixta, extrapulmonar y diseminada.**

El número de casos según la localización anatómica de la enfermedad, de acuerdo a la condición de ser inmigrante, se muestra en la tabla 22. El mayor porcentaje de pacientes inmigrantes sucedió en la forma diseminada, 23,3 % (7/30). De los pacientes originarios de la Región Africana, solo el 27,2 % (3/11) presentaron una tuberculosis pulmonar, sin embargo esto sucedió en el 90 % (9/10) de los pacientes originarios de la Región Europea (tabla 23).

**Tabla 22: Localización anatómica de la TBC según inmigración.**

	INMIGRANTE		
	No	Si	Desconocido
PULMONAR	161	33	3
PLEURAL	43	13	0
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	9	0	0
DIGESTIVO/PERITONEAL	4	1	0
OSTEOARTICULAR	10	2	1
GENITOURINARIO	16	0	0
PIEL Y PARTES BLANDAS	5	0	0
LINFÁTICA	17	5	2
PERICÁRDICA	4	0	0
DISEMINADA	22	7	1

**Tabla 23: Localización anatómica de la TBC según región de procedencia.**

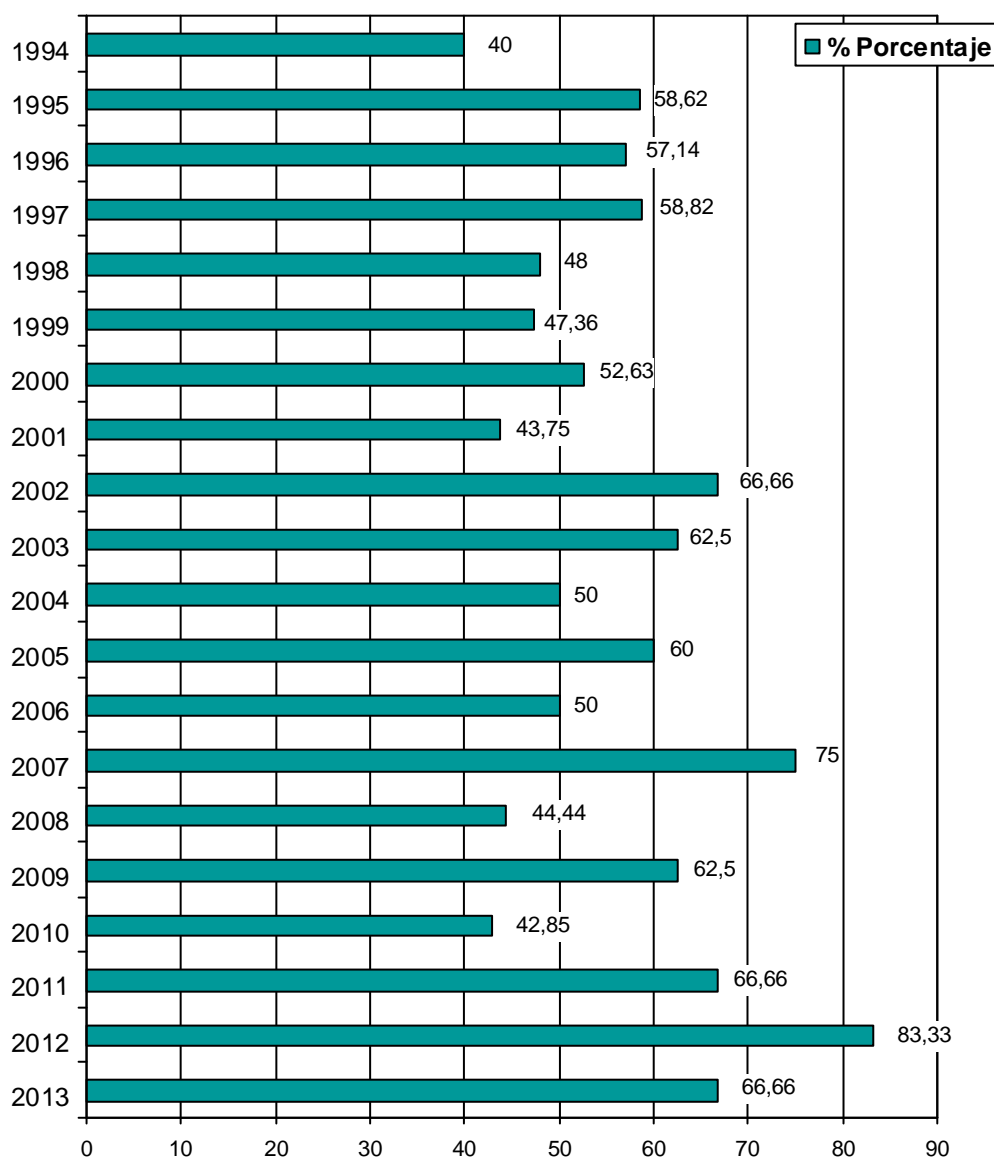
	R.	R. DE LAS	R.	R.	R. DEL
	AFRICANA	AMÉRICAS	MEDITERRÁNEA ORIENTAL	EUROPEA	PACÍFICO OCCIDENTAL
PULMONAR	3	18	3	9	0
PLEURAL	1	10	0	1	1
DIGESTIVO/ PERITONEAL	1	0	0	0	0
OSTEOARTICULAR	2	0	0	0	0
LINFÁTICA	1	2	2	0	0
DISEMINADA	3	2	2	0	0
Número de diagnósticos	11	32	7	10	1

Por grupos diagnósticos se observa que el 54,9 % de los pacientes nativos (150/273) y el 52,6 % de los pacientes inmigrantes (30/57), presentaron una forma exclusivamente pulmonar. La mayor diferencia se produjo en la forma diseminada, que se presentó en el 8 % de los nativos (22/273) y en el 12,2 % de los inmigrantes (7/57) (tabla 24).

**Tabla 24: Grupos diagnósticos en nativos y en inmigrantes.**

	Nativo		Inmigrante		Desconocido	
	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)
PULMONAR	54,94 %	(150/273)	52,63 %	(30/57)	42,85 %	(3/7)
EXTRAPULMONAR	32,96 %	(90/273)	29,82 %	(17/57)	42,85 %	(3/7)
MIXTA	4,02 %	(11/273)	5,26 %	(3/57)	0 %	(0/7)
DISEMINADA	8,05 %	(22/273)	12,28 %	(7/57)	14,28 %	(1/7)

En los pacientes nativos, el porcentaje de formas exclusivamente pulmonares respecto a las demás ha ido evolucionando con grandes variaciones entre años, pero sin una tendencia clara (fig. 40).



**Figura 40: Evolución anual del porcentaje de TBC exclusivamente pulmonar en nativos.**

En los 27 pacientes con coinfección por VIH, se diagnosticó enfermedad tuberculosa en 29 localizaciones anatómicas: 12 pulmonares, 9 diseminadas, 4 linfáticas, 2 genitourinarias, 1 osteoarticular y 1 digestivo/peritoneal. La distribución por grupos diagnósticos evidencia que el 37 % de los pacientes coinfectados por VIH (10/27) tenía una forma exclusivamente pulmonar, frente al 55,3 % de los no VIH (99/179). El 33,3 % de los pacientes con VIH (9/27) presentaron una tuberculosis

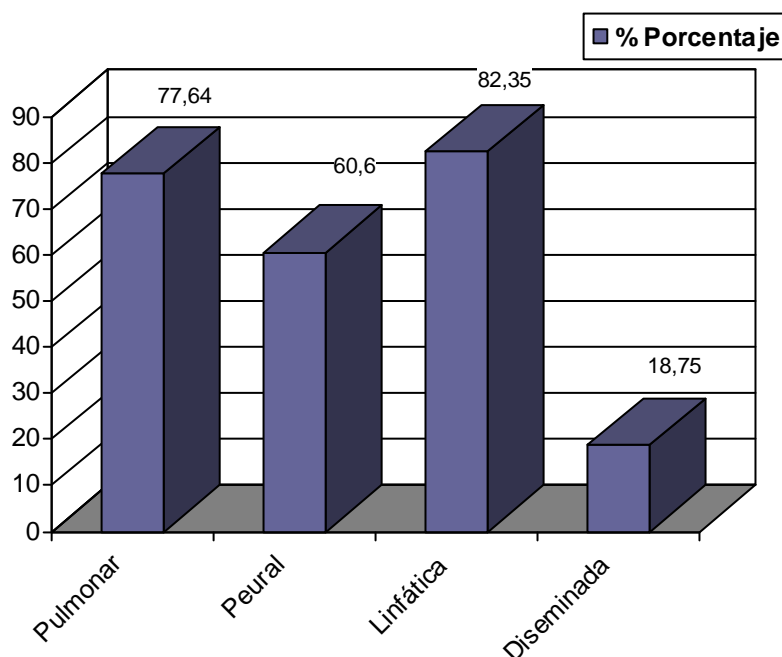
diseminada, algo que ocurrió en el 7,8 % de los no VIH (14/179) hallándose una asociación estadísticamente significativa entre ser coinfectado VIH y presentar enfermedad tuberculosa diseminada ( $p = 0,000$ ; OR = 5,89; IC 95 % 2,23-15,52).

Entre los pacientes con resultado conocido en la prueba de Mantoux, el 79,4 % de aquellos con tuberculosis exclusivamente pulmonar (62/78) resultaron positivos, sin embargo sólo un 59,5 % de los pacientes con tuberculosis del resto de localizaciones (50/84) resultó positivo en esta prueba. La asociación entre tuberculosis no exclusivamente pulmonar y resultado negativo en la prueba de Mantoux fue estadísticamente significativa ( $p = 0,006$ ; OR = 2,63; IC 95 % 1,30-5,31).

Analizando los casos según la localización anatómica de la enfermedad, la menor proporción de la prueba de Mantoux positiva fue en los casos con enfermedad diseminada, tanto si se consideran todos los pacientes (tabla 25), como si solo se analiza la proporción entre los pacientes con resultado conocido en la prueba (fig. 41), asociación que también resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ; OR = 12,76; IC 95 % 3,44-47,29).

**Tabla 25: Mantoux según localización anatómica de la TBC.**

	Negativo	Positivo	Desconocido
PULMONAR	19	66	112
PLEURAL	13	20	23
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	2	2	5
DIGESTIVO/PERITONEAL	1	2	2
OSTEOARTICULAR	2	7	4
GENITOURINARIO	0	1	15
PIEL Y PARTES BLANDAS	2	2	1
LINFÁTICA	3	14	7
PERICÁRDICA	1	2	1
DISEMINADA	13	3	14
Total	56	119	184



**Figura 41: Porcentaje de Mantoux positivo entre los conocidos según forma de presentación de la enfermedad.**

De las 197 tuberculosis pulmonares la imagen radiológica mostró cavitaciones en 60 (30,4 %). En 101 (53,2 %) la radiografía era anormal pero no había cavitación y en 32 (16,24 %) no se encontraron datos. Cuatro pacientes (2 %) tenían una radiografía de tórax sin hallazgos patológicos. El 71,6 % de los pacientes que presentaban cavitación (43/60) eran a su vez bacilíferos frente al 38 % de los que no tenían cavitaciones (40/105) ( $p = 0,000$ ; OR = 5,04; IC 95 % 2,41-10,54).

La determinación del ADA se solicitó en el 53,5 % de los pacientes con tuberculosis pleural (30/56), resultando positiva ( $>40$  UI/L) en el 83,3 % de ellos (25/30). En LCR se solicitó en el 66,6 % de los pacientes con afectación del SNC (6/9) y al 6,6 % de los pacientes con tuberculosis diseminada (2/30), resultando positiva en todos ellos ( $>10$  UI/L). La determinación en líquido pericárdico también fue positiva ( $>40$  UI/L) en los 3 pacientes de los 4 con tuberculosis pericárdica a los que se les solicitó.

Sin incluir los pacientes que se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico, los que fallecieron antes de iniciar el tratamiento y los que no se disponía

de datos concretos acerca de la fecha de inicio de los síntomas, se pudo conocer el retraso diagnóstico en 218 pacientes. Este tuvo un rango entre 3 y 1825 días. Las enfermedades tuberculosas con afectación del SNC o del pericardio fueron las que presentaron menor retraso diagnóstico, siendo la genitourinaria la que tuvo mayor demora (tabla 26).

**Tabla 26: Retraso diagnóstico según la forma de presentación de la TBC.**

	Mediana	Mínimo	Máximo	Número de casos
PULMONAR	30	3	365	113
PLEURAL	20,5	4	365	46
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	15	5	120	7
DIGESTIVO/PERITONEAL	57,5	3	730	4
OSTEOARTICULAR	72,5	15	730	10
GENITOURINARIO	110	40	1825	12
PIEL Y PARTES BLANDAS	82,50	45	120	2
LINFÁTICA	84	3	1825	19
PERICÁRDICA	16	6	30	4
DISEMINADA	33,5	11	102	18





#### 6.4. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Se obtuvo confirmación microbiológica en 270 pacientes, lo que supone un 80,1 % de los pacientes del estudio. El 0,6 % (2/337) se clasificaron como probable confirmación microbiológica, por presentar únicamente baciloscopia positiva en un caso y PCR positiva en otro caso, sin aislamiento de la cepa en ninguno de ellos. El 19,3 % restante de los pacientes (65/337) no tenían confirmación microbiológica. Para el cálculo de porcentajes se reunificaron los casos con confirmación microbiológica a los 2 casos con probable confirmación bajo la denominación “casos con hallazgos microbiológicos”. Atendiendo a la localización anatómica de la enfermedad el porcentaje de casos con hallazgos microbiológicos era bastante variable siendo la enfermedad pleural, la del SNC y pericárdica las que presentaban menor porcentaje (tabla 27).

**Tabla 27. Resultados microbiológicos según la localización anatómica de la TBC.**

	Diagnósticos con hallazgos microbiológicos	
PULMONAR	95,43 %	(188/197)
PLEURAL	42,85 %	(24/56)
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	33,33 %	(3/9)
DIGESTIVO/PERITONEAL	20 %	(1/5)
OSTEOARTICULAR	53,84 %	(7/13)
GENITOURINARIO	87,5 %	(14/16)
PIEL Y PARTES BLANDAS	100 %	(5/5)
LINFÁTICA	45,83 %	(11/24)
PERICÁRDICA	25 %	(1/4)
DISEMINADA	83,33 %	(25/30)

La baciloscopia fue positiva en 109 pacientes (32,3 %). De acuerdo a la tinción en el esputo, 101 pacientes (el 29,9 % de todo el estudio), eran bacilíferos, lo que supone el 46,7 % de los pacientes con tuberculosis pulmonar (92/197) y 30 % de los pacientes con tuberculosis diseminada (9/30). En los pacientes coinfectados VIH, el 40

% de los esputos con crecimiento del bacilo (8/20) presentaron baciloscopia positiva, frente al 58,4 % de los no coinfectados (62/106).

Se estudió la rentabilidad diagnóstica de las muestras según la localización anatómica de la enfermedad, considerando cada tipo de muestra sólo 1 vez por paciente.

Entre los pacientes con tuberculosis pulmonar hubo 2 pacientes de los que no se recogieron muestras. El 95,4 % de los casos (188/197) se confirmaron por cultivo en alguna de las muestras recibidas, siendo la identificación de las cepas en 183 pacientes *M. tuberculosis* y en 5 pacientes *M. bovis*. El 74,4 % de muestras (184/247) fueron esputos, de ellos el 92,3 % (170/184) presentaron crecimiento de micobacterias que ya se visualizaron en el 54,1 % (92/170) en la baciloscopia, lo que supone el 50 % de los pacientes a los que se les solicitó estudio en el esputo (92/184). A un 19,2 % de los pacientes (38/197) se les realizó un BAS y se cultivó exitosamente el microorganismo en un 73,6 % de ellos (28/38), aunque sólo en el 21,4 % de los BAS con crecimiento (6/28) se visualizaron BAAR en la tinción, 15,7 % de todos los BAS (6/38) (tabla 28).

**Tabla 28: Muestras en tuberculosis pulmonar (195 pacientes de 197).**

	Muestras con hallazgos microbiológicos				Muestras sin confirmación microbiológica	Total de muestras
	Tinción Positiva	Tinción negativa	Tinción desconocida	Total		
Esputo	92	77	1	170	14	184
BAS	6	21	1	28	10	38
BAL	1	1		2	3	5
Jugo gástrico	3	7		10	6	16
Barlett		2		2	1	3
Biopsia pulmonar		1		1		1
Total	102	109	2	213	34	247

El jugo gástrico se procesó en el 8,1 % de los pacientes (16/197) y el 56,2 % de ellos (9/16) tuvieron crecimiento. El 22,2 % de los jugos gástricos con cultivo positivo (2/9) tuvieron BAAR detectables en la observación microscópica. Uno de los jugos

gástricos presentó BAAR característicos en la tinción, lo que se consideró diagnóstico a pesar de que posteriormente no crecieron los cultivos. El BAL se recibió para el 2,5 % de los pacientes (5/197), Barlett para el 1,5 % (3/197) y para el 0,5 % biopsia pulmonar (1/197) (tabla 28).

De 3 pacientes con tuberculosis pleural no se recibieron muestras en Microbiología. El 79,1 % de las muestras recibidas (53/67) fue el líquido pleural y el resto, 20,8 % (14/67), biopsias pleurales. En el líquido pleural tan sólo se obtuvo demostración microbiológica en el 32 % (17/53), mientras que en las biopsias el 64,2 % (9/14) presentaron crecimiento del bacilo. Todas las cepas se identificaron como *M. tuberculosis*. En tan solo 1 muestra de las 67 recibidas (1,4 %), un líquido pleural, se visualizaron BAAR en la tinción (tabla 29).

**Tabla 29: Muestras en tuberculosis pleural (53 pacientes de 56).**

	Muestras con confirmación microbiológica				Muestras sin confirmación microbiológica	Total de muestras
	Tinción Positiva	Tinción negativa	Tinción desconocida	Total		
	Líquido pleural	1	16			
Biopsia pleural		8	1	9	5	14
Total	1	24	1	26	41	67

De los 9 casos con diagnóstico de tuberculosis del SNC, se recibió en el Laboratorio de Microbiología LCR de 8 pacientes. En 3 de ellos (37,5 %) creció *M. tuberculosis*, siendo la tinción negativa (tabla 30).

**Tabla 30: Muestras en tuberculosis del SNC (8 pacientes de 9).**

	Muestras con confirmación microbiológica				Muestras sin confirmación microbiológica	Total de muestras
	Tinción Positiva	Tinción negativa	Tinción desconocida	Total		
	LCR		3			
Total		3		3	5	8

De 3 de los 5 pacientes con tuberculosis digestiva/peritoneal se enviaron muestras al Laboratorio de Microbiología. De ellas sólo en el 25 % (1/4) se obtuvo crecimiento de *M. tuberculosis* y en ninguna se visualizaron BAAR con las tinciones sobre muestra (tabla 31).

**Tabla 31: Muestras en tuberculosis digestivo/peritoneal (3 pacientes de 5).**

	Muestras con confirmación microbiológica				Muestras sin confirmación microbiológica	Total de muestras
	Tinción Positiva	Tinción negativa	Tinción desconocida	Total		
Líquido peritoneal		1		1	1	2
Líquido de absceso					1	1
Biopsia					1	1
Total		1		1	3	4

De los 13 pacientes con tuberculosis osteoarticular se recibieron muestras en el Laboratorio de Microbiología de 10 de ellos y 7 se confirmaron por cultivo, identificando en 5 casos *M. tuberculosis* y en 2 *M. bovis*. Del total de muestras recibidas correspondientes a esta localización anatómica el 18,1 % mostraron BAAR en la tinción (2/11) y el en 63,6 % creció el bacilo (7/11) (tabla 32).

**Tabla 32: Muestras en tuberculosis osteoarticular (10 pacientes de 13).**

	Muestras con confirmación microbiológica				Muestras sin confirmación microbiológica	Total de muestras
	Tinción Positiva	Tinción negativa	Tinción desconocida	Total		
Aspirado vertebral	1	1		2	2	4
Líquido de absceso	1	1		2	1	3
Líquido sinovial		2		2		2
Biopsia ósea		1		1	1	2
Total	2	5		7	4	11

Los 16 diagnósticos de tuberculosis genitourinaria corresponden a 15 pacientes, ya que un paciente presentó 2 localizaciones. En todos los pacientes se recibió algún tipo de muestra, lo que confirmó el diagnóstico en el 93,3 % de ellos (14/15). Un paciente fue diagnosticado exclusivamente por los hallazgos anatomopatológicos en biopsias de testículo de las que no se envió ninguna al Laboratorio de Microbiología y solamente se recibió orina de ese paciente (tabla 33).

**Tabla 33: Muestras en tuberculosis genitourinaria (15 pacientes de 15).**

	Muestras con confirmación microbiológica				Muestras sin confirmación microbiológica	Total de muestras
	Tinción Positiva	Tinción negativa	Tinción desconocida	Total		
Orina	3	10		13	1	14
Biopsia endometrial		2		2		2
Líquido absceso					1	1
Total	3	12		15	2	17

De todos los pacientes con tuberculosis de piel y partes blandas se cursó algún tipo de muestra que confirmó el diagnóstico por cultivo, aunque no se visualizaron BAAR en las baciloscopias. Cuatro cepas se identificaron como *M. tuberculosis* y 1 *M. bovis* (tabla 34).

**Tabla 34: Muestras en tuberculosis de piel y partes blandas (5 pacientes de 5).**

	Muestras con confirmación microbiológica				Muestras sin confirmación microbiológica	Total de muestras
	Tinción Positiva	Tinción negativa	Tinción desconocida	Total		
Biopsia de piel y partes blandas		2		2		2
Líquido de absceso		3		3	1	4
Total		5		5	1	6

De los 24 casos con diagnóstico de tuberculosis linfática no se recibió ninguna muestra para estudio microbiológico en 8 (33,3 %). Entre los 16 pacientes restantes se recibieron 17 muestras y en 11 pacientes (68,7 %) se obtuvo confirmación microbiológica. El aspirado ganglionar proporcionó en un 75 % de las ocasiones (6/8) confirmación microbiológica. La identificación de las cepas fue en 8 casos *M. tuberculosis* y en 3 *M. bovis* (tabla 35).

**Tabla 35: Muestras en tuberculosis linfática (16 pacientes de 24).**

	Muestras con confirmación microbiológica				Muestras sin confirmación microbiológica	Total de muestras
	Tinción Positiva	Tinción negativa	Tinción desconocida	Total		
Aspirado ganglionar		6		6	2	8
Biopsia ganglionar		5		5	3	8
Líquido de absceso					1	1
Total		11		11	6	17

En los casos con tuberculosis pericárdica se recibió líquido pericárdico de 3 pacientes y en 1 creció *M. tuberculosis* (tabla 36).

**Tabla 36: Muestras en tuberculosis pericárdica (3 pacientes de 4).**

	Muestras con confirmación microbiológica				Muestras sin confirmación microbiológica	Total de muestras
	Tinción Positiva	Tinción negativa	Tinción desconocida	Total		
Líquido pericárdico		1		1	2	3
Total		1		1	2	3

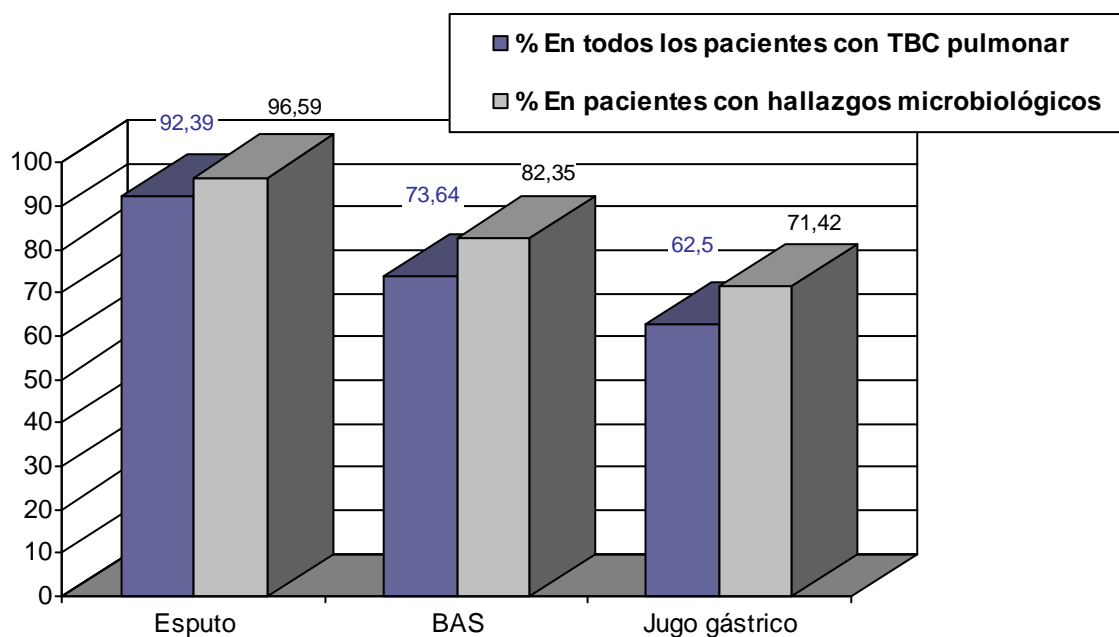
De todos los pacientes con tuberculosis diseminada se recibieron muestras, alguna de las cuales aportó hallazgos microbiológicos en el 83,3 % de ellos (25/30). En 23 pacientes la cepa se identificó como *M. tuberculosis*, 1 paciente presentó 1 cepa de *M. bovis* y en otro paciente solo se pudo identificar la cepa como *M. tuberculosis*

*complex* al haberse realizado el diagnóstico por PCR en LCR, sin que crecieran posteriormente los cultivos. Además, en 9 pacientes (30 %), ya se vieron BAAR en las tinciones. En el 71,4 % de los esputos (20/28), el 66,6 % de los BAS (4/6), el 55,5 % de los LCR (5/9) y en el 42,8 % de las orinas (9/21) crecieron las micobacterias (tabla 37).

**Tabla 37: Muestras en tuberculosis diseminada (30 pacientes de 30).**

	Muestras con hallazgos microbiológicos				Muestras sin confirmación microbiológica	Total de muestras
	Tinción Positiva	Tinción negativa	Tinción desconocida	Total		
Esputo	9	11		20	8	28
BAS	1	2	1	4	2	6
Barlett	1			1		1
Jugo gástrico		1		1	1	2
Líquido pleural		1		1		1
LCR		6		6	3	9
Orina	2	7		9	12	21
Sangre					10	10
Medula ósea					2	2
Biopsia					1	1
Total	13	28	1	42	39	81

La rentabilidad diagnóstica de la muestra de esputo en los pacientes con tuberculosis pulmonar superó el 90 % (fig. 42). Si consideramos solo las muestras de esputo en pacientes que terminaron teniendo confirmación microbiológica de la tuberculosis pulmonar, la sensibilidad del esputo fue del 96,5 % (170/176). Si consideramos todos los pacientes con tuberculosis pulmonar, estuviesen confirmados microbiológicamente o no, la sensibilidad fue del 92,3 % (170/184). El cultivo del BAS fue positivo en el 82,3 % de los pacientes con confirmación microbiológica a los que se les solicitó estudio en esta muestra (28/34), y en el 73,6 % de todos los pacientes con tuberculosis pulmonar a los que se les solicitó cultivo en BAS (28/38). Para la muestra de jugo gástrico la sensibilidad fue del 71,4 % en pacientes con hallazgos microbiológicos (10/14) y del 62,5 % en todos los pacientes (10/16).



**Figura 42: Rentabilidad diagnóstica de las muestras en TBC pulmonar.**

En los pacientes con tuberculosis pleural, tan solo creció el bacilo en el 32 % de las muestras de líquido pleural (17/53), mientras que en la biopsia pleural creció en el 64,2 % de las ocasiones (9/14). Si finalmente hubo confirmación microbiológica de la tuberculosis en cualquier muestra, los porcentajes ascendieron al 54,8 % en líquido pleural (17/31) y 81,8 % en las biopsias pleurales (9/11) (fig. 43).

En los pacientes con tuberculosis genitourinaria, la muestra de orina resultó diagnóstica en el 92,8 % de todos los pacientes (13/14) y en el 100 % de los confirmados microbiológicamente (13/13) (fig. 44).

La muestra de esputo y la muestra de orina fueron las que se analizaron con más frecuencia en los pacientes con tuberculosis diseminada. Las micobacterias crecieron el 71,4 % de los cultivos de esputo (20/28) y el 42,8 % de los cultivos de orina (9/31). En los pacientes con confirmación microbiológica en alguna de sus muestras, el esputo fue positivo en el 90,9 % (20/22) y la orina en el 56,2 % (9/16) (fig. 45).



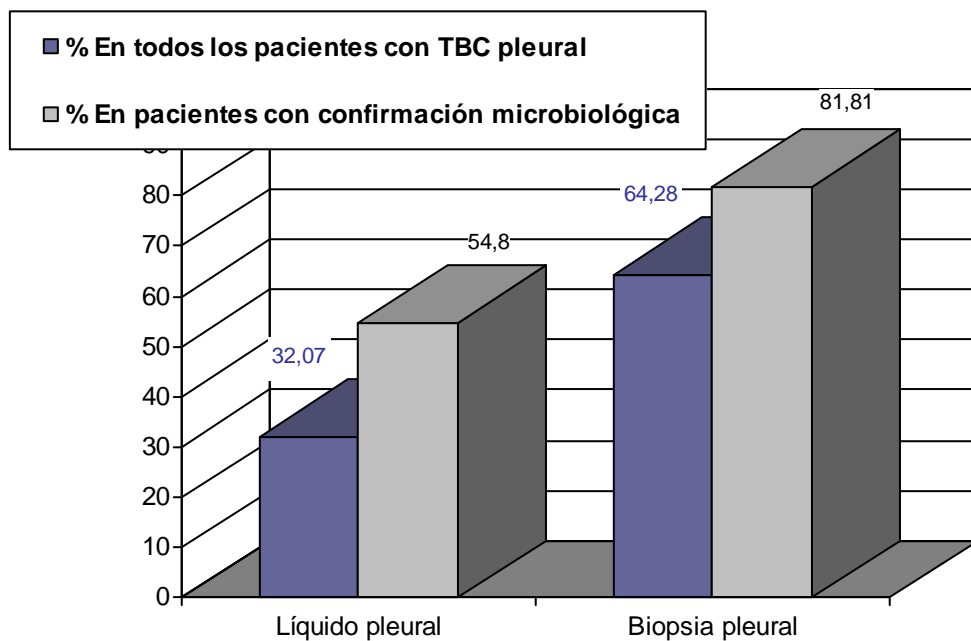


Figura 43: Rentabilidad diagnóstica de las muestras en TBC pleural.

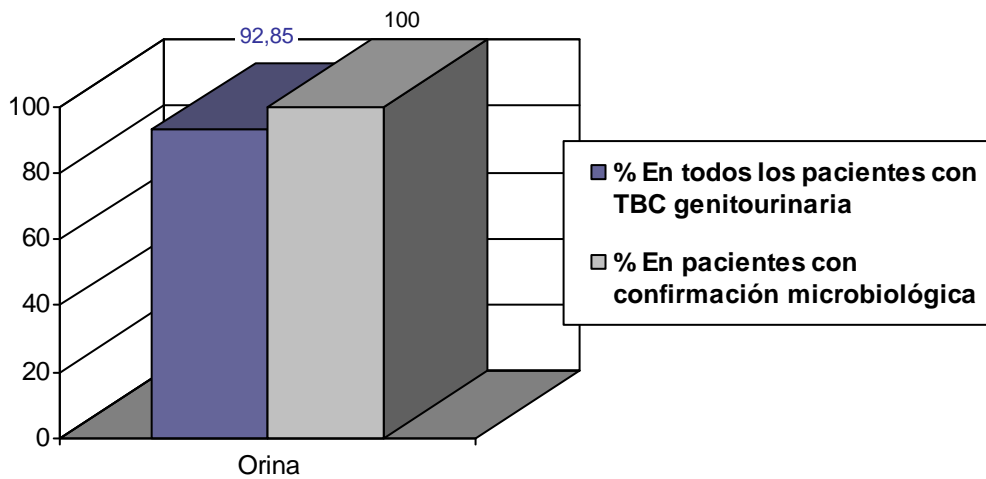
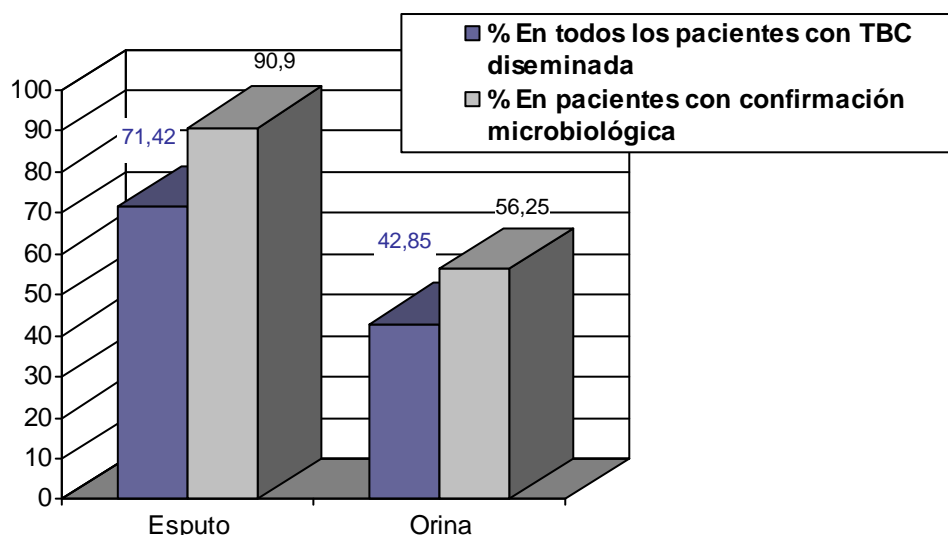


Figura 44: Rentabilidad diagnóstica de la orina en TBC genitourinaria.



**Figura 45: Rentabilidad diagnóstica de las muestras en TBC diseminada.**

Los medios de cultivo mostraron resultados discordantes en el 10 % de las cepas (27/270). Diez cepas crecieron en medio líquido pero no en medio sólido y 17 cepas sólo crecieron en medios sólidos pero los medios líquidos fueron negativos (tabla 38). Al analizar los resultados discordantes se observa una agrupación temporal. Así, el número de cepas que no crecieron en medio líquido pero sí en medio sólido fueron 2 en 1998, 2 en el año 2000, 1 en 2001, 6 en 2002, 2 en 2003, 1 en 2004, 1 en 2005, 1 en 2007 y 1 en 2009. La situación contraria, cultivo negativo en medio sólido pero positivo en medio líquido se produjo de forma inconstante sucediendo 1 vez al año en los años 1998, 1999, 2003, 2005, 2007, 2008, 2009, 2011 y 2 veces en el año 2013.

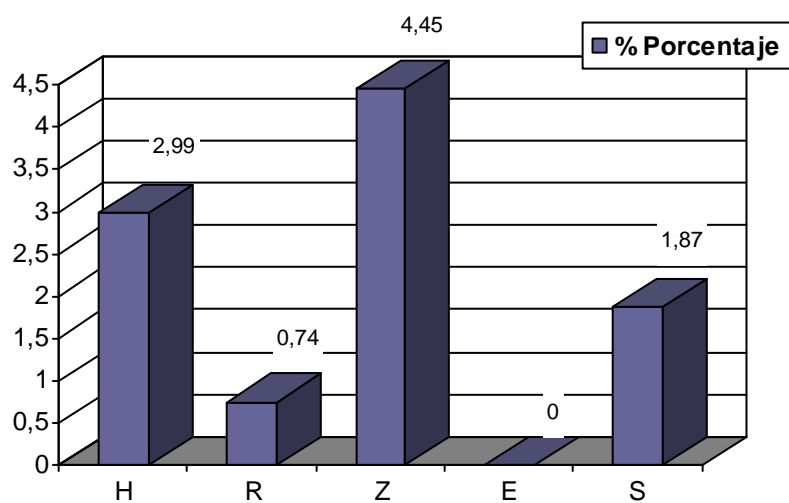
**Tabla 38: Concordancia de resultados en medios sólidos y líquidos.**

		CRECIMIENTO MEDIO SÓLIDO			
		Negativo	Positivo	Desconocido	Total
CRECIMIENTO MÉDIO LÍQUIDO	Negativo	1	17	0	18
	Positivo	10	148	1	159
	Desconocido	0	3	7	10
	Contaminado	0	3	0	3
	Técnica no incorporada	1	81	0	82
Total		12	252	8	272

Se identificó *M. tuberculosis* en 259 pacientes, *M. bovis* en 11, *M. tuberculosis complex* en 1 y BAAR en 1, lo que supone el 95,2 %, 4 %, 0,3 % y 0,3 % respectivamente de los pacientes con hallazgos microbiológicos (272 pacientes) y el 76,8 %, 3,2 %, 0,2 % y 0,2 % de todos los pacientes del estudio (337 pacientes). *M. bovis* se aisló en 11 pacientes en las siguientes localizaciones anatómicas: 4 tuberculosis pulmonares, 3 linfáticas, 1 diseminada y 3 pacientes con localización mixta (pulmonar/linfática, osteoarticular/digestivo-peritoneal y osteoarticular/piel y partes blandas).

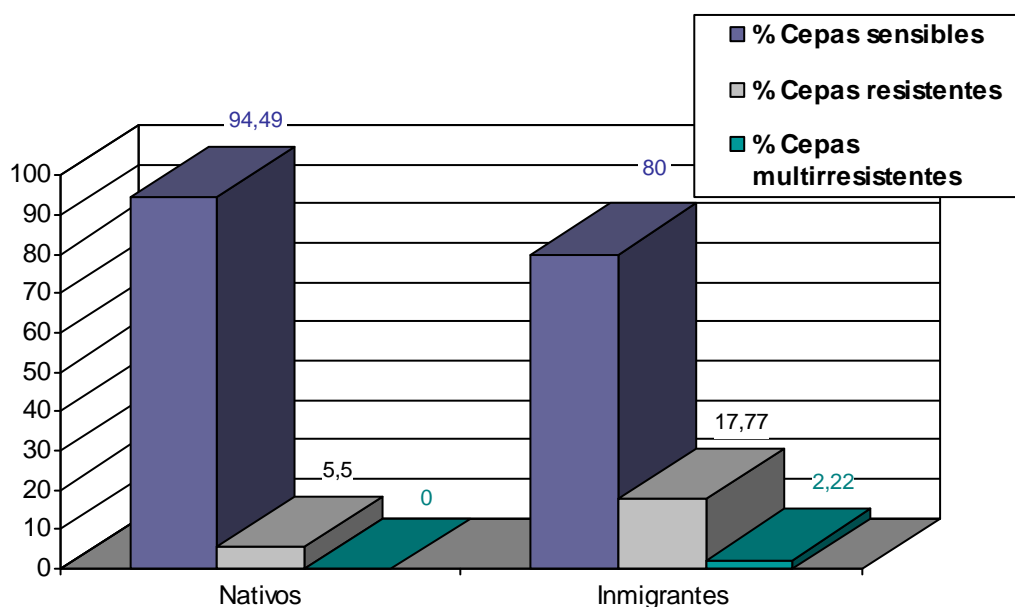
En 2 pacientes, que se clasificaron como casos con probable confirmación microbiológica, no se obtuvo crecimiento del bacilo, sino solamente detección de material genético por PCR en un LCR de un paciente con tuberculosis miliar, y en otro caso detección solo por tinción en un jugo gástrico de un paciente con tuberculosis pulmonar.

Se realizó antibiograma en 267 cepas. El porcentaje de resistencia a los fármacos de primera línea se muestra en la figura 46. Todas las cepas de *M. bovis* fueron sensibles a los fármacos de primera línea testados, aunque, ya que es de forma natural resistente a pirazinamida, el porcentaje de cepas resistentes a algún fármaco de primera línea fue de 7,8 % (21/267). Entre ellas se identificó 1 cepa MDR-TB, lo que supone un 0,3 %. No hubo ninguna cepa XDR-TB entre las estudiadas.



**Figura 46: Resistencias a fármacos antituberculosos de primera línea.**

El porcentaje de cepas resistentes fue mayor en inmigrantes, 20 % (9/45), que en nativos, 5,5 % (12/218). También pertenecía a un paciente inmigrante la única cepa de MDR-TB (fig. 47). En la tabla 39 se detalla el perfil de sensibilidad de las cepas según la región de origen de los inmigrantes. A destacar el porcentaje de cepas resistentes entre los inmigrantes de la Región de las Américas que sólo supuso el 4,3 % (1/23).



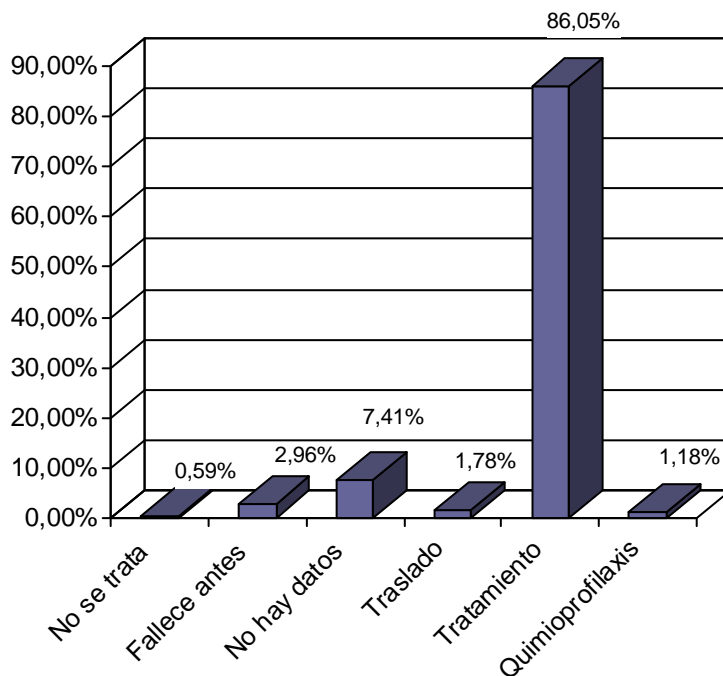
**Figura 47: Resistencias según nacionalidad.**

**Tabla 39: Resistencia según la región de procedencia.**

	ANTIBIOGRAMA		
	TBC Sensible	TBC Resistente	MDR-TB
NATIVOS	94,49 (206/218)	5,50 (12/218)	0
R. AFRICANA	71,42 (5/7)	14,28 (1/7)	14,28 (1/7)
R. DE LAS AMÉRICAS	95,65 (22/23)	4,34 (1/23)	0
R. MEDITERRÁNEA ORIENTAL	40 (2/5)	60 (3/5)	0
R. EUROPEA	66,66 (6/9)	33,33 (3/9)	0
R. DEL PACÍFICO OCCIDENTAL	100 (1/1)	0	0
Desconocido	100 (4/4)	0	0

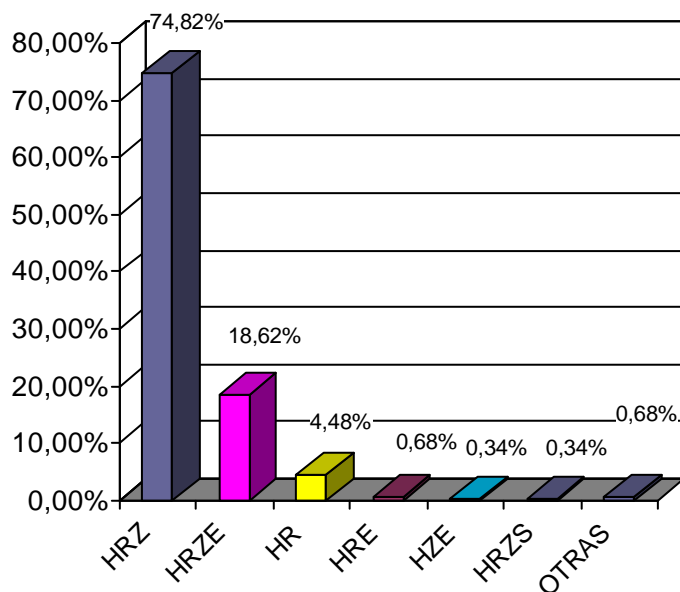
## 6.5. TRATAMIENTO

Se recogió la pauta de tratamiento que se planteó de forma inicial en cada paciente y la pauta completa que finalmente realizó. Se prescribió tratamiento antituberculoso en 290 pacientes. Once pacientes fallecieron sin tratamiento, en 10 de ellos porque murieron antes de conocerse el diagnóstico, y en otro paciente, que se encontraba en cuidados paliativos en el momento del diagnóstico, se decidió no iniciar tratamiento antituberculoso. Cuatro pacientes comenzaron en un primer momento una pauta de quimioprofilaxis, 3 de ellos tras un estudio de contactos con una radiografía de tórax limpia y prueba de Mantoux positiva, aunque posteriormente crecieron los cultivos de esputo. En 31 pacientes no se pudo saber la pauta prescrita, bien porque no se encontró la historia clínica (25 casos), o bien porque figuraba un traslado de residencia del paciente (6 casos). Por último 1 paciente se había marchado del país y no pudo ser localizado para informarle de la necesidad de iniciar tratamiento (fig. 48).



**Figura 48: Tratamiento planteado de forma inicial.**

Trece pacientes comenzaron tratamiento con 2 fármacos de primera línea, 220 pacientes con 3 fármacos y 55 pacientes con 4 fármacos (fig. 49). Un paciente inició una pauta con etambutol, amikacina y levofloxacino hasta mejorar el fallo hepático concomitante al ingreso por tuberculosis, y otro paciente comenzó con isoniazida, pirazinamida, claritromicina y amikacina por sospecha de micobacterias atípicas.



**Figura 49: Frecuencia de la combinación de fármacos prescritos.**

En la tabla 40 se muestra una evolución de los regímenes prescritos. Se observa una desaparición paulatina de la pauta con 2 fármacos, que ya era muy escasa al principio del estudio, y un aumento de la proporción de pautas con 4 fármacos de inicio respecto a las de 3 fármacos. La elección de estas pautas estuvo relacionada con la condición de inmigrante según se puede ver en la tabla 41

**Tabla 40: Evolución de las pautas prescritas.**

	2 fármacos de primera línea		3 fármacos de primera línea		4 fármacos de primera línea	
	1994	17,64 %	(3/17)	70,53 %	(12/17)	11,76 %
1995	11,53 %	(3/26)	76,92 %	(20/26)	11,53 %	(3/26)
1996	8,69 %	(2/23)	91,30 %	(21/23)	0	
1997	13,33 %	(2/15)	66,66 %	(10/15)	20 %	(3/15)
1998	9,52 %	(2/21)	85,71 %	(18/21)	4,76 %	(1/21)
1999	0		90 %	(18/20)	10 %	(2/20)
2000	0		100 %	(13/13)	0	
2001	6,66 %	(1/15)	86,66 %	(13/15)	6,66 %	(1/15)
2002	0		81,81 %	(9/11)	18,18 %	(2/11)
2003	0		88,88 %	(16/18)	11,11 %	(2/18)
2004	0		88,88 %	(8/9)	11,11 %	(1/9)
2005	0		83,33 %	(10/12)	16,66 %	(2/12)
2006	0		85,71 %	(6/7)	14,28 %	(1/7)
2007	0		66,66 %	(10/15)	33,33 %	(5/15)
2008	0		56,25 %	(9/16)	43,75 %	(7/16)
2009	0		81,81 %	(9/11)	18,18 %	(2/11)
2010	0		78,57 %	(11/14)	21,42 %	(3/14)
2011	0		11,11 %	(1/9)	88,88 %	(8/9)
2012	0		33,33 %	(2/6)	66,66 %	(4/6)
2013	0		40 %	(4/10)	60 %	(6/10)

**Tabla 41: Número de casos por prescripción y nacionalidad.**

	Nativo	Inmigrante
Prescripción de 2 fármacos	13	0
Prescripción de 3 fármacos	191	24
Prescripción de 4 fármacos	28	27

Durante el seguimiento del paciente se registraron los eventos que pudiesen motivar la necesidad de revisar el tratamiento médico, así como los fallecimientos y traslados.

Quince pacientes fallecieron durante el tratamiento, 5,1 % (15/290), y se registraron 33 efectos secundarios a los medicamentos en 30 pacientes, el 10,3 % de los que estaban siendo tratados. En 14 pacientes, la llegada de resultados de identificación o antibiograma, condicionó cambios en el tratamiento. Además, los 4 pacientes que estaban recibiendo quimioprofilaxis iniciaron un tratamiento adecuado al recibirse los resultados de crecimiento de micobacterias en los cultivos de esputo. También se modificó el tratamiento en 1 paciente al que se le había prescrito una pauta adaptada al fallo hepático concomitante, cuando mejoró este. En 5 pacientes se registró un mal cumplimiento del tratamiento lo que obligó a modificar la pauta en 2 de ellos. En el 80,3 % de los pacientes en tratamiento (233/290), no se registro ningún evento.

Los tipos y frecuencias de los afectos secundarios se muestran en la tabla 42. El más frecuente fue la hepatitis en un 6,2 % de los pacientes (18/290). De los 30 pacientes en los que se produjo algún efecto adverso a la medicación, 22 precisaron un cambio de tratamiento. En 2 la retirada y reintroducción escalonada de los mismos fármacos solucionó el problema, 1 paciente palió los efectos secundarios con corticoides y 5 no necesitaron modificación del tratamiento, 3 porque presentaban efectos ligeros y 2 porque ya estaban en condiciones de suspenderlo.

El 13,4 % de las pautas prescritas (39/290) debieron ser modificadas, bien por efectos adversos, 7,5 % (22/290), resultados de identificación o antibiograma, 4,8 % (14/290), por mal cumplimiento, 0,6 % (2/290), o por criterio médico, 0,3 % (1/290).

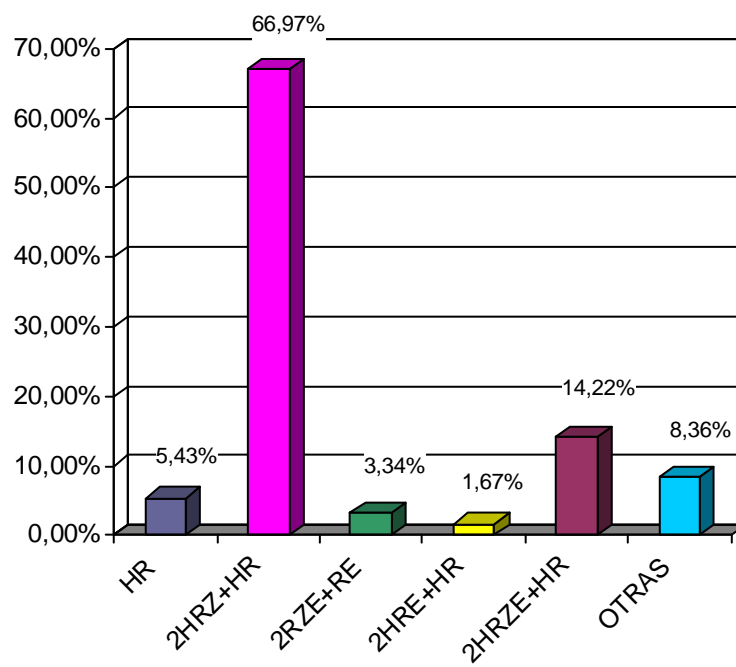


**Tabla 42: Efectos adversos.**

	Número	Porcentaje %
HEPATITIS	18	6,20
CUTÁNEOS	6	2,07
PURPURA TROMBOCITOPÉNICA	1	0,34
FIEBRE	1	0,34
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	1	0,34
NEURITIS ÓPTICA	1	0,34
ARTROPATÍA POR CRISTALES	1	0,34
VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA	1	0,34
NEFROPATÍA TÚBULO INTERSTICIAL	1	0,34
CUADRO CONFUSIONAL	1	0,34
PANCITOPENIA	1	0,34

Tras los cambios necesarios en la medicación, las pautas que finalmente cumplieron los pacientes se muestran en la figura 50. Este dato pudo conocerse en 239 pacientes. En 60 pacientes (17,8 %) no se pudo encontrar esta información en la historia clínica, además 12 pacientes (3,5 %) se trasladaron por lo que tampoco pudo conocerse el tratamiento completo realizado realmente y 26 (7,7 %) fallecieron sin empezar o sin terminar. Bajo el epígrafe “otras” se incluyen esquemas de tratamiento que sufrieron varias modificaciones con suspensiones de unos fármacos y reintroducción de otros durante buena parte del tratamiento, y esquemas que tan sólo aparecen en un paciente de todo el estudio.

La duración del tratamiento constaba en 238 pacientes. El 68 % (162/238) cumplieron un tratamiento de 6 meses, el 15,9 % (38/238) de 9 meses y el 7,5 % (18/238) de 12 meses. El resto de los pacientes cumplieron menos de 6 meses de tratamiento (1,2 % 3/238), 7 u 8 meses (3,3 % 8/238), 10 u 11 meses (2,5 % 6/238) o más de 12 meses (1,2 % 3/238).



**Figura 50: Tratamientos completados.**

## 6.6. DESENLACE

Se recogió el desenlace de los pacientes a los 12 meses del inicio del tratamiento o a los 24 meses en el caso de pacientes con tratamientos prolongados. Este dato se pudo obtener en más pacientes que el dato de la pauta exacta realizada o los eventos durante el tratamiento, gracias a la existencia de consultas o ingresos posteriores en la historia clínica. El resultado fue satisfactorio en el 77,7 % de los pacientes (262/337), el 76,6 % si solo se consideran los pacientes con confirmación microbiológica (207/270). De los 337 pacientes del estudio 28 había fallecido, lo que supone un 8,3 %, cifra que se eleva al 9,6 % entre los casos confirmados (tabla 43 y 44).

**Tabla 43: Desenlace en todos los casos.**

	Número de casos	Porcentaje %
Curación	39	11,57
Tratamiento completo	223	66,17
Fracaso	0	0
Traslado	12	3,56
Abandono	4	1,18
Muerte	28	8,30
Desconocido	31	9,19

**Tabla 44: Desenlace en los casos con confirmación microbiológica.**

	Número de casos	Porcentaje %
Curación	39	14,44
Tratamiento completo	168	62,22
Fracaso	0	0
Traslado	10	3,70
Abandono	3	1,11
Muerte	26	9,62
Desconocido	24	8,88

La forma de presentación exclusivamente pulmonar obtuvo un 76,5 % de desenlaces satisfactorios (140/183) y un 9,8 % de fallecimientos (18/183). Los datos mejoraban en las formas extrapulmonares y mixtas, pero en la forma diseminada el porcentaje de fallecimientos ascendió al 20 % (6/30) (tabla 45), siendo la asociación entre forma diseminada y muerte estadísticamente significativa ( $p = 0,028$ ; OR = 3,23; IC 95 % 1,19-8,75). Analizando los datos para cada localización anatómica se observan diferencias entre las formas extrapulmonares, con mayor porcentaje de fallecimientos en la formas pericárdica, diseminada y del SNC que en forma pulmonar, sin embargo, el resto de las localizaciones tuvieron mejores resultados que la pulmonar (tabla 46).

**Tabla 45: Desenlace según grupo diagnóstico.**

	Satisfactorio	Muerte	Pérdida de seguimiento
PULMONAR	76,50 % (140/183)	9,83 % (18/183)	13,66 % (25/183)
EXTRAPULMONAR	85,45 % (94/110)	3,63 % (4/110)	10,90 % (12/110)
MIXTA	85,71 % (12/14)	0	14,28 % (2/14)
DISEMINADA	53,33 % (16/30)	20 % (6/30)	26,66 % (8/30)

**Tabla 46: Desenlace según localización anatómica.**

	Satisfactorio	Muerte	Pérdida de seguimiento
PULMONAR	77,15 % (152/197)	9,13 % (18/197)	13,70 % (27/197)
PLEURAL	85,71 % (48/56)	3,57 % (2/56)	10,71 % (6/56)
SNC	66,66 % (6/9)	11,11 % (1/9)	22,22 % (2/9)
DIGESTIVO	80 % (4/5)	0	20 % (1/5)
PERITONEAL			
OSTEOARTICULAR	92,30 % (12/13)	0	7,69 % (1/13)
GENITOURINARIO	100 % (16/16)	0	0
PIEL Y PARTES	80 % (4/5)	0	20 % (1/5)
BLANDAS			
LINFÁTICA	87,5 % (21/24)	0	12,5 % (3/24)
PERICARDICA	75 % (3/4)	25 % (1/4)	0
DISEMINADA	53,33 % (16/30)	20 % (6/30)	26,66 % (8/30)

El 7,9 % de los pacientes que presentaban algún factor de riesgo (12/151) fallecieron, mientras que esto solo sucedió en el 2,2 % de los pacientes sin factores de riesgo (2/89). El mayor porcentaje de fallecimientos se produjo en los pacientes con IRC, 36,3 % (4/11), silicosis 33,3 % (3/9), gastrectomía 33,3 % (2/6), tratamientos inmunosupresores 33,3 % (2/6) o neoplasias 28,6 % (6/21) (tabla 47).

**Tabla 47: Desenlace según diversos factores.**

	Satisfactorio		Muerte		Pérdida de seguimiento	
	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)
ADVP	42,85 %	(9/21)	4,76 %	(1/21)	52,38 %	(11/21)
Alcoholismo	87,17 %	(68/78)	5,12 %	(4/78)	7,69 %	(6/78)
Fumador	86,42 %	(121/140)	3,57 %	(5/140)	10 %	(14/140)
VIH	55,55 %	(15/27)	7,4 %	(2/27)	37,03 %	(10/27)
Silicosis	66,66 %	(6/9)	33,33 %	(3/9)	0	
EPOC	72,72 %	(24/33)	9,09 %	(3/33)	18,18 %	(6/33)
Diabetes	90 %	(18/20)	10 %	(2/20)	0	
Hepatopatía	64,86 %	(24/37)	5,4 %	(2/37)	29,72 %	(11/37)
IRC	54,54 %	(6/11)	36,36 %	(4/11)	9,09 %	(1/11)
Gastrectomía	66,66 %	(4/6)	33,3 %	(2/6)	0	
Neoplasia	61,9 %	(13/21)	28,57 %	(6/21)	9,52 %	(2/21)
Corticoterapia	64,28 %	(9/14)	21,42 %	(3/14)	14,28 %	(2/14)
Inmunosupresores	50 %	(3/6)	33,33 %	(2/6)	16,66 %	(1/6)
Discapacidad psíquica	72,22 %	(13/18)	16,66 %	(3/18)	11,11 %	(2/18)

El desenlace muerte se asoció de forma estadísticamente significativa en el caso de pacientes con silicosis ( $p = 0,004$ ; OR = 6,45; IC 95 % 1,51-27,50) y pacientes con neoplasias ( $p = 0,000$ ; OR = 5,24; IC 95 % 1,94-15,71).

Cinco pacientes, el 1,5 %, sufrieron una recidiva a los 5 meses, 6 meses, 12 meses, 14 meses y 23 meses respectivamente del fin del tratamiento antituberculoso. Los 5 habían tenido un desenlace satisfactorio la primera vez, incluso 2 de ellos habían presentado curación bacteriológica.

## 7. DISCUSIÓN





## 7.1. SELECCIÓN DE PACIENTES Y FUENTES DE INFORMACIÓN

En un primer momento se planteó realizar este estudio únicamente sobre los casos de tuberculosis con confirmación microbiológica. Para ello nos habríamos basado en los registros del Laboratorio de Microbiología que, desde 1983, conserva datos de todos los aislamientos de micobacterias, junto con información del paciente en una ficha elaborada para tal fin (anexo 1). Este fue el criterio utilizado en el estudio precedente en la provincia, realizado entre 1983 y 1993<sup>236</sup>. Utilizar solamente los casos con confirmación microbiológica hubiese permitido no incurrir en diversos sesgos. Por un lado, al ser el único laboratorio con capacidad para aislar *M. tuberculosis complex* en la provincia, se podría suponer que se obtendría un dato fiable de todos los casos de tuberculosis con confirmación microbiológica, y que esto permitiría comparar nuestros resultados con más exactitud con otros estudios a nivel nacional o internacional. De hecho, incluir casos sin confirmación microbiológica nos expone a manejar unos datos menos exactos, donde influyen más variables, como el criterio médico, atención hospitalaria o ambulatoria, centros privados o mutuas. Sin embargo, nos pareció que el estudio de la tuberculosis en la provincia diseñado de esa manera resultaría incompleto y aportaría una visión escasa y alejada de la realidad ya que, según los datos nacionales de 2013, el 15 % de los casos declarados al sistema EDO, no tiene confirmación microbiológica y este hecho a su vez aumenta las probabilidades de que ni siquiera sea declarado, algo que sucede hasta en el 46 % de las tuberculosis, de acuerdo a estudios en varias áreas españolas<sup>237</sup>.

Los 337 pacientes finalmente incluidos provienen de distintas fuentes de datos. No existe una fuente única de información donde estén recogidos con seguridad todos los casos de tuberculosis, por ello la mejor aproximación pasa por acudir a varias fuentes, contrastando y completando los casos aportados por cada una.

En el registro del Laboratorio de Microbiología se hallaron 265 pacientes. El laboratorio del Complejo Asistencial de Soria es el único con capacidad para trabajar con micobacterias en toda la provincia, por lo que se pensó que estos pacientes supondrían todos los casos con confirmación microbiológica, sin embargo no fue así. Cuatro pacientes, captados desde el CMBD y desde los registros del CNM, y que habían

sido diagnosticados en el propio laboratorio, no habían sido introducidos en la base de datos por error, y eso que somos nosotros mismos los que completamos esa base de datos. Además, otros 3 pacientes con confirmación microbiológica, captados en los registros de Sanidad, no habían sido estudiados en nuestro laboratorio. Cabría pensar que serían casos diagnosticados en otras provincias aunque los pacientes perteneciesen a Soria, y así fue en 1 caso, cuyas muestras habían sido analizadas en el Hospital de Burgos, al encontrarse allí derivado el paciente, aunque posteriormente volvió a Soria. Para nuestra sorpresa, 2 pacientes enviaron muestras directamente a laboratorios externos sin pasar por el nuestro. Uno de ellos desde una mutua, a pesar de que el seguimiento se realizó en consultas externas de Medicina Interna que fueron quienes declararon el caso. Otro paciente, envió las muestras directamente al Centro Nacional de Microbiología desde otro Servicio del Hospital sin enviarlas a nuestro laboratorio, algo que pensamos que hizo por discreción, aunque posteriormente declaró el caso.

Según estos datos, estudiar solo los casos del registro del Laboratorio de Microbiología hubiese supuesto la pérdida de al menos un 2,5 % de casos con confirmación microbiológica (7/270).

Muchos más problemas planteó la búsqueda de casos a través del CMBD. Según este registro, existían 152 pacientes con tuberculosis sin confirmación microbiológica. Pero lo más llamativo a primera vista fueron los 84 pacientes con confirmación en nuestro laboratorio que no aparecían en el CMBD a pesar de que la mayoría de ellos estuvieron ingresados. Ya que este registro se base en el informe de alta, los casos que se diagnostican con posterioridad no aparecen, aunque sí que constan casos que al final se descartan, por lo que la información que puede dar este dato en bruto, sin revisar las historias, es muy cuestionable<sup>238</sup>. Revisando las historias clínicas de estos pacientes se descartaron 89 de ellos. El motivo de descarte en 13 pacientes puede ser discutible (tabla 7), como en el caso de los pacientes que fallecieron en urgencias y se codificaron múltiples posibilidades, ya que no se sabe en realidad si eran verdaderas tuberculosis, o como los 5 pacientes en los que no se localizó la historia clínica.

Por otro lado se acudió al Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social para buscar en las encuestas epidemiológicas y en el registro informatizado del SIVE casos controlados por Atención Primaria, consultas externas de Atención Especializada,

mutuas o centros privados y otros pacientes que viviesen en la provincia aunque se realizase el diagnóstico en otra. Dadas las características de nuestra provincia sospechábamos que serían pocos casos. Además, se asumió que los casos de estas características que no hubiesen sido declarados se perderían para el estudio, por lo que podría ser que la incidencia real de la tuberculosis en la provincia de Soria fuera incluso superior a la hallada. Con esta búsqueda se pudieron incluir 5 pacientes más, el 1,4 % de los pacientes del estudio.

Lo más significativo de la búsqueda de pacientes en los registros de las EDO fueron las discrepancias que se observaron al comparar sus pacientes con los que se hallaban finalmente incluidos en nuestro estudio. Se pudo conseguir la identificación de los pacientes declarados en todos años, excepto en 2004. Así, se observó que en 8 casos el problema radicaba en que el paciente se declaró en un año distinto. Volvimos a revisar las historias clínicas de esos 8 pacientes y confirmamos que teníamos al paciente asignado al año correcto de acuerdo al criterio de considerar la fecha de la toma de la primera muestra o la fecha del diagnóstico si no se había recibido ninguna muestra en el Laboratorio de Microbiología, tal y como se explica en la metodología. En 9 casos el paciente había sido diagnosticado, tratado y seguido fuera de la provincia por lo que no existía en Soria historia del proceso, pero figuraban en la declaración porque posteriormente o en algún momento durante el tratamiento acudieron a un médico de Soria.

El mayor problema radicó en los 64 pacientes de nuestro estudio que no figuraban en los registros de EDO. La infradeclaración no solo afecta a los datos epidemiológicos, sino que dificulta el control de la enfermedad y el estudio de contactos facilitando la transmisión y expansión de la misma. En un estudio multicéntrico español durante los años 2011 y 2012 obtuvieron tasas de infradeclaración hasta el 45,2 %, de media en todo el estudio, que incluyó 592 casos de 16 hospitales, el 14,4 % de los pacientes estaban sin declarar<sup>237</sup>. Cifras similares se han obtenido en otros estudios nacionales y europeos<sup>239-244</sup>. Parece que la nacionalidad española, la edad avanzada, las formas extrapulmonares y aquellas sin confirmación microbiológica son más susceptibles de no ser declaradas. En nuestra provincia, sin incluir el año 2004, nos situamos como mínimo en un 19,6 % de infradeclaración (64/325). La edad media de los pacientes no declarados fue de 52 años y los porcentajes entre pacientes nativos e

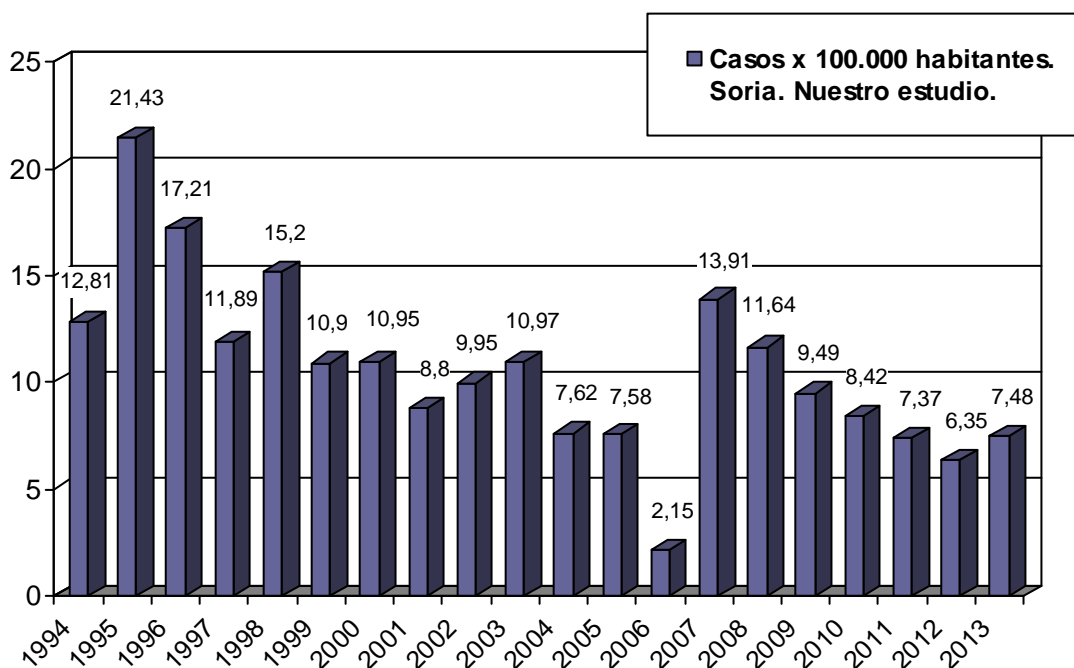
inmigrantes fueron similares, 20,3 % nativos no declarados (54/265) y 15 % inmigrantes no declarados (8/53). Existió una diferencia estadísticamente significativa en relación a la confirmación microbiológica de los casos, así el 50 % de las tuberculosis sin confirmación microbiológica (32/64) no fueron declaradas, frente al 12,3 % (32/259) de las confirmadas en microbiología ( $p = 0,000$ ; OR 6,67; IC 95 % 3,63-12,26), y también fue significativa la diferencia entre localizaciones extrapulmonares no declaradas, 26,3 % (39/148), y exclusivamente pulmonares, 14,1 % (25/177) ( $p = 0,006$ ; OR = 2,17; IC 95 % 1,24-3,80). La infradeclaración en las formas extrapulmonares o no confirmadas por microbiología puede ser explicada por varios motivos, por un lado, por la tendencia a pensar en ellas como formas menos peligrosas respecto a las posibilidades de transmisión y por otro lado porque el diagnóstico en ellas suele retrasarse, diluyéndose en el tiempo la urgencia de la declaración. Además, las tuberculosis con confirmación microbiológica también se declaran desde el propio laboratorio, por lo que hay más oportunidades de que esto suceda.

De todas las historias clínicas que se solicitaron para su revisión un 2,7 % no aparecieron (12/432), bien en su totalidad o bien la parte de ella que debía incluir el proceso tuberculoso. Esto sucedió en 7 pacientes del registro del laboratorio, por tanto con confirmación microbiológica y 5 pacientes del CMBD. Cuando no había confirmación microbiológica, ni referencia alguna a la tuberculosis en ingresos posteriores, el caso se descartó, sin embargo, si había confirmación se incluyó, decisión esta que también puede incurrir en sesgo. La historia clínica es la piedra angular de todo el sistema de información hospitalario y su calidad y disponibilidad es esencial, no solo para la asistencia clínica, sino también para la docencia y la investigación, como es el caso que nos ocupa<sup>245</sup>.

## 7.2. INCIDENCIA Y DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

### 7.2.1 Incidencia.

La incidencia anual ha revertido su tendencia (tablas 8 a 11 y fig. 21) con respecto al estudio anterior en la provincia, que mostraba, desde 1983 hasta 1993, una tendencia ascendente. El año 1995 representó el punto de inflexión y, a partir de ese año, las tasas han descendido claramente. La OMS se fijó una serie de metas en el contexto de los Objetivos de Desarrollo del Milenio para el año 2015 con respecto a los datos de 1990, que incluían frenar el aumento de la incidencia<sup>100</sup>. En Soria, se registraron 25,6 casos por 100.000 habitantes en 1990<sup>236</sup>, y desde ese año se ha experimentado una reducción del 54,1 %. En 2013, la tasa ha sido el 35 % de la tasa existente en 1995. Como, además, la población ha sido bastante estable, el número de casos totales también ha seguido la misma tendencia, apareciendo en 2013 el 35 % de los casos diagnosticados en 1995 (11/31).



**Figura 51: Tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar.**

En la población nativa el descenso ha sido aún más acusado, atendiendo en 2013 tan solo el 20 % (6/29) de los casos nativos atendidos en 1995 (tabla 16). El peso exacto que la infección por VIH ha tenido en este descenso de casos es difícil de concretar, ya

que el número de casos en los que no se conoce el estatus VIH fue, y sigue siendo, muy elevado, llegando hasta más del 50 % algún año, aunque el número total de casos VIH positivos conocidos ha descendido drásticamente (tabla 17).

Para los primeros años de nuestro estudio no existen cifras oficiales en Castilla y León de tuberculosis de otras localizaciones que no sean respiratorias. En la figura 51 están representadas las tasas de incidencia de tuberculosis pulmonar, tanto en presentación exclusiva como en pacientes con localizaciones mixtas, para poder establecer una comparación con los datos de la comunidad (fig. 14). Estas cifras de incidencia son menores que las obtenidas en Castilla y León, donde León, Palencia y, en los últimos años, Zamora, presentan las mayores tasas. De forma global, la comunidad sigue el mismo patrón de tendencia descendente con un repunte en el año 2007. Ese año la población inmigrante en Soria suponía el 7,4 % y aportaron casi el 53 % de los casos de tuberculosis (9/17) lo que supuso una tasa de 129,3 casos por 100.000 habitantes en esta población, desapareciendo el repunte si sólo consideramos la población nativa (fig. 27).

Al observar las tasas nacionales (fig. 14) se aprecia que también fueron mayores que las de Soria para todos los años del estudio, aunque con la misma tendencia descendente durante todo el periodo. Según los datos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona y estudios llevado cabo en Valencia y en Sevilla en la década de los noventa, el patrón durante esos años fue igual que el nuestro, con una tendencia ascendente que se invirtió desde 1995 en relación a la epidemia VIH<sup>246-248</sup>. Posteriormente a ese año, la inmigración ha contribuido sustancialmente a los cambios en la epidemiología de la tuberculosis en los países industrializados. Así, el aumento de enfermedad tuberculosa en los países de la Unión Europea se ha producido a expensas de los pacientes inmigrantes sin que haya evidencia de que pueda estar afectando a la epidemiología de la enfermedad en la población autóctona. En España esto empezó a notarse a partir del año 2000<sup>249</sup>.

### **7.2.2. Sexo y distribución etaria.**

La relación hombre/mujer en nuestro estudio ha sido de 2,1 (2,3 en nativos y 1,1 en inmigrantes). Este predominio de varones esta en concordancia con lo hallado de

forma constante en otras áreas<sup>99, 184, 204, 240, 248, 250, 251</sup>. La predominancia de tuberculosis en varones tradicionalmente se ha atribuido a la presencia en ellos de más factores de riesgo<sup>252</sup>, algo que se corrobora en nuestro estudio, donde el 75,2 % de los hombres nativos (143/190) presentaron algún factor o situación de riesgo frente al 51,3 % de las mujeres nativas (39/79) ( $p = 0,000$ ; OR = 3,12; IC 95 % 1,79-5,41). En pacientes inmigrantes, el 48,3 % de los varones (15/31) y el 23 % de las mujeres (6/26) presentaron factores de riesgo.

La edad media de los pacientes fue de 49 años, igual media se obtuvo sólo entre los pacientes con confirmación microbiológica. Lo más característico respecto a la distribución etaria, es que el número de pacientes a partir de 65 años fue mayor que el del grupo de 20 a 34 años. Se observa, en las tasas por grupos etarios quinquenales (fig. 22), una distribución bimodal con incidencias máximas en estos grupos.

Sin embargo, la estratificación por nacionalidad desde 2002, muestra panoramas muy distintos entre pacientes nativos e inmigrantes (figuras 28 y 29). Así, en nativos, la edad media fue de 56,1 años y los mayores picos de incidencia se situaron entre los 55 a los 59 años y a partir de 75 años, acorde con el escenario de un área con buen control de la enfermedad. De hecho, al comparar los datos existentes en la provincia en las últimas 3 décadas se observa un aumento gradual de la edad media en nativos, así, entre 1983 y 1993, la edad media fue de 47,6 años<sup>236</sup>, entre 1994 y 2003 de 52,4 años y, entre 2004 y 2013, de 56,2. Los pacientes inmigrantes presentaron una edad media de 31 años y una distribución etaria con tasas máximas entre los 20 y 24 años. La tasa de 208 casos por 100.000 en inmigrantes del grupo de edad de 70 a 74 se basa en 1 caso para una población media de 40 habitantes por lo que es poco valorable.

La diferencia en la distribución etaria entre pacientes nativos e inmigrantes coincide con los resultados de otros estudios nacionales e internacionales, donde también observan este patrón entre inmigrantes rurales y residentes de grandes ciudades, mostrando signos de peor control de la enfermedad en los inmigrantes<sup>253-257</sup>. Además, hay que considerar el hecho de que la mayoría de los inmigrantes son jóvenes, que acuden a nuestro país por motivos económicos en busca de trabajo, por lo que los mayores de 65 años escasean.

En el grupo de los menores de 5 años la tasa en inmigrantes fue de 51,1 por 100.000 comparada con 4,7 por 100.000 habitantes en los nativos. Los niños menores de 5 años son un grupo demográfico importante, epidemiológicamente hablando, ya que sirven como indicador de transmisión reciente<sup>33</sup>, además, en ellos, la infección tuberculosa progresa rápidamente a enfermedad y son habituales las formas miliares o meníngeas<sup>258</sup>. En España la tasa de incidencia en niños menores de 5 años es superior a la media europea<sup>184</sup>. En general, la incidencia en este grupo de edad desciende muy lentamente en los países de la UE/AEE. Una de las causas sugeridas al respecto es que se trate de hijos de familias inmigrantes, que tienen nacionalidad española y que podrían estar condicionando estas tasas. Por ahora no se dispone de datos oficiales acerca de la nacionalidad de los padres de estos niños, pero este aspecto se ha tenido en cuenta en la modificación de los protocolos de vigilancia epidemiológica que se aprobaron en 2013<sup>172</sup>.

### **7.2.3. Lugar y tipo de residencia.**

El 14,2 % de nuestros pacientes (48/337) vivían en instituciones cerradas en el momento del diagnóstico (fig. 23), lo que supone ya de por sí una situación social de riesgo. En prisión se encontraban el 3,5 % (12/337), se trata de un porcentaje elevado por lo que es de vital importancia mantener los programas de control en las prisiones aprovechando la oportunidad de intervenir en una población que probablemente sería de difícil acceso fuera de la cárcel<sup>252</sup>.

Entre los pacientes que vivían en su domicilio particular se han obtenido, de forma global, mayores tasas de incidencia en Soria capital que en el resto de la provincia, toda ella considera rural, con 18,1 y 13,8 casos por 100.000 habitantes respectivamente. Estas tasas han descendido notablemente si se comparan con el estudio precedente en la provincia, desde el año 1983 hasta 1993, donde se hallaron tasas de 25,3 casos por 100.000 habitantes en Soria capital y 37,7 casos por 100.000 habitantes en áreas rurales. Además las tasas entre 1983 y 1993 correspondían solamente a casos con confirmación microbiológica por lo que las tasas reales serían mayores. Esos años existió un predominio rural de casos de tuberculosis, por lo que se ha podido observar una inversión del tipo de área en la que se dan las mayores tasas, pasado de la rural al área urbana. Sin embargo, existen grandes variaciones entre cada área rural. Así, Arcos



de Jalón tuvo una tasa de 28,8 por 100.000 habitantes y Pinares de 26,3 por 100.000 habitantes, mucho mayores que las tasas de Soria capital (tabla 13). Estas dos zonas fueron igualmente las áreas con mayores tasas entre 1983 y 1993<sup>236</sup>.

#### **7.2.4. Inmigración.**

El número de casos en inmigrantes ascendió rápidamente, llegando a más del 50 % de los casos en 2007 (fig. 26). Similar situación vivieron otras áreas españolas que vieron multiplicarse el porcentaje de casos en inmigrantes desde 2007<sup>254</sup>. Ese año los inmigrantes suponían el 7,4 % de la población de Soria y procedían principalmente de Sudamérica (38 %) y la Unión Europea (31 %). En nuestro estudio, el 52,6 % de los pacientes inmigrantes con tuberculosis (30/57) provenían de la región de la Américas, y sólo el 17,5 % (10/57) de la Unión Europea, posiblemente debido a que las tasas en la región de la Américas se sitúan actualmente en 29 casos por 100.000 habitantes, mientras que en la Unión Europea hay 14 casos por 100.000<sup>100</sup>.

Entre todos los estados miembros de la UE/EEA el porcentaje de casos en inmigrantes aumento del 14 al 28 % durante el periodo estudiado. En concreto, en España, se declararon en 2013 un 31 % de casos en inmigrantes, muy por debajo de las cifras de nuestro estudio con un 45 % de casos en inmigrantes (5/11) en 2013. De hecho, en toda Castilla y León tan solo el 13 % de los casos declarados pertenecía a inmigrantes en 2013. Para ese año el 7,8 % de la población en Castilla y León habían nacido fuera de España, cifra que ascendió al 10 % en Soria. Los nacidos en el Caribe, centro y sur de América, que son los pacientes mayoritarios de nuestro estudio, suponían en Soria el 5 % de la población, comparado con el 2,6 % que suponían para la población de Castilla y León.

No parece que las altas tasas en inmigrantes estén repercutiendo significativamente en la epidemiología de la tuberculosis entre nativos, de hecho, según un estudio en el sur de Madrid, hay 3 patrones epidemiológicos ocurriendo simultáneamente, uno entre españoles, otro entre extranjeros y otro mixto. El 57 % de los inmigrantes en estos grupos mixtos estaban infectados por cepas ya existentes en Madrid en la población nativa antes de su llegada<sup>249</sup>.

Al igual que en otros estudios, la enfermedad tuberculosa en los pacientes inmigrantes de nuestro estudio, aparecía con mayor frecuencia en los 5 primeros años de su estancia en nuestro país<sup>242, 259, 260</sup>. En Madrid el 84 % de los inmigrantes con enfermedad tuberculosa llevaban menos de 5 años viviendo en España, en la provincia de Soria fueron el 68,9 % (31/45). En otros países, el porcentaje de pacientes inmigrantes que llevaban residiendo menos de 5 años, son mucho menores, con un 58,1 % en Alemania, 51,5 % en EE.UU. y 40 % en Canadá. Es posible que, en el caso de España, compartir el mismo idioma que los inmigrantes facilite las interacciones entre extranjeros y nativos y, por lo tanto, el contagio<sup>249</sup>.

### 7.3. DATOS CLÍNICOS

#### 7.3.1. Factores y situaciones de riesgo.

El 72,7 % de los pacientes (245/337) presentaron 1 o varios factores o situaciones sociales de riesgo. Tal como hemos visto anteriormente, este porcentaje era significativamente mayor en hombres nativos, 75,2 % (143/190) que en mujeres nativas, 51,3 % (39/79) lo que justificaría la predominancia del sexo masculino en el estudio ( $p = 0,000$ ; OR = 3,12; IC 95 % 1,79-5,41). En pacientes inmigrantes, el 48,3 % de los varones (15/31) y el 23 % de las mujeres (6/26) presentaron factores de riesgo.

La enfermedad tuberculosa se ha asociado en diversos estudios a mayor consumo de sustancias tóxicas en la población autóctona<sup>242, 253</sup>. No hay consenso acerca de si fumar tabaco aumenta el riesgo de infección tuberculosa, enfermedad tuberculosa o mortalidad por tuberculosis, ya que el alcohol o los factores socio económicos pueden actuar como factores de confusión, sin embargo, en un meta análisis de 2007 se mostró que representaba un factor de riesgo para contraer la infección así como para enfermar, aunque no estaba tan claro si aumentaba la mortalidad<sup>261</sup>. En nuestro estudio la proporción de pacientes nativos con hábitos tóxicos, donde se han incluido la adicción al tabaco, alcohol y ADVP, era del 51,4 % (138/268) frente al 31,5 % en inmigrantes (18/57) ( $p = 0,006$ ; OR = 2,3; IC 95 % 1,25-4,22).

Las enfermedades de base aparecían bastante detalladas en la mayoría de los casos y se pudieron registrar esos datos sin problemas, siempre y cuando apareciese la historia clínica. Un dato que llama la atención es el elevado porcentaje de casos de tuberculosis en los que no se estudió el estatus VIH, que supuso el 38,8 % (131/337) entre 1994 y 2013, sin que se observe una tendencia a mejorar en los últimos años (tabla 17). Este hecho es alarmante si se tiene en cuenta que aumentar este porcentaje es uno de los objetivos mundiales de la OMS y que nuestra provincia se sitúa por debajo de la media nacional donde la información acerca del estatus VIH de los casos de tuberculosis ha mejorado notablemente desde 2007 y que, actualmente, se dispone de información en el 75 % de los mismos. En la UE/EEA se informó del estatus VIH en el 65,2% de los pacientes tuberculosos en 2013<sup>99</sup>. Es necesario, por tanto, incidir en la recogida de esta información<sup>184</sup>. La RENAVE también insiste acerca de la recogida de

resultados sobre el estatus VIH, ya que no está claro hasta qué punto la falta de información es debida a una infradeclaración o a que realmente no se realizan las pruebas.

Nuestros datos acerca del estatus VIH no están basados solamente en lo referido en la historia clínica, sino que revisamos todos los informes de serología de cada paciente, por lo que el 38,8 % de pacientes sin estatus VIH, no se debe en absoluto a infradeclaraciones sino a que el estudio no fue solicitado. La decisión o no de estudiar el VIH se vio marcado por factores de riesgo. El 73,6 % de los inmigrantes (42/57) fue estudiado, frente al 58,2 % de los nativos (159/273), esto a pesar de que el porcentaje de casos VIH en pacientes nativos fue del 6,5 % (18/273) por lo que no está justificado realizar esta preselección. En los pacientes nativos, todos los presos y los ADVP fueron estudiados. Esta estrategia a la hora de decidir a quien solicitar determinación de VIH no es adecuada. La forma de transmisión de VIH en nuestro medio se produce mayoritariamente por vía sexual y la transmisión por ADVP supuso sólo en 4,4 % de los nuevos diagnósticos en 2013<sup>73</sup>, por lo que se ha de estudiar la coinfección en todos los pacientes.

Desde 1995, con la instauración de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, hemos asistido a una disminución progresiva de los casos con coinfección VIH en España<sup>34</sup>. En Soria, los pacientes coinfectados pasaron del 13,7 % entre 1983 a 1993<sup>236</sup>, al 10,2 % (22/214) entre 1994 a 2003, y al 4 % (5/123) entre 1994 y 2013 (tabla 17).

Respecto al resto de comorbilidades (silicosis, EPOC, diabetes, hepatopatías, IRC, gastrectomía, neoplasias, corticoides o inmunosupresores y discapacidad psíquica) destacan las hepatopatías, 11 % (37/337) y la EPOC 9,8 % (33/337) (fig. 32). Estas comorbilidades fueron menos frecuentes en pacientes inmigrantes, en los cuales sólo estaba presente en el 7 % (4/57) frente al 45 % (123/273) de los pacientes nativos. Esto mismo se ha observado en otros estudios, donde los pacientes inmigrantes son personas más jóvenes, con menos hábitos tóxicos y menos comorbilidades, pero que enferman más por su situación social<sup>260</sup>.

Tras la inmigración, que fue la principal situación social de riesgo, se situó el contacto previo con otro paciente tuberculoso. En 44 pacientes (13 %) se señalaba en la historia clínica un antecedente de contacto con paciente tuberculoso, conviviente o no, pero solo en 18 de ellos se especificaba la identidad y se pudo rastrear entre nuestros casos. Posiblemente en aquellos casos en los que se especificaba el nombre era porque el caso índice también pertenecía a la provincia y habría sido estudiado en el mismo servicio médico, aunque no se puede asegurar que entre los casos restantes hubiera más que perteneciesen a la provincia de Soria y no se hubiese concretado.

Tres de los 14 casos considerados índice fueron no bacilíferos. Los pacientes bacilíferos son los más contagiosos, pero se ha visto que la transmisión también puede producirse desde pacientes no bacilíferos<sup>26</sup>, al igual que pueden hacerlo los pacientes con tuberculosis extrapulmonares<sup>262</sup>. Al analizar nuestros 3 casos índice no bacilíferos, se observa que el primero sucedió en 2001, se trataba de un paciente con tuberculosis miliar y de forma casi simultánea se detectó tuberculosis pulmonar bacilífera en su hijo asintomático, en el contexto de un estudio por otra enfermedad, antes de que se pusiera en marcha el dispositivo de estudio de contactos. Ese mismo año, otro caso índice de tuberculosis pulmonar no bacilífera dio lugar, en el estudio de contactos, a 2 casos más, que también tenían contacto entre ellos, estaban asintomáticos y 1 de ellos era bacilífero. En 2009, de nuevo hay una tuberculosis miliar no bacilífera, y 2 meses después ingresa un familiar del paciente con una tuberculosis pulmonar bacilífera. Según estos datos no se puede asegurar que los casos no bacilíferos fueran la verdadera fuente de contagio, ya que pudo suceder al revés con pacientes asintomáticos que transmitiesen la enfermedad.

Respecto a la ocupación laboral, tan solo se ha detectado 1 caso en personal sanitario. Como solo se conocía este dato en el 55,4 % de nuestros pacientes (187/337), no se puede asegurar que no hubiese más casos en personal sanitario que no se hallan detectado. De nuevo, aquí se encuentran grandes dificultades en las historias clínicas. De hecho, la mayoría de las veces, la profesión no se extrajo de la historia del ingreso por tuberculosis, sino en otros apartados como consultas de Reumatología o Rehabilitación, aunque si que figuraba en la historia de Neumología si el paciente se dedicaba o había dedicado a trabajar en canteras o con mármol. Por otro lado, el cuidado de niños o ancianos se registró en 6 pacientes, este trabajo conlleva

implicaciones epidemiológicas y representa un riesgo para la comunidad si el trabajador tiene una enfermedad infectocontagiosa. Los 6 pacientes eran inmigrantes que llevaban menos de 2 años en España y 4 de ellos presentaron una tuberculosis pulmonar bacilífera.

### **7.3.2. Prueba de Mantoux.**

El 69,1 % de los pacientes en los que se registró el resultado de la prueba del Mantoux fueron positivos (112/162), pero hay que tener en cuenta que los pacientes diagnosticados en urgencias, con una clínica florida y baciloscopia urgente positiva, ya no se les hacía la prueba, que sería, en muchos casos, positiva, aumentando este porcentaje. La anergia para el test de la tuberculina en pacientes con tuberculosis miliar fue mucho mayor que en las formas pulmonares o extrapulmonares aisladas, alcanzando el 43,3 % (13/30) en nuestro estudio, aunque en otros estudios ha llegado a alcanzar un 68 %<sup>146</sup>.

### **7.3.3. Forma de presentación de la enfermedad tuberculosa.**

La forma de presentación exclusivamente pulmonar se dio en el 54,3 % de los pacientes (183/337). Además, un 4,1 % (14/337) presentaron una tuberculosis mixta que incluía localización pulmonar y todas las tuberculosis diseminadas, 8,9 % (30/337), incluyeron afectación pulmonar, por lo que, en conjunto, el 67,3 % de los pacientes (227/337) presentaron tuberculosis pulmonar. Los porcentajes de enfermedad pulmonar son relativamente bajos comparados lo sucedido a nivel de toda Castilla y León donde además, no están incluidas las tuberculosis diseminadas (fig. 14 y 51). A este respecto hay tener en cuenta que los datos oficiales se refieren a casos declarados y las presentaciones extrapulmonares de la enfermedad están asociadas a mayor infranotificación<sup>237</sup>.

Tanto en las formas exclusivamente pulmonares como en las extrapulmonares, mixtas o diseminadas, se ha producido un descenso en las cifras de incidencia. En los países desarrollados, con buenos programas de prevención y control de la enfermedad, la incidencia de tuberculosis extrapulmonar ha descendido más lentamente que las formas pulmonares<sup>89</sup>. Sin embargo, para nosotros este descenso ha sido más notable en

las formas no exclusivamente pulmonares, donde, entre los primeros 5 años del estudio, de 1994 a 1998, y los 5 últimos, de 2009 a 2013, la incidencia ha disminuido un 58 %. Para el mismo periodo, las formas exclusivamente pulmonares han descendido un 49 % (fig. 38 y 39).

Las distintas formas de presentación de la tuberculosis abarcaron rangos de edad diferentes. Las tuberculosis osteoarticulares, genitourinarias, de piel y partes blandas, digestivo/peritoneales y pericárdicas son propias de adultos como resultado de reactivaciones de tuberculosis latentes en países de baja incidencia<sup>57</sup>. El paciente más joven de estas localizaciones en nuestro estudio tenía 26 años, mientras que el resto de localizaciones anatómicas presentaron una edad media menor e incluyeron casos en pacientes más jóvenes.

La radiografía de tórax y el estudio microbiológico del esputo deben realizarse en todos los pacientes con tuberculosis extrapulmonar, pues ambas formas coexisten con frecuencia, y tiene implicaciones epidemiológicas si la baciloscopia es positiva. En el caso de la tuberculosis linfática la afectación pulmonar concomitante ocurre en el 18 al 42 % de los casos<sup>54</sup>. Entre nuestros pacientes con localizaciones extrapulmonares el 11,2 % (14/124) acompañaron localización pulmonar y el 35,7 % de ellos (5/14) fueron bacilíferos. Los pacientes coinfectados por el VIH o con otro tipo de inmunodepresión, las mujeres y las personas de raza no caucásica, tienen mayor predisposición a manifestar formas extratorácicas de tuberculosis<sup>34</sup>. En la provincia, los pacientes coinfectados por VIH presentaron menor proporción de formas exclusivamente pulmonares que los no coinfectados, 37 % (10/27) frente al 55,3 % (99/179). En todas las localizaciones fueron más frecuentes los hombres excepto la localización en el SNC donde el número de mujeres dobló al de los hombres (fig. 37). El mayor porcentaje de sexo masculino fue estadísticamente significativo en las formas exclusivamente pulmonares ( $p = 0,024$ ; OR = 1,69; IC 95 % 1,07-2,69), pero los porcentajes no diferían tanto en las formas extrapulmonares, mixtas o diseminadas.

Diferentes linajes de *M. tuberculosis* se asocian con distinta forma de presentación de la enfermedad<sup>1</sup>. Entre nuestros pacientes, los inmigrantes provenientes de la Región Europea o de las Américas presentaron más casos de tuberculosis pulmonar, pero entre los de la Región Africana y Mediterránea Oriental hubo más

formas extrapulmonares (tabla 23). Estos datos entran en contradicción con los datos regionales notificados a la OMS, en los que los porcentajes de formas extrapulmonares son mayores en las Américas y Región Europea, sin embargo, los datos de la OMS son notificaciones y nuestros datos provienen de un número pequeño de casos, por lo que pueden existir sesgos.

La coinfección por VIH aumenta las posibilidades de reactivación de una infección latente, facilita la progresión rápida tras una primoinfección o reinfección y además exacerba al gravedad de la enfermedad<sup>26</sup>, por ello la epidemia VIH jugó un papel importante en el aumento de la tuberculosis diseminada. Otros factores de riesgo para esta forma de presentación incluyen edades extremas, abuso de alcohol, neoplasias, tratamientos con inmunosupresores o corticoides, IRC, diabetes o embarazo, aunque bastantes casos se presentan sin ningún factor de riesgo<sup>63, 252</sup>. La inmunosupresión condicionó la existencia de más formas diseminadas en la provincia de Soria durante las 2 décadas estudiadas. La diferencia resultó estadísticamente significativa en los pacientes VIH ( $p = 0,000$ ; OR = 5,89; IC 95 % 2,23-15,52). Los porcentajes también fueron mayores para los pacientes en tratamiento con corticoides o con inmunosupresores, pacientes alcohólicos y pacientes con IRC, aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Además, ningún paciente, de los 28 pacientes diabéticos en nuestro estudio, o de los 28 pacientes con neoplasias, presentó enfermedad diseminada. Respecto a la edad, ningún caso de enfermedad diseminada tenía menos de 15 años, pero el 30 % (9/30) tenía más de 75.

#### **7.3.4. Radiografía.**

Cuanto más deteriorado está el sistema inmunitario menos típicos son los hallazgos radiológicos. La frecuencia de cavidad, tan característica en la tuberculosis pulmonar de los adultos, disminuye con la inmunodepresión, lo que hace menos obvio el diagnóstico<sup>74</sup>, sin embargo, al no existir cavitación, también suelen ser pacientes menos bacilíferos, y por lo tanto, menos contagiosos. Cuatro pacientes con tuberculosis pulmonar presentaban una radiografía de tórax limpia. Dos pertenecían a un estudio de contactos e iniciaron quimioprofilaxis antes de que llegaran los resultados del cultivo. El tercero era un paciente VIH con un linfoma y unos niveles de linfocitos T CD4 de



142 que acudía por fiebre y expectoración verdosa. El cuarto era un paciente con síndrome de Down y hemoptisis. Ninguno era bacilífero.

La relación entre presencia de cavitación en la radiografía y ser bacilífero fue notable ( $p = 0,000$ ; OR = 5,04; IC 95 % 2,41-10,54), pero el 10 % de los pacientes con tuberculosis pulmonar cavitada (6/60) estaban asintomáticos y el 13,3 de las no cavitadas (14/105) también. Igualmente se observó relación entre la inmigración y las formas cavitadas, apareciendo cavidades en la radiografía de tórax del 50 % en los pacientes inmigrantes (14/28) frente al 33,5 % en los nativos (46/137). En Soria esta diferencia no fue estadísticamente significativa, aunque sí lo ha sido en otros estudios nacionales<sup>254</sup>.

### **7.3.5. Retraso diagnóstico.**

Los resultados radiográficos que se acaban de comentar sugieren que la detección de casos en población inmigrante se está realizando en fases más tardías. Diversos estudios han mostrado como inmigrantes sin papeles presentan mayor retraso diagnóstico, se diagnostican con más síntomas y con la enfermedad en estados más avanzados<sup>253, 260, 263-265</sup>. Aquí se debe hacer una reflexión sobre los problemas derivados de limitar el acceso sanitario en este grupo poblacional, aún considerando que se mantuviese la prestación de urgencias y de enfermedades infectocontagiosas, la falta de cobertura completa provocaría más retraso diagnóstico, prolongado, en el caso de la tuberculosis, la situación de enfermo bacilífero, y por lo tanto, con más oportunidades de diseminación de la infección, lo que supone un riesgo para toda la comunidad.

El 6,8 % de los pacientes (23/337) se diagnosticaron estando asintomáticos. Nueve pacientes (2,6 %) presentaron tuberculosis pulmonares asintomáticas pero bacilíferas. Estos pacientes son los que tienen mayores connotaciones epidemiológicas, ya que son casos altamente contagiosos que pueden tardar en ser diagnosticados mientras permanezcan asintomáticos.

La ficha de recogida de datos incluía lo referente a la fecha de inicio de los síntomas y la fecha de inicio del tratamiento, para poder establecer así el retraso diagnóstico que tanta implicación tiene en la diseminación de la enfermedad. En algunas historias las referencias temporales hablaban de “semanas” de evolución, o

términos ambiguos como “neumonía o infección de orina que no cura con antibióticos habituales” por lo que estos datos no aparecen en los resultados del estudio. De nuevo este hecho vuelve a poner en evidencia las limitaciones de un estudio retrospectivo con historia clínicas.

El retraso diagnóstico es uno de los indicadores recomendados para evaluar los programas de control de la tuberculosis. Si este es muy amplio, las consecuencias negativas no sólo afectan al propio paciente, sino también al resto de la comunidad, especialmente en enfermos bacilíferos<sup>266</sup>. Se ha visto que cuanto mayor es el retraso mayor es la carga bacilar en el esputo y por lo tanto la capacidad de transmitir la enfermedad<sup>267</sup>. Las causas de este retraso diagnóstico son múltiples e implican tanto al paciente, por lo que se demore en solicitar asistencia médica desde el inicio de los síntomas, como al Sistema Sanitario, ya que un médico debe sospechar la enfermedad, se deben realizar las pruebas diagnósticas necesarias e iniciar el tratamiento adecuado<sup>268</sup>. En general se ha observado una correlación negativa entre el retraso atribuible al enfermo y el atribuible al Sistema Sanitario. Así, los pacientes alcohólicos suelen demorarse en solicitar asistencia sanitaria, alargando el retraso diagnóstico atribuible al enfermo, pero una vez solicitada la asistencia, el médico suele sospechar rápidamente la tuberculosis, acortando el retraso diagnóstico atribuible al Sistema Sanitario, precisamente por tratarse de un grupo de riesgo<sup>266</sup>.

De forma global el retraso diagnóstico presentó una mediana de 31,5 días. La localización genitourinaria, linfática y de piel y partes blandas presentaban los mayores intervalos entre la fecha del inicio de los síntomas y la fecha del inicio del tratamiento (tabla 26). En la tuberculosis pulmonar, los pacientes no bacilíferos presentaron una mediana de 40 días pero los datos mejoraron en los pacientes bacilíferos cuya mediana fue de 21,5 días, aunque en el 37,5 % de ellos (21/56) el retraso fue mayor de 30 días y una cuarta parte presentaba un retraso mayor de 60 días. Un objetivo de retraso diagnóstico no superior a 30 días en pacientes bacilíferos se considera básico para controlar la enfermedad<sup>269</sup>. Pese a todo, los datos obtenidos en nuestra provincia son bastante buenos si se comparan con los obtenidos en otras áreas españolas<sup>241, 253</sup>. En Castilla y León, los datos de 2013 son similares a los de nuestro estudio, con una mediana de 30 días de retraso diagnóstico en todos los pacientes tuberculosos, y una mediana de 24 días en los pacientes bacilíferos<sup>204</sup>.

#### 7.4. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El 95,4 % de las tuberculosis pulmonares (188/197) presentaron confirmación microbiológica. Cifras tan elevadas se dieron en la localización genitourinaria y en la de piel y partes blandas, donde el 87,5 % y 100 % respectivamente de los casos estaban confirmados, probablemente porque el diagnóstico e inicio de tratamiento en estas localizaciones no se hizo en ninguna ocasión solo con criterios clínicos, de hecho la mayoría de los pacientes con tuberculosis genitourinaria o de piel y partes blandas llevaba meses de estudio hasta que finalmente creció el bacilo en algún cultivo.

En el 32,3 % de los pacientes (109/337) se orientó el diagnóstico rápidamente una vez tomada la muestra debido a la observación de BAAR en las tinciones. De todo el estudio, un 29,9 % de los pacientes (101/337) eran bacilíferos, lo que supuso un 44,4 % de los pacientes con afectación pulmonar (101/227). Esto sucedió menos frecuentemente en los pacientes VIH, donde el 38 % de los pacientes coinfectados con afectación pulmonar resultaron ser bacilíferos (8/21), frente al 51,6 % de los no coinfectados (62/120), lo que produce que estos pacientes sean, en general, menos contagiosos<sup>74</sup>.

Respecto a la rentabilidad diagnóstica de las muestras, fueron los esputos y las orinas las que obtuvieron mejores resultados. Afortunadamente son el tipo de muestras más fáciles de recoger sin necesidad de intervenciones invasivas. Se ha estudiado la rentabilidad diagnóstica de acuerdo al total de estudios solicitados solo en los pacientes tuberculosos, por ello la biopsia endometrial o la de piel y partes blandas resultaron siempre diagnósticas, ya que fue precisamente este resultado el que condicionó el diagnóstico. Es de esperar, sin embargo, que su rentabilidad no sea tan buena, ya que la sensibilidad de la baciloscopia y el cultivo es baja en las localizaciones anatómicas extrapulmonares al ser formas paucibacilares<sup>89</sup>. Estudiar la rentabilidad de acuerdo a todas las veces que se realizó estudio de micobacterias sobre una determinada muestra tampoco aportaría datos más fiables, ya que muchas veces se rellena la petición, solicitando indiscriminadamente todo tipo de estudios, sin que haya una sospecha consistente de enfermedad tuberculosa, por lo que probablemente el número de solicitudes respecto a los cultivos positivos resultaría muy sobredimensionado.

En la meningitis tuberculosa se obtuvo una sensibilidad del cultivo de LCR del 37,5 % (3/8). En un estudio realizado en Canadá<sup>270</sup> el LCR tuvo una sensibilidad de entre el 40 al 80 %. La muestra de orina en tuberculosis genitourinaria mostró una sensibilidad del 92,8 % (13/14), similar al rango del 80 al 90 % obtenido por los canadienses. El cultivo de la PAAF ganglionar resultó positivo en el 75 % (6/8), dentro del rango canadiense del 62 al 79 %, aunque en la biopsia ganglionar creció menos veces el bacilo, 62,5 % (5/8) en nuestro estudio, cuando las biopsias aportan generalmente mejores resultados que el aspirado. Esto puede ser debido a 2 motivos, por un lado el bajo número de muestras sobre las que se han realizado los cálculos, 8 PAAF y 8 biopsias. Por otro lado, a que, en general, el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar debe ser secuencial, obteniendo inicialmente muestras de líquidos o tejidos accesibles mediante punción con aguja fina y recurrir a biopsias de los tejidos afectados si no se consigue un diagnóstico inicial<sup>54</sup>. Debido a esta toma secuencial de muestras habitualmente se realiza la biopsia cuando la PAAF ya ha resultado negativa, pero no al revés, de manera que se seleccionan muestras para la biopsia con menor carga bacilar. En la tuberculosis diseminada crecieron bacilos en el 71,4 % de los esputos (20/28) y 42,8 % de las orinas (9/21), concordante con el 53 al 90 % y el 33 al 67 % respectivamente del estudio canadiense.

Lo más llamativo del análisis de las muestras procesadas es que varias de las extraídas con procedimientos invasivos no se enviaron al Laboratorio de Microbiología y sólo se enviaron al de Anatomía Patológica. Esto sucedió en el 23 % de las tuberculosis osteoarticulares (3/13) y en el 33,3 % de las tuberculosis linfáticas (8/24), que finalmente basaron su diagnóstico en los hallazgos anatomopatológicos y siguieron tratamiento sin poder confirmar la identificación del microorganismo. Se trata de una situación grave, ya que por un lado genera un gran perjuicio para el paciente y por otro lado tiene una solución absolutamente sencilla. Sería necesario realizar charlas de concienciación para que, desde los quirófanos, no se tienda a introducir por rutina las piezas en formol y se envíen fragmentos de este tipo de muestras a ambos laboratorios.

Las recomendaciones respecto a los medios de cultivo a utilizar incluyen el uso combinado de medios líquidos y medios sólidos. En nuestro laboratorio siempre se han utilizado, durante el periodo de estudio, 2 medios sólidos, Löwestein-Jensen y Coletsos, y, desde abril de 1998, se añadió a mayores el uso de un medio líquido. Según hemos

comprobado, en el 10 % de los cultivos (27/270), la cepa solo creció en un tipo u otro de medio, incluso, en alguna muestra, probablemente muy paucibacilar, crecieron 1 o 2 colonias en Löwestein-Jensen pero no en Coletsos o al revés. Así, se puede apreciar en la tabla 38 que, de haber utilizado sólo medios líquidos, se habrían perdido 17 cepas (6,29 %) aunque, como en 5 casos la tinción fue positiva, se habría orientado igualmente el caso, y de haber utilizado sólo medios sólidos, se habrían escapado el 3,7 % de las cepas (10/170), ya que además en ninguna de ellas la tinción fue positiva.

Desde la incorporación en el laboratorio de los medios líquidos la técnica del lauril sulfato utilizada para la decontaminación se modificó, añadiendo 2 lavados al sedimento final para eliminar los restos del lauril sulfato, ya que estos se neutralizan en los medios con huevo pero no en el medio Middlebrook. Tal como consta anotado en los archivos del laboratorio, durante los siguientes años observaron como, esporádicamente, alguna cepa no crecía en medio líquido pero si en sólido o al revés. Fue en 2002, cuando se produjo el mayor número de discrepancias con 6 cepas que no crecieron en medio líquido. Finalmente, en noviembre de 2003 decidieron cambiar el método de decontaminación por el de NACL-NaOH, que sí que es compatible con el caldo Middlebrook. En los años siguientes a este cambio las discrepancias han sucedido de forma esporádica y podrían explicarse por muestras paucibacilares o errores técnicos.

La incidencia de *M. bovis* es habitualmente mayor en la tuberculosis extrapulmonar debido a la adquisición vía digestiva, siendo factores de riesgo el consumo de lácteos sin pasteurizar y el contacto con ganado. La tuberculosis por *M. bovis* supone, en países desarrollados, aproximadamente del 1 al 2 % de los casos de tuberculosis<sup>271</sup>. Esta forma de tuberculosis es clínica y radiológicamente indistinguible de la tuberculosis producida por *M. tuberculosis*. En nuestro estudio ha supuesto el 4 % de las cepas (11/270), y sólo 4 de ellas presentaron localización exclusivamente pulmonar. Tres eran pacientes inmigrantes provenientes de Marruecos y 4 señalaban tener un contacto habitual con ganado.

El criterio del laboratorio ha sido siempre realizar estudio de resistencias a todas las cepas aisladas, tal y como recomienda la OMS en todos los países con recursos elevados<sup>272</sup>. No todos los laboratorios siguen el mismo criterio. Así, en Castilla y León, a más del 12 % de las cepas aisladas no se las realizó antibiograma en 2013<sup>204</sup>. Dentro

de nuestro estudio tenemos 3 cepas que no fueron aisladas en nuestro laboratorio y de las que no se dispone de información acerca de si se realizó antibiograma o no, ya que este dato no figuraba en la historia clínica. Para el paciente cuyas muestras se tomaron en el Complejo Asistencial de Burgos, Centro de Referencia de Neurocirugía para la provincia de Soria, está perfectamente justificado el hecho de que las muestras para cultivo de micobacterias no se analizaran en el laboratorio de la propia provincia. No así para los otros 2 pacientes, cuyas muestras fueron enviadas a laboratorios externos a pesar de estar siendo estudiados en la provincia. Esta situación, que ha resultado ser muy minoritaria en Soria, puede que suponga un mayor porcentaje de casos en provincias más grandes, donde se realicen más estudios en mutuas o centros privados, con la consiguiente pérdida de información.

Durante las 2 décadas estudiadas, el 7,8 % de las cepas (21/267) presentaron resistencia a algún fármaco de primera línea. Estas cepas, al igual que en otros estudios nacionales<sup>253</sup>, aparecieron más frecuentemente en pacientes inmigrantes, 20 % (9/45) frente al 5,5 % de los nativos (12/218). Tres pacientes eran originarios de Marruecos, 2 de Rumania, 1 de Bulgaria, 1 de República Dominicana, 1 de Mali y el último de Gambia, cuya cepa fue MDR-TB. Ningún caso previamente tratado presentó cepas con resistencias antibióticas.

La mayoría de las cepas resistentes a rifampicina lo son también a isoniazida. Este hecho se aprovecha para realizar un test de diagnóstico rápido, utilizando la resistencia a rifampicina como marcador de MDR-TB<sup>253, 273</sup>. En nuestro estudio tenemos 2 cepas resistentes rifampicina, pero solo 1 de ellas lo es también a isoniazida. Esta cepa MDR-TB supone el 0,3 % de las analizadas. Se trataba de un paciente de 21 años procedente de Gambia, que llevaba 5 meses en España, el paciente se encontraba coinfectado por VIH y debutó con una tuberculosis diseminada, finalmente falleció durante el tratamiento. Su retraso diagnóstico fue de 120 días pero no era bacilífero y no se conocieron casos secundarios, al menos en la provincia. La tasa de multiresistencia en España fue en 2013 del 2,2 %<sup>184</sup>, mucho menor que la media en la EU/EEA de 4,1 % probablemente por la existencia de un Sistema de Salud Público y el uso extendido de tratamiento combinado en una sola pastilla que facilita el cumplimiento<sup>99, 253, 274</sup>.

## 7.5. TRATAMIENTO

En 1986 la *American Thoracic Society*<sup>275</sup> recomendó el uso de la pauta 2HRZ+4HR considerándola más eficaz que la pauta de 2 fármacos 9HR. Ese año la pauta de 2 fármacos se prescribió en Soria en el 82,3 % de los pacientes con confirmación microbiológica<sup>236</sup>, para ir descendiendo hasta que se prescribió por última vez en 1 caso de 2001, sustituyéndose por la pauta recomendada. Además, desde 2002, la prescripción de inicio con 4 fármacos, 2HRZE+4HR, ha ido aumentando en frecuencia siendo más común que la de 3 fármacos los últimos 3 años (tabla 40). Esta pauta de 4 fármacos es la recomendada cuando las resistencias a isoniazida en el área son mayores al 4 %<sup>83</sup>. En nuestro medio aún sería perfectamente válido el uso de la pauta de 3 fármacos de inicio en pacientes nativos, ya que en ellos menos del 1 % de las cepas estudiadas (2/218) resultaron ser resistentes a isoniazida. En los pacientes inmigrantes el porcentaje ascendió al 13,3 % (6/45). La situación varía mucho entre los países de origen analizados, aunque el número de cepas por países es muy escaso para extraer conclusiones. En nuestro estudio, al igual que en otros<sup>242</sup>, se observa que la prescripción de una pauta de 4 fármacos está relacionada con la condición de ser inmigrante (tabla 41). Sin embargo, es posible que esta diferencia sea progresivamente menos notoria ya que las recomendaciones desde 2008 son tratar de inicio con 4 fármacos hasta la llegada de los resultados del antibiograma<sup>34, 96</sup>.

El 10,3 % de los pacientes (30/290) presentó efectos secundarios con el tratamiento médico. Estos efectos adversos provocaron la modificación del 7,5 % de las pautas prescritas (22/290). El resto de los pacientes con efectos adversos pudo continuar con su pauta inicial. Además de los efectos adversos, los resultados microbiológicos, el mal cumplimiento u otros criterios, provocaron que finalmente el 13,4 % de los todos tratamientos prescritos (39/290) necesitara ser modificado.

En un estudio multicéntrico español de 2013 se observó que el 33,3 % de los pacientes con un régimen estándar de 2HRZE+4HR necesitó modificación del tratamiento, en su mayoría (54,2 %) por efectos secundarios, pero también en un gran porcentaje por resistencias antibióticas (40,1 %). Los autores observaron que los pacientes que necesitaron cambios tenían mayor edad media, mayor frecuencia de sexo

femenino y más comorbilidades, lo que provocó más interacciones medicamentosas. Además, el desenlace en estos pacientes obtuvo menos resultados satisfactorios<sup>276</sup>. En nuestro estudio el 56,4 % de los cambios de tratamiento (22/39) se debieron a efectos adversos y el 35,8 % (14/39) a resistencias antibióticas. Los efectos adversos fueron más frecuentes en mujeres, 12 % (13/108) frente a 7,4 % en hombres (17/229). El 36,6 % de los pacientes con efectos adversos (11/30) tenía más de 75 años y el 60 % (18/30) presentaban comorbilidades.

Cuatro pacientes habían iniciado una pauta de quimioprofilaxis tras haberse descartado clínica y radiológicamente enfermedad pulmonar, sin embargo, se cursaron cultivos de esputo, que resultaron positivos y se hizo necesario ajustar la pauta a la de un tratamiento de enfermedad activa. Aunque la quimioprofilaxis secundaria no debería pautarse si existe enfermedad activa, en la práctica, como los cultivos tardan varias semanas en crecer, se pueden cometer errores en pacientes asintomáticos y con radiografías limpias. Por ello, si por criterio médico se han solicitado cultivos, se recomienda esperar al resultado antes de iniciar la terapia<sup>34</sup>.



## 7.6. DESENLACE

Es muy importante vigilar y documentar el desenlace de los enfermos tuberculosos, para así tener un control adecuado de la efectividad de las intervenciones terapéuticas y actuar en consecuencia. En 1997 se creó un grupo de trabajo cuyo objetivo principal era estandarizar la monitorización del tratamiento, y definir los desenlaces en un documento de consenso (*WHO/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Standardized Tuberculosis Treatment Monitoring in Europe*)<sup>180</sup>. El objetivo de la OMS es obtener un 85 % de resultados satisfactorios a nivel mundial. Se considera que hay un adecuado control de la tuberculosis cuando la suma de no cumplidores, fracasos y traslados no supera el 10 % y si se sobrepasan estos límites deberían estudiarse las causas e implementar métodos que mejoren la situación.

La información sobre el desenlace del caso pudo registrarse en más pacientes de los que se pudo conocer detalles del seguimiento, debido a la existencia en algunos de ellos de ingresos o consultas posteriores en los que se anotó información acerca de la tuberculosis entre los antecedentes. Probablemente estos pacientes fueron seguidos en Atención Primaria o, al menos, en la historia clínica no constaban consultas en Atención Especializada o constaba que no habían aparecido a las citas, aunque el paciente aseguraba haber seguido con el tratamiento. Además, gracias al acceso a toda la información referente a las muestras de seguimiento, si bien en algún caso no hay datos sobre la pauta seguida o los efectos secundarios, sí que se puede saber si existió curación bacteriológica del proceso.

En España, el porcentaje de resultados satisfactorios tras la finalización del tratamiento de los casos notificados en 2012 fue del 78,6 %. Este porcentaje está por debajo de lo recomendado por los organismos internacionales<sup>184</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no todas las pérdidas de seguimiento significan realmente malos desenlaces. Por ello, el objetivo de la RENAVE, es mejorar el seguimiento del paciente en tratamiento antituberculoso, para disminuir el número de pérdidas y lograr el objetivo de éxito de al menos el 85 % de los casos. Aún peores fueron los datos de Castilla y León para ese mismo año con solo un 68 % de resultados satisfactorios y un

20 % de pérdidas<sup>204</sup>. En nuestro estudio la provincia se sitúa algo mejor que la media de la comunidad ya que se han obtenido un 77,7 % de resultados satisfactorios (262/337). Los datos han evolucionado hacia la mejoría, así en los últimos cinco años del estudio los resultados satisfactorios alcanzaron un 81 % (47/58).

Siguiendo estrictamente la definición de curación, que precisa objetivar la conversión bacteriológica por cultivo en 1 muestra tomada al final del tratamiento y, como mínimo, en otra muestra tomada en otra ocasión previa, tan sólo el 14,4 % de los pacientes con confirmación microbiológica (39/270) lo consiguieron. Este dato asciende al 16,5 % si sólo consideramos aquellos pacientes con confirmación microbiológica y afectación pulmonar (35/211), en los que realizar muestras de seguimiento es más sencillo. Las premisas de ser un caso con afectación pulmonar confirmado microbiológicamente y haber completado el tratamiento se cumplían en 143 pacientes, de ellos tan sólo en el 24,4 % (35 pacientes) se habían realizado los controles adecuados para poder ser clasificados como curados según los criterios de la OMS. En otro 34,2 % (49 pacientes) se había objetivado conversión bacteriológica en alguna muestra al principio del tratamiento aunque no se cumpliesen dichos criterios. Sin embargo, lo más llamativo, fue el 41,2 % (59 pacientes) en los que ni siquiera se comprobó la negativización del cultivo, lo cual resulta del todo inaceptable, máxime, si se tiene en cuenta que el 50,8 % de ellos (30/59) eran bacilíferos y por lo tanto, más contagiosos. En global, de todos los pacientes bacilíferos con seguimiento, no se envió ninguna muestra para estudiar la negativización de los cultivos en el 36,7 % (29/79). Además, examinado en profundidad estos casos a lo largo del periodo del estudio, se observa que esta situación, lejos de mejorar, ha empeorado, con mayor porcentaje de pacientes bacilíferos sin ninguna muestra de seguimiento durante los últimos años estudiados comparado con los primeros.

Las pérdidas de seguimiento alcanzaron el 13,9 % de los casos (47/337). Aún descontando los traslados y los abandonos quedarían un 9,1 % de pacientes (31/337) en los que no se conoce el desenlace. En un estudio con las características del nuestro, se debe asumir que algunos casos podrían ser pacientes seguidos exclusivamente en Atención Primaria sin ingresos ni consultas de Atención Especializada en fechas posteriores o que hubiesen fallecido fuera del ámbito hospitalario y no conste en la historia clínica. La necesaria interoperabilidad de la historia clínica electrónica debería

subsancar estas deficiencias facilitando el intercambio de información entre las distintas provincias y comunidades y las diferentes áreas de salud<sup>277</sup>. Aún así, el porcentaje de pérdidas obtenido es mucho menor que las pérdidas declaradas en la Comunidad Autónoma. Diversos estudios realizados en distintas áreas españolas muestran una enorme variabilidad en los porcentajes de pérdidas como el 25 al 37 % obtenido en Madrid entre 1999 y 2004<sup>251</sup>, el ínfimo 1,2 % de Granada entre 2003 y 2010<sup>254</sup> o el 4,4 % de un estudio multicéntrico nacional en 2006 y 2007<sup>253</sup>. En todo el ámbito español hubo un 9,4 % de desenlaces desconocidos entre los casos declarados en 2012<sup>184</sup>. Tal como se recoge en la literatura<sup>278</sup>, grupos socialmente desfavorecidos como los pacientes inmigrantes, presos, ADVP y coinfectados VIH, presentaron en nuestro estudio mayores porcentajes de pérdida de seguimiento que los que no tenían estas características alcanzando el 17,5 % (10/57), 58,3 % (7/12), 52,3 % (11/21) y 37 % (10/27) respectivamente.

Los inmigrantes que, por motivos económicos, llegan a nuestro país, tienen más dificultades para entender la enfermedad y el tratamiento. El idioma, los factores culturales, económicos y sociales, el peor acceso al sistema sanitario, la dificultad para localizarles y el hecho de que se trasladan con frecuencia, hace que sea más complicado conseguir una buena adherencia. En un estudio realizado entre 1992 y 2003 en Madrid el porcentaje de pérdidas en inmigrantes fue del 43 %<sup>260</sup>. Ya desde principios de siglo diversos estudios alertaban de que los programas de control de la tuberculosis debían adaptarse a esta situación y se aconsejan prácticas como incentivar el cumplimiento terapéutico y el uso de trabajadores “puente” que hagan de traductores e intermediarios culturales, lo cual se ha demostrado útil para reducir problemas y asegurar cumplimientos<sup>253, 265, 279</sup>.

Los presos supusieron el 3,5 % (12/337) de nuestros pacientes, en ellos se produjo el mayor porcentaje de pérdidas de seguimientos una vez que eran trasladados de cárcel o quedaban en libertad. Se precisa una adecuada coordinación entre programas intrapenitenciarios y extrapenitenciarios para lograr mayor adherencia<sup>280</sup>. En estos pacientes se ha demostrado eficaz la TDO y los incentivos, como la inclusión en programas de metadona o el acogimiento en centros sociales<sup>281, 282</sup>.

En nuestra provincia fallecieron entre los años 1983 y 1993 el 11,3 % de los casos con confirmación microbiológica<sup>236</sup>, entre 1994 y 2003 fallecieron el 9,1 % de los confirmados (15/164) y entre 2004 y 2013 el 10,3 % (11/106). Tal y como se especifica en la metodología, se han incluido los fallecimientos por cualquier causa incluso antes de que se instaurara el tratamiento antituberculoso, por lo que las cifras pueden diferir con otros estudios que no tengan los mismos criterios de inclusión. Durante nuestro periodo de estudio fallecieron 28 pacientes (8,3 %) y solamente 1 era inmigrante. Esto ya se ha observado en otras áreas, probablemente debido a que los inmigrantes en España suelen ser pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades<sup>254</sup>. De hecho, no fueron los hábitos tóxicos o el VIH, que suelen darse en pacientes más jóvenes, los que presentaron mayores porcentajes de fallecimientos, sino las enfermedades concomitantes como la IRC 36,4 % (4/11), la silicosis 33,3 % (3/9), la gastrectomía 33,3 % (2/6) y los tratamientos con inmunosupresores 33,3 % (2/6) (tabla 47), de forma que la edad media de los pacientes fallecidos se situó en los 75,8 años. Con estas características es posible asumir que la mayoría de los fallecimientos se produjeron por otras causas y es probable que estas mismas causas fueran las que condujeron al desarrollo de una tuberculosis.

## **8. CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. La incidencia de tuberculosis en la provincia de Soria muestra una tendencia descendente desde 1995. La tasa se ha reducido un 65 % entre 1995 y 2013.
2. Se detecta más de un 19 % de infradeclaración, sobretodo en las localizaciones extrapulmonares y sin confirmación microbiológica.
3. Existe predominio en varones con una relación 2,3:1 en nativos, justificado por lo mayor frecuencia de factores y situaciones de riesgo. Las mayores tasas de incidencia por grupos de edad se situaron a partir de los 55 años en pacientes nativos y entre los 20 y 24 años en pacientes inmigrantes.
4. El 14,2 % de los pacientes vivía en instituciones cerradas en el momento del diagnóstico. Entre los que vivían en un domicilio particular, Arcos de Jalón y Pinares fueron las áreas con mayores tasas de incidencia.
5. En el 72,7 % de los pacientes se encontró al menos 1 factor o situación de riesgo, siendo el alcoholismo y la inmigración los más prevalentes. A partir del año 2002, los casos en inmigrantes suponen más del 10 % llegando a superar el 50 % en 2007.
6. La afectación pulmonar se produjo en el 58 % de los casos, seguida de la afectación pleural con un 16,6 %. La presentación diseminada afectó al 8,9 %. El 6,8 % de los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico y el 2 % de las tuberculosis pulmonares presentaron una imagen radiológica limpia. Casi el 30 % de nuestros pacientes fueron bacilíferos.
7. El sexo femenino, la inmigración y la coinfección VIH predispuso a la presentación de formas extrapulmonares.

8. El retraso diagnóstico presentó una mediana de 31,5 días. Para los pacientes con tuberculosis pulmonar bacilífera la mediana fue de 21,5 días.

9. Se constata la desaparición definitiva de la pauta de 2 fármacos y la implantación progresiva de la de 4 fármacos de inicio, que en los últimos años ya ha superado a la de 3 en número de prescripciones. El 10,3 % de los pacientes en tratamiento sufrieron algún tipo de efecto adverso y el 13,4 % de las pautas inicialmente prescritas necesitaron ser modificadas.

10. El desenlace satisfactorio alcanzó el 77,7 % de los pacientes, mientras que el 8,3 % falleció por múltiples causas.

11. La edad media entre los pacientes fallecidos fue de 75 años. El mayor porcentaje de fallecimientos se produjo en los pacientes con IRC, silicosis, gastrectomía, tratamientos inmunosupresores, neoplasias, pericarditis tuberculosa y tuberculosis diseminada.

12. El 7,8 % de las cepas resultaron ser resistentes a algún fármaco de primera línea. En los 20 años estudiados solamente una cepa, el 0,3 %, fue multirresistente.

13. El 20 % de las cepas de pacientes inmigrantes presentaron resistencia a algún fármaco de primera línea, frente al 5,5 % en pacientes nativos.

14. En comparación con los datos nacionales, la enfermedad tuberculosa en la provincia ha presentado:

- Menores tasas de incidencia.
- Mayor porcentaje de pacientes inmigrantes en los últimos años.
- Menor retraso diagnóstico.
- Mayor proporción de casos con confirmación microbiológica.
- Similares porcentajes de resultados satisfactorios.



15. El 80 % de las tuberculosis se confirmó microbiológicamente. El uso combinado de medios líquidos y sólidos permitió recuperar el 10 % de las cepas.
  
16. En más del 3 % de los pacientes no se envió ninguna muestra al Laboratorio de Microbiología, porcentaje que ascendió al 23 % en tuberculosis osteoarticulares y 33 % en tuberculosis linfáticas, aunque sí se enviaron muestras de estos pacientes al Laboratorio de Anatomía Patológica, hecho grave que no permite alcanzar una identificación definitiva ni la realización de estudios de sensibilidad.
  
17. En más del 36 % de los pacientes bacilíferos con tratamiento completo no se estudió la conversión bacteriológica.
  
18. En definitiva, las características de los pacientes nativos de nuestra provincia señalan un control relativamente bueno de la enfermedad en ellos y se hace prioritario incidir más, actualmente, en los pacientes inmigrantes. Es necesario potenciar el uso del Laboratorio de Microbiología, enviando todas las posibles muestras diagnósticas y realizando, sistemáticamente, controles bacteriológicos de seguimiento para objetivar la curación.



## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riley LW. Natural history, microbiology, and pathogenesis of tuberculosis. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [acceso 3 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
2. Kunnath-Velayudhan S, Gennaro ML. Immunodiagnosis of tuberculosis: a dynamic view of biomarker discovery. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24 (4): 795-805.
3. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas: Vol. 1.* 17ª ed. España: McGraw-Hill; 2009. p. 258-72.
4. Pfyffer GE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. *Mycobacterium*: general characteristics, isolation and staining procedures. En: Murray PR, Baron JE, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White O, editores. *Manual of Clinical Microbiology: Vol. 1.* 8ª ed. Washington DC: ASM Press; 2003. p. 532-59.
5. Adesokan HK, Jenkins AO, Van Soolingen D, Cadmus SI. *Mycobacterium bovis* infection in livestock workers in Ibadan, Nigeria: evidence of occupational exposure. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16 (10): 1388-92.
6. Delaune D, Janvier F, Rapp C, Gérôme P, Méchaï F, Fabre M et al. Update on *Mycobacterium bovis* infections in France: 4 cases reports. *Ann Biol Clin.* 2012; 70 (2): 231-6.
7. Valerga M, Viola C, Thwaites A, Bases O, Ambroggi M, Poggi S et al. *Mycobacterium bovis* tuberculosis in a female patient with AIDS. *Rev Argent Microbiol.* 2005; 37 (2): 96-8.
8. De La Iglesia Fanjul I, De Castro Losa MR, Mourad F, Bajo Franco T. Disseminated infection due to *Mycobacterium bovis* after intravesical instillation of BCG. *An Med Interna.* 2007; 24 (10): 514-5.
9. Isea-Peña M, Brezmes-Valdivieso MF, González-Velasco MC, Lezcano-Carrera MA, López-Urrutia-Lorente L, Martín-Casabona N et al. Red de Laboratorios de Microbiología. Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA). *Mycobacterium africanum*, an emerging disease in high-income countries?. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16 (10): 1400-4.
10. Panteix G, Gutierrez MC, Boschirolu ML, Rouviere M, Plaidy A, Pressac D et al. Pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium microti*: a study of six recent cases in France. *J Med Microbiol.* 2010; 59 (Pt 8): 984-9.

11. Kiers A, Klarenbeek A, Mendelts B, Van Soolingen D, Koeter G. Transmission of *Mycobacterium pinnipedii* to humans in a zoo with marine mammals. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12 (12): 1469-73.
12. Somoskovi A, Dormandy J, Mayrer AR, Carter M, Hooper N, Salfinger M. "*Mycobacterium canettii*" isolated from a human immunodeficiency virus-positive patient: first case recognized in the United States. *J Clin Microbiol.* 2009; 47 (1): 255-7.
13. Alcaide F, Esteban J, Gonzalez J, Palacios JJ. Procedimientos en Microbiología. 9a. Micobacterias [Monografía en internet]. Madrid: Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2005 [acceso de 10 agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia9a.pdf>.
14. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006; 100 (11): 1862-70.
15. Sauret Valet J. La tuberculosis a través de la historia. Madrid: Editorial RAYMA SL; 1990.
16. Maradona Hidalgo JA. Historia de la Enfermedades Infecciosas. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo; 2010.
17. Martínez LM, editor. Biblia de Jerusalén. Bilbao: Desclée de Brouwer; 1975.
18. Daniel TM. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out?. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4 (5): 395-400.
19. Dickens C. Nicholas Nickleby. [Libro en internet]. Londres: Chapman and Hall; 1839 [acceso 18 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.dickens-literature.com>.
20. Pérez-Camacho I, Rivero-Juárez, A, Kindelán JM, Rivero S. Present-day treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29 Supl 1: 41-6.
21. Sterling TR. Treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-uninfected patients. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [acceso 15 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
22. Hong Kong Chest Service. British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136 (6): 1339-42.

23. Riley LW. Immunology of tuberculosis. [Monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2014 [acceso 17 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
24. Marcos Sanchez F, Blanco Javara A, Yzusqui mendoza M, Vizueta Calero A. Tuberculosis. *Medicine*. 2014; 11 (52): 3054-62.
25. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161 (4): 1376-95.
26. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulmonary medicine*. 2013; 2013: 828939.
27. Stead W, Lofgren JP, Warren E, Thomas C. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. *N Engl J Med*. 1985; 312 (23): 1483-7.
28. Golub JE, Bur S, Cronin WA, Gange S, Baruch N, Comstock GW et al. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10 (1): 24-30.
29. Rao VK, Lademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. Delays in the suspicion and treatment of tuberculosis among hospitalized patients. *Ann Intern Med*. 1999; 130 (5): 404-11.
30. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985; 30 (3): 427-32.
31. Golub JE, Cronin WA, Obasanjo OO, Coggin W, Moore K, Pope DS et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* through casual contact with an infectious case. *Arch Intern Med*. 2001; 161 (8): 2245-8.
32. Aparicio JP, Capurro AF, Castillo-Chavez C. Transmission and dynamics of tuberculosis on generalized households. *J theor Biol*. 2000; 206 (3): 327-41.
33. Adams L. Tuberculosis disease in children. [Monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2015 [acceso 18 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
34. 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (5): 297.e1-e20.
35. Caminero JA. ¿Podemos mejorar la prevención de la tuberculosis?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (4): 211-4.

36. Cardona P, Ivanyi J. The secret trumps, impelling the pathogenicity of tubercle bacilli. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 Supl 1: 14-9.
37. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150 (Pt 1): 1460-2.
38. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, Williams BG, Mulder D, Hayes RJ et al. HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. *AIDS*. 2000; 14 (17): 2759-68.
39. Kolappan C, Subramani R. Association between biomass fuel and pulmonary tuberculosis: a nested case-control study. *Thorax*. 2009; 64 (8): 705-8.
40. Hussein M, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial*. 2003; 16 (1): 38-44.
41. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008; 5 (7): e152.
42. Steiger Z, Nickel WO, Shannon GJ, Nedwicki EG, Higgins RF. Pulmonary tuberculosis after gastric resection. *Am J Surg*. 1976; 131 (6): 668-71.
43. Thulstrup AM, Mølle I, Svendsen N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect*. 2000; 124 (2): 221-5.
44. Lin Y, Wu PH, Lin CY, Lin MY, Chuang HY, Huang JF et al. Cirrhosis as a risk factor for tuberculosis infection. A nationwide longitudinal study in Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2014; 180 (1): 103-10.
45. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (11): 1592-5.
46. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8 (3): 286-98.
47. Jick S, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006; 55 (1): 19-26.



48. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2 (11): 602-10.
49. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health*. 2008; 8: 289.
50. Andrews JR, Noubary F, Walensky RP, Cerda R, Losina E, Horsburgh CR. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis*. 2012; 54 (6): 784-91.
51. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171 (12): 1430-5.
52. Pozniak A. Clinical manifestations and evaluation of pulmonary tuberculosis. [Monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2015 [acceso 15 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
53. Cagatay AA, Caliskan Y, Aksoz S, Gulec L, Kucukoglu S, Cagatay Y, et al. Extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36 (11-12): 799-806.
54. Espinosa Gimeno A, Martínez-Sanz J, Engonga Obono A, Rodríguez Zapata M. Protocolo diagnóstico y terapéutico de las tuberculosis extrapulmonares. *Medicine*. 2014; 11 (52): 3091-7.
55. Arce AJ, Robales CA, Mecca RJ, Coombes AN. Tuberculosis genitourinaria. Revisión de la patología. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. 2007; 169: 15-8.
56. Vergara-Amador E, Galván-Villamarín F, Piña-Quintero M. Tuberculosis osteoarticular primaria: Reparación de una patología olvidada. *Rev salud pública*. 2007; 9 (3): 465-70.
57. McDonald M, Sexton DJ. Skeletal tuberculosis. [Monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2015 [acceso 16 mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
58. Vohra R, Kang HS, Dogra S, Saggar RR, Sharma R. Tuberculous osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br*. 1997; 79 (4): 562-6.
59. Kamara E, Mehta S, Brust JC, Jain AK. Effect of delayed diagnosis on severity of Pott's disease. *Int Orthop*. 2012; 36 (2): 245-54.

60. Leonard JM. Central nervous system tuberculosis. [Monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2015 [acceso 15 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
61. Byrnes V, Chopra S. Tuberculous peritonitis. [Monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2014 [acceso 4 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
62. Lisehora G, Peters CC, Lee YT, Barcia PJ. Tuberculous peritonitis. Do not miss it. Dis Colon Rectum. 1996; 39 (4): 394-9.
63. Bernardo J. Epidemiology and pathology of extrapulmonar and miliary tuberculosis. [Monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2014 [acceso 15 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
64. Bernardo J. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of extrapulmonary and miliary tuberculosis. [Monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2015 [acceso 6 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
65. Moreno S. Infecciones por micobacterias: tuberculosis y enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium complex*. En: Soriano V y González-Lahoz J, coordinadores. Manual del SIDA. 7ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2007. p. 111-128
66. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis. 1993; 148 (5): 1292-7.
67. Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). Radiology. 1994; 193 (1): 115-9.
68. Corbett EL, Watt KJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC et al. The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med. 2003; 163 (9): 1009-21.
69. Selwyn P, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1989; 320 (9): 545-50.
70. Bucher H, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, Battagay M. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. AIDS. 1999; 13 (4): 501-7.

71. Braun M, Badi N, Ryder RW, Baende E, Mukadi Y, Nsuami M et al. A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143 (3): 501-4.
72. Daley CL, Small PM, Schechter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR Jr et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med.* 1992; 326 (4): 231-5.
73. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. [Monografía en internet]. Madrid: Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII; 2014 [acceso 12 de mayo de 2015]. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida\\_Junio2014.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio2014.pdf)
74. Maartens G. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [acceso 17 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
75. Lahey T, Mackenzie T, Arbeit RD, Bakari M, Mtei L, Matee M et al. Recurrent tuberculosis risk among HIV-infected adults in Tanzania with prior active tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2013; 56 (1): 151-8.
76. López-Gatell H, Cole SR, Hessol NA, French AL, Greenblatt RM, Landesman S et al. Effect of tuberculosis on the survival of women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol.* 2007; 165 (10): 1134.
77. Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwiz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5 (3): 225-32.
78. Moreno V. Infecciones oportunistas: *Micobacterium tuberculosis* e infección por *Micobacterium avium* complex. En: González-Lahoz J y Soriano V, dirección y coordinación. III curso de VIH y SIDA. Madrid: Gráficas Manfar, S.L; 2008. p. 70-81.
79. Santín Cerezales M, Navas Elorza E. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29 Supl 1: 20-5.

80. Leeds I, Magee MJ, Kurbatova EV, Blumberg HM, Leonard MK, Kraft CS. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (1): 75-81.
81. Naing C, Mak JW, Maung M, Wong SF, Kassim AI. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*. 2013; 191 (1): 27-34.
82. El-Zammar O, Katzenstein AL. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology*. 2007; 50 (3): 289-310.
83. Grupo de trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas Comunidades Autónomas y Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (3): 139-44.
84. Horsburgh CR. Epidemiology of tuberculosis. [Monografía en internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2015 [acceso 16 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
85. Breen RA, Leonard O, Perrin FM, Smith CJ, Bhagani S, Cropley I et al. How good are systemic symptoms and blood inflammatory markers at detecting individuals with tuberculosis?. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12 (1): 44-9.
86. Karandanis D, Shulman JA. Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J*. 1976; 69 (4): 449-57.
87. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med*. 2008; 102 (5): 744-54.
88. Shen Y, Wang T, Chen L, Yang T, Wan C, Hu Q, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2013; 9 (4): 601-7.
89. García JF. Formas extrapulmonares de la tuberculosis: situación en un nuevo siglo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 (9): 537-9.
90. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology*. 1999; 210 (2): 307-22.
91. Marciniuk DD, McNab BD, Martin WT, Hoepfner VH. Detection of pulmonary tuberculosis in patients with a normal chest radiograph. *Chest*. 1999; 115 (2): 445-52.
92. Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn J, Han MC et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings. Early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology*. 1993; 186 (3): 653-60.

93. Morgado C, Ruivo N. Imaging meningo-encephalic tuberculosis. *Eur J of Radiol.* 2005; 55 (2): 188-92.
94. Klatt EC. The Internet Pathology Laboratory for Medical Education. [Sede Web]. Savannah, Georgia: Klatt EC; 1994 [actualizado el 22 de octubre de 2004; acceso 14 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://library.med.utah.edu/WebPath/webpath.html>.
95. Bernardo J. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV-uninfected patients. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [acceso 12 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
96. 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.
97. Taylor Z, Marks SM, Ríos Burrows NM, Weis SE, Stricof RL, Miller B. Causes and costs of hospitalization of tuberculosis patients in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4 (10): 931-9.
98. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2013. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2014.
99. European Centre for Disease Prevention and Control. WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015.
100. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. Ginebra: WHO Press; 2014.
101. Della-Latta P. Mycobacteriology and antimycobacterial susceptibility testing. En: Isenberg HD, editor. *Clinical Microbiology Procedures Handbook: Vol. 2.* 2ª ed. Washinton DC: ASM Press; 2004. p. 7.0.1-7.8.8.3.
102. Ortega A, March J. *Manual de Micobacteriología.* Madrid: Centro de Investigación Clínica Instituto de Salud Carlos III; 2005.
103. Harvell JD, Hadley WK, Ng VL. Increased sensitivity of the BACTEC 460 mycobacterial radiometric broth culture system does not decrease the number of respiratory specimens required for a definitive diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2000; 38 (10): 3608-11.

104. López J, Penín M, Retaosa M, Casado J. Jugo gástrico versus esputo inducido para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30 (3): 165-6.
105. Lipsky BA, Gates J, Tenover FC, Plorde JJ. Factors affecting the clinical value of microscopy for acid-fast bacilli. *Rev Infect Dis*. 1984; 6 (2): 214-22.
106. Smithwick RW, Stratigos CB. Acid-fast microscopy on polycarbonate membrane filter sputum sediments. *J Clin Microbiol*. 1981; 13 (6): 1109-13.
107. Morris AJ, Reller JB. Reliability of cord formation in BACTEC media for presumptive identification of mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 1993; 31 (9): 2533-4.
108. Hobby GL, Holman AP, Iseman MD, Jones JM. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1973; 4 (2): 94-104.
109. Krasnow I, Wayne LG. Comparison of methods for tuberculosis bacteriology. *Appl Microbiol*. 1969; 18 (5): 915-7.
110. Ortega A, March J. *Manual de técnicas en micobacteriología*. Madrid: Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacterias. Centro Nacional de Microbiología.
111. Pfyffer GE, Welscher HM, Kissling P. Pretreatment of clinical specimens with sodium dodecyl (lauryl) sulfate is not suitable for the mycobacteria growth Indicator tube cultivation method. *J Clin Microbiol*. 1997; 35 (8): 2142-44.
112. Ortega A, March J. *Observaciones sobre el medio de cultivo para el aislamiento de micobacterias*. Madrid: Laboratorio de Microbiología. Hospital Victoria Eugenia.
113. Morgan MA, Horstmeier CD, DeYoung DR, Roberts GD. Comparison of a radiometric method (BACTEC) and conventional culture media for recovery of mycobacteria from smear-negative specimens. *J Clin Microbiol*. 1983; 18 (2): 384-8.
114. Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 (6): 834-46.
115. Leitritz L, Schubert S, Bücherl B, Masch A, Heesemann J, Roggenkamp A. Evaluation of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460TB systems for recovery of mycobacteria from clinical specimens of a university hospital with low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2001; 39 (10): 3764-7.

116. Cornfield DB, Beavis KG, Greene JA, Bojak M, Bondi J. Mycobacterial growth and bacterial contamination in the mycobacteria growth indicator tube and BACTEC 460 culture systems. *J Clin Microbiol.* 1997; 35 (8): 2068-71.
117. Ardito F, Sanguinetti M, Sechi L, Posteraro B, Masucci L, Fadda G et al. Comparison of the mycobacteria growth indicator tube with radiometric and solid culture for isolation of mycobacteria from clinical specimens and susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *New Microbiol.* 2000; 23 (2): 151-8.
118. Pfyffer GE, Cieslak C, Welscher HM, Kissling P, Rüscher-Gerdes S. Rapid detection of mycobacteria in clinical specimens by using the automated BACTEC 9000 MB system and comparison with radiometric and solid-culture systems. *J Clin Microbiol.* 1997; 35 (9): 2229-34.
119. Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliott LB, Morgan MA, Novak SM, Rusch-Gerdes S et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 1999; 37 (3): 748-52.
120. Woods GL, Fish G, Plaunt M, Murphy T. Clinical evaluation of difco ESP culture system II for growth and detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 1997; 35 (1): 121-4.
121. Piersimoni C, Scarparo C, Callegaro A, Tosi CP, Nista D, Bornigia S et al. Comparison of MB/Bact alert 3D system with radiometric BACTEC system and Löwenstein-Jensen medium for recovery and identification of mycobacteria from clinical specimens: a multicenter study. *J Clin Microbiol.* 2001; 39 (2): 651-7.
122. Stahl DA, Urbance JW. The division between fast- and slow-growing species corresponds to natural relationships among the mycobacteria. *J Bacteriol.* 1990; 172 (1): 116-24.
123. Vincent V, Brown-Elliott BA, Jost KC, Wallace RJ. *Mycobacterium*: phenotypic and genotypic identification. En: Murray PR, Baron JE, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White O, editores. *Manual of Clinical Microbiology*: Vol. 1. 8ª ed. Washington DC: ASM Press; 2003. p. 560-84.
124. Alcaide F, Coll P. Advances in rapid diagnosis of tuberculosis disease and anti-tuberculous drug. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29 Supl 1: 34-40.
125. Chapin-Robertson K, Dahlberg S, Waycott S, Corrales J, Kontnick C, Edberg SC. Detection and identification of *Mycobacterium* directly from BACTEC bottles by using a DNA-rRNA probe. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1993; 17 (3): 203-7.

126. Cheng VC, Yew WW, Yuen KY. Molecular diagnostics in tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24 (11): 711-20.
127. Catanzaro A, Perry S, Clarridge JE, Dunbar S, Goodnight-White S, LoBue PA et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis: results of a multicenter prospective trial. *JAMA.* 2000; 283 (5): 639-45.
128. Conaty SJ, Claxton AP, Enoch DA, Hayward AC, Lipman MC, Gillespie SH. The interpretation of nucleic acid amplification tests for tuberculosis: do rapid tests change treatment decisions?. *J Infect.* 2005; 50 (3): 187-92.
129. Lim TK, Mukhopadhyay A, Gough A, Khoo KL, Khoo SM, Lee KH et al. Role of clinical judgment in the application of a nucleic acid amplification test for the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest.* 2003; 124 (3): 902-8.
130. Wiener RS, Della-Latta P, Schluger NW. Effect of nucleic acid amplification for *Mycobacterium tuberculosis* on clinical decision making in suspected extrapulmonary tuberculosis. *Chest.* 2005; 128 (1): 102-7.
131. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess.* 2007; 11 (3): 1-196.
132. American Thoracic Society Workshop. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use?. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155 (5): 1804-14.
133. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010; 363 (11): 1005-15.
134. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (1): 1-166.
135. Riska PF, Jacobs WR Jr, Alland D. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4 (2 Suppl 1): 4-10.
136. Steingart KR, Flores LL, Dendukuri N, Schiller I, Laal S, Ramsay A et al. Commercial serological tests for the diagnosis of active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: an updated systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2011; 8 (8): e1001062.



137. Tortoli E, Benedetti M, Fontanelli A, Simonetti MT. Evaluation of automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to four major antituberculous drugs: comparison with the radiometric BACTEC 460TB method and the agar plate method of proportion. J Clin Microbiol. 2002; 40 (2): 607-10.
138. Inderlied C, Pfyffer GE. Susceptibility test methods: mycobacteria. En: Murray PR, Baron JE, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editores. Manual of Clinical Microbiology: Vol. 1. 8ª ed. Washington DC: ASM Press; 2003. p. 1149-77.
139. Nachamkin I, Kang C, Weinstein MP. Detection of resistance to isoniazid, rifampin, and streptomycin in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by molecular methods. Clin Infect Dis. 1997; 24 (5): 894-900.
140. World Health Organisation. Treatment of tuberculosis: guidelines - 4th ed. Ginebra: WHO Press; 2010.
141. El Sahly HM, Adams GJ, Soini H, Teeter L, Musser JM, Graviss EA. Epidemiologic differences between United States and foreign-born tuberculosis patients in Houston, Texas. J Infect Dis. 2001; 183 (3): 461-68.
142. García de Viedma D, Mokrousov I, Rastogi N. Innovaciones in the molecular epidemiology of tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29 Supl 1: 8-13.
143. Van Deutekom H, Hoijng SP, De Haas PE, Langendam MW, Horsman A, Van Soolingen D et al. Clustered tuberculosis cases: do they represent recent transmission and can they be detected earlier?. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169 (7): 806-10.
144. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. PLoS Med. 2006; 3 (12): e494.
145. Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2002; 38 (9): 441-51.
146. Mert A, Bilir M, Tabak F, Ozaras R, Ozturk R, Senturk H et al. Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. Respirology. 2001; 6 (3): 217-24.
147. Kerkhoff A, Kranzer K, Samandari T, Nakiyinki-Miiró J, Whalen CC, Harries AD et al. Systematic review of TST responses in people living with HIV in under-resourced settings: implications for isoniazid preventive therapy. PLoS One. 2012; 7 (11): e49928.

148. Lawn S, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*?. Implications for tuberculosis control. *AIDS*. 2005; 19 (11): 1113-24.
149. Pai M. Alternatives to the tuberculin skin test: Interferon- $\gamma$  assays in the diagnosis of *Mycobacterium Tuberculosis* infection. *Indian J Med Microbiol*. 2005; 23 (3): 151-8.
150. Madariaga M, Jalali Z, Swindells S. Clinical utility of interferon gamma assay in the diagnosis of tuberculosis. *J Am Board Fam Med*. 2007; 20 (6): 540-47.
151. Lalvani A, Pareek M. Interferón gamma release assays. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (4): 245-52.
152. Horsburgh CR, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2011; 364 (15): 1441-8.
153. Pai M, Menzies D. Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis?. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (1): 74-7.
154. Dewan P, Grinsdale J, Kawamura LM. Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (1): 69-73.
155. Mitchison D. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4 (9): 796-806.
156. Drew RH. Isoniazid: An overview. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [acceso 18 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
157. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167 (11): 1472-7.
158. Coll P. Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21 (6): 299-308.
159. American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167 (4): 603-62.

160. Schluger NW. Diagnosis, treatment, and prevention of drug-resistant tuberculosis. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [acceso 15 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
161. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PD, Zellweger JP, Grzemska M et al. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organisation (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Europe Region. *Eur Respir J*. 1999; 14 (4): 978-92.
162. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, Kim T, Rochester DF. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears treatment and positive smears post-treatment. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129 (2): 264-8.
163. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, Virú FA, Shin SS et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2004; 363 (9407): 474-81.
164. Chaulk P, Kazandjian C, Vahé A, Vallejo Gutiérrez P. Evaluación en Salud Pública: lecciones aprendidas de la gestión de la tuberculosis pulmonar. *Gac Sanit*. 2008; 22 (4): 362-70.
165. Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the national Tuberculosis Controllers Association and CDC and Guidelines for using QuantiFERONnull-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR*. 2005; 54 (RR-15): 1-55.
166. Lawn SD, Badri M, Wood R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS*. 2005; 19 (18): 2109-16.
167. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. 2002; 359 (9323): 2059-64.
168. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A et al. Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS*. 2000; 14 (13): 1985-91.
169. Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, Hogg B, Phillips AN, Gill MJ et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Incidence of Tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (12): 1772-82.

170. Gupta A, Wood R, Kaplan R, Bekker LG, Lawn SD. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e34156.
171. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (5): 670-6.
172. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
173. Ruiz Manzano J. Tuberculosis e inmigración. *Med Clin (Barc)*. 2000; 114 (7): 257-8.
174. Caylá JA, Caminero JA, Ancochea J. Tuberculosis y solidaridad. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44 (12): 657-9.
175. Muniyandi M, Ramachandran R, Gopi PG, Chandrasekaran V, Subramani R, Sadacharam K et al. The prevalence of tuberculosis in different economic strata: a community survey from South India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11 (9): 1042-5.
176. O'Grady J, Maeurer M, Atun R, Abubakar I, Mwaba P, Bates M et al. Tuberculosis in prisons: anatomy of global neglect. *Eur Respir J*. 2011; 38 (4): 752-4.
177. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009; 68 (2): 2240-6.
178. Lienhardt C. From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. *Epidemiol Rev*. 2001; 23 (2): 288-301.
179. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis. Valladolid: Junta de Castilla y León; 1999.
180. Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J*. 1998; 12 (2): 505-10.

181. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema de Información Microbiológica. Criterios de notificación del Sistema de Información Microbiológica de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2011.
182. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se aprueba la creación de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Oficial del Estado, nº 21, (24 de enero de 1996).
183. Centro Nacional de Epidemiología. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2003.
184. Centro Nacional de Epidemiología. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2013. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2014.
185. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2012. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2014.
186. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2011. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2013.
187. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2010. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2011.
188. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2009. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2010.
189. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2008. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
190. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2007. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
191. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2007.
192. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2005. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2006.
193. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2004. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2005.

194. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2003. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2004.
195. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2002. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2003.
196. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2001. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2001.
197. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2000. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2000.
198. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 1999. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 1999.
199. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 1998. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 1998.
200. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 1997. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 1997.
201. Real Decreto 61/1985, de 20 de junio, por el que se regula la declaración obligatoria de enfermedades en la Comunidad de Castilla y León. Boletín Oficial de Castilla y León, nº51, (2 de julio de 1985).
202. Real Decreto 69/2006, de 5 de octubre, por el que se regula la Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Boletín Oficial de Castilla y León, nº 197, (11 de octubre de 2006).
203. Orden SAN/2128/2006, de 27 de diciembre, por la que se regula el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria de Castilla y León. Boletín Oficial de Castilla y León, nº 8, (8 de enero de 2007).
204. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Informe Epidemiológico sobre la Tuberculosis en Castilla y León. Año 2013. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2014.
205. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Boletín Epidemiológico de Castilla y León. Año 2001. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2002; 18 (1).

206. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Boletín Epidemiológico de Castilla y León. Año 2002. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2003; 19 (1).

207. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Boletín Epidemiológico de Castilla y León. Año 2003. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2004; 20 (4).

208. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Boletín Epidemiológico de Castilla y León. Año 2004. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2005; 21 (1).

209. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Boletín Epidemiológico de Castilla y León. Año 2005. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2006; 22 (1).

210. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Boletín Epidemiológico de Castilla y León. Año 2006. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2007; 23 (1).

211. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Boletín Epidemiológico de Castilla y León. Año 2007. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2008; 24 (1).

212. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. EDOS. Informes Epidemiológicos. Series históricas hasta 2007. Enfermedades de transmisión respiratoria. Valladolid: Junta de Castilla y León.

213. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Consejería de Sanidad. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe epidemiológico. Año 2008. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2010.

214. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Consejería de Sanidad. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe epidemiológico. Año 2009. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2010.

215. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe epidemiológico. Año 2010. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2011.

216. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe epidemiológico. Año 2011. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2012.

217. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe epidemiológico. Año 2012. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2013.

218. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe epidemiológico. Año 2013. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2014.

219. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Registro Regional de Casos de Tuberculosis en la Comunidad de Castilla y León. Año 2006. Evolución 2003-2006. Boletín Epidemiológico de Castilla y León. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2007; 23 (8).

220. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación. Enfermedades de transmisión respiratoria. Año 2007. Boletín Epidemiológico de Castilla y León. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2007; 24 (2).

221. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública Investigación, Desarrollo e Innovación. Informe sobre la situación de la Tuberculosis en Castilla y León. Año 2008. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2010.

222. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública e investigación, Desarrollo e Innovación. Consejería de Sanidad. Informe Epidemiológico sobre la Tuberculosis en Castilla y León. Año 2009. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2011.

223. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Informe Epidemiológico sobre la Tuberculosis en Castilla y León. Año 2010. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2012.

224. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Informe Epidemiológico sobre la Tuberculosis en Castilla y León. Año 2011. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2013.



225. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Informe Epidemiológico sobre la Tuberculosis en Castilla y León. Año 2012. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2014.
226. Rubio-Cirilo L, Martín-Ríos MD, de las Casas-Cámara G, Andrés-Prado MJ, Rodríguez-Caravaca G. Enfermedades de Declaración Obligatoria: conocimiento y notificación en el ámbito hospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31 (10): 643-8.
227. Arce Arnáez A, Iñigo Martínez J, Cabello Ballesteros L, Burgoa Arenales M. Tuberculosis e inmigración en un área sanitaria de Madrid. Situación epidemiológica y evolución en la década 1994-2003. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125 (6): 210-2.
228. Fortún J, Matín-Dávila P, Navas E, López-Vélez R, Pintado V, Cobo J et al. Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flows. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (9): 654-9.
229. Supervía A, Del Baño F, Pallás O, Piccari L. Tuberculosis e inmigración: nuestra experiencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30 (7): 429-30.
230. Ramon JM, Masía M, Padilla S, Escolano C, Bernal E, Gutierrez F. Enfermedades importadas y no importadas en la población inmigrante. Una década de experiencia desde una unidad de enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (3): 185-92.
231. Alcaide F, Cayla JA. Update on tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 Supl 1: 1-62.
232. Orcau A, Cayla JA, Martínez JA. Present epidemiology of tuberculosis. Prevención and control programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 Supl 1: 2-7.
233. Instituto Nacional de Estadística. Instituto Nacional de Estadística [Sede Web]. Madrid: INE. [acceso 11 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
234. Straus SE, Glasziou WS, Richardson WS, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach it. 4ª ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier; 2011.
235. Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª revisión. Modificación clínica. 8ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2012.
236. Gros Bañeres MB. Estudio clínico-epidemiológico de la tuberculosis en la provincia de Soria. 1983-1993. Colección temas sorianos nº 37. Soria: Excma. Diputación Provincial de Soria; 1999.

237. Morales-García C, Rodrigo T, García-Clemente MM, Muñoz A, Bermúdez P, Casas F et al. Working Group on Under-reporting of Tuberculosis in Spain. Factors associated with unreported tuberculosis cases in Spanish hospitals. *BMC Infect Dis.* 2015; 15 (1): 295.
238. Culqui DR, Rodríguez-Valín E, Martínez de Aragón MV. Epidemiología de las hospitalizaciones por tuberculosis en España: análisis del conjunto mínimo básico de datos 1999-2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33 (1): 9-15.
239. Giménez Duran J, Galmés Truyols AM, Herrera Guibert D, Bonilla Vargas LA, Luque Fernández MA, Bosch Isabel C et al. Vigilancia de la tuberculosis en las Islas Baleares y caracterización de los casos infradeclarados entre los años 2005 y 2007. *Gac Sanit.* 2011; 25 (1): 84-6.
240. Múñiz-González F, Guerra-Laso J, García-García S, López-Veloso M, Raposo-García S, Carracedo-Falagán N et al. Aproximación a la incidencia real de tuberculosis en el Área de Salud de León: aplicación del método captura-recaptura para comparar 2 fuentes de información. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31 (2): 82-7.
241. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Informe Epidemiológico -Tuberculosis en Asturias. Año 2013. Oviedo: Gobierno del Principado de Asturias; 2015.
242. Molina-Salas Y, Lomas-Camos MM, Romera-Guirado FJ, Romera-Guirado MJ. Influencia del fenómeno migratorio sobre la tuberculosis en una zona semiurbana. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50 (8): 325-31.
243. Pillay J, Clarke A. An evaluation of completeness of tuberculosis notification in the United Kingdom. *BMC Public Health.* 2003; 3 (31).
244. Melosini L, Vetrano U, Dente FL, Cristofano M, Giraldi M, Gabbrielli L et al. Evaluation of underreporting tuberculosis in Central Italy by means of record linkage. *BMC Public Health.* 2012; 12 (472).
245. Renau J, Pérez-Salinas I. Evaluación de la calidad de las historias clínicas. *Papeles Médicos.* 2001; 10 (1): 32-40.
246. Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansà JM, García de Olalla P, Brugal T, Pañella H. Evolución de la tuberculosis en Barcelona (1987-1995). Influencia del virus de la inmunodeficiencia humana y de las medidas de control. *Med Clin (Barc).* 1998; 111 (16): 608-15.

247. Calpe JL, Chiner E, Marín J, Armero V, Calpe A. Evolución de las características epidemiológicas de la tuberculosis en el Área 15 de la Comunidad Valenciana en el período 1987-2001. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41 (3): 118-24.
248. Campos Rodríguez F, Muñoz Lucena F, Umbría Domínguez S, Reyes Núñez N, de la Cruz Morón I, Nogales Pérez MC. Evolución de la incidencia de la tuberculosis en el Área Sur de Sevilla en la década de los noventa. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38 (5): 214-20.
249. Iñigo J, García de Viedma D, Arce A, Palenque E, Alonso Rodríguez N, Rodríguez E et al. Analysis of changes in recent tuberculosis transmission patterns after a sharp increase in immigration. *J Clin Microbiol*. 2007; 45 (1): 63-9.
250. Molina Quilis R, Carbó Malonda RM, Miralles Espí MT, Fernández García C, Pérez Pérez E. Perfil epidemiológico de la tuberculosis en un área de salud de la Comunidad Valenciana (1998-2000). *Aten Primaria*. 2002; 26 (7): 425-9.
251. Álvarez-Castillo MC, Jonsson J, Herrera D. Evaluación del control de la tuberculosis en un área de la Comunidad de Madrid, España (1999-2004). *Gac Sanit*. 2011; 25 (2): 127-32.
252. Grupo de trabajo del PMIT. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del proyecto multicéntrico de investigación en tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc)*. 2000; 114 (14): 530-37.
253. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Cayla JA, Caminero J, Vidal R et al. The Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16272.
254. Morales-García C, Parra-Ruiz J, Valero-Aguilera B, Sanbonmatsu-Gómez S, Sánchez-Martínez JA, Hernández-Quero J. Características de la tuberculosis en la población inmigrante en el Área de Salud Sur de Granada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33 (3): 166-72.
255. Shen X, Xia Z, Li X, Wu J, Wang L, Li J et al. Tuberculosis in an urban area in China: differences between urban migrants and local residents. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e51133.
256. French CE, Antoine D, Gelb D, Jones JA, Gilbert RL, Watson JM. Tuberculosis in non-UK-born persons, England and Wales, 2001-2003. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11 (5): 577-84.
257. Cain KP, Benoit SR, Winston AA, Mac Kenzie WR. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA*. 2008; 300 (4): 405-12.

258. Baquero-Artigao F, Mellado Peña JM, del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, de la Calle Fernández-Miranda M et al. Grupo de trabajo de tuberculosis gestacional, congénita y posnatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico. Tuberculosis congénita. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83 (4): 285.e1-e8.
259. Ramos JM, Masía M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: diferencias clinicoepidemiológicas con la población autoctona (1999-2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22 (6): 315-8.
260. Jara Chinarro B, Navarrete Isidoro O, Abad Santamaría A, Cacho Calvo J, Pérez Meixeira A. Tuberculosis en la población inmigrante del Área 10 de Madrid. *Rev Patol Respir*. 2006; 9 (3): 120-4.
261. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (4): 335-42.
262. Hernández-Garduño E, Cook V, Kunimoto D, Elwood RK, Black WA, FitzGerald JM. Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular epidemiology study. *Thorax*. 2004; 59 (4): 286-90.
263. Laifer G, Widmer AF, Simcock M, Bassetti S, Trampuz A, Frei R et al. TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents. *Am J Med*. 2007; 120 (4): 350-6.
264. Achkar J, Sherpa T, Cohen HW, Holzman RS. Differences in clinical presentation among persons with pulmonary tuberculosis: a comparison of documented and undocumented foreign-born versus US-born persons. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (10): 1277-83.
265. Vallès X, Sánchez F, Pañella H, García de Olalla P, Jansà JM, Caylà JA. Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118 (10): 376-78.
266. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Canela Soler J, Milá Augé C, Jiménez Fuentes MA, de Souza Galvao ML et al. Estudio del retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar sintomática. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39 (4): 146-52.
267. Madebo T, Lindtjorn B. Delay in treatment of pulmonary tuberculosis: an analysis of symptom duration among ethiopian patients. *Med Gen Med*. 1999; 18: E6.

268. Storla D, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*. 2008; 8 (15).

269. Rodrigo T, Caylá JA, Galdós-Tangüys H, García de Olalla P, Brugal MT, Jansá JM. Proposing indicators for evaluation of tuberculosis control programmes in large cities based on the experience of Barcelona. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001; 5 (5): 432-40.

270. Fisher D, Elwook K. Non respiratory tuberculosis. En Canadian Thoracic Society of the Canadian Lung Association and the Public Health Agency of Canada, editores. *Canadian Tuberculosis Standards*. 7ª ed. 2013.

271. Talbot EA. *Mycobacterium bovis*. [Monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [acceso 21 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

272. Schwoebel V, Lambregts-van Weezenbeek CS, Moro ML, Drobniewski F, Hoffner SE et al. Standardization of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. Recommendations of a World Health Organization (WHO) and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Working Group. *Eur Respir J*. 2000; 16 (2): 364-71.

273. Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case findings. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14 (4): 382-90.

274. Grupo de trabajo del PMIT. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc)*. 2001; 116 (5): 167-73.

275. American Thoracic Society Medical Section of the American Lung Association. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 134 (2): 355-63.

276. Altet MN, Vidal R, Milá C, Rodrigo T, Casals M, Mir I et al. Monitoring changes in anti-tuberculosis treatment: associated factors determined at the time of diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17 (11): 1435-41.

277. Etreros J, Marco, G. Abad, I. Muñoz, JF. La interoperabilidad como base de la Historia Clínica Digital del Sistema Nacional de Salud. *Todo Hospital*. 2009; 258: 467-74.

278. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. *Eur Respir J*. 2011; 38 (4): 752-4.

279. Caylá JA, Orcau A. Estudio de contactos en el siglo XXI: se presisan innovaciones. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121 (13): 494-528.

280. STOP TB Department. World Health Organization. El control de la tuberculosis en prisiones. Manual para directores de programas. Barcelona: publicaciones Permanyer; 2002.

281. Marco A, Caylà JA, Serra M, Pedro R, Sanrama C, Guerrero R et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy programme for prisoners before and after release. Study Group of Adherence to Tuberculosis Treatment of Prisoners. *Eur Respir J*. 1998; 12 (4): 967-71.

282. Lobo Barrero CA, Pérez Escolano E. Control y supervisión del enfermo tuberculoso. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37 (1): 43-7.

## 10. ANEXO





10.1 ANEXO 1

<b>DATOS DEMOGRAFICOS</b>			NPAC <input style="width: 50px;" type="text"/>
NOMBRE	APELLIDO1	APELLIDO2	
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Sexo	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Zona de Salud	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Fecha nacimiento	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Centro Residencia	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Edad	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Población	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Observaciones demográficas			
<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>			
<b>DATOS CLINICOS</b>			
Grupo diagnóstico	VIH	Factor de riesgo	
<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
			Nº de casos <input style="width: 50px;" type="text"/>
Observaciones clínicas y epidemiológicas			
<input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>			
<b>DATOS MICROBIOLÓGICOS</b>			
Muestra: La primera con que se hace el diagnóstico, sea ZN o cultivo:			Tipo de muestra <input style="width: 100%;" type="text"/>
			Nº de volante <input style="width: 100%;" type="text"/>
¿Cto. medio líquido?: SI/NO	<input style="width: 50px;" type="text"/>	¿Cto. medios sólidos?: SI/NO	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Días de cto. líquido	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Días de cto. sólido	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Tinción medio líquido: (+,-,?)	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Nº colonias LJ	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Caracter. tinción líquidos	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Nº colonias COLETSOS	<input style="width: 50px;" type="text"/>
		Caracter. tinción sólidos	<input style="width: 50px;" type="text"/>
PCR en muestra	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Características colonia	<input style="width: 100%;" type="text"/>
NIACINA	<input style="width: 100%;" type="text"/>		<input style="width: 100%;" type="text"/>
Fecha de registro de la primera muestra positiva, sea por tinción o sólo cultivo o PCR <input style="width: 100%;" type="text"/>			
Otro tipo de muestras crecidas			
<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>			
Tinción de auramina/ZN: POS, si el diagnóstico fue por tinción en las primeras muestras, antes del cultivo, NEG, en caso contrario:			
<input style="width: 100%;" type="text"/>			
Fecha de envío	<input style="width: 100%;" type="text"/>	INH	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Más de un BAAR	<input style="width: 100%;" type="text"/>	SM	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Resultado	<input style="width: 100%;" type="text"/>	EMB	<input style="width: 30px;" type="text"/>
Valor clínico	<input style="width: 100%;" type="text"/>	RMP	<input style="width: 30px;" type="text"/>
		PZ	<input style="width: 30px;" type="text"/>
		Resistencia primaria	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Observaciones microbiológicas			
<input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>			



## 10.2 ANEXO 2

### CASO

Nº Historia:.....

Fuente:

- Registro microbiología.....
- CNM.....
- CMBD.....
- Sanidad.....

### **DATOS DEMOGRÁFICOS**

Sexo:.....

Fecha de nacimiento: ..... Edad:.....

Nacionalidad: .....

- Fecha llegada a España .....
- Fecha último viaje .....

Población de residencia.....

Tipo de residencia

- Domicilio particular.....
- Prisión.....
- Residencia ancianos.....
- Residencia disminuidos psíquicos.....
- Residencia drogadictos.....
- Otras (cuales) .....

Ocupación laboral:.....

### **ANTECEDENTES**

Hábitos tóxicos

- Fumador (cantidad).....
- Bebedor (cantidad).....
- ADVP.....

Otros factores o situaciones de riesgo:

- VIH.....
- Silicosis.....

- EPOC.....
- Diabetes.....
- Hepatopatía.....
- Gastrectomía.....
- Insuficiencia renal crónica.....
- Neoplasia .....
- Otras enfermedades de base.....
- Corticoterapia.....
- Inmunosupresores.....
- Enfermedad mental.....
  
- Viajes al extranjero.....
  
- Contacto con enfermo tuberculoso (quien? Parentesco? Cuando?).....
  
- Estilo de vida (indigencia, condiciones higiénicas, etc.).....
  
- Diagnóstico previo de tuberculosis (detallar fecha, diagnóstico y tratamiento).....
  
- Otros.....

**CLÍNICA**

Motivo de consulta.....  
.....

Fecha inicio síntomas.....

Pruebas de imagen.....  
.....

Pruebas de laboratorio (bioquímica líquidos, ADA, CD4, CV).....  
.....

Mantoux.....

Diagnóstico..... Fecha.....

Tratamiento .....	Fecha inicio.....
Eventos durante el tratamiento.....	
.....	
Efectos adversos.....	
Cambio de tratamiento.....	
.....	
Resultado del seguimiento.....	
.....	
Otros eventos reseñables.....	
.....	
.....	
.....	
.....	

### DATOS MICROBIOLÓGICOS

Muestras para diagnóstico:

Muestra	Fecha de recepción	Baciloscopia	Crecimiento en líquidos	Días hasta crecimiento	Crecimiento en L-J	Días hasta crecimiento	Crecimiento en Coletos	Días hasta crecimiento

PCR. (Muestra y resultado):

Muestras de seguimiento:

Muestra	Fecha	Baciloscopia	Cultivo

Identificación.....

Antibiograma

- H
- R
- Z
- E
- S

Otros antibióticos

### 10.3 ANEXO 3



GERENCIA INTEGRADA DE SORIA



CASTILLA Y LEÓN - 247  
GERENCIA INTEGRADA DE SORIA  
TEL: 975 22 14 88 - FAX: 975 22 92 44  
C/ Nicolás Rabal, 19 - 42003 Soria

**ENRIQUE DELGADO RUIZ**, Director Gerente del Área Integrada de Soria, hace constar su conformidad para que se inicie, en el Hospital Santa Bárbara de Soria, la realización del estudio titulado: **“Evolución clínico-epidemiológica de la tuberculosis en la provincia de Soria 1994-2013”**, como trabajo de Tesis Doctoral, cuyo autor es Doña Susana García de Cruz, Servicio de Microbiología, Hospital Santa Bárbara (Complejo Asistencial de Soria); siendo dirigida por Valentín del Villar Sordo, Catedrático de Patología Médica de Escuela Universitaria, Escuela Universitaria de Fisioterapia de Soria, Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial de Soria.

Atentamente

Soria, a 20 de Noviembre de 2014

  
  
Edo: Enrique Delgado Ruiz  
Director Gerente  
Gerencia Integrada de Soria



