

UNIVERSIDAD DE GRANADA

**ESTUDIO DE LA TUBERCULOSIS EN EL ÁREA SUR DE GRANADA**



Programa Oficial de Doctorado en Medicina Clínica y Salud  
Pública

Concepción Morales García

Granada, 2013

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Concepción Morales García  
ISBN: 978-84-1117-100-7  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/71585>

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia.

A mis directores de tesis.

A la Unidad de Apoyo Metodológico y Bioestadística del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

A los Servicios de Medicina Preventiva, Microbiología, Medicina Interna, Pediatría y Anatomía-Patológica del Hospital Santa Ana de Motril.

Al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Al Servicio de Epidemiología de Granada.

A todos los compañeros que han hecho posible la realización de este trabajo.

# ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	
1.1.	GENERALIDADES DE LA TUBERCULOSIS	
1.1.1.	Concepto	6
1.1.2.	Reseña histórica	6
1.1.3.	Cadena epidemiológica	
1.1.3.1.	Agente etiológico	11
1.1.3.2.	Reservorio y mecanismo de transmisión	22
1.1.3.3.	Hospedador. Grupos de riesgo	23
1.2.	SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS	
1.2.1.	Situación de la tuberculosis en el mundo	25
1.2.2.	Situación de la tuberculosis en Europa	28
1.2.3.	Situación de la tuberculosis en España	33
1.2.4.	Situación de la tuberculosis en Andalucía y en Granada	36
1.3.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	38
1.4.	OBJETIVOS	
1.4.1.	Objetivos generales	39
1.4.2.	Objetivos específicos	39
<b>2.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
2.1.	Población a estudio	40
2.2.	Definición de caso	41
2.3.	Recogida de datos	41

2.4.	La hipótesis del estudio	42
2.5.	Análisis estadístico	42
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS</b>	
3.1.	ESTIMACIÓN DE LA INCIDENCIA	
3.1.1.	Incidencia anual TB, TB pulmonar y TB bacilífera	43
3.1.2.	Incidencia anual por sexo y grupo de edad	45
3.1.3.	Incidencia en edad pediátrica (<15 años)	46
3.2.	FACTORES DE RIESGO	
3.2.1.	Tuberculosis y tabaquismo	49
3.2.2.	Tuberculosis y cáncer de pulmón	49
3.2.3.	Tuberculosis e inmigración	50
3.2.4.	Tuberculosis e infección VIH	56
3.3.	CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS DE TUBERCULOSIS	
3.3.1.	Localización de la enfermedad	57
3.3.2.	Manifestaciones clínicas	59
3.3.3.	Diagnóstico radiológico en las tuberculosis pulmonares	60
3.3.4.	Situación evolutiva	60
3.3.5.	Diagnóstico bacteriológico de las tuberculosis pulmonares	61
3.4.	DEMORA DIAGNÓSTICA	64
3.5.	RESISTENCIAS	68
3.6.	RESULTADOS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO	70

<b>4.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	
4.1.	EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL PROGRAMA DE CONTROL DE LA TB IMPLANTADO.	71
4.1.1.	Incidencia de la tuberculosis en el Área Sur de Granada	72
4.1.2.	La tasa de incidencia anual de tuberculosis pulmonar bacilífera	74
4.1.3.	La incidencia de tuberculosis en niños menores de 5 años	74
4.1.4.	Porcentaje de meningitis tuberculosa	75
4.1.5.	Porcentaje de casos no bacilíferos y de radiografía no cavitada	75
4.1.6.	Porcentaje de diagnósticos confirmados con cultivo	76
4.1.7.	Porcentaje de éxito terapéutico	76
4.2.	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TB	77
4.2.1.	Población inmigrante	78
4.2.2.	Tabaquismo	82
4.2.3.	Coexistencia de tuberculosis y cáncer de pulmón	83
4.3.	DEMORA DIAGNÓSTICA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN EL ÁREA SUR DE GRANADA.	
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	
<b>6.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	
<b>7.</b>	<b>TABLAS</b>	

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 GENERALIDADES DE LA TUBERCULOSIS

### 1.1.1 Concepto

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa transmisible, de evolución crónica, causada por las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, caracterizada por la formación de granulomas. Su localización preferente es el pulmón, aunque puede afectar a cualquier órgano. La Clasificación Internacional de Enfermedades le asigna los códigos 010 a 018 para sus diferentes localizaciones<sup>1</sup>.

El término TB lo introdujo en 1839 Johann Lukas Schönlein (1793-1864), médico alemán, quien lo adaptó de la palabra tubérculo, empleada ya en 1689 por su colega inglés Richard Morton (1637-1698) para describir las lesiones características de la enfermedad<sup>2</sup>.

La TB, que debería estar erradicada pues se dispone de un tratamiento eficaz y asequible, continúa siendo una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en muchos países y un problema de salud pública a nivel mundial<sup>1</sup>. Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y más de 8 millones y medio de personas enferman de TB cada año.

### 1.1.2 Reseña histórica

Existen evidencias de TB vertebral (deformidades de Pott) en restos neolíticos de arte precolombinos (Figura 1) y en momias egipcias (Figura 2) que datan aproximadamente del año 2400 a.C.<sup>3</sup>

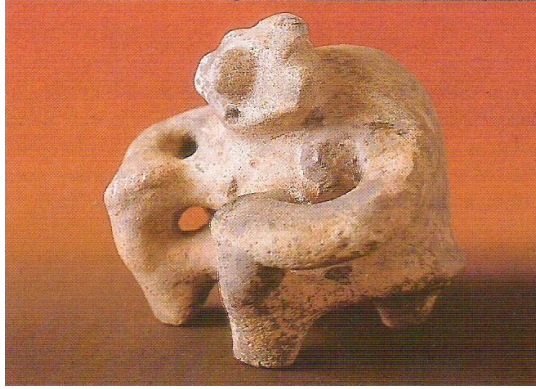


Figura 1: Representación de una mujer con una giba (mal de Pott?). 200 a. C a 100 d. C.

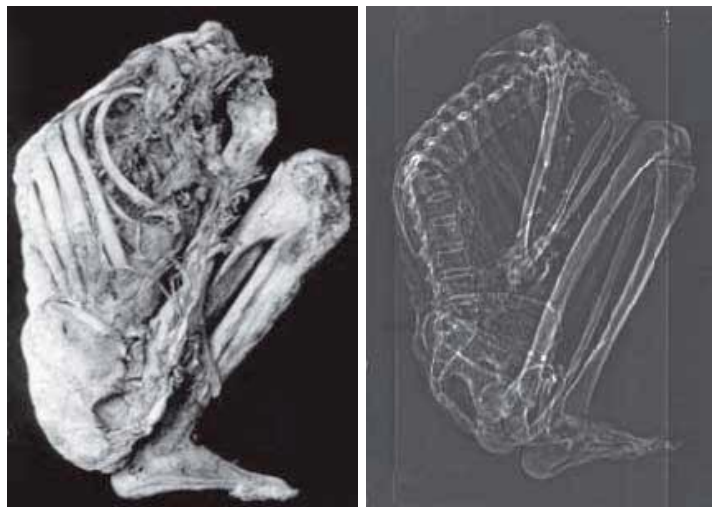


Figura 2: Izquierda: Momia. Museo Arqueológico de la Casa del Marqués de San Jorge, Bogota, Colombia. Derecha: Tomografía Computerizada mostrando lesiones en los cuerpos vertebrales T10/T11.

En los libros del Antiguo Testamento se hace referencia a la enfermedad consuntiva que afectó al pueblo judío durante su estancia en Egipto, tradicional zona de gran prevalencia de la enfermedad.

Se cree que el género *Mycobacterium* se originó hace más de 150 millones años<sup>4</sup>. Los miembros del complejo *M. tuberculosis* parecen haber surgido de un progenitor común hace alrededor de 15.000-35.000 años<sup>5</sup>.

La identificación del material genético de *M. tuberculosis* en tejidos antiguos ha proporcionado una poderosa herramienta para la investigación de la incidencia y la propagación de la TB humana en períodos históricos. También ofrece nuevas visiones de la evolución molecular y distribución global de estos microbios<sup>3</sup>. La identificación de ADN de *M. bovis* en restos humanos del sur de Siberia fue



confirmada por amplificación de genes y parece indicar que esta población fue expuesta a animales domésticos o salvajes infectados con *M. bovis*, que podrían haber sido reservorios de infección humana<sup>6</sup>.

La TB ha sido conocida a través de la historia con diversos nombres; en muchos textos antiguos de Medicina aparece el término tisis, del griego *phythisis*<sup>7,8,9,10,11</sup>, que significa secar, y que se utilizaba con el significado de consumirse o desgastarse, resultado de la caquexia originada por la afección. Este término apareció primero en la literatura griega. Alrededor de 460 a. C., Hipócrates había identificado la tisis como la enfermedad más extendida de todos los tiempos. Ocurría entre los 18 y 35 años de edad y era casi siempre fatal. Incluso advirtió a los médicos contra la visita en etapas avanzadas de la enfermedad, para preservar su salud. A pesar de que Aristóteles (384-322 A.C.) consideraba la enfermedad contagiosa, la mayoría de autores griegos creían que era hereditaria y resultado, al menos en parte, de la debilidad mental y moral del individuo. Galeno (131-201 D.C.), el más eminente médico griego después de Hipócrates, define la tisis como una ulceración de los pulmones, el pecho o la garganta, acompañada de tos, fiebre baja y consumición del cuerpo a causa de pus. También lo describió como una enfermedad de la desnutrición<sup>12</sup>. El régimen dietético de Hipócrates y Galeno continuó como base del tratamiento aplicado por los médicos del Renacimiento<sup>11</sup>.

En Europa se convirtió en un problema grave en el momento en que el hacinamiento en los medios urbanos asociado con la Revolución Industrial generó circunstancias epidemiológicas que favorecieron su propagación. La TB epidémica en Europa, conocida como "la peste blanca", probablemente comenzó a principios del siglo XVII, por 1650 causaba la muerte de forma inevitable y ocasionó una elevada mortalidad en Europa, recordando a la producida en épocas anteriores por la llamada peste negra. En los siglos XVII y XVIII la TB fue responsable de una cuarta parte de todas las muertes en adultos que se produjeron en el continente europeo (la palabra TB ha sido uno de los grandes "tabúes" en la historia de la cultura occidental).

En el siglo XVII comenzaron a aparecer descripciones anatómo-patológicas de la enfermedad. Franciscus Sylvius de la Bøe de Amsterdam (1614-1672) fue el primero en identificar la presencia de tubérculos en los pulmones y otros órganos de

estos pacientes. En su Ópera Médica, publicada en 1679, también describió la progresión de las lesiones de tubérculos a úlceras y cavidades. El término latín “tuber” significa todo tipo de protuberancias degenerativas o tubérculos.

El médico inglés Richard Morton (1637-1698) confirmó la existencia de tubérculos en la TB pulmonar. Describe tres fases en la enfermedad: inflamación (formación de tubérculo), ulceración y tisis. Considera la enfermedad hereditaria, aunque no descarta la transmisión por contacto íntimo<sup>3</sup>.

El nombre de “tuberculosis” fue acuñado en 1839 por el profesor alemán de Medicina Johann Lukas Schönlein (1793-1864), para describir las enfermedades con tubérculos.

Las primeras referencias a la naturaleza contagiosa de la tuberculosis aparecieron en la literatura médica italiana del siglo XVII. Un edicto emitido por la República de Lucca en 1699 declaró que, “... en lo sucesivo, la salud humana ya no debe ser amenazada por objetos que quedan después de la muerte de un consumicionista. Los nombres de los difuntos deben notificarse a las autoridades y las medidas adoptadas para la desinfección”<sup>13</sup>.

El médico inglés Benjamín Marten (1704-1722) en su obra “A New Theory of The Consumption” publicada en 1720 fue el primero en aventurar que la causa de la TB podría ser una “diminuta criatura viviente”, que, una vez en el organismo, podría generar los signos y síntomas de la enfermedad.

En 1865, el médico militar francés Jean-Antoine Villemin (1827-1892) demostró que la enfermedad podía inocularse y, por ello, contagiarse pasando de los seres humanos a la ganadería y del ganado a conejos. Sobre la base de esta evidencia revolucionaria, postuló que un microorganismo específico causaba la enfermedad. Fue Robert Koch (1843-1910), al utilizar una nueva técnica de tinción, el primero que por fin pudo ver al “enemigo oculto”. En 1882, el 24 de marzo, fecha en que actualmente celebramos el Día Mundial de la TB, en Berlín hizo su famosa presentación “Die Aetiologie der Tuberculose”. Usando un medio sólido de patata y agar, Koch inventó nuevos métodos de obtener cultivos bacterianos puros, consiguiendo aislar el agente etiológico causante de la TB, por lo que recibió el premio Nobel en 1905 (así al *M. tuberculosis* también se le conoce como “ bacilo de

Koch”); se evidenciaba, de esta manera, no sólo el carácter transmisible de la enfermedad, sino también su naturaleza infecciosa<sup>11</sup>.

Robert Koch  
(1843-1910)



A partir de la publicación del trabajo de Koch se desarrollaron una serie de estudios fundamentados en propiedades específicas de la bacteria, como la tinción innovada por Ziehl<sup>14</sup> y Neelsen<sup>15</sup>, basada en su característica de ácido-alcohol resistencia, el hallazgo de la reacción cutánea a la tuberculina<sup>16</sup> y la aplicación clínica de la técnica de Mantoux<sup>17</sup>, o la invención de la vacuna de Calmette-Guerin<sup>18</sup>.

En el año 1895 Wilhelm Konrad von Röntgen (premio Nobel en 1901), descubre la radiación que lleva su nombre, que permitió diagnosticar y seguir la evolución de la enfermedad.

A finales del siglo XIX, con el conocimiento del agente causal y el mecanismo de transmisión proliferó la aparición de los famosos sanatorios, con los que se buscaba, por un lado, aislar a los enfermos de la población general interrumpiendo la cadena de transmisión de la enfermedad, y por otro, ayudar al proceso de curación con la buena alimentación y el reposo. La incidencia de la enfermedad y su mortalidad empezó a caer, muchos años antes de que aparecieran los primeros fármacos eficaces<sup>11</sup>

En 1944, en plena II Guerra Mundial, con la demostración de la eficacia de la estreptomicina (S), descubierta por Waksman y Schatz en 1943, a partir de un pequeño hongo capaz de inhibir el crecimiento de *Mycobacterium*, comienza la era moderna de la TB, en la que el curso de la enfermedad podía ser cambiado<sup>19</sup>. En el

año 1952 tiene lugar el desarrollo de un agente mucho más eficaz: la isoniacida. Ello hace que la TB se convierta en una enfermedad curable en la mayoría de los casos.

Posteriormente, la aparición de rifampicina (RFP) en 1970 acortó notablemente la duración del tratamiento, que pasó de 2 años a 9 meses, empleando INH y RIF de forma combinada, y a 6 meses, con el uso terapéutico de múltiples agentes, añadiendo a los anteriores la pirazinamida (PZ)<sup>20</sup>.

Se produjo un descenso progresivo de casos hasta mediados de los 80, en los que la irrupción del SIDA, la inmigración desde países en los que la enfermedad es muy prevalente, la formación de bolsas de pobreza y situaciones de hacinamiento han hecho de la TB un problema creciente, con la adquisición y propagación epidémica de nuevos casos.

La adherencia deficiente de los enfermos a los tratamientos y la aparición y diseminación de cepas resistentes a los medicamentos supone un problema importante en la actualidad. Parece que el futuro pasa por el desarrollo de nuevos fármacos, pero sobre todo, y principalmente, por aumentar los fondos para programas de control.

### 1.1.3 Cadena epidemiológica

#### 1.1.3.1 Agente etiológico

*M. tuberculosis* pertenece al género *Mycobacterium*, que incluye a más de 50 especies. La TB está causada por miembros del complejo de *M. tuberculosis*, que incluye el bacilo de la tuberculosis (*M. tuberculosis*), *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, y *M. pinnipedii*<sup>21</sup>.

Otras micobacterias conocidas como no tuberculosas, atípicas o ambientales pueden más raramente causar patología pulmonar o extrapulmonar.

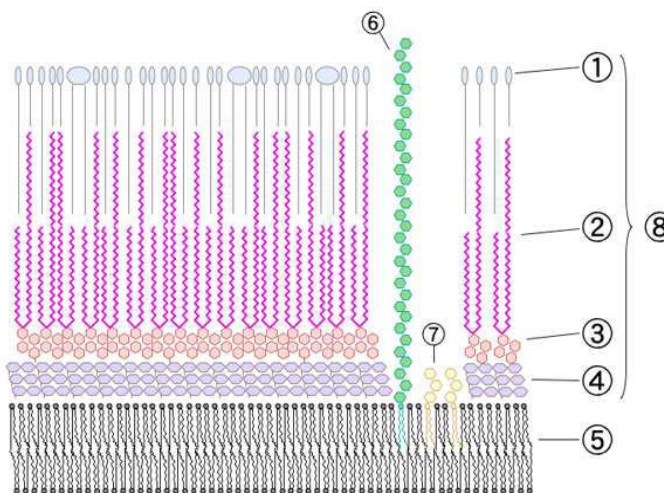
Las micobacterias son microorganismos aerobios estrictos, inmóviles, de morfología variable (bacilar o cocoide), que no forman esporas y no poseen flagelos ni cápsula. En cambio, poseen una pared celular gruesa (Figura 3) con un elevado contenido lipídico.

Pared celular - La pared celular micobacteriana se compone de tres macromoléculas unidas covalentemente entre sí (peptidoglicano, arabinogalactano y ácidos micólicos) y un lipopolisacárido, lipoarabinomanano (LAM), que se cree que está anclado a la membrana plasmática<sup>22</sup>.

El ácido micólico, un ácido graso beta-hidroxi, es el constituyente principal de la pared celular, que representa más del 50 por ciento del peso; esta estructura define el género. Los glicolípidos están unidos a la parte exterior de la pared celular a través de una conexión a la capa de ácido micólico; las proteínas también están integradas en este complejo de pared celular. Los componentes glicolípidos están implicados en la "formación de la cuerda", mediante la cual se agrupan los bacilos formando una estructura serpiginosa visto en la microscopía.

Su pared celular, rica en lípidos de alto peso molecular, es responsable de varias de sus características biológicas, como la dificultad para ser destruido por los macrófagos o la resistencia a la desecación<sup>23</sup>.

Figura 3: Estructura de la pared celular micobacteriana.



1-lípidos externos, 2-ácido micólico, 3-polisacáridos (arabinogalactano), 4-peptidoglicano, 5-membrana plasmática, 6-lipoarabinomanano (LAM), 7-fosfatidilinositol manosido, 8-esquema de la pared celular.

Características de tinción - Los componentes de la pared celular de *Mycobacterium* le confieren sus propiedades características de tinción. Sus paredes celulares ricas en lípidos, les hacen relativamente impermeables a los diversos tintes básicos a menos que los colorantes se combinen con fenol. Debido a que las células

son hidrófobas (alto contenido en lípidos de la pared) y tienden a aglomerarse, son impermeables a las tinciones habituales, por ejemplo, la tinción de Gram. Son organismos Gram positivos. Una vez teñidas, las células resisten la decoloración con disolventes orgánicos acidificados y por eso se llaman "acid-fast" ("**bacilos ácido-resistentes**" ). La estructura del ácido micólico confiere la capacidad para resistir la decoloración por el alcohol ácido después de ser teñidas por colorantes de anilina.

Otras bacterias que contienen ácidos micólicos, tales como *Nocardia*, también pueden exhibir esta función.

El procedimiento más utilizado, rápido, económico, sencillo y accesible para el diagnóstico de la TB es la baciloscopia o detección mediante microscopio de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), ya sea mediante la tinción de Ziehl-Neelsen o mediante la tinción fluorescente con Auramina-Rodamina; Para que sean detectables, la muestra debe contener entre 5.000-10.000 bacilos / ml <sup>24,25,26</sup>. Esto hace que un 30-50% de los casos no sean bacilíferos, por lo que una baciloscopia negativa nunca descarta la enfermedad. La visualización de al menos 3 BAAR por cada 300 campos de 100 aumentos debe considerarse siempre como positiva<sup>27</sup>. Se recomienda un recuento del número de bacilos presente en la muestra para valorar el seguimiento de la eficacia del tratamiento. Dado que la eliminación de bacilos en secreciones respiratorias es irregular deben estudiarse al menos 3 muestras de buena calidad y obtenidas en días distintos para considerar al paciente como no bacilífero<sup>27</sup>.

La microscopía de las muestras teñidas con un colorante de fluorocromo (como auramina) proporciona una alternativa más fácil, más eficiente y más sensible pero igual de específica<sup>24,27</sup>.

La selección de la muestra dependerá de la localización de la enfermedad.

En caso de sospecha de tuberculosis pulmonar, la muestra más fácil, accesible y rentable es el esputo. También se pueden enviar muestras obtenidas por broncoscopia (broncoaspirado, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial, así como biopsias bronquiales y transbronquiales), biopsias pulmonares y pleurales. El jugo gástrico es una buena muestra indicada fundamentalmente en niños o adultos en los que no es posible la obtención de un esputo adecuado.

Ante sospecha de infección diseminada por micobacterias la sangre es la mejor muestra para su detección. Se suele repetir el cultivo tras 1 ó 2 semanas si persiste la sospecha clínica de infección diseminada. Después de la sangre, la médula ósea es la muestra de mayor rendimiento.

Otras muestras empleadas para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa son líquidos estériles (cefalorraquídeo, articular, peritoneal, pleural, pericárdico, etc.), biopsias de tejidos, orina y heces.

Características del crecimiento - una característica distintiva de *M. tuberculosis* es su lento crecimiento. Incluso en condiciones óptimas, presenta una multiplicación mucho más lenta que los patógenos bacterianos más frecuentes. En medios artificiales y tejidos animales, su tiempo de generación es de 20 a 24 horas (en comparación con 20 minutos para organismos como *Escherichia coli*).

El aislamiento en el laboratorio - Se debe realizar el cultivo para micobacterias en todo paciente con sospecha de TB. Es la prueba de referencia para el diagnóstico de TB y posee mayor sensibilidad que la tinción.

El cultivo permite detectar *M. Tuberculosis* en muestras que contengan 10-100 bacterias/ml, aislar la micobacteria, identificar la especie y estudiar la sensibilidad a antibióticos.

El cultivo en medios sólidos, como el Löwenstein-Jensen (LJ), tarda entre 2-4 semanas en obtener resultados positivos y hasta 6-8 semanas en concluir un resultado negativo. En cambio, el cultivo en medios líquidos permite detectar el crecimiento de micobacterias en 7-10 días.

La obtención de resultados positivos dependerá de la calidad de la muestra, que suele ser alta en biopsias y exéresis de tejidos (> 70-80%) y baja en líquidos biológicos (5-20%).

Cuando los pacientes bacilíferos son tratados con regímenes de primera elección suelen negativizar sus esputos a partir de las 2-3 semanas de tratamiento. No obstante, en algunos pacientes se negativizan antes los cultivos que las baciloscopias, esto es debido a que los bacilos que se siguen eliminando están lo suficientemente lesionados por el tratamiento para que no sean capaces de desarrollarse en los cultivos. Esto da lugar a lo que se llaman “falsos positivos” de la

baciloscopia (examen microscópico positivo con cultivo negativo o “bacilos inviables”). A pesar de la “positividad” de la baciloscopia, estos pacientes no suelen tener capacidad contagiante<sup>28</sup>.

Los medios artificiales para el cultivo de *M. tuberculosis* incluyen patata y huevo, como el Middlebrook 7H10 o 7H11, o albúmina en una base de agar, como el LJ<sup>29</sup>. Un medio líquido, como Middlebrook 7H9, se utiliza para los subcultivos y para extraer ADN para diagnóstico molecular<sup>30</sup>.

Para que el desarrollo de la bacteria sea visible macroscópicamente sobre el medio de cultivo se requieren de 2 a 6 semanas, dependiendo del número de bacterias presentes en la muestra, en medios sólidos, como el Löwenstein-Jensen<sup>24,27</sup>. Para minimizar este período de incubación se han empleado diversas estrategias como los medios líquidos automatizados, que permiten detectar la presencia de crecimiento bacteriano entre 7-10 días antes que los medios sólidos<sup>24,25</sup> y son, en general más sensibles. Sin embargo, dado que en algún caso el cultivo es positivo en medio sólido y negativo en el medio líquido se recomienda usar ambos. La incubación de los medios sembrados en una atmósfera enriquecida con un 5-10% de CO<sub>2</sub> favorece el crecimiento de *M. tuberculosis*.

El número de colonias obtenidas por cultivo se debe cuantificar de alguna manera en el momento de emitir el informe al clínico. La negativización del cultivo es el principal criterio de curación microbiológica. Para evaluar ésta, se recomienda realizar cultivos bimensuales de esputo, coincidiendo con las visitas de seguimiento, siempre que pueda obtenerse una muestra emitida desde el tracto respiratorio inferior. En pacientes bacilíferos y cuando por criterios clínicos se considere necesario, se obtendrán también muestras para cultivo y baciloscopia a los 15 días y al mes de inicio del tratamiento<sup>31</sup>.

La búsqueda de técnicas más rápidas y sensibles de cultivo ha permitido introducir en los laboratorios clínicos: 1) los métodos radiométricos (sistema BACTEC®); 2) medios de cultivo bifásicos (MB-Septi-Check®), y 3) técnicas adecuadas para aislar micobacterias de la sangre (hemocultivo).

#### 1) Métodos radiométricos (sistema BACTEC®).

Detectan automáticamente el crecimiento micobacteriano midiendo la cantidad de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> producido por la metabolización de sustratos (ácidos grasos) marcados con <sup>14</sup>C. Se basa en el medio Middlebrook 7H12 que contiene ácido



palmítico C14 con una mezcla de antibióticos (PANTA) para suprimir el crecimiento de otras bacterias<sup>32</sup>. Se utilizan viales que contienen 4 ml de medio 7H12 de Middlebrook que admiten inóculos de hasta 0,4 ml.

La adición de NAP (p-nitro-alfa-acetilamino-beta-hidroxiopropiofenona) al medio suprime el crecimiento de otros organismos del complejo *M. tuberculosis*, tales como *M. bovis*, pero no diferencia *M. tuberculosis* de las otras micobacterias no tuberculosas.

El crecimiento bacteriano se indica mediante la detección de 14C liberados por *M. tuberculosis*, ya que metaboliza el ácido palmítico. En muestras con baciloscopia positiva, el sistema BACTEC puede detectar *M. tuberculosis* en aproximadamente ocho días y en unos 14 días para las muestras con baciloscopia negativa<sup>33,34</sup>.

En relación a los sistemas tradicionales de cultivo el sistema BACTEC® tiene las siguientes ventajas:

- a) Ahorro de tiempo (15-20 días) en la detección del crecimiento.
- b) Mayor sensibilidad, tanto para el aislamiento de *M. tuberculosis* como de otras micobacterias.
- c) Posibilidad de identificar *M. tuberculosis* en 4-5 días y de realizar antibiogramas a los fármacos de primera elección (incluyendo la pirazinamida) en tiempos medios de 3-6 días, en lugar de los 21-42 días que exigen los métodos convencionales.

Sin embargo, el alto coste del equipo y la necesidad de material radiactivo excluye su uso en la mayoría de las zonas endémicas.

## 2) Medios de cultivo bifásicos no radiométricos (MB-Septi-Check®).

Septi-Chek AFB es un sistema bifásico para el cultivo de micobacterias (MB-Septi-Check®), con el que se pretendía obtener una rapidez y sensibilidad similares a las del BACTEC® sin necesidad de utilizar isótopos radiactivos. Se trata de frascos que contienen 20 ml de caldo 7H12 a los que puede anexionarse a la parte superior un dispositivo que contiene diferentes medios sólidos<sup>35</sup>. La tasa de recuperación de *M. tuberculosis complex* en muestras con baciloscopia negativa de este procedimiento

es de aproximadamente 15 a 30% más alto que los medios convencionales y el número promedio de días para la recuperación es de dos a cinco días menos<sup>35</sup>.

Este sistema presenta algunas ventajas sobre el BACTEC®, ya que, al permitir utilizar inóculos de siembra mayores, posee una sensibilidad algo superior. Además, ofrece la posibilidad de disponer de crecimiento sobre la fase sólida que puede utilizarse para practicar pruebas de identificación sin necesidad de realizar resiembras adicionales, lo que facilita además la detección de cultivos mixtos. Los principales inconvenientes del MB-Septi-Check® son que la detección del crecimiento es más lenta que con el BACTEC®, no permite realizar estudios de sensibilidad in vitro y falla con frecuencia el sistema de identificación presuntiva de TB que lleva incorporado en su fase sólida. A pesar de esto, merece ser considerado como sistema alternativo al BACTEC® en los laboratorios de nivel II o III que no posean instalación radiactiva<sup>28</sup>.

Otro sistema similar: el Growth Indicator Tube para micobacterias (MGIT)<sup>36</sup>. Se basa en caldo Middlebrook 7H9 que contiene caucho de silicona impregnado con pentahidrato de rutenio que emite fluorescencia detectable a medida que disminuye la tensión parcial de O<sub>2</sub> del medio como consecuencia del metabolismo microbiano, permitiendo detectar el crecimiento micobacteriano mediante fluorimetría. Como el oxígeno es consumido por las bacterias, la fluorescencia del medio líquido de crecimiento se detecta visualmente. Entre las muestras con baciloscopia negativa la tasa de recuperación del complejo de *M. tuberculosis* fue de aproximadamente 15% menos por el sistema MGIT (68%) en comparación con el obtenido por el sistema BACTEC radiométrico, pero el tiempo medio de detección fue similar (9,9 frente a 9,7 días)<sup>36</sup>. Tiene la ventaja de no necesitar instrumentación costosa ni materiales radiactivos.

Un sistema de detección colorimétrico es el MB / BacT sistema. En este sistema, un sensor colorimétrico está incrustado en la parte inferior de una botella, y cuando el dióxido de carbono es producido por un microorganismo en crecimiento, el sensor cambia de verde oscuro a amarillo. Este cambio de color se controla continuamente por un dispositivo de detección. Una revisión sistemática de este sistema (en comparación con el BACTEC 460) encontró que el sistema MB / BacT tuvo una sensibilidad del 96 al 100% y una especificidad del 78 al 100 %<sup>37</sup>.

El Versa TREK es un sistema automatizado de detección basado en discernir un cambio en la presión de gas (consumo de oxígeno por un microorganismo en

crecimiento) en un recipiente sellado. La revisión sistemática que compara Versa TREK con BACTEC-460, encuentra una sensibilidad 82 a 100 % y una especificidad del 50 al 100 %<sup>37</sup>.

Se ha descrito también un sistema automatizado de cultivo líquido (CAMLiC)<sup>38</sup>. Este sistema es más sensible que el cultivo LJ en la identificación de organismos de *M. tuberculosis complex* (98% frente a 85-90%) con un tiempo medio de recuperación de 13,4 días. No se ha comparado todavía BACTEC, Septi-Chek AFB, o MGIT.

### 3) Técnicas de hemocultivo para micobacterias<sup>39,40</sup>.

El notable incremento de las infecciones diseminadas por *M. avium-intracellulare* y *M. tuberculosis* en pacientes con SIDA ha estimulado la introducción de técnicas que permiten la detección de micobacterias en sangre. De entre estas técnicas las más eficaces son las de lisis-centrifugación y las radiométricas. Ambas tienen una sensibilidad similar.

La principal ventaja de la lisis-centrifugación es que permite cuantificar el número de bacterias por mililitro de sangre y controlar seriadamente la eficacia del tratamiento administrado.

Por el contrario, la siembra directa de la sangre en medio 13A y el control posterior por el sistema radiométrico evitan muchas manipulaciones peligrosas, que son obligadas en la técnica de lisis-centrifugación.

Su uso está indicado en pacientes con SIDA con linfocitos CD4 por debajo de 50 y fiebre de origen desconocido.

La identificación del organismo - Una vez que el organismo se aísla, la identificación se basa en características morfológicas y bioquímicas, aunque los métodos basados en la detección del ácido nucleico han obviado muchas de las pruebas convencionales.

Es una bacteria ácido-alcohol resistente, frecuentemente incolora, inmóvil, aeróbica estricta, de unas 0,8-4 micras de tamaño. Su desarrollo es óptimo a 35-37°C y su crecimiento es dependiente de la presencia de oxígeno y del valor del pH circundante. Es muy resistente a las condiciones de frío, congelación y desecación.

Por el contrario, es muy sensible a las de calor, luz solar y luz ultravioleta y a los desinfectantes.

Las colonias de *M. tuberculosis* son de color blanco cremoso, esféricas, secas, rugosas, opacas, polimorfas y de dimensiones variables.

Es típicamente positivo en la prueba de niacina, tiene una débil actividad catalasa, que se inactiva a 68 ° C, y reduce el nitrato<sup>29,41</sup>. La niacina, la nitrato reductasa y la catalasa son las tres pruebas bioquímicas más frecuentemente utilizadas para diferenciar *M. tuberculosis* de otras especies de micobacterias<sup>29</sup>.

Las pruebas de producción pirazinamidasa así como la susceptibilidad a la hidrazida del ácido tiofen-2-carboxílico (TCH) sirven para distinguir *M. tuberculosis* del *M. bovis*. *M. bovis* no expresa pirazinamidasa (o nicotinamidase) y es susceptible a menos de 5 mcg / ml de TCH<sup>29,42</sup>. Los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* sin actividad pirazinamidasa contienen mutaciones de nucleótidos puntuales en el gen (pncA) que codifica la pirazinamidasa; estas cepas son resistentes a la pirazinamida (PZA), uno de los fármacos de primera línea para tratar la TB<sup>43</sup>.

Genoma - La secuencia completa del genoma de *M. tuberculosis* cepa H37Rv se ha determinado ( [www.sanger.ac.uk/Projects/M\\_tuberculosis/](http://www.sanger.ac.uk/Projects/M_tuberculosis/) )<sup>44</sup>. Se han descrito las siguientes características:

- El genoma tiene 4.411.529 pares de bases, que contiene alrededor de 4.000 genes, con un contenido de G+ C de 65,6%.
- Dada la estructura de su pared celular, muchos genes están dedicados a la biosíntesis y metabolismo de lípidos.
- Contiene enzimas biosintéticas de lípidos que normalmente se encuentran en los mamíferos y plantas, y alrededor de 250 enzimas implicadas en la degradación de ácidos grasos.
- Tiene solamente 11 pares completos de sistemas reguladores, a diferencia de organismos como E. Coli que tienen más de 30 pares.

En los últimos años se han desarrollado técnicas moleculares de detección directa de micobacterias en muestras clínicas, basadas en la identificación de secuencias específicas de ADN y su amplificación mediante diferentes métodos. Existen técnicas de amplificación no comerciales que consisten en la amplificación

mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o nested-PCR de diferentes secuencias diana, como la *IS6110*, *hsp65*, *MBP64* o *rpoB*.

También existen técnicas de amplificación estandarizadas, como las técnicas de amplificación y revelado semiautomatizado o automatizado. Estas técnicas tienen una especificidad entre el 90-100%, tanto en muestras respiratorias como extrarrespiratorias; sin embargo, la sensibilidad es variable, y se encuentran sensibilidades bajas en muestras con baciloscopia negativa<sup>45</sup>.

Otras técnicas comercializadas son las técnicas de amplificación y revelado por hibridación en fase sólida, que se basan en la detección del producto amplificado mediante sondas de ADN específicas fijadas en tiras de nitrocelulosa, que tienen la ventaja de detectar otras especies de micobacterias.

La PCR en tiempo real, basada en la amplificación y detección del amplificado simultáneamente, utilizando sondas complementarias marcadas con fluorocromos directamente sobre muestra clínica, permite detectar e identificar *M. Tuberculosis* en unas 3 horas. Es más simple que las técnicas anteriores y disminuye la contaminación de la muestra al evitar la manipulación del producto amplificado<sup>45</sup>.

Las pruebas de sensibilidad a los medicamentos - las pruebas de susceptibilidad a fármacos son cada vez más importantes debido al aumento de aparición de cepas de tuberculosis resistentes<sup>46,47</sup>.

Tuberculosis resistente a fármacos se refiere a que el *M. tuberculosis* es resistente a uno de los fármacos antituberculosos de primera línea: isoniazida, rifampicina, pirazinamida o etambutol .

Tuberculosis multirresistente (MDR-TB) se refiere a que el *M. tuberculosis* es resistente al menos a isoniacida y rifampicina y, posiblemente a otros agentes quimioterapéuticos.

TB extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB) se refiere a *M. tuberculosis* resistentes a isoniacida y rifampicina, así como al menos a uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina , kanamicina y amikacina) y una fluoroquinolona<sup>48</sup>.

#### Diagnóstico rápido de resistencias:

Hasta el momento, la técnica de elección para evaluar la sensibilidad a fármacos antituberculosos se realizaba mediante el antibiograma, con la detección de un porcentaje superior al 1% de bacterias resistentes en el cultivo, comparado con un control de crecimiento sin antibiótico. El principal inconveniente es que se necesitan entre 4 y 8 semanas desde la obtención de la muestra para obtener un resultado<sup>46</sup>.

Últimamente se están desarrollando métodos de detección molecular de resistencias basados en la amplificación de las regiones genéticas en las que se han detectado mutaciones que se relacionan con la resistencia a fármacos antituberculosos, especialmente a la rifampicina, que es un marcador de multiresistencia. Así, se conocen las principales mutaciones que confieren resistencia a los fármacos antituberculosos, aunque en ocasiones se detectan mutaciones silentes que no siempre se relacionan con resistencia<sup>47</sup>, mientras que la falta de detección de mutaciones puede responder a que no todas las mutaciones existentes son identificadas por este método.

La mayoría de las mutaciones que confieren resistencia a la rifampicina se localizan en un fragmento del gen *rpoB*, lo que ocurre hasta en el 95% de los casos<sup>49,50</sup>. En cambio, la resistencia a isoniazida se asocia a mutaciones en diferentes genes, como el *katG*, *inhA* y *kasA*, así como en la región intergénica del complejo *oxyR-ahpC*. En el 50% de las resistencias a etambutol las mutaciones se localizan en el gen *embB*, en el 55% de las resistencias a estreptomycin en los genes *rrs* y *rpsL* y en el 94% de las resistencias a piracinamida en el gen *pncA*<sup>51,52</sup>.

Existen diferentes categorías de métodos moleculares, dependiendo del sistema de revelado que utilicen: electroforesis, hibridación, PCR en tiempo real y secuenciación.

Una prueba para detectar *M. Tuberculosis* y la resistencia a rifampicina que utiliza la PCR en tiempo real y que ha demostrado resultados prometedores es Xpert MTB/RIF, que obtiene resultados en 2 horas y con una mínima manipulación de la muestra, con una sensibilidad en pacientes con cultivo positivo del 98,2% con baciloscopia positiva y del 72,5% con baciloscopia negativa. La especificidad de la técnica fue del 99,2%. En cuanto a la detección de resistencia a la rifampicina, la sensibilidad fue del 99,1% y la especificidad del 100%<sup>50</sup>. En 2010 esta técnica fue

recomendada por la OMS para ser utilizada en lugar de la baciloscopia tradicional para el diagnóstico de la tuberculosis resistente a los medicamentos o la tuberculosis en pacientes infectados por VIH<sup>51</sup>.

Últimamente se están desarrollando técnicas basadas en *microarrays* que tienen la capacidad de detectar múltiples mutaciones de todos los fármacos de manera simultánea<sup>52</sup>.

Las ventajas principales de los métodos moleculares son su rapidez (se obtienen resultados a partir de 2-4 días del cultivo) y su elevada especificidad (ya que suele realizarse un análisis simultáneo de la mutación y de su secuencia silvestre correspondiente).

Cuando estas técnicas se aplican sobre aislamientos de cultivo y la mutación está incluida en el diseño de la técnica, la sensibilidad se acerca al 100%. En cambio, ésta disminuye cuando la técnica se aplica directamente sobre muestras clínicas, especialmente cuando la baciloscopia es negativa.

El principal inconveniente es la falta de detección de todas las mutaciones existentes, por lo que pueden utilizarse para obtener una información rápida y preliminar de la presencia de multirresistencia, especialmente en inmigrantes de zona endémicas o en retratamiento, pero siempre realizando de forma simultánea métodos estandarizados de cultivo<sup>53</sup>.

Diagnóstico rápido de enfermedad tuberculosa - Una técnica conocida en el diagnóstico de infección tuberculosa que también se aplica en el diagnóstico rápido de enfermedad, es la detección de interferón gamma (IFN-gamma) liberado por células T sensibilizadas por antígenos específicos de MT.

Para estimular las células T se utilizan los antígenos ESAT-6 (early secretory antigen target-6), el CFP-10 (culture filtrate protein 10) y el TB7.7.

Existen 2 métodos in vitro estandarizados: el QFT (QuantIFERON TB gold o QuantIFERON TB gold intube) que determina, mediante ELISA, la cantidad de IFN-gamma producido por las células T sensibilizadas por los 3 antígenos (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7), y el T-SPOT.TB en el que se separan las células mononucleares y posteriormente se estimulan con los antígenos, mediante la técnica ELISPOT, donde cada punto representa una célula T secretora de IFN-gamma.

Hay estudios que demuestran la utilidad de la detección de IFN-gamma en muestras clínicas, especialmente en líquidos, pleural<sup>54</sup>, ascítico, pericárdico y cefalorraquídeo, cuando la baciloscopia es negativa. La sensibilidad de esta técnica para el diagnóstico de TB activa es del 80% y el 48% en sangre y fluidos extrasanguíneos con el QTF-G-IT, y del 81 y el 88% con el ELISPOT.TB. La especificidad es del 79 y el 82% con el QTFG-IT, y del 59 y el 82% para el ELISPOT.TB<sup>55</sup>, respectivamente.

### **1.1.3.2      Reservorio y mecanismo de transmisión**

El principal reservorio de *M. tuberculosis* es el ser humano, tanto el sano infectado como el enfermo. El hombre sano infectado supone el reservorio fundamental de la enfermedad y uno de los grandes contribuyentes de la endemia, pero no constituye fuente de infección hasta que no se convierte en enfermo. La capacidad infectante depende de la localización y del grado de extensión de la enfermedad; se consideran altamente contagiosos los enfermos con baciloscopia positiva y los portadores de radiografía cavitaria<sup>56</sup>.

La vía aérea constituye el mecanismo de transmisión más importante, causando casi la totalidad de los contagios. Los enfermos con TB pulmonar activa, al hablar, toser o expectorar, generan aerosoles de pequeñas partículas líquidas cargadas de micobacterias, llamadas gotas de Flügge. Ya en el exterior del organismo, parte de su contenido acuoso se evapora y quedan tan sólo los núcleos de bacilos, que permanecen flotando en el ambiente y se desplazan con las corrientes de aire, pudiendo ser aspirados por otras personas<sup>57</sup>.

Las partículas de tamaño inferior a 5 µm, las realmente infectantes, no son eliminadas por el sistema defensivo mucociliar y llegan a los alveolos pulmonares, desencadenando la primoinfección; se define primoinfección tuberculosa como el conjunto de fenómenos biológicos que suceden cuando un individuo entra en contacto por primera vez con el bacilo tuberculoso<sup>58</sup>.

En la mayor parte de las ocasiones, los bacilos que alcanzan los alveolos son fagocitados y destruidos por los macrófagos<sup>59,60</sup>, de modo que un elevado porcentaje de casos, alrededor del 90%, mantendrá controlados los bacilos en estado latente durante toda la vida, a través de su sistema inmunitario. Por el contrario, en torno al



10% de las personas infectadas por la bacteria desarrollará la enfermedad<sup>61</sup>; la mitad de ellos lo hará tempranamente, en los 2 primeros años tras la infección, mientras que el 5% restante necesitará de un largo período de tiempo, varias décadas a veces, para que se produzca la reactivación endógena de lesiones aparentemente curadas, que albergan en su interior micobacterias potencialmente viables; en tales casos, se denomina TB de reactivación o post-primaria<sup>58</sup>.

En función del balance entre la respuesta del sistema inmunitario de cada individuo y las micobacterias tuberculosas, se pueden distinguir tres situaciones clínicas diferentes: exposición sin infección, infección sin enfermedad y enfermedad activa.

### **1.1.3.3 Hospedador. Factores de riesgo**

La susceptibilidad del hospedador es universal, pero el riesgo de infección está directamente relacionada con el grado de exposición.

La probabilidad de progresión a enfermedad activa es mayor durante los primeros 12-24 meses después de la infección, especialmente en niños, adolescentes, ancianos o inmunodeprimidos<sup>62</sup>.

En países con incidencia alta o intermedia, la enfermedad afecta más frecuentemente a niños menores de 4 años, seguidos de adultos jóvenes. Los adultos pueden ser bacilíferos y transmitir la enfermedad a los niños, que son más susceptibles porque su sistema inmunitario es inmaduro. En los mayores de 20 años, la TB tiende a afectar más a los hombres debido a la mayor exposición a la infección y mayor prevalencia de los factores de riesgo.

En los países donde funcionan buenos programas de control de la enfermedad la incidencia aumenta con la edad, siendo su causa la reactivación endógena y afectando más a hombres y ancianos<sup>63</sup>.

Personas con riesgo aumentado de infección por *M. tuberculosis*<sup>64</sup>:

- Personas infectadas con VIH.
- Niños menores de 5 años.
- Personas infectadas recientemente (en los últimos 2 años).

- Personas con historia de TB no tratada o tratada inadecuadamente, incluyendo personas con cambios fibróticos secundarios a TB previa en la radiografía de tórax.
- Personas que están recibiendo tratamiento inmunosupresor como antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF), corticoides sistémicos a dosis equivalentes a 15 mg de prednisona por día mayores, o tratamiento inmunosupresor por trasplante de órgano.
- Personas con silicosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, leucemia o cáncer de cabeza, cuello o pulmón.
- Personas que tienen gastrectomía o bypass yeyunoileal.
- Personas con peso inferior al 90% de su peso ideal.
- Fumadores y personas que abusan de drogas y/o alcohol.
- Personas con situación social desfavorecida, carentes de servicios médicos y bajos ingresos.

## 1.2 SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS

### 1.2.1 Situación de la tuberculosis en el mundo

La TB es la segunda causa mundial de mortalidad por un agente infeccioso después del SIDA. Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y más de 8 millones y medio de personas enferman de TB cada año. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia a nivel mundial es de 128 por 100.000 habitantes, el 56% de los casos nuevos de TB pulmonar (TBP) son bacilíferos<sup>65</sup>; en los países de la Unión Europea la incidencia es más baja (15,7 por 100.000 habitantes), con un 41% de bacilíferos y una tasa de éxito terapéutico del 78,8%<sup>66</sup>.

África es el continente con mayor incidencia y el más afectado por la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La situación epidemiológica del este de Europa es preocupante por su elevada incidencia y resistencia a los fármacos. En los países desarrollados, la enfermedad se está concentrando en poblaciones vulnerables, como inmigrantes y personas con exclusión

social. En este contexto aumentan las localizaciones extrapulmonares, relacionadas con etnias no europeas, infección por VIH y menor edad<sup>63</sup>.

Desde la segunda mitad de la década de 1990, con los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, han disminuido de forma progresiva los casos de TB con coinfección por el VIH. Durante la última década se han producido cambios demográficos en la población, que explican que en las comunidades con mayor proporción de inmigrantes, éstos lleguen a suponer hasta el 35-40% de los pacientes diagnosticados de TB. Este hecho comporta nuevos retos en el abordaje y seguimiento de estos pacientes, entre los que destacan la necesidad de diagnósticos tempranos, de vigilancia de resistencias<sup>67,68</sup>, de instauración de pautas de tratamiento adecuadas, así como del seguimiento que garantice el cumplimiento del tratamiento.

La OMS declaró la TB como una emergencia global en 1993, formulando la estrategia DOTS (Tratamiento Directamente Observado) como el enfoque recomendado internacionalmente para su control y el fundamento de la estrategia “Alto a la tuberculosis”, lanzada en 2006 para guiar los esfuerzos de control de la TB durante el período 2006-2015<sup>69,70</sup>. Las metas que se pretenden conseguir con esta estrategia son las siguientes:

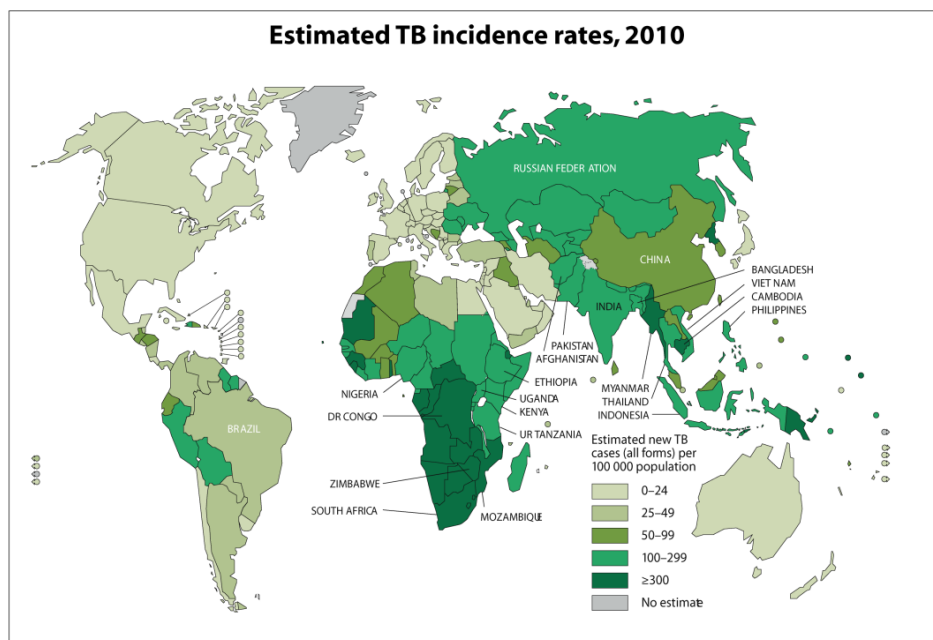
1. Haber frenado y comenzar a reducir la incidencia para el año 2015 (en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), meta 6c);
2. Conseguir reducir a la mitad las tasas de prevalencia y de mortalidad por TB antes de 2015, en comparación a los niveles de 1990;
3. Que, al menos, el 70% de los casos con TB pulmonar bacilífera sean detectados y tratados según el programa DOTS;
4. Que el 85% de los casos bacilíferos sean curados. Los objetivos 3 y 4 ya fueron planificados para ser logrados en 2005, ahora se asume que puedan ser conseguidos en 2015.

En su informe de 2011 la OMS<sup>71</sup> ofrece una evaluación integral y actualizada de la epidemia de TB y los adelantos realizados en la aplicación y la financiación de la prevención, atención y control de la enfermedad en las regiones y los países, basada en los datos notificados por 198 países a los que corresponden más del 99% de los casos de tuberculosis en el mundo. Se explican las metas mundiales del control de la enfermedad, la estrategia Alto a la Tuberculosis y el Plan Mundial para Detener la Tuberculosis, 2011-2015 de la Alianza Alto a la Tuberculosis.

A escala mundial el número absoluto de casos de TB ha ido disminuyendo desde 2006. Las tasas de incidencia han ido descendiendo desde 2002. Los cálculos de las defunciones anuales por TB se han revisado a la baja, aún así, en 2009, casi 10 millones de niños quedaron huérfanos por la TB.

La actualización de las estimaciones de la carga de morbilidad pudo hacerse gracias a la culminación de una serie de consultas con 96 países entre 2009 y 2011, además de China, la India y 17 países africanos en el último año, y a la mayor disponibilidad y uso de las mediciones directas de la mortalidad por TB.

Figura 4. Incidencia estimada de TB mundial, 2010.



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Source: *Global Tuberculosis Control 2011*. WHO, 2011.



© WHO 2011. All rights reserved.

La OMS estimó la incidencia de TB en 2010 en 8,8 millones de casos nuevos (128/100.000 habitantes), la mayoría en Asia (59%) y África (26%), con menor proporción de casos en el este del Mediterráneo (7%), Europa (5%) y América (3%). Del total de casos de TB notificados en el mundo, la India y China sumaron el 40% y África el 24%;

De los casos nuevos de TB pulmonar el 57% eran bacilíferos, el 13% infectados por el VIH. A escala mundial, la tasa de éxito del tratamiento de los casos nuevos de TB pulmonar con baciloscopia positiva fue del 87% en 2009.

El diagnóstico y tratamiento de la TB multirresistente (MDR-TB) siguen planteando grandes dificultades. En 2010, menos de un 5% de los nuevos enfermos tuberculosos y de los tratados con anterioridad se sometieron a pruebas para detectar la MDR-TB (resistencia simultánea a isoniacida (H) y rifampicina (R)). Globalmente se notificaron 50.000 casos de MDR-TB, la mayoría en Europa y Sudáfrica. Esto representa el 18% de los casos de MDR-TB que se estima que existen entre pacientes con TB pulmonar notificada en 2010.

La mortalidad fue de 1,1 millones de pacientes seronegativos para el VIH y otras 350.000 muertes por TB asociada con infección por VIH.

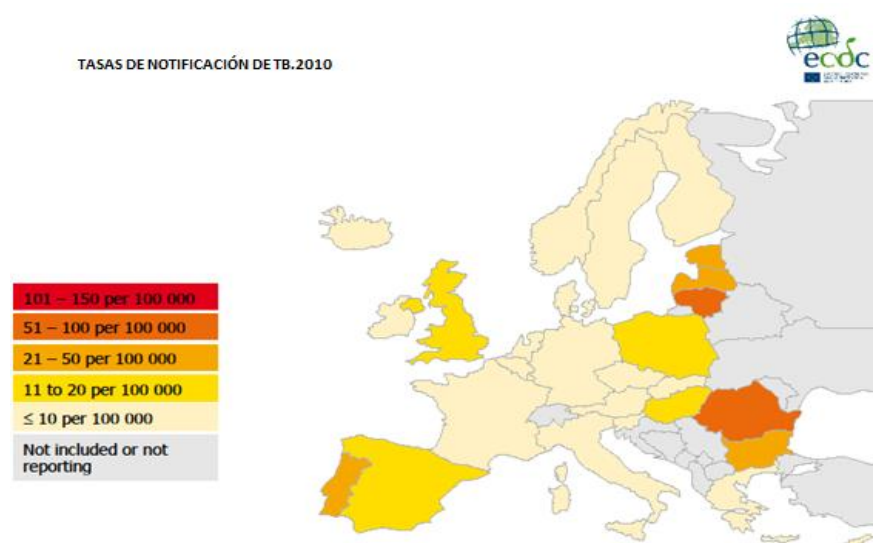
### **1.2.2 Situación de la tuberculosis en Europa**

La Región Europea de la OMS representa aproximadamente el 4,7% de la TB del mundo. La incidencia estimada en la Región asciende a 47 por 100.000 habitantes, con una gran variabilidad entre naciones<sup>71</sup>, con tasas mucho más altas en los países del este.

La gran mayoría de casos de TB ocurre en los 18 HPC (Países de Alta Prioridad: Armenia, Azerbaiyán, Belarús, Bulgaria, Estonia, Georgia, Kazajstán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Moldavia, Rumania, Rusia, Tayikistán, Turquía, Turkmenistán, Ucrania y Uzbekistán).

Estos países representan el 87% de la incidencia de la TB y el 94% de la mortalidad causada por TB.

Figura 5: Incidencia estimada de TB en Europa, 2010.



Las notificaciones de TB han ido disminuyendo desde 2005, indicando una incidencia más baja de TB. A pesar de esta evolución alentadora, la incidencia en los 18 países de alta prioridad (HPC) permaneció casi ocho veces mayor (68,5 por 100.000 habitantes) que en el resto de la Región (8,4 por 100.000) y dos veces tan alto como el promedio regional (34,0 por 100 000 habitantes).

La confirmación con cultivo de los casos nuevos de TB pulmonar fue muy baja en los países no UE/EEA (38,0%) en comparación con los países de la Unión Europea (UE) o del Área Económica Europea (EEA) (65,6%). Recientemente se han introducido nuevos métodos rápidos para diagnóstico de TB en algunos países de la Región.

Durante el período 2006-2010, la TB en niños disminuyó un 10% (de 7,0 a 6,3 casos por 100.000 habitantes).

La mayoría de individuos coinfectados TB-VIH (85,6%) se notificaron en los países del este, con un aumento de casos del 3,4% en 2008 al 5,5% en 2010. Este aumento de detección de coinfección TB-VIH confirma un fortalecimiento de la colaboración entre los programas de control de TB y VIH/SIDA.

En 2010 por primera vez, todos los países de la región informaron sobre los resultados de prueba de susceptibilidad de medicamentos antituberculosos de primera línea. Sin embargo, la integridad y la fiabilidad de estos datos disminuyen de oeste a

este. La prevalencia de TB resistentes a múltiples fármacos (MDR-TB) entre los nuevos casos de TB en la Región ascendieron a 13,7% en 2010. La MDR-TB entre los pacientes previamente tratados también aumentó a 48,7% en 2010 de 47% en 2008. Los datos sobre TB extremadamente resistente (XDR-TB) todavía no son representativos de la situación actual debido a la insuficiente cobertura de pruebas de susceptibilidad de drogas de segunda línea.

Durante los últimos cinco años las tasas de éxito del tratamiento han continuado descendiendo, cayendo del 72,5% y 50% en 2005 a 68,7% y 47,6% en 2010 entre casos nuevos y previamente tratados, respectivamente. La tasa de éxito del tratamiento entre los pacientes con tuberculosis MDR fue 56.3%. La tasa baja de éxito del tratamiento en pacientes previamente tratados puede indicar una alta tasa de TB-MDR entre estos pacientes y una baja eficiencia de los regímenes habituales de tratamiento utilizados para estos pacientes. Estos hechos ponen de relieve la importancia de la detección temprana de TB resistente a los medicamentos y la necesidad de ampliar los análisis de sensibilidad de los medicamentos de primera línea en los 18 países de prioridad alta.

Hay una alta proporción de pacientes perdidos durante el seguimiento (perdidos, trasladados y desconocidos) con 11%, entre los casos nuevos pulmonares confirmados con cultivo, 17% entre los previamente tratados y 22% entre los pacientes con TB-MDR. Este fenómeno merece mayor investigación para determinar los factores y medidas necesarias para hacerle frente.

En conclusión, a pesar de una disminución en la incidencia de la TB, la TB resistente a los medicamentos se está convirtiendo en una preocupación importante. Hay una necesidad urgente de abordar las causas de la aparición y transmisión de la TB resistente a los fármacos. Esto debe hacerse abordando las debilidades en los sistemas nacionales de salud y los determinantes sociales de la TB en cada país. La detección precoz de la TB, particularmente de la TB resistente a los medicamentos y el tratamiento adecuado debe garantizarse.

En respuesta al alarmante problema de MDR-TB, los 53 Estados miembros han apoyado plenamente el Plan de acción de la OMS 2011-2015, para prevenir y combatir M/XDR TB en la Región Europea, y su resolución adjunta EUR/RC61/R7 del sexagésimo primer período de sesiones del Comité Regional de la OMS para Europa. Este Plan de acción incluye un conjunto de actividades que se realizarán por países, la OMS y sus

asociados para lograr el acceso universal a la prevención y el tratamiento de M/XDR-TB. Es crucial para todos los países unir fuerzas y asegurarse de que el Plan se está aplicando. A partir del 2013 una comisión conjunta de la ECDC- OMS/ informe de Europa o mecanismo similar se utilizará para supervisar el progreso en la aplicación del Plan de acción y la declaración de Berlín.

En 2010, los 27 Estados miembros de la UE, Islandia y Noruega informaron de 73.996 casos de TB con una disminución del 7% con respecto a 2009. La incidencia estimada en 2010 fue de 14,6 por 100 000 habitantes manteniéndose la tendencia decreciente observada en años anteriores.

Se mantiene también la variabilidad entre naciones oscilando entre 4 por 100.000 habitantes en Grecia y 98 por 100.000 habitantes en Rumanía. Rumania fue responsable del 29% de los casos y, junto a Polonia y el Reino Unido, representa el 50% de los casos.

De los 73.996 casos de TB notificados el 79% eran nuevos, el 13% eran casos previamente tratados y 8% se desconocía si habían sido previamente tratados o no. El 78% presentaron TB pulmonar (en 6% acompañado de manifestaciones extrapulmonares) y el 22% TB extrapulmonar. Entre los casos de TB pulmonar, los casos nuevos representaron el 77% en 2010. De estos el 66% fueron confirmados por cultivo.

La edad media de los casos era de 45 años que ha permanecido estable desde 2001. Entre los casos nuevos de TB, la mayoría ocurrió en los grupos de edad de 25 a 44 y de 45 a 64 años que juntos representaron el 60% de estos casos. La tasa de notificación en niños menores de 15 años, fue de 3,8 por 100.000 habitantes que ha disminuido de 4.5 en 2006. Las tasas fueron más altas en los cinco HPC de UE/EEE, alcanzando el 25,3 por 100.000.

#### TUBERCULOSIS Y POBLACIÓN INMIGRANTE

En 2010, el 25% de casos de TB eran de origen extranjero. Sin embargo, en 12 Estados miembros, los casos de procedencia extranjera representaron la mayoría, alcanzando hasta 85 y 86% en Noruega y Suecia, respectivamente. De 2001 a 2010, la mayoría de los Estados miembros observaron una disminución en los casos de origen nacional y sólo España registró un aumento, debido a la disminución sustancial en los



casos de origen desconocido. De los 3.035 casos de TB en niños menores de 15 años, el 80% fueron nacionales y el 19% de origen extranjero.

#### RESISTENCIA A FÁRMACOS

En el 8% de casos (27% en los tres países bálticos), los aislamientos fueron resistentes a por lo menos isoniazida y 3% (19%) al menos a rifampicina. La MDR-TB representó el 3% del total de casos nuevos de TB pulmonar, alcanzando el 19% en los países bálticos.

La prevalencia de resistencia en cepas aisladas de casos pulmonares previamente tratados fue de 27% para la isoniazida y 20% a rifampicina.

Para todos los nuevos casos de TB, el 2% de 23.844 cepas probadas fueron multirresistentes, mientras que la prevalencia de TB-MDR en casos previamente tratados fue el 18% de 4.586 aislamientos. Los casos previamente tratados tuvieron 7,5 veces más probabilidades de tener TB-MDR que los nuevos (intervalo de confianza [IC] al 95% de 6.7–8.3).

Con proporciones de 20 a 50%, los cinco HPC y Suecia representaron la mayor prevalencia de resistencia a multidrogas en casos previamente tratados. Sin embargo, también se registraron proporciones superiores al 10% en Austria, Bélgica, Finlandia, Italia y España.

En 2010, 13% de los casos de TB de origen nacional eran al menos resistentes a isoniazida, 7% a rifampicina y 7% a ambos, es decir, multirresistente. En los casos de origen extranjero, fueron inferiores al 10% para la isoniazida, 4% para rifampicina y 3% para ambos.

Entre 2006 y 2010, la tasa de notificación de MDR TB se mantuvo estable en 0,3 por 100 000, con 1 447 casos reportados. Entre los 819 casos de TB MDR con resultados de pruebas de sensibilidad a medicamentos de segunda línea (DST), 108 (13.2%) eran extremadamente resistentes (XDR TB).

#### TB E INFECCIÓN VIH

El estudio del estado serológico de VIH de los casos de TB es incompleto, especialmente en los países de la UE/EEE en comparación con el resto de la Región. En 2010, el 6% de 17.650 casos de TB con estudio VIH realizado eran VIH-positivos.

## RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

La tasa de éxito del tratamiento entre los casos nuevos de TB pulmonar confirmados con cultivo notificados en 2009 fue del 79%; un 7% murieron, un 2% fueron etiquetados fracasos del tratamiento, 6% perdidos, 2% estaban aún en tratamiento y un 5% habían sido trasladados o su resultado fue desconocido.

De los 1.244 casos de MDR TB notificados en 2008, un 30% fueron éxitos terapéuticos en 24 meses, un 20% murieron, un 23% se consideraron fracasos del tratamiento, un 18% perdidos, un 8% todavía estaban en tratamiento en 2010 y un 1% habían sido trasladados o su resultado fue desconocido.

Mientras que las tasas de notificación de MDR TB, han permanecido estables durante los últimos cinco años, la proporción de TB-XDR aumentó entre 2009 y 2010, posiblemente debido a mejor notificación. Ha aumentado el número de países que alcanzan el objetivo del 80% de casos nuevos de TB pulmonar confirmada con cultivo y pruebas de susceptibilidad de drogas; Sin embargo, los niveles generales siguen siendo subóptimos

Las tasas de notificación de TB han caído en los últimos cinco años, especialmente debido a la disminución constante en países de alta incidencia. Los esfuerzos necesitan ser reforzados y mantenidos en los Estados miembros para asegurar un continuo descenso en las tasas de notificación con miras a eliminar la TB en la UE/EEE.

La declaración de los casos al ECDC para los países de la Unión Europea y Área Económica Europea (UE/AEE), entre los que se encuentra España, se realiza por vía electrónica y de forma individualizada a través del Sistema conjunto de información ECDC/OMS, recogiendo los datos a partir del mes del junio del año siguiente al de la declaración de los casos de TB. Los países de la Región Europea no pertenecientes a la UE/AEE notifican los datos al sistema de forma agregada.

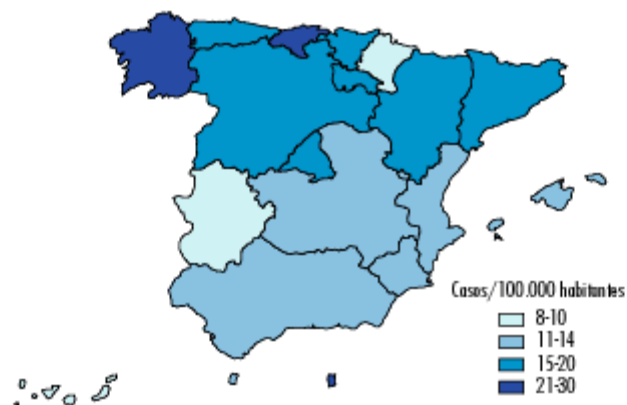
### 1.2.3 Situación de la tuberculosis en España

España es considerado un país de baja incidencia de TB, con una tasa de 15,54 casos por 100.000 habitantes en el año 2010. La tasa global descendió un 8,4%

respecto al año 2009, debido principalmente al descenso de la TB respiratoria, que fue de un 11%<sup>72</sup>. El porcentaje de bacilíferos fue del 44,2%<sup>66</sup>.

La distribución de las tasas de TB por Comunidades Autónomas (CCAA) es muy desigual, oscilando entre 8 y 29 casos por 100.000 habitantes. Las Comunidades con mayores tasas globales son Galicia, Melilla y Cantabria, aunque por número de casos declarados destacan Cataluña, Madrid y Andalucía.

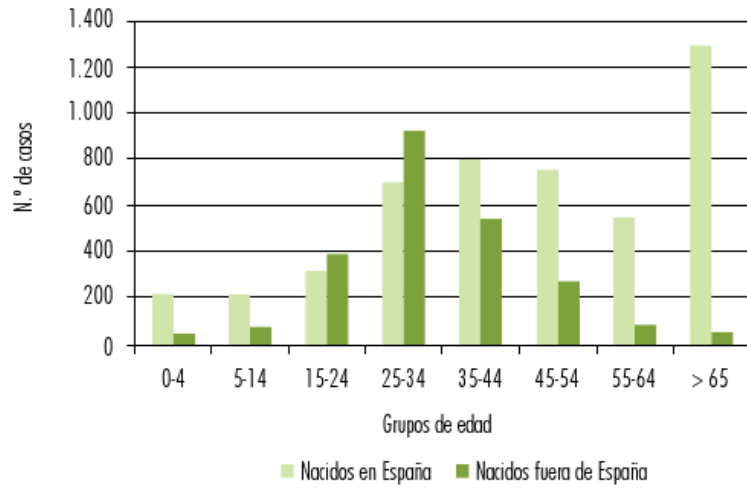
Figura 6: Incidencia de TB en España, 2010.



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

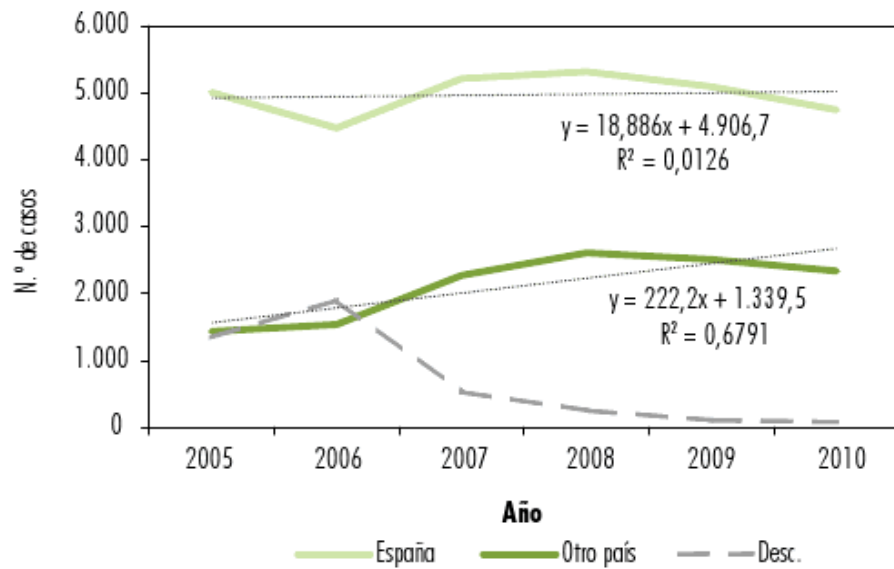
La epidemiología de la TB en España sigue mostrando un predominio de hombres y de adultos jóvenes; los casos nacidos fuera de España representan una parte destacada dentro de este grupo de edad, mientras que los casos nacidos en España tienen incidencia elevada en el grupo de mayores de 65 años. El porcentaje de casos extranjeros sobre el total se mantiene en torno al 30% y parece que tiende a estabilizarse; Varía mucho entre las CCAA, así en Cataluña y Madrid representan casi la mitad de sus casos mientras que Extremadura y Galicia son las de menor porcentaje de extranjeros (3 y 6% respectivamente)<sup>73,74</sup>.

Figura 7: Número de casos de tuberculosis por grupo de edad y país de nacimiento. España, 2010.



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

Figura 8: Evolución de los casos declarados de tuberculosis por país de nacimiento. España, 2010.



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

El 90% de los casos (6.482) fueron casos nuevos, mientras que 328 (4,6%) habían recibido tratamiento antituberculoso previamente. El 72% eran de localización pulmonar.

En el 73% se aisló un microorganismo del complejo *M. tuberculosis* en el cultivo, y en el 43% la baciloscopia fue positiva, aunque no se dispone de información en el 25% de los casos.

El número de casos en menores de 15 años fue un 6,4% del total (tasa de 6,64 casos por 100.000 habitantes) en 2010, con un descenso respecto al año anterior (tasa de 8 casos por 100.000 habitantes). Dentro de los casos pediátricos, los menores de 5 años presentan tasas más elevadas.

El número de casos de TB-VIH positivos se mantiene en niveles moderados (9%), igual que el año anterior, concentrándose en el grupo de edad de 35 a 44 años (aunque solo se dispone de información de poco más de la mitad de los casos).

El porcentaje de casos nuevos de TB confirmados por cultivo en los que se ha finalizado con éxito el tratamiento o que se han curado es del 64% sobre el total de casos. Hay que tener en cuenta que se desconocen los resultados del tratamiento en el 25% de los casos.

Respecto a la resistencia a los fármacos en España, los datos son parciales. Un estudio llevado a cabo en España<sup>67</sup>, reveló una tasa de resistencia primaria a fármacos del 8,3% (4,9% a H) y de MDR-TB del 1,3%. El 33,6% de los casos resistentes correspondieron a extranjeros.

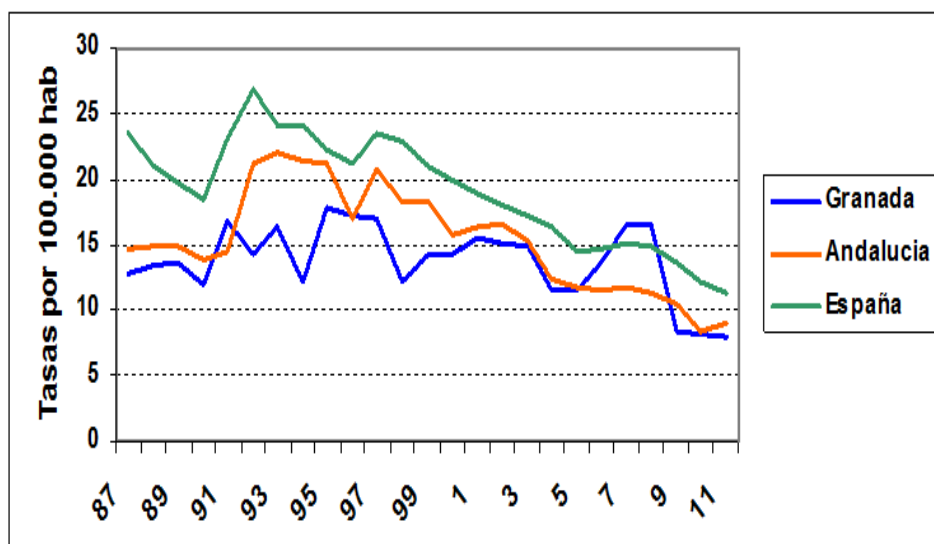
#### **1.2.4 Situación de la tuberculosis en Andalucía y Granada**

La incidencia notificada de la TB en Andalucía estuvo entre 15 y 16 casos por 100.000 habitantes<sup>75</sup> siendo en Granada 11,3 por 100.000 habitantes en 2010, según datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA).

La incidencia de TBP en la provincia de Granada aumenta en 1991 por primera vez desde 1986, con un claro incremento de la declaración hospitalaria. Desde esa fecha la incidencia aumenta paralelamente a la coinfección por VIH (36% del total de

casos en 1994) hasta alcanzar un máximo de 141 casos en 1995 y presenta una tendencia ligera al descenso posteriormente coincidiendo con el control de la infección VIH (17% del total de casos en 2001)<sup>76</sup>. A partir de 1999 la incidencia se mantiene constante e incluso con tendencia ascendente en la provincia de Granada, condicionada por las cifras elevadas notificadas en el Distrito Sur de Granada. (Figuras 9 y 10).

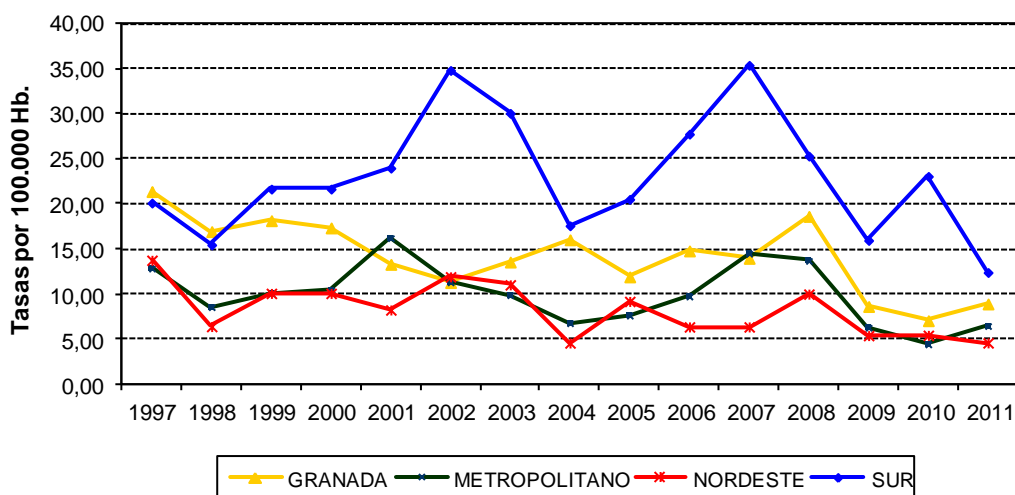
Figura 9: Incidencia notificada de tuberculosis pulmonar en España, Andalucía y Granada. Período 1987-2011.



Fuente: SVEA

En el año 2010 se registraron en Granada un total de 101 casos de TB, de los que 74 se consideran tuberculosis pulmonares (73,26 % del total de casos). La elevada incidencia del Distrito Sur ha condicionado en gran parte la elevada incidencia de TB registrada en el conjunto de la provincia de Granada. En 2011, la tasa del Distrito Sur se aproxima a la del resto de distritos.

Figura 10: Evolución de la incidencia de tuberculosis pulmonar en Granada por Distritos.



Fuente: SVEA

### 1.3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La estrategia eficaz para el control de la TB sigue siendo la interrupción de la transmisión de la enfermedad mediante su detección en pacientes con síntomas respiratorios y la instauración rápida del tratamiento, así como el seguimiento hasta la finalización de éste; la baciloscopia de esputo como herramienta diagnóstica tiene alta especificidad, aporta el diagnóstico de una manera rápida y es de bajo costo.

La disminución de los casos nuevos puede significar control de la TB o ser un reflejo de las pocas acciones de búsqueda, de la no sospecha por parte del clínico de un caso de TB y de la deficiencia en los sistemas de registro<sup>77,78</sup>.

La búsqueda de casos es importante porque en escenarios de epidemias, los casos diagnosticados y/o declarados al sistema de vigilancia pueden representar sólo una pequeña fracción (la punta del iceberg) del número total de casos existentes<sup>79</sup>. Nuestro objetivo debe ser no solo detectar la punta del iceberg (TB bacilífera) sino también su parte sumergida (TB no bacilífera) que puede evolucionar sin tratamiento y mantener la epidemia.

En 1999 la Unidad de Neumología del Área Sur de Granada (ASG) puso en marcha un programa de control de la TB que incluía:

1) búsqueda de TB a todos los pacientes con síntomas respiratorios de más de 2-3 semanas de duración o hemoptisis con independencia de la duración<sup>31</sup>,

2) obtención de muestras de secreciones bronquiales para estudio de TB en todas las broncoscopias realizadas por cualquier indicación,

3) seguimiento de los pacientes diagnosticados de TB a los 1, 2, 4 y 6 meses del inicio de tratamiento hasta su finalización.

La adecuación de las medidas de control al contexto específico y la evaluación continuada de las actividades son imprescindibles para conseguir disminuir la carga de sufrimiento y las pérdidas económicas que causa esta vieja enfermedad<sup>64</sup>.

## **1.4 OBJETIVOS**

### **1.4.1 Objetivos generales**

1. Conocer las características de la TB en el ASG durante el período 2003-2010.
2. Conocer la eficacia del programa de control implantado.
3. Facilitar información epidemiológica, clínica y de Salud Pública que ayude en la mejora del proceso asistencial y del control de la TB.

### **1.4.2 Objetivos específicos**

1. Calcular la incidencia de la TB en nuestra Área de Salud.
2. Conocer las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y evolutivas de los enfermos estudiados en el presente trabajo.
3. Calcular la incidencia de TB bacilífera.
4. Calcular la incidencia de TB en niños menores de 15 años.



5. Calcular el porcentaje de casos no bacilíferos y de Rx no cavitada (que corresponden a los casos diagnosticados precozmente antes de que sean contagiosos).
6. Calcular el porcentaje de diagnósticos de TB confirmados con cultivo.
7. Calcular el porcentaje de éxito terapéutico (curación o cumplimentación del tratamiento completo).
8. Valorar los resultados del tratamiento antituberculoso en los pacientes tratados en el Área de Salud.
9. Determinar la influencia de la inmigración, VIH y del resto de variables clínico-epidemiológicas en la enfermedad.
10. Conocer el porcentaje de resistencias.
11. Valorar indirectamente la vigilancia epidemiológica en relación a la TB.
12. Conocer los factores de riesgo más frecuentemente asociados con los casos de TB en nuestra Área.
13. Definir las características de la enfermedad en población inmigrante.
14. Conocer la demora diagnóstica de la TB en nuestra área.
15. Disponer de información acerca de cualquier otro aspecto de interés, relativo a la TB, que pueda ayudar al conocimiento de la situación actual de la enfermedad.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1. POBLACIÓN**

Se ha realizado un estudio observacional descriptivo, incluyendo todos los casos de TB diagnosticados en el ASG (con una población censada de 152.566 ciudadanos en 2010) desde el 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2010 a partir de una base de datos cumplimentada de manera prospectiva.

## 2.2. DEFINICIÓN DE CASO

Se incluyeron como caso aquellos pacientes que cumplieran uno de los siguientes criterios:

a) caso confirmado bacteriológicamente (cultivo de Lowenstein y/o PCR (reacción en cadena de la polimerasa) positivos para *Mycobacterium tuberculosis*),

b) caso con diagnóstico anatómico-patológico compatible con TB y

c) caso no confirmado bacteriológicamente, pero que a juicio del médico presentaba clínica y radiología compatibles con TB, y además, se le prescribió una pauta completa de tratamiento antituberculoso.

Se consideraron bacilíferos los pacientes con baciloscopia de esputo positiva. Los pacientes en los que se aislaron micobacterias no tuberculosas no presentaban TB.

Los estudios de micobacterias se remiten habitualmente al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio (HUSC) de referencia para el ASG, que también atiende a la población perteneciente a los Distritos Sanitarios de Granada y Metropolitano (con una población de 346.682 ciudadanos en 2010).

## 2.3. RECOGIDA DE DATOS

Se recogió información clínica y epidemiológica de la historia clínica y de la entrevista. Se obtuvieron variables sociodemográficas (sexo, edad, país de origen), clínicas (síntomas, factores de riesgo, localización pulmonar o extrapulmonar, diagnóstico radiológico y anatomopatológico, situación evolutiva, resultado del tratamiento) y microbiológicas (diagnóstico bacteriológico).

Se contrastó la información con los datos recogidos en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA) y con los registrados en los Servicios de Microbiología y Anatomía Patológica. Los datos se almacenaron en un fichero informático para su análisis estadístico.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Tokio, octubre de 2004) y la ley Orgánica Española de Protección de Datos 15/1999.

Confidencialidad: Para garantizar la confidencialidad, los datos de cada paciente están disociados y anonimizados. No se incluyeron datos de filiación en el fichero, ni nombre, ni número de historia, sólo se asignó un número a cada paciente.

No han existido consecuencias, ni molestias adicionales a la propia enfermedad del paciente. Solamente se han tomado las muestras que, a criterio del médico que atiende al paciente, se necesitan para su diagnóstico y tratamiento, en el contexto de un cuadro de enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis*. No han existido, por tanto riesgos adicionales.

#### 2.4. LA HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La hipótesis de estudio fue que la búsqueda activa y pasiva de casos llevada a cabo en nuestra Área ha mejorado el control de la TB adelantando el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. Al diagnosticarse más casos en estadios menos avanzados, no contagiosos aún, disminuye el infradiagnóstico y se interrumpe la cadena de transmisión de la TB en el Área.

Para evaluar la eficacia del programa de control de la TB se comparó la incidencia de la TB en nuestra Área antes y después de iniciar el programa de control y con la de otras áreas. Se comparó también la incidencia de TB bacilífera, la incidencia de TB en menores de 15 años, el porcentaje de casos no bacilíferos y de Rx no cavitada (que corresponden a los casos diagnosticados precozmente antes de que sean contagiosos), el porcentaje de diagnósticos confirmados con cultivo, el porcentaje de éxito terapéutico (curación o cumplimentación del tratamiento completo) con los registrados a nivel nacional y en otros estudios.

#### 2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon incidencias para cada año en el período de estudio, calculadas de acuerdo con las actualizaciones del censo municipal, distribución por grupos de edad y sexo, tasa de pacientes bacilíferos, coinfección por VIH, factores predisponentes y grupos de riesgo, localización pulmonar o extrapulmonar, patrón radiológico más frecuente, diagnóstico, demora diagnóstica, estudio de resistencias y resultados del tratamiento.

Se estudiaron frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas (localización pulmonar o extrapulmonar, síntomas, patrón radiológico más frecuente, diagnóstico), media y desviación típica o mediana y cuartiles según normalidad de los datos de las variables cuantitativas. Se han realizado gráficos para variables cualitativas y cuantitativas.

En el estudio de la TB en la población inmigrante en nuestra Área, en primer lugar se llevó a cabo un análisis descriptivo de las principales variables recogidas. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas, frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas. Para comprobar la hipótesis de normalidad de los datos, se calculó el test de Shapiro Wilks, con el fin de aplicar test paramétricos o no paramétricos. Se realizó un análisis bivalente para analizar las variables relacionadas con la inmigración. Para las variables cuantitativas (demoras) se utilizó test no paramétrico (Mann-Whitney). Para las cualitativas (sexo, grupos de edad, bacteriología, sintomatología,...) chi-cuadrado de Pearson o Fisher. Para valorar la asociación entre variables se calculó el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95%. Para todos los análisis se consideró significativo un nivel  $p < 0.05$ .

El software estadístico utilizado para hacer los análisis ha sido el IBM SPSS Statistics 19.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. ESTIMACIÓN DE LA INCIDENCIA

##### 3.1.1. Incidencia anual TB, TB pulmonar y TB bacilífera

Durante los 8 años del estudio se diagnosticaron 319 casos de TB, 272 (85,2%) pulmonares (TBP) y 47 (14,7%) extrapulmonares. De los 272 casos de TBP, 262 (81,8%) tenían localización pulmonar exclusiva (afectación del parénquima pulmonar, árbol tráqueobronquial y/o laríngea) y 10 localización mixta.

La incidencia de la TB durante el período de estudio fue 27,57 por 100.000 habitantes. El año con mayor número de casos de TB fue el 2007 con 63 casos y una incidencia de 43,12 por 100.000 habitantes. (Tabla 1 y gráfico 1).

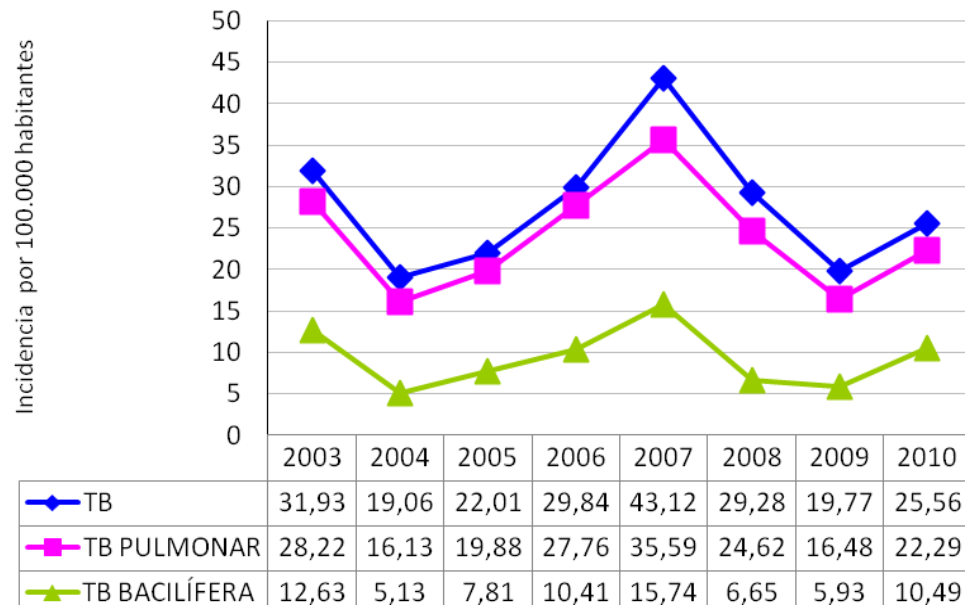
La incidencia de TBP del período de estudio fue de 23,86 por 100.000 habitantes, siendo también 2007 el año con mayor número de casos (52 casos) y una incidencia de 35,5 por 100.000 habitantes.

La incidencia de TBP bacilífera fue 9.3 por 100.000 habitantes durante el período de estudio, con un rango entre 5.13 y 15.74 por 100.000 habitantes.

Tabla 1: Nº de casos de TB, TB pulmonar y TB bacilífera. Área Sur de Granada. 2003-2010.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	TOTAL
<b>TB</b>	43	26	31	43	63	44	30	39	319
<b>TB PULMONAR</b>	38	22	28	40	52	37	25	34	276
<b>TB BACILÍFERA</b>	17	7	11	15	23	10	9	16	108

Figura 11: Incidencia por 100.000 habitantes de enfermedad tuberculosa, TB pulmonar y TB bacilífera. Área Sur de Granada 2003-2010.



### 3.1.2. Incidencia anual por sexo y grupo de edad

De los 319 pacientes, 221 eran varones y 98 mujeres, lo que supone una incidencia de 37,97 por 100.000 habitantes para el sexo masculino y de 17,05 por 100.000 habitantes para el femenino, con una relación varón:mujer de 2,2:1. La incidencia en los varones fue más elevada en los mayores de 65 años y en el grupo de 35-44 años mientras que en mujeres la incidencia fue mayor en el grupo de edad de 15-24 años (Tabla 2 y Gráfico 2 y 3).

Tabla 2: Nº casos de TB por sexos. Área Sur de Granada 2003-2010.

AÑO	Hombres	Mujeres	Total
2003	30	13	43
2004	15	11	26
2005	26	5	31
2006	31	12	43
2007	42	21	63
2008	33	11	44
2009	18	12	30

2010	26	13	39
<b>Total</b>	<b>221</b>	<b>98</b>	<b>319</b>

Figura 12: Evolución de la incidencia de TB por sexos. Área Sur de Granada. 2003-2010.

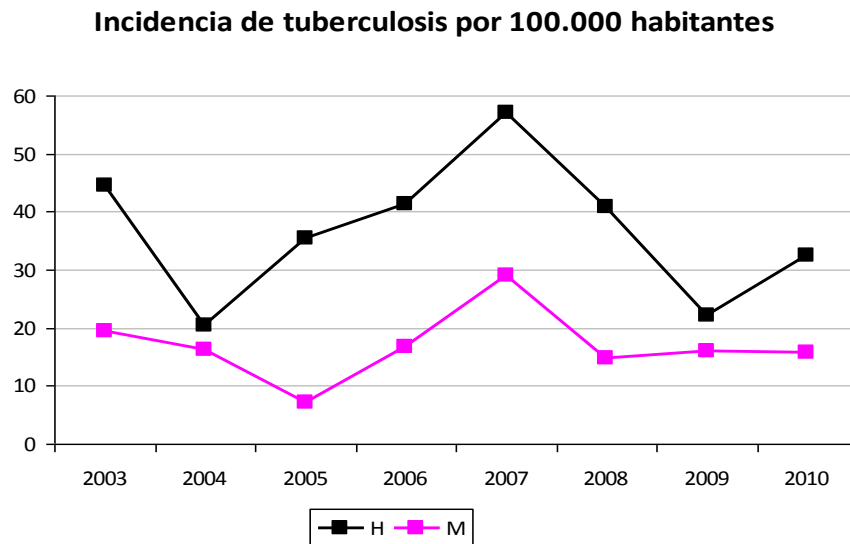
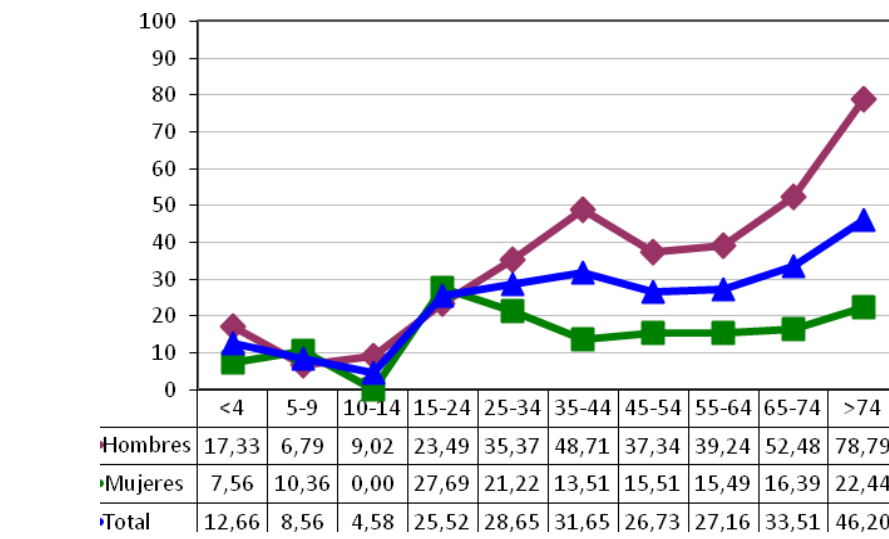


Figura 13: Incidencia de TB por sexo y grupo de edad. Área Sur de Granada. 2003-2010.



### 3.1.3. Incidencia en edad pediátrica (<15 años)

La TB en <15 años representa el 7.2% del total de casos diagnosticados (Gráfico 4), siendo el 65.2% de ellos menores de 5 años.

Es importante destacar que la incidencia en niños menores de 5 años fue cero excepto en los años 2006, 2008 y 2010 coincidiendo con brotes familiares (Gráfico 5). En 2010 el 80% de los casos en niños menores de 5 años ocurrieron en población inmigrante.

Figura 14: Distribución de los casos por grupo de edad. Área Sur de Granada. 2003-2010.

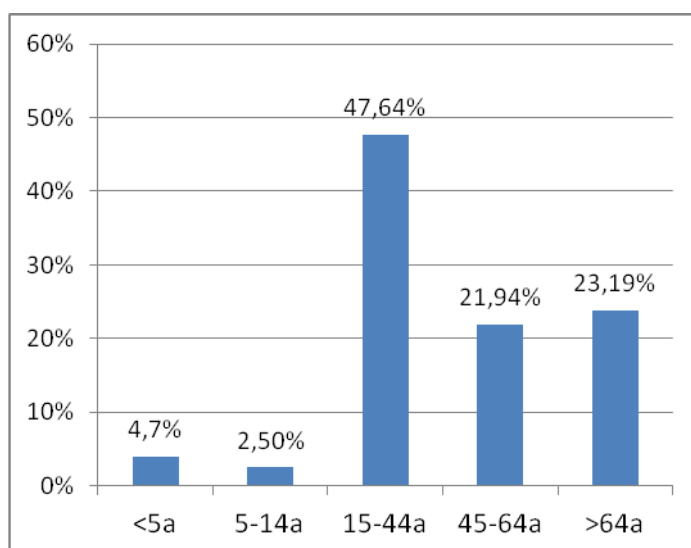
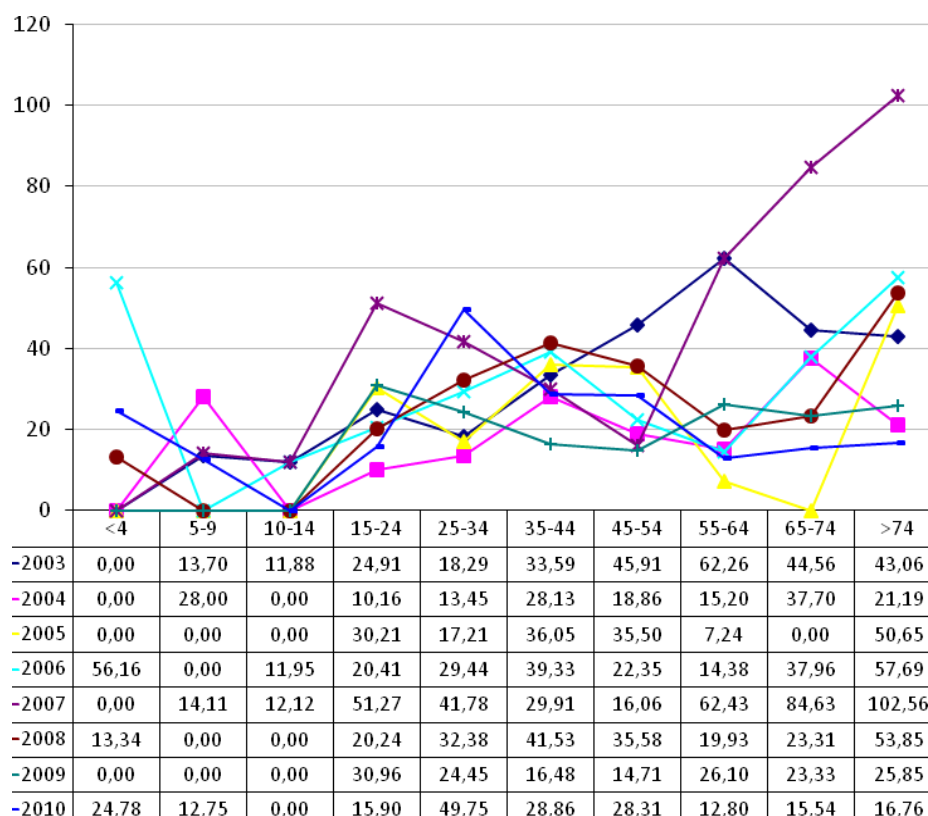


Figura 15: Evolución de la incidencia por grupos de edad. Área Sur de Granada. 2003-2010.





### 3.2. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo (FR) más frecuentemente asociados a TB en el ASG fueron: tabaquismo (46%), población inmigrante (22,57%), ADVP (5,95%), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (5,60%), cáncer de pulmón (4,70%), alcoholismo (4,38 %), institucionalización (2,50%), enfermedades debilitantes (2,50%), DM (2,19%), neoplasias no pulmonares (2,19%) (leucemia mieloide aguda, linfoma, neoplasia de próstata, laringe, colon y vejiga (2 casos, ambos con TB miliar y tratamiento con instilaciones vesicales de BCG) y prisión (1,56%).

Presentaron al menos un factor de riesgo un 60,46% de los casos diagnosticados en 2003 y el 89,74% de los diagnosticados en 2010.

El porcentaje de casos en población inmigrante, ha pasado de menos del 5% en 2003 (2 de 43 casos) hasta un 50% (20 de los 39 casos de TB) en el año 2010.

Si consideramos sólo las TBP en mayores de 20 años el porcentaje de casos que se han diagnosticado de forma simultánea con cáncer de pulmón supone el 5,7%.

En la tabla 3 se observan de forma desglosada el número de FR asociados por caso. Y en la tabla 4 se describen los factores asociados más frecuentes.

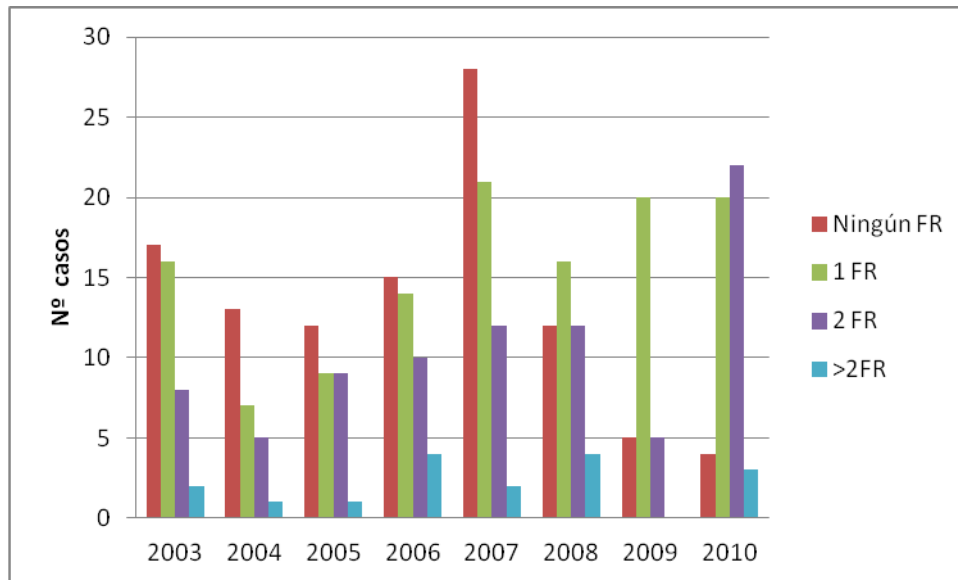
Tabla 3: Nº de casos según el número de factores de riesgo (FR) asociados.  
Área Sur de Granada. 2003-2010.

	Ningún FR	1 FR	2 FR	>2FR	TOTAL
2003	17	16	8	2	43
2004	13	7	5	1	26
2005	12	9	9	1	31
2006	15	14	10	4	43
2007	28	21	12	2	63
2008	12	16	12	4	44
2009	5	20	5	0	30
2010	4	19	13	3	39
<b>Total</b>	<b>106</b>	<b>122</b>	<b>74</b>	<b>17</b>	<b>319</b>

Tabla 4: Número de casos y porcentaje según los factores de riesgo asociados más frecuentes. Área Sur de Granada. 2003-2010.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	TOTAL	TOTAL
<b>Factores de Riesgo</b>	n	n	n	n	n	n	n	n	n	%
VIH(+)	2	1	4	3	3	4	0	1	18	<b>5,6</b>
ADVP	3	2	4	2	1	3	1	3	19	<b>5,95</b>
ALCOHOLISMO	0	1	1	3	3	3	2	1	14	<b>4,38</b>
TABAQUISMO	24	11	15	19	26	21	13	21	150	<b>47</b>
INTERNO PRISIÓN	0	1	0	1	0	1	0	2	5	<b>1,56</b>
INSTITUCIONALIZADO	1	0	0	2	0	2	1	2	8	<b>2,50</b>
ENF. DEBILITANTES	1	0	0	1	2	1	0	3	8	<b>2,50</b>
DM	1	0	1	2	2	0	0	1	7	<b>2,19</b>
TTO.INMUNOSUPRESOR	0	0	0	0	1	1	0	0	2	<b>0,62</b>
VAGABUNDO	0	1	0	1	0	3	0	0	5	<b>1,56</b>
INMIGRANTE	2	1	4	10	9	12	14	20	72	<b>22,57</b>
PROFESIÓN DE RIESGO	0	1	0	0	0	0	0	0	1	<b>0,31</b>
CÁNCER DE PULMÓN	1	1	1	2	4	2	3	1	15	<b>4,7</b>
OTRAS NEOPLASIAS	1	0	0	1	2	1	1	0	7	<b>2,19</b>

Figura 16: Evolución de los factores de riesgo asociados por caso. Área Sur de Granada. 2003-2010.



### 3.2.1. Tuberculosis y tabaquismo

En el ASG de los 319 casos de TB diagnosticados, 150 (47%) eran fumadores o exfumadores.

### 3.2.2. Tuberculosis y cáncer de pulmón

De los 319 casos de TB, 272 (85,2%) eran pulmonares (TBP) y 281 mayores de 20 años de edad. Se diagnosticaron mediante broncoscopia (FBC) 33 casos, 15 de ellos presentaron un diagnóstico simultáneo de cáncer de pulmón. Todos los casos de TB diagnosticados por FBC fueron no bacilíferos. Todos eran fumadores o exfumadores.

Las alteraciones radiológicas de los casos de TB y cáncer de pulmón fueron atelectasias y/o infiltrados persistentes en 13 casos, masa cavitada en 1 caso y masa hiliar asociada a patrón miliar en otro.

El tipo histológico más frecuente fue el epidermoide. El estadio del cáncer de pulmón era III-IV en 9 casos (todos fallecieron) y I-II en 6 casos que curaron ambos procesos.

### 3.2.3. Tuberculosis e inmigración

De los 319 casos diagnosticados de TB, 247 fueron en población autóctona (77.4%) y 72 en inmigrantes (22.6%).

De los casos de TB autóctona, 178 eran varones (72%) y 69 mujeres (28%), con una ratio hombre: mujer de 2.5; los casos de TB en inmigrantes fueron 43 varones (60%) y 29 mujeres (40%), con una ratio de 1.5.

En cuanto a la edad aproximadamente un 30% de los casos en autóctonos eran mayores de 64 años (edad de jubilación), mientras que el mismo porcentaje de casos en inmigrantes se encontraban en el grupo de edad comprendida entre los 25 y 34 años (edad activa laboralmente). El 28,3% (n=70) de todos los casos autóctonos eran menores de 35 años y el 65,3% (n=47) de los inmigrantes. Estas diferencias han sido estadísticamente significativas ( $p < 0,001$  OR 4,75 IC al 95% 2,72-8,31). (Tablas 5 y 11b).

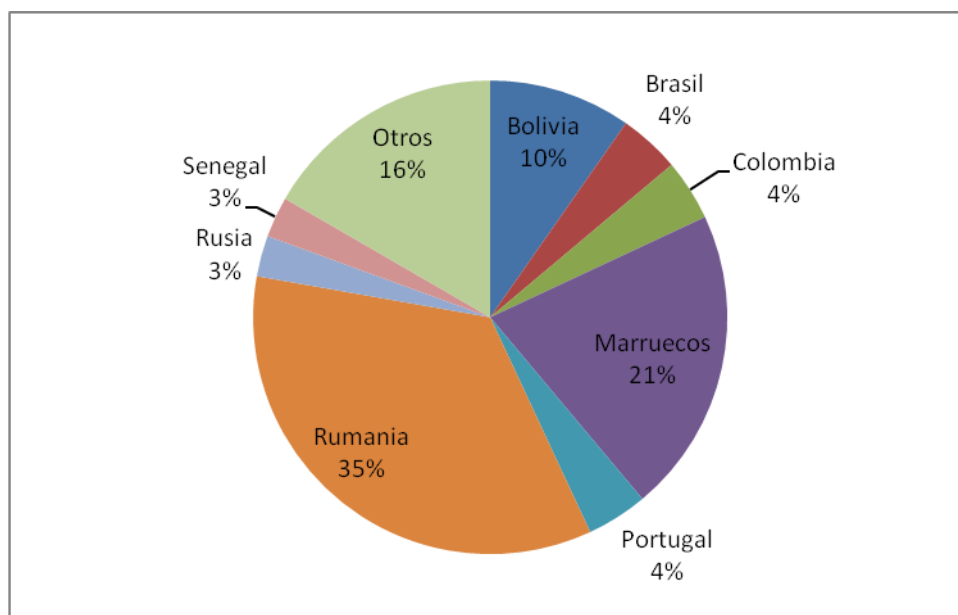
Tabla 5: Diferencias en cuanto a sexo y edad de los casos de TB en autóctonos e inmigrantes. ASG. 2003-2010.

	Autóctona		Inmigrante				
	N	%	N	%	p valor	OR	IC OR 95%
<b>Casos de TB</b>	247	77,4	72	22,6			
<b>Sexo</b>							
<b>Hombres</b>	178	72,1	43	59,7	0,064	0,55	0,34-1,11
<b>Mujeres</b>	69	27,9	29	40,3		1	
<b>Edad (años)</b>					<0,001		
<b>0-4</b>	9	3,6	6	8,3	<0,001	24,00	4,20-137,27
<b>5-14</b>	6	2,4	2	2,8	0,022	12,00	1,43-100,93
<b>15-24</b>	23	9,3	17	23,6	<0,001	26,61	5,71-123,94
<b>25-34</b>	32	13,0	22	30,6	<0,001	24,75	5,49-111,61
<b>35-44</b>	48	19,4	10	13,9	0,011	7,50	1,57-35,74
<b>45-54</b>	30	12,1	9	12,5	0,003	10,80	2,20-52,97

<b>55-64</b>	26	10,5	5	6,9	0,026	6,92	1,26-37,90
<b>&gt;64</b>	73	29,6	1	1,4		1	

Los 72 pacientes inmigrantes procedían de 17 países, pero más del 50% del total habían nacido en Rumanía (35%) y Marruecos (21%) (Figura 11).

Figura 17: Distribución de los casos de TB en inmigrantes por área geográfica de procedencia.



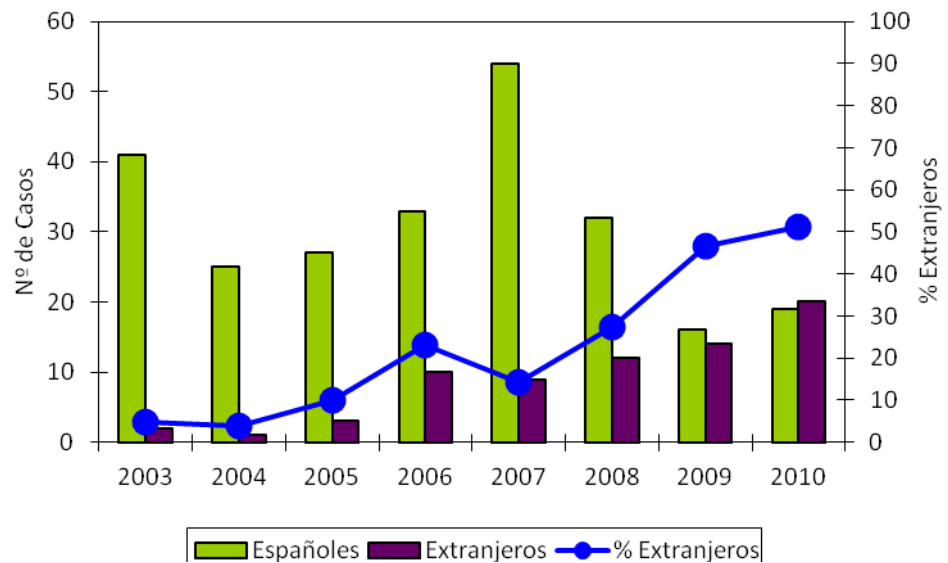
El porcentaje de casos en población inmigrante ha pasado de menos del 5% en 2003 (2 de 43 casos) hasta un 50% (20 de los 39 casos de TB) en el año 2010 (Tabla 6 y Figura 12).

Tabla 6: Evolución de la TB según país de origen. ASG. 2003-2010.

Nº casos	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
<b>Autóctonos</b>	41	25	27	34	54	31	16	19	<b>247</b>
<b>Inmigrantes</b>	2	1	4	9	9	13	14	20	<b>72</b>

<b>Porcentaje inmigrantes</b>	<b>4,6</b>	<b>3,8</b>	<b>12,9</b>	<b>20,9</b>	<b>14,2</b>	<b>29,5</b>	<b>46,6</b>	<b>51,2</b>	<b>22,6</b>
-------------------------------	------------	------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Figura 18: Evolución de TB según país de origen. Años 2003-2010.



La forma clínica predominante fue pulmonar en ambas poblaciones (208 en autóctonos y 64 en inmigrantes). La forma extrapulmonar ocurrió en el 15,8% de los casos autóctonos y en el 11% de la TB en inmigrantes, siendo la diferencia no significativa estadísticamente. Hubo dos casos de meningitis tuberculosa en adultos autóctonos y otros dos en niños inmigrantes menores de 5 años de edad.

Se ha observado una proporción significativamente mayor ( $p= 0.011$ ) de lesiones pulmonares cavitadas en inmigrantes (32,8%) comparados con los casos de TBP en autóctonos (17,8%) siendo la OR 2.26 y el 95% CI (1.20-4.20).

El porcentaje de bacilíferos de todas las TB es mayor en la población inmigrante (45,8%) que en la autóctona (31,2%) siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,027$ , OR 1,83 IC 95% 1,073-3,132). Considerando sólo los casos pulmonares el porcentaje de TBP bacilífera fue del 51.6% en inmigrantes vs 37.2% en autóctonos con  $p=0.042$ , OR 1.80, IC 95% (1.02-3.16). Si consideramos el número de

casos bacilíferos con respecto al total de cultivos positivos en cada una de las poblaciones estos porcentajes son del 34% en la autóctona y del 51% en la inmigrante. (Tabla 7).

Tabla 7: Características clínicas, radiológicas y microbiológicas de la TB en autóctonos e inmigrantes. ASG. 2003-2010.

	Autóctona		Inmigrante		p valor	OR	IC OR 95%
	N	%	N	%			
Localización							
<b>Pulmonar</b>	208	84,2	64	88,9	0,327	1,50	0,67-3,37
<b>Extrapulmonar</b>	39	15,8	8	11,1		1	
Hallazgos radiológicos TBP					0,031		
<b>Cavitación</b>	37	17,8	21	32,8	0,049	3,78	1,04-14,25
<b>Anormal no cavitada</b>	151	72,6	40	62,5	0,377	1,77	0,50-6,24
<b>Normal</b>	20	9,6	3	4,7		1	
Clínica de TB							
<b>Tos</b>	191	77,3	52	72,2	0,372	0,76	0,42-1,38
<b>Expectoración</b>	176	71,3	41	56,9	0,023	0,53	0,31-0,92
<b>Fiebre</b>	90	36,4	32	44,4	0,220	1,40	0,82-2,38
<b>Expect. hemoptoica</b>	31	12,6	6	8,3	0,329	0,63	0,25-1,58
<b>Asintomáticos</b>	16	6,5	10	13,9	0,048	2,33	1,007-5,385
<b>Neumonía</b>	15	6,1	3	4,2	0,540	0,67	0,19-2,39
<b>Meningitis TB</b>	2	0,8	2	2,7			
<b>Meningitis TB&lt;5 años</b>	0	0	2	33,3			
Bacteriología de TB					0,022		
<b>B(-) y C(-)</b>	18	7,3	8	11,1	0,096	2,18	0,87-5,46
<b>B(-) y C(+)</b>	152	61,5	31	43,1		1	
<b>B(+ ) y C(+)</b>	77	31,2	33	45,8	0,010	2,10	1,20-3,68
<b>Bacilíferos del total de cultivos +</b>	77	34	33	51			
<b>VIH (+)</b>	17	6,9	0	0			
<b>TB y tabaquismo</b>	122	49,4	28	38,9	0,117	0,65	0,38-1,11
<b>TB y cáncer de pulmón</b>	14	5,7	1	1,4			

La demora diagnóstica total (días transcurridos entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento) en TB y en TBP ha presentado una mediana de 31,5 días (16-

63,7) en inmigrantes y 46 días (18,5-70) en autóctonos, siendo la diferencia estadísticamente no significativa.

Sin embargo, la demora atribuible al paciente (días transcurridos entre el inicio de los síntomas y la primera consulta) en TBP ha presentado una mediana de 16,5 días en inmigrantes y 9 días en autóctonos con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,044$ ).

La demora atribuible al sistema (días transcurridos desde la consulta del paciente hasta el inicio del tratamiento) tiene una mediana de 8,5 días en autóctonos y 3 días en inmigrantes, con diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,02$ ).

Desde el punto de vista de Salud Pública, la TBP bacilífera supone un problema prioritario por su mayor contagiosidad. En nuestra Área, la demora total de la TBP bacilífera tiene una mediana de 21 días en autóctonos y 32 en inmigrantes siendo la diferencia estadísticamente significativa con  $p=0,043$ . La demora diagnóstica atribuible al paciente en TBP bacilífera tiene una mediana de 18 días en autóctonos y 31 días en inmigrantes con diferencias que tienden a la significación. La demora atribuible al sistema en TBP bacilífera tiene una mediana de un día, tanto en autóctonos como en inmigrantes. (Tabla 8).

Tabla 8: Diferencias en la demora diagnóstica de la TB, TBP y TBP bacilífera en autóctonos e inmigrantes. ASG. 2003-2010.

	<b>Autóctono</b>	<b>Inmigrante</b>	
<b>Demora diagnóstica (DD)</b>	días (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	días (P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> )	p
<b>DD total en TB</b>	46 (18,5-70,0)	31,5 (16,0-63,7)	0,198
<b>Demora atribuible al paciente</b>	9 (0,0-28,0)	12,5 (4,2-32,0)	0,025
<b>Demora atribuible al sistema</b>	10,5 (1,0-51,0)	3 (0,0-22,0)	0,003
<b>DD total en TBP</b>	48,5 (19,7-73)	31,5 (17,5-62,5)	0,094
<b>Demora atribuible al paciente</b>	9 (0,0-30,0)	16,5 (3,5-32)	0,044
<b>Demora atribuible al sistema</b>	18,5 (1,0-52,0)	3,0 (0,0-21,0)	0,002
<b>DD total en TBP bacilífera</b>	21 (9,0-46,0)	32 (19,0-62,5)	0,043
<b>Demora atribuible al paciente</b>	18 (4,0-41,25)	31 (7,0-59,5)	0,053
<b>Demora atribuible al sistema</b>	1 (0,0-4,5)	1 (0,0-4,5)	0,567



En cuanto a la conclusión del tratamiento de la TB no encontramos diferencias significativas entre ambas poblaciones en las muertes por TB (0% en inmigrantes vs 0,8% en autóctonos), traslados, abandonos, perdidos o éxito terapéutico, porque el tamaño muestral es pequeño pero puede haberlas clínicamente. Sin embargo, se mueren menos los inmigrantes, 1,4% frente al 10,7% con  $p = 0.026$  OR 0,12 IC (0,16-0,89) (Tabla 9).

Tabla 9: Conclusión del tratamiento en TB autóctona e inmigrante. ASG. 2003-2010.

	Autóctona		Inmigrante		Total	
	N=247		N=72			
	N	%	N	%	N	%
Tratamiento completado	129	52,2	32	44,4	161	<b>50,4</b>
Curación	77	31,1	29	40,2	106	<b>33,2</b>
Éxito terapéutico TB	206	83,4	61	84,7	267	<b>83,6</b>
Éxito TBP bacilífera	71	92,2	28	84,8	99	<b>90</b>
Perdidos	3	1,2	1	1,4	4	<b>1,2</b>
Abandonos	7	2,8	6	8,3	13	<b>4,0</b>
Traslado	5	2,0	3	4,2	8	<b>2,5</b>
Muerte por TB	2	0,8	0	0	2	<b>0,6</b>
Muerte por otra causa	24	9,7	1	1,4	25	<b>7,8</b>

Se detectaron un 5,8% de resistencias en autóctonos y un 7,5% en inmigrantes. Las resistencias a isoniacida fueron del 1,96% y el 1,51% respectivamente. Hubo un caso de TB multirresistente en un paciente autóctono. No hubo ningún caso de monorresistencia a rifampicina, ni de TB extremadamente resistente (Tabla 10).

Tabla 10: Resistencias en TB en autóctonos y en inmigrantes. ASG. 2006-2010.

	Autóctonos		Inmigrantes	
Resistencias	9/155	5,8%	5/66	7,57%
Resistencia a Isoniacida	3/155	1,93%	1/66	1,51%
Resistencia a Estreptomicina	8/155		4/66	
Resistencia a Piracinamida	0		1/66	

Resistencia a etambutol	1/155	0
TB-MDR	1/155	0,64% 0

En conclusión, las siguientes variables se han asociado significativamente con la TB y la TBP en la población inmigrante con respecto a la autóctona: edad menor de 35 años, cavitación en la Rx tórax, mayor porcentaje de bacilíferos y menor mortalidad global. (Tabla 11a y 11b).

Tabla 11a: Variables asociadas con TBP en población inmigrante.

VARIABLES	Inmigrantes (N= 64)	Autóctonos (N=208)	p	OR	IC 95%
<b>Edad &lt;35</b>	64.1%	26.4%	<0.001	4.9	2.70-9.00
<b>Cavitación</b>	32.8%	17.8%	0.011	2.2	1.20-4.20
<b>% bacilíferos</b>	51.6%	37.2%	0.042	1.8	1.02-3.16
<b>Mortalidad global</b>	1.40%	10.7%	0.026	0.12	0.01-0.89

Tabla 11b: Variables asociadas con TB en población inmigrante.

VARIABLES	Inmigrantes (N= 72)	Autóctonos (N=247)	p	OR	IC 95%
<b>Edad &lt;35</b>	65.3%	28.3%	<0.001	4.75	2.72-8.31
<b>Cavitación</b>	28.9%	15.0%	0.013	2.28	1.23-4.22
<b>% bacilíferos</b>	45.2%	31.8%	0.030	1.77	1.04-3.01
<b>Mortalidad global</b>	1.40%	10.5%	0.039	0.12	0.01-0.89

### 3.2.4. Tuberculosis e infección VIH

El VIH/sida y la TB interactúan de forma que cada una de estas enfermedades acelera la progresión de la otra. El VIH favorece la progresión de infección tuberculosa primaria a enfermedad activa, y es el factor de riesgo más poderoso que se conoce para la reactivación de la infección en enfermedad tuberculosa (se calcula un riesgo de progresión de infección a enfermedad de un 5-10% por año y de un 50% a lo largo de toda la vida de la persona y se estima que un tercio de las personas infectadas por el VIH acabará desarrollando TB).

En el ASG el porcentaje de enfermos de TB con infección por el VIH conocida fue de 5,3% en el total del período estudiado, estando siempre por debajo del 10%, oscilando alrededor de esta cifra desde el año 1998. Predominan los hombres, con un 82,3%.

### **3.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS DE TUBERCULOSIS**

Esta enfermedad puede localizarse prácticamente en cualquier órgano del cuerpo humano, siendo los casos pulmonares los de mayor repercusión epidemiológica, sobre todo los que presentan bacteriología de esputo positiva por su alta capacidad de contagio.

A continuación se describen las localizaciones que presentan y los patrones radiológicos y microbiológicos de las localizaciones pulmonares.

#### **3.3.1. Localización de la enfermedad**

Según la localización de la enfermedad, propuesta por el European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) Tuberculosis Surveillance in Europe 2007 y el Plan Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis 2007, los casos de TB se clasifican en:

- Tuberculosis pulmonar: afecta al parénquima pulmonar, árbol traqueobronquial y a la laringe, (equiparando por razones epidemiológicas la TB pulmonar y la TB transmisible por vía respiratoria).

- Tuberculosis extrapulmonar: la que afecta a cualquier otra localización, incluida la pleural y linfática intratorácica, siempre que no se produzca afectación del parénquima pulmonar.

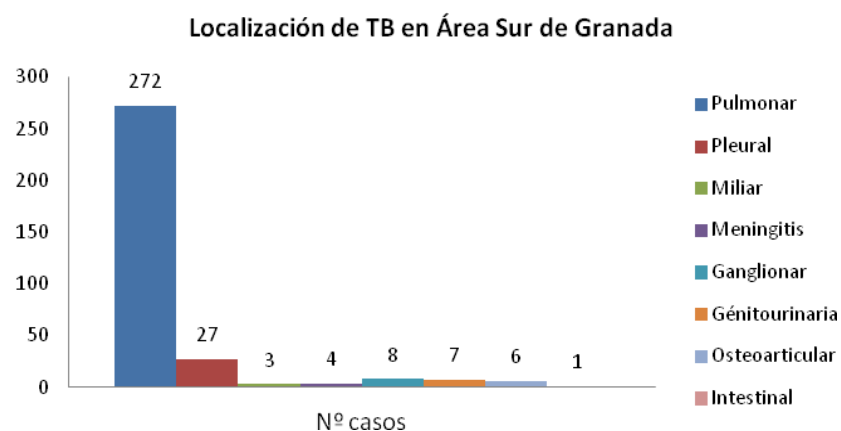
En caso de afectación múltiple, la localización pulmonar se considera siempre la fundamental.

La localización anatómica mayoritaria en estos años es la pulmonar, seguida de la pleural, vías urinarias y de ganglios periféricos, el resto de las localizaciones son mucho menos frecuentes. Esta distribución de los casos, según su localización, se presenta en la tabla 10 y en el gráfico 10, en la cual hay que tener en cuenta que un mismo paciente puede tener TB en más de una localización anatómica.

Tabla 12: Distribución de los casos de TB según su localización anatómica. ASG. 2003-2010.

Forma Clínica	Frecuencia	Porcentaje
Miliar	3	0,9
Génitourinaria	7	2,2
Intestinal	1	0,3
Ganglionar	8	2,6
Meningitis tuberculosa	4	1,3
Osteoarticular	4	1,3
Pleural	27	8,4
Pulmonar	272	85,2
Total	319	100,0

Figura 19: Distribución de los casos de TB según su localización anatómica. ASG. 2003-2010.



La meningitis tuberculosa, la más grave dentro de las formas extrapulmonares, puede presentarse a cualquier edad pero tiene mayor incidencia en niños, sobre todo en los primeros años de vida, siendo rara antes de los seis meses de edad.

Además, es un buen indicador de la endemia de TB en un país y el número de casos en menores de cinco años refleja la eficacia de los programas de prevención y control de la TB.

### 3.3.2. Manifestaciones clínicas

La clínica de la TB es inespecífica, los signos y síntomas dependen de la localización y aparecen de forma tardía, en ocasiones cuando el enfermo ya es contagioso.

La TB pulmonar debe descartarse cuando el enfermo presente tos y expectoración de más de tres semanas de duración, especialmente si es hemoptoica <sup>79</sup>. (Tabla 13).

En los pacientes con TB pulmonar los síntomas más frecuentes fueron tos (87,5%), expectoración (79%) y fiebre (37%), mientras que en los pacientes afectados de TB extrapulmonar los síntomas más frecuentes fueron fiebre (44,7%) y tos (10,6%) (Tabla 13).

Globalmente, el síntoma que se observó con más frecuencia fue tos en 243 pacientes (76,17%), seguido de expectoración en 217 (68%) y fiebre en 122 (38,2%) (Tabla 13).

Tabla 13: Manifestaciones clínicas de la TB. ASG. 2003-2010.

	TB PULMONAR N (%)	TB EXTRAPULMONAR N (%)	TOTAL N (%)
<b>Asintomáticos</b>	25 (9,2)	1 (2,1)	<b>26 (8,1)</b>
<b>Tos</b>	238 (87,5)	5 (10,6)	<b>243 (76,1)</b>

<b>Fiebre</b>	101 (37,1)	21 (44,7)	<b>122 (38,2)</b>
<b>Expectoración</b>	215 (79,0)	2 (4,3)	<b>217 (68)</b>
<b>E. Hemoptoica</b>	36 (13,2)	1 (2,1)	<b>37 (11,5)</b>
<b>Neumonía</b>	18 (6,6)	0	<b>18 (5,6)</b>

### 3.3.3. Diagnóstico radiológico en las tuberculosis pulmonares

El patrón radiológico más habitual en las TB pulmonares en el ASG es el no cavitario, sin embargo aún se sigue observando que alrededor del 20% de las TB tienen en el momento del diagnóstico una lesión cavitada (Tabla 14).

Tabla 14: Radiología en las tuberculosis pulmonares: porcentaje sobre el total de casos de TB pulmonar.

N casos /%	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	TOTAL	
<b>Anormal cavitada</b>	7	1	6	6	13	7	8	10	58	21,3%
<b>Anormal no cavitada</b>	25	19	20	27	38	27	16	19	191	70,3%
<b>Normal</b>	4	2	2	6	1	2	1	5	23	8,4%
<b>TB PULMONAR</b>	<b>36</b>	<b>22</b>	<b>28</b>	<b>39</b>	<b>52</b>	<b>36</b>	<b>25</b>	<b>34</b>	<b>272</b>	<b>100%</b>

### 3.3.4. Situación evolutiva

Caso inicial: paciente que nunca recibió tratamiento o bien lo recibió por un tiempo inferior a un mes.

Caso tratado previamente: paciente que recibió tratamiento antituberculoso por lo menos durante un mes (se excluyen los tratamientos preventivos: quimioprofilaxis primaria (QP) / tratamiento de la infección tuberculosa (TIT)). En este grupo se incluyen:

Recidiva: paciente previamente tratado de TB, con situación final de curación bacteriológica o tratamiento completado.

Fracaso: después de cinco meses sigue presentando o vuelve a presentar un cultivo positivo.

Ningún caso previamente tratado será registrado de nuevo si no pasaron, por lo menos, 12 meses desde la última vez que recibió tratamiento antituberculoso.

Tabla 15: Situación evolutiva de los casos de TB. ASG. 2003-2010.

	Frecuencia	Porcentaje
Desconocida	19	5,9
Inicial	273	85,6
Recidiva	26	8,1
Retratamiento/Crónico	1	0,3
Total	319	100,0

### 3.3.5. Diagnóstico bacteriológico de las tuberculosis pulmonares

El diagnóstico fue bacteriológico en el 91,8% de los casos de TB (96,3% de TBP), clínico en el 4% (2,9% de TBP) e histológico en el 4% (0.7% de TBP). De los 8 casos de TBP (2,9%), diagnosticados a pesar de baciloscopia y cultivo negativos, por cuadro clínico-radiológico compatible y contacto con caso bacilífero, 6 eran niños.

Los resultados de las pruebas microbiológicas de los casos pulmonares diagnosticados en el Area Sur de Granada durante los años 2003-2010 son los que se muestran en la tabla 16 y en el gráfico 11.

Figura 20: Bacteriología de los casos de TBP. ASG. 2003-2010.

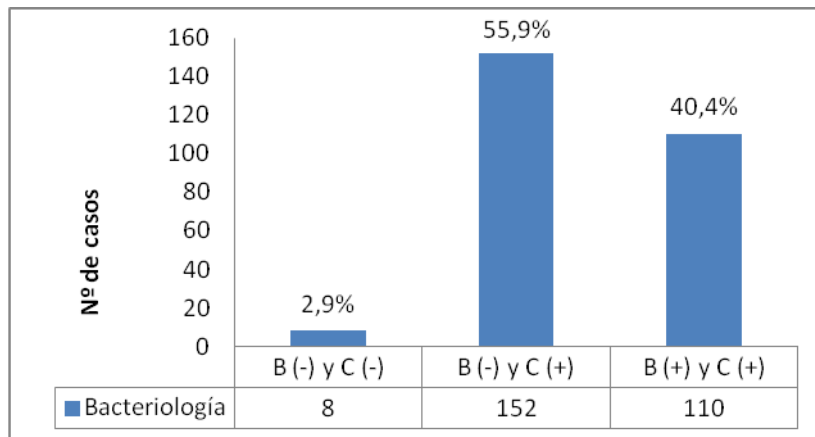


Tabla 16: Número y porcentaje de casos de TB pulmonar según los resultados de la bacteriología. Área Sur de Granada 2003-2010.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	TOTAL
<b>BK+ y CULTIVO +</b>	17	7	10	15	23	13	9	16	110
<b>BK- y CULTIVO +</b>	18	14	17	24	29	22	15	13	152
<b>BK- y CULTIVO -</b>	1	1	0	0	0	2	1	5	8
<b>No hecho</b>	1	0	1	0	0	0	0	0	2
<b>TOTAL CULTIVO +</b>	<b>35</b>	<b>21</b>	<b>27</b>	<b>39</b>	<b>52</b>	<b>35</b>	<b>24</b>	<b>29</b>	<b>262</b>

Tabla 17: Número de casos confirmados por cultivo en el período 2003-2010, según el tipo de localización.

CULTIVO+/N casos	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	TOTAL
<b>TB PULMONAR</b>	35/36	21/22	27/28	39/39	52/52	35/36	24/25	29/34	262
<b>TB EXTRAPULMONAR</b>	3/7	2/4	2/3	3/4	8/11	5/8	5/5	3/5	31/47
<b>TB</b>	<b>38/43</b>	<b>23/26</b>	<b>30/31</b>	<b>42/42</b>	<b>59/63</b>	<b>40/44</b>	<b>29/30</b>	<b>32/39</b>	<b>293/319</b>

El porcentaje de casos bacilíferos con respecto al total de casos diagnosticados por años en el ASG ha oscilado entre el 31,8% del año 2004 y el 47,1% del 2010, con un promedio en los años de estudio de 39,1%. (Tabla 18).

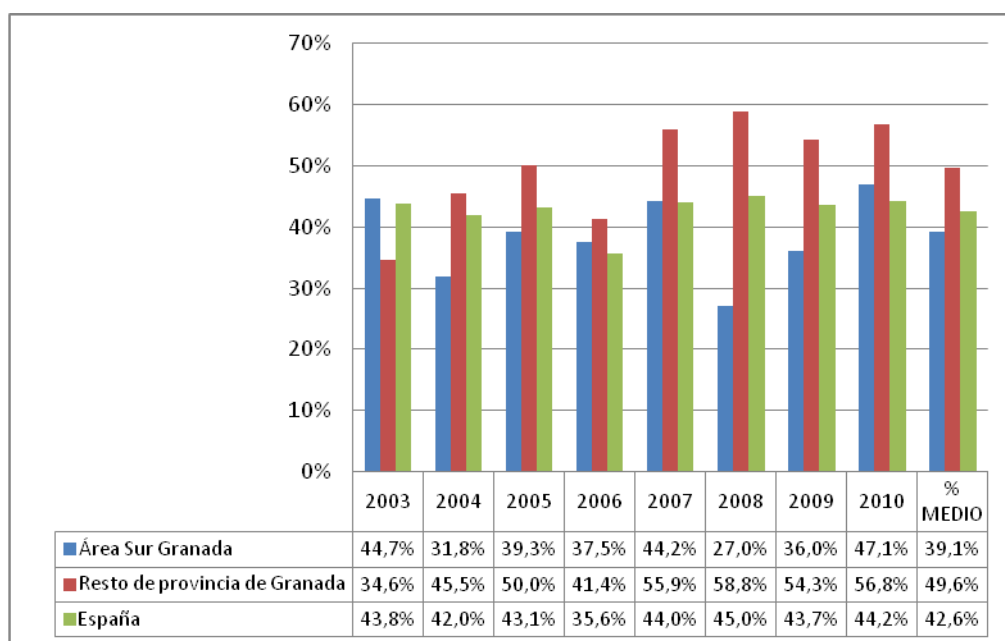
Tabla 18: Porcentaje de casos bacilíferos con respecto al total de casos diagnosticados.



	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	% MEDIO
Área Sur Granada	44,7%	31,8%	39,3%	37,5%	44,2%	27,0%	36,0%	47,1%	39,1%
Resto de provincia de Granada	34,6%	45,5%	50,0%	41,4%	55,9%	58,8%	54,3%	56,8%	49,6%
España	43,8%	42,0%	43,1%	35,6%	44,0%	45,0%	43,7%	44,2%	42,6%

Se exponen en el figura 15 el porcentaje de bacilíferos en el resto de la provincia de Granada (según datos del SVEA) y en España (según datos del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)2).

Figura 21: Porcentaje de bacilíferos en España, Granada y Área Sur de Granada.



El 55,9% (152 casos) de las TBP eran casos no bacilíferos diagnosticándose cuando el bacilo creció en cultivo. La mayoría tenían tos (80,8%) y expectoración (72,2%) y el 12,5 % estaban asintomáticos, sospechándose el diagnóstico por alteración radiológica o contacto reciente con caso bacilífero. El 40,4% (110 casos) se diagnosticaron por baciloscopia positiva (bacilíferos) confirmándose con el cultivo. Los

pacientes bacilíferos además de tos y expectoración tenían más fiebre (50% vs 28,3%) y expectoración hemoptoica (18,2% vs 9,8%) (Tabla 18).

De los 22 casos diagnosticados con baciloscopia y cultivo negativos, 8 eran pulmonares, 8 formas pleurales, 3 miliares, un caso de meningitis, uno ganglionar y otro intestinal.

De los 8 casos de TBP (2.9%) con baciloscopia y cultivo negativos, diagnosticados por cuadro clínico-radiológico compatible y antecedente de contacto con caso bacilífero, 6 eran niños, 5 de ellos inmigrantes.

Se diagnosticaron 27 casos de TB pleural, 8 de ellos sin confirmación bacteriológica, 4 mediante biopsia pleural toracoscópica con anatomía patológica compatible (granulomas caseificantes) y los otros 4 con ADA elevado, Mantoux + y edad <24años.

Tabla 19. Radiología, bacteriología de TB y TBP. ASG. 2003-2010

	TB	TBP	TBP bacilífera	TBP no bacilífera
<b>Hallazgos Rx</b>				
<b>Cavitada</b>	58 (18,8%)	58 (21,3%)	50 (45,45%)	8 (4,9%)
<b>Anormal no cavitada</b>	226 (70,8%)	191 (70,2%)	58 (52,7%)	133 (82%)
<b>Normal</b>	35 (10,9%)	23 (8,4%)	2 (1,8%)	21 (12,9%)
<b>Bacteriología</b>				
<b>B (-) y C (-)</b>	22	8 (2,9%)		8 (4,9%)
<b>B (-) y C (+)</b>	183	152 (55,9%)		152 (93,8%)
<b>B (+) y C (+)</b>	110	110 (40,4%)	110 (100%)	0
<b>C no hecho</b>	4	2 (0,8%)		2 (1,23%)

B = Baciloscopia C= Cultivo

### 3.4. DEMORA DIAGNÓSTICA

La demora diagnóstica total (DT) ha presentado una mediana de 42 días (IQR 18-67 días), siendo la demora atribuible al paciente (DP) de 9,5 días (IQR 1-31 días) y la demora atribuible al sistema sanitario (DS) fue de 7 días (IQR 1-47 días).

El 67,4% de los casos ha tenido una demora inferior a un mes.

		Demora_Total	Demora_Atribuible_Paciente	Demora_Atribuible_Sistema
N	Válidos	313	318	312
	Perdidos	6	1	7
Media		51,1118	25,6730	25,1218
Mediana		42,0000	9,5000	7,0000
Desv. típ.		48,12028	45,37193	30,70749
Mínimo		,00	,00	,00
Máximo		394,00	392,00	167,00
Percentiles	25	18,0000	1,0000	1,0000
	50	42,0000	9,5000	7,0000
	75	67,5000	31,0000	47,0000

Los factores asociados con la demora diagnóstica total fueron: Rx no cavitada (OR 2,64 IC 95% 1,43-4,89), no bacilífero (OR 5,68 IC 95% 3,32-9,72), edad > 35 años (OR 3,45 IC 95% 2,03-5,86), tabaquismo (OR 1,77 IC 95% 1,09-2,88), inmigrante (OR 0,51 IC 95% 0,28-0,90) y ausencia de fiebre (OR 1,84 IC 95% 1,11-3,05).

Los factores asociados a la DS fueron los mismos que para la DT, más la ausencia de expectoración hemoptoica (OR 2,40 IC 95% 1,12-5,15).

La demora atribuible al paciente (DP) se asoció con Rx cavitada (OR 1,92 IC 95% 1,06-3,57) y bacilífero (OR 2,85 IC 95% 1,72-4,76). (Tabla 19).

Para poder calcular los OR, hemos tenido que categorizar las variables demoras, para ello se han tenido en cuenta las medianas. Todos los pacientes con valores mayores que las medianas tiene demora y por debajo no. De esta forma se ha considerado lo siguiente:

Demora total: todos los pacientes con una demora superior a 42 días se han considerado que tienen demora.

Demora atribuible al paciente: todos los pacientes con una demora superior a 9,5 días se han considerado que tienen demora.

Demora atribuible al sistema: todos los pacientes con una demora superior a 7 días se han considerado que tienen demora.

Tabla 19: Factores asociados a las demoras de la TB. ASG. 2003-2010.

Factores	Demora Total		Demora Paciente		Demora Sistema	
	OR (IC OR al 95%)	P-valor	OR (IC OR al 95%)	P-valor	OR (IC OR al 95%)	P-valor
<b>RX no cavitada</b>	2,64 (1,43-4,89)	0,002	0,52 (0,28-0,94)	0,029	5,36 (2,68-10,73)	<0,001
<b>Bacifero Negativo</b>	5,68 (3,32-9,72)	<0,001	0,35 (0,21-0,58)	<0,001	15,74 (8,43-29,36)	<0,001
<b>TB Extrapulmonar</b>	0,48 (0,25-0,92)	0,026	1,23 (0,65-2,29)	0,524	0,62 (0,33-1,18)	0,148
<b>Edad &gt;35 años</b>	3,45 (2,03-5,86)	<0,001	0,79 (0,48-1,30)	0,347	4,32 (2,51-7,43)	<0,001
<b>Sexo (Mujer)</b>	0,97 (0,57-1,65)	0,907	0,90 (0,53-1,53)	0,702	0,83 (0,49-1,41)	0,485
<b>Fumador</b>	1,77 (1,09-2,88)	0,021	1,13 (0,70-1,81)	0,622	1,43 (0,88-2,32)	0,143
<b>Inmigrante</b>	0,51 (0,28-0,90)	0,020	1,50 (0,85-2,63)	0,158	0,45 (0,25-0,81)	0,007
<b>E. Hemoptoica (No)</b>	0,95 (0,46-1,96)	0,894	0,50 (0,24-1,04)	0,063	2,40 (1,12-5,15)	0,025
<b>Fiebre (No)</b>	1,84 (1,11-3,05)	0,018	0,67 (0,41-1,10)	0,118	2,95 (1,75-4,97)	<0,001

Tabla 20: Demora Total y demora atribuible al sistema según variables clínicas en 272 pacientes con tuberculosis pulmonar. (Utilizamos test no paramétricos, Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, para hacer el contraste).

Variables	Pacientes N (%)	Demora atribuible al sistema				Demora Total			
		Mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	P-valor	Mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	P-valor
<b>DX Radiológico</b>					<0,001				0,036
<b>Anormal</b>	58 (21,3)	1,00	0,00	6,00		31,00	12,50	60,00	

<b>cavitada</b>									
<b>Anormal no cavitada</b>	191 (70,2)	21,50	1,00	51,75		49,00	20,00	77,00	
<b>Normal</b>	23 (8,5)	47,00	4,75	58,25		52,50	22,75	69,50	
Bacteriología					<0,001				<0,001
<b>B(-) y C(-)</b>	10 (3,3)	5,00	1,00	10,00		16,00	5,00	30,50	
<b>B(-) y C(+)</b>	152 (55,9)	46,50	21,75	64,00		57,00	39,75	82,00	
<b>B(+)</b> y C(+)	110 (40,4)	1,00	0,00	4,25		28,00	10,00	49,75	
Asintomático					0,937				0,008
<b>No</b>	247 (90,8)	7,00	1,00	49,25		46,50	19,75	73,00	
<b>Si</b>	25 (9,2)	19,00	0,00	46,00		26,00	2,25	54,75	
Tos					0,717				0,059
<b>No</b>	34 (12,5)	18,00	0,50	43,00		32,00	5,50	59,50	
<b>Si</b>	238 (87,5)	7,00	1,00	49,50		47,00	19,50	72,50	
Fiebre					0,001				0,112
<b>No</b>	171 (62,9)	25,00	1,00	52,00		50,00	20,00	73,00	
<b>Si</b>	101 (37,1)	3,00	0,00	22,00		33,00	16,00	66,00	
Expectoración					0,906				0,073
<b>No</b>	57 (21,0)	12,50	1,00	42,75		31,00	17,25	62,50	
<b>Si</b>	215 (79,0)	7,00	0,75	50,25		47,00	19,75	73,00	
E. Hemoptoica					<0,001				0,479
<b>No</b>	236 (86,8)	11,00	1,00	51,00		45,50	19,00	72,75	
<b>Si</b>	36 (13,2)	0,00	0,00	33,50		44,00	15,25	61,25	
Tabaquismo					0,034				0,033
<b>No</b>	132 (48,5)	4,50	0,00	39,25		34,50	16,00	64,25	
<b>Sí</b>	140 (51,5)	20,50	1,00	52,00		52,00	24,25	73,75	
Inmigrantes					0,002				0,094
<b>No (autóctonos)</b>	207 (76,1)	18,50	1,00	52,00		48,50	19,75	73,00	
<b>Sí</b>	65 (23,9)	3,00	0,00	25,50		31,50	17,50	62,50	
Sexo					0,581				0,870
<b>Hombre</b>	194 (71,3)	11,0	1,0	49,2		44,5	19,0	67,0	
<b>Mujer</b>	78 (28,7)	6,0	0,0	48,7		46,0	16,0	77,7	
Edad					<0,001				<0,001
<b>&lt;=35</b>	96 (35,3)	2,0	0,0	13,0		28,0	10,0	60,0	
<b>&gt;35</b>	176 (64,7)	35,0	2,0	53,0		53,0	29,0	77,0	

Tabla 21: Demora atribuible al paciente según variables clínicas en 272 pacientes con tuberculosis pulmonar.

Variables	Pacientes N (%)	Demora atribuible al paciente			
		Mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>	P-valor
DX Radiológico					<0,001
<b>Anormal cavitada</b>	58 (21,3)	24,0	6,0	45,2	
<b>Anormal no cavitada</b>	191 (70,2)	9,0	0,0	28,0	
<b>Normal</b>	23 (8,5)	1,0	0,0	15,0	
Bacteriología					<0,001
<b>B(-) y C(-)</b>	10 (3,3)	5,0	0,7	14,2	

<b>B(-) y C(+)</b>	152 (55,9)	6,0	0,0	20,0	
<b>B(+) y C(+)</b>	110 (40,4)	21,5	5,0	42,5	
Asintomático					
<b>No</b>	247 (90,8)	11,0	2,0	31,0	<0,001
<b>Si</b>	25 (9,2)	0,0	0,0	6,0	
Tos					0,001
<b>No</b>	34 (12,5)	1,0	0,0	17,0	
<b>Si</b>	238 (87,5)	10,0	2,0	31,0	
Fiebre					0,018
<b>No</b>	171 (62,9)	8,0	0,0	28,0	
<b>Si</b>	101 (37,1)	16,0	4,0	32,5	
Expectoración					0,018
<b>No</b>	57 (21,0)	5,0	0,0	22,0	
<b>Si</b>	215 (79,0)	11,0	2,0	31,0	
E. Hemoptoica					0,006
<b>No</b>	236 (86,8)	8,5	0,0	30,0	
<b>Si</b>	36 (13,2)	21,0	7,0	42,0	
Tabaquismo					0,615
<b>No</b>	132 (48,5)	9,0	0,0	30,7	
<b>Sí</b>	140 (51,5)	10,0	1,2	31,0	
Inmigrantes					0,037
<b>No (autóctonos)</b>	207 (76,1)	8,5	0,0	30,0	
<b>Sí</b>	65 (23,9)	16,5	3,2	32,0	
Sexo					0,743
<b>Hombre</b>	194 (71,3)	9,5	1,0	31,0	
<b>Mujer</b>	78 (28,7)	9,0	0,0	32,5	
Edad					0,188
<b>&lt;=35</b>	96 (35,3)	11,0	1,5	32,7	
<b>&gt;35</b>	176 (64,7)	9,0	0,0	30,0	

### 3.5. RESISTENCIAS

La tuberculosis es una enfermedad de declaración obligatoria, y urgente en caso de tuberculosis bacilífera o en caso de tuberculosis con alguna resistencia, según lo establecido en la Orden de diciembre de 2008 de desarrollo del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía, pero además existen varias situaciones en que debe ser considerada también como alerta:

- (a) Caso bacilífero
- (b) Caso con bacilos farmacorresistentes.

(c) Caso de tuberculosis digestiva (para investigar la posible transmisión alimentaria).

(d) Aparición de caso índice en colectivos o situaciones que precisan medidas especiales:

- Instituciones cerradas (penitenciarias, militares, etc) incluidas las sanitarias
- Indigentes y personas con déficit socioeconómico
- Personas con riesgo social
- Centros de enseñanza y guarderías
- Que genere alarma social o sea claramente susceptible de generarse.

A partir de 2006, coincidiendo con la inclusión del registro de los test de sensibilidad a los fármacos antituberculosos en el SVEA, se han realizado de forma sistemática test de sensibilidad a todos los casos de TB con cultivo positivo en el Laboratorio de referencia de micobacterias de Granada situado en el Servicio de Microbiología del Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

El 89,4% de las cepas resultaron sensibles a los fármacos de 1ª línea: isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomina.

En cuanto a la resistencia primaria a la isoniacida, entendiendo como tal la resistencia detectada a la isoniacida en pacientes con casos iniciales (nunca tratados), el 4,5% presenta alguna resistencia a la isoniacida (los datos desglosados serían: monorresistencia (9 CASOS)2,6%, polirresistencia (4 CASOS) 1,5% y multirresistencia (1CASO) 0,4%).

Con respecto a la TB multirresistente (resistencia simultánea a la isoniacida y a la rifampicina), se diagnosticó un caso en el 2008, siendo caso inicial y en persona autóctona. El porcentaje se sitúa en el 0,4%. Desde el año 2006 hasta el 2010 tenemos constancia de 4 casos de TB multirresistente en Granada.

No se presentó ningún caso de TB extremadamente resistente (resistente a la isoniacida y la rifampicina, más a todas las fluoroquinolonas, y por lo menos a uno de los tres fármacos inyectables de 2a línea).

Tabla 22: Resistencias. ASG. Años 2006-2010

	2006	2007	2008	2009	2010	TOTAL
<b>TOTAL TB</b>	43	63	44	30	39	219
<b>Resistencias</b>	4	4	1	3	2	14
<b>No resistencias</b>	39	59	43	27	37	205
<b>Porcentajes</b>	9,30	6,34	2,27	10	5,12	6,39

Tabla 23: Características de TB resistentes. Área Sur de Granada. Período 2006-2010.

Año	Evolución	País Origen	TB	Factores de riesgo	bacilífero	Resistencias
2006	Curación	España	Inicial	brote familiar	no	S
2006	Curación	España	Inicial	Ninguno	no	S
2006	Curación	Rumania	Inicial	Inmigrantes	bacilífero	S
2006	Curación	España	Inicial	Ninguno	no	S
2007	Defunción	España	Inicial	Cáncer de pulmón	no	I+S
2007	Curación	España	Inicial	Ninguno	no	S
2007	Curación	España	Inicial	Ninguno	No	I+S
2007	Curación	España	Inicial	Ninguno	bacilífero	S
2008	Curación	España	Inicial	Inmunodepresión	no	I+R (MDR-TB)
2009	Curación	Rumania	Inicial	Inmigrantes	No	S
2009	Curación	Marruecos	Inicial	Inmigrantes	No	Z
2009	Curación	España	Inicial	Ninguno	No	E+S
2010	Curación	Rumania	Inicial	Inmigrantes	bacilífero	S
2010	Curación	Rumania	Inicial	Inmigrantes	bacilífero	I+S

H: Isoniacida R: rifampicina; E: etambutol; S: estreptomina; Z: pirazinamida



### 3.6. RESULTADOS DE FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

En cuanto al éxito del tratamiento, se han curado y/o han completado el tratamiento un 88% del total de casos y un 90,09% de los casos de TBP con baciloscopia positiva, han muerto por otra causa un 9%, la más frecuente, el cáncer de pulmón (22,22%), y se han perdido o han abandonado el tratamiento un 4% de pacientes. Se ha registrado la finalización del tratamiento en el 96% de casos.

Los resultados del tratamiento de los casos se clasificaron en las siguientes categorías (curación, tratamiento completo, fracaso terapéutico, traslado, abandono, muerte y otros todavía en tratamiento). A efectos de la presentación de resultados, las categorías de curación y tratamiento completo se agruparon en una única categoría denominada “éxito terapéutico”. El porcentaje de casos de tuberculosis en los que se ha finalizado con éxito el tratamiento o que se han curado es del 83,6% sobre el total de casos. Si hacemos este cálculo sobre los casos nuevos pulmonares confirmados por cultivo, tal como señalan las recomendaciones europeas, el porcentaje de resultados satisfactorios sube al % (tabla 24). Sólo se desconocen los resultados del tratamiento en el 3,75% de los casos, mientras que en otros estudios<sup>72</sup> que reflejan este dato a nivel nacional esta cifra asciende al 25%.

Tabla 24: Conclusión final de la terapia (curación, tratamiento completado, fracaso, traslado, abandono, muerte por TB, muerte por otra causa, fecha de defunción, prolongación de tratamiento, perdido).

Conclusión final terapia	Nº casos	Porcentajes
Curación	106	33,22
Tratamiento completado	161	50,47
ÉXITO TERAPÉUTICO TB	267	83,6
ÉXITO TERAPÉUTICO TBP BACILÍFERA	99	90
Muerte por TB	2	0,62
Muerte por otra causa	25	7,8
Abandono	13	4,07

---

Traslado	8	2,50
Perdido	4	1,25
Total	319	100%

---

## 4. DISCUSIÓN

La hipótesis de nuestro estudio es que la búsqueda activa y pasiva de casos mejora el control de la TB adelantando el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. Al diagnosticarse más casos en estadios menos avanzados, no contagiosos aún, disminuye el infradiagnóstico y se interrumpe la cadena de transmisión de la TB en el área.

Para evaluar la eficacia del programa de control de la TB implantado se comparó la incidencia de la TB en nuestra Área antes y después de iniciar el programa de control y con la de otras áreas. Se comparó también la incidencia de TB bacilífera, la incidencia de TB en menores de 15 años, porcentaje de casos de meningitis tuberculosa, el porcentaje de casos no bacilíferos y de Rx no cavitada (que corresponden a los casos diagnosticados precozmente antes de que sean contagiosos), el porcentaje de diagnósticos confirmados con cultivo, el porcentaje de éxito terapéutico (curación o cumplimentación del tratamiento completo) con los registrados a nivel nacional y en otros estudios.

Hemos analizado también los factores de riesgo más frecuentemente asociados con los casos de TB en nuestra Área, definiendo las características de la enfermedad en población inmigrante, la coexistencia de TB con el cáncer de pulmón, las características clínicas, la demora diagnóstica y las resistencias terapéuticas.

### 4.1. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL PROGRAMA DE CONTROL DE LA TB IMPLANTADO.

#### 4.1.1. Incidencia de la tuberculosis en el Área Sur de Granada

La reducción de la incidencia de TB puede indicar control de la TB, sin embargo podría reflejar infradiagnóstico o infranotificación. En 1999, la Unidad de Neumología del ASG inició un programa de control de la TB basado en la búsqueda de casos.

La incidencia de TB en el ASG (25.56 casos por 100.000 habitantes en 2010) es más elevada que la de España (15,54 casos por 100.000 habitantes)<sup>72</sup> y similar a la de otras zonas como Galicia (30,8 por 100.000 habitantes en 2009)<sup>80</sup>. Esto puede significar mal control de la enfermedad o bien, mejor registro o mayor detección de casos por búsqueda de éstos incluso entre pacientes con pocos síntomas.

No ha existido infradeclaración en el ASG durante los años del estudio. El número de casos notificados al SVEA coinciden con los de nuestro estudio y con los del Servicio de Microbiología del HUSC. No sabemos si ha existido infradeclaración a los registros de Vigilancia Epidemiológica en otras zonas, pues la declaración exige la implicación del clínico que debe comunicar todos los casos en cuanto se diagnostican y cuando finaliza el tratamiento.

La incidencia de TBP en la provincia de Granada aumenta en 1991 paralelamente a la coinfección por VIH (36% del total de casos en 1994) hasta alcanzar un máximo en 1995 y presenta una tendencia ligera al descenso posteriormente coincidiendo con el control de la infección VIH (17% del total de casos en 2001)<sup>76</sup>. En el ASG, sin embargo, ocurre un ascenso en la incidencia de TBP a partir de 1999 no debida a falta de control de la infección por VIH, ya que en nuestra área la coinfección supone sólo el 5% del total de casos diagnosticados entre 2003 y 2010, cifra similar a la media española y a la de otras zonas con buen control de la TB<sup>74,80</sup>.

En 2007, la incidencia de TB llegó a un 43,12 por 100.000 habitantes, coincidiendo con tres brotes familiares, dos en población inmigrante con un total de 11 casos entre los contactos estudiados.

Sin embargo, a pesar de que nuestra zona es costera y receptora de población inmigrante procedente de países con elevada incidencia de TB como Rumanía (35%) y Marruecos (21%), sólo un 22.6% de nuestros casos eran inmigrantes, cifra incluso inferior a la registrada en un estudio prospectivo realizado a nivel de todo el territorio español en 2007 incluyendo 1490 pacientes, 442 (29.7%) inmigrantes<sup>81</sup>. No obstante, al igual que en otras zonas<sup>74</sup> el porcentaje de casos en población inmigrante ha pasado de menos del 5% (2 de 43 casos) en 2003 hasta aproximadamente un 50% (20 de 39 casos) en el año 2010. (Figura 18).

#### 4.1.2. La tasa de incidencia anual de tuberculosis pulmonar bacilífera

La tasa de incidencia anual de TBP bacilífera (número de casos nuevos o recidivas de TBP con baciloscopia de esputo positiva, expresada por 100.000 habitantes) es de particular relevancia al corresponderse con las fuentes de infección.

La incidencia media de TBP bacilífera en nuestra Área ha sido de 9.34 por 100.000 (con un rango entre 5.13 y 15.74 por 100.000 habitantes) siendo en los años 2008 y 2009 de 6.65 y 5.93 respectivamente, más baja que la descrita en otras zonas<sup>80</sup>. Se elevó a 10,49 en 2010 coincidiendo con un aumento del porcentaje de casos en población inmigrante.

Desde el punto de vista epidemiológico, consideramos más importante disminuir la incidencia de TBP bacilífera (que implica un diagnóstico tardío, cuando ya es contagiosa) que la incidencia de TBP, cuya disminución puede no ser real sino deberse a infradiagnóstico o infradeclaración.

#### 4.1.3. La incidencia de tuberculosis en niños menores de 5 años

La incidencia en menores de 5 años en el ASG ha sido cero excepto en los años en que se presentaron brotes, todos ellos en familias inmigrantes. Esto contrasta con los datos de España en los que casi el 80% de los casos en menores de 15 años son nativos y el 21.8% extranjeros<sup>66</sup>.

Este es un signo indirecto de las medidas de prevención y control, ya que los niños con TB son considerados casos centinela, pues siempre indican la presencia próxima de una persona adulta a través de la cual se produjo el contagio<sup>64,80,82</sup>. La tasa de TB en niños, especialmente infantes, es una medida indirecta del nivel de transmisión en la comunidad, ya que tienen mayor riesgo de progresión a TB<sup>64</sup>.

Un descenso de la ratio de incidencia en niños con respecto a adultos es un indicador de búsqueda precoz de casos y eficacia del tratamiento<sup>83</sup>.

#### 4.1.4. Porcentaje de meningitis tuberculosa

La meningitis tuberculosa es la forma extrapulmonar más grave.

Puede presentarse a cualquier edad pero tiene mayor incidencia en niños, sobre todo en los primeros años de vida. Es un buen indicador de la endemia de TB y el número de casos en menores de cinco años refleja la eficacia de los programas de prevención y control de la TB.

Durante los años del estudio, en el ASG, ocurrieron 4 casos de meningitis tuberculosa, 2 en adultos y dos en niños de 1 año de edad cuyos padres eran inmigrantes (0.6%)<sup>84</sup>.

#### 4.1.5. Porcentaje de casos no bacilíferos y de radiografía no cavitada

Los pacientes bacilíferos y los que tiene lesiones cavitadas son los que tienen mayor capacidad de eliminar bacilos al exterior (la contagiosidad aumenta cuanto mayor es la presencia de bacilos en la muestra analizada).

El porcentaje de bacilíferos en el ASG es inferior a la media mundial (56%)<sup>65</sup>, a la española (44,2%)<sup>66</sup> y al de otras series<sup>80,81</sup>.

El porcentaje de pacientes con baciloscopia de esputo negativa y cultivo positivo (pacientes con pocos bacilos que precisan cultivo para su detección y que, por tanto, no son contagiosos) en nuestra Área fue del 55.9% siendo del 31.8% en otros estudios<sup>80</sup>. Esto puede ser debido a la búsqueda de casos de TB en pacientes con síntomas respiratorios, aunque la radiografía de tórax fuese normal o con alteraciones poco significativas, o bien en pacientes sin síntomas de TB a los que se ha realizado broncoscopia por otro motivo o han tenido contacto reciente con caso bacilífero.

En nuestra Área se han diagnosticado más casos y más precozmente, con pocos síntomas o incluso asintomáticos (9.2%) y con alteraciones radiológicas inespecíficas antes de ser contagiosos.

Otro indicador de diagnóstico precoz sería el porcentaje de casos con cavitación en la radiografía de tórax que en nuestra serie es menor (21.3% de las TBP vs al 31.6% de otras<sup>80</sup>), detectándose más casos con radiografía de tórax normal (8.4% vs 4.8%<sup>85</sup> o al 5.1%<sup>80</sup>) o anormal no cavitada (70.2% vs 60%<sup>80</sup>).

#### **4.1.6. Porcentaje de diagnósticos confirmados con cultivo**

El diagnóstico fue bacteriológico confirmándose con cultivo en el 91.8% de los casos de TB y en el 96.3% de TBP.

#### **4.1.7. Porcentaje de éxito terapéutico**

En cuanto al éxito del tratamiento nuestros resultados son superiores a los registrados en el último informe de la OMS<sup>65</sup>, en los que la Región Europea se situaba en las cifras más bajas, en torno al 74% y al 67% respectivamente para los casos nuevos de TBP y para los casos nuevos con baciloscopia positiva en 2010. Estos resultados son, en parte debidos al seguimiento en consulta de Neumología hasta la finalización del tratamiento, contactando con Medicina Preventiva para su comunicación.

En conclusión, el plan de control de la TB implantado en el HDSG ha sido eficaz, detectándose más casos en estadios iniciales de la enfermedad, de ahí el alto porcentaje de casos no bacilíferos, con pocos síntomas y sin cavitación radiológica, que habrían podido pasar desapercibidos hasta llegar a ser contagiosos, con más riesgo para desarrollar resistencias y fracaso terapéutico. La tasa de incidencia no es buen indicador del control de la TB, pues se afecta por el infradiagnóstico y por la infradeclaración.

Consideramos que el porcentaje de casos bacilíferos del total de casos de TB diagnosticados y confirmados por cultivo positivo podría ser un indicador de infradiagnóstico. Un alto porcentaje de bacilíferos implicaría detección de casos

avanzados y diagnóstico tardío sugiriendo alta tasa de infradiagnóstico. El diagnóstico de un alto porcentaje de casos no bacilíferos indica detección precoz de la enfermedad antes de que sea contagiosa.

La colaboración estrecha de un equipo multidisciplinario formado por neumólogos, internistas, pediatras, epidemiólogos y microbiólogos ha sido clave para la puesta en marcha de nuestro programa. La implantación de programas similares en todos los hospitales es necesaria para el control de la TB.

Una limitación importante de nuestro estudio es que no existe un análisis de las características de los casos de TB antes de la puesta en marcha del programa de control, comenzando el estudio después del inicio del programa, por lo que se han comparado nuestros datos con los de otras áreas simultáneos en el tiempo. Para confirmar que nuestros hallazgos se han debido al programa control y generalizar los resultados convendría realizar un estudio multicéntrico.

#### **4.2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TB EN EL ÁREA SUR DE GRANADA.**

La susceptibilidad a enfermar de TB depende de la situación inmunológica del huésped, determinada en gran medida por la edad y las comorbilidades. En los países desarrollados, la enfermedad se está concentrando en poblaciones vulnerables, como inmigrantes, personas con exclusión social<sup>63</sup> y personas de edad avanzada. Es necesario extender las medidas de control a estas poblaciones.

En nuestra área la TB se está limitando a poblaciones de riesgo. De los casos diagnosticados en 2003 presentaron al menos un factor de riesgo un 60,46%, mientras que en 2010 éstos supusieron el 89,74%. Se evidencia una tendencia al aumento de los factores de riesgo, diagnosticándose cada año menos casos de TB sin factor de riesgo.

Entre los factores de riesgo más frecuentemente asociados a TB en el ASG destacan el tabaquismo (46%), la condición de inmigrante (22,6%) y el cáncer de pulmón (4,70%).



#### 4.2.1. TUBERCULOSIS Y POBLACIÓN INMIGRANTE

El aumento de la inmigración durante la última década ha enlentecido la caída de la incidencia de la TB en España. La proporción de inmigrantes entre los pacientes diagnosticados de TB ha aumentado desde 1990, alcanzando un 67% en algunas áreas<sup>86,87</sup>.

Los movimientos migratorios desde países con alta prevalencia de TB (condicionada por la pobreza y la inexistencia de políticas eficaces de control de la enfermedad) son uno de los factores fundamentales para que las tasas de TB en los países industrializados no mantengan su tendencia decreciente. Los inmigrantes reproducen en el país de destino la misma situación endémica de los países de procedencia, manteniéndose ésta durante las primeras generaciones. Así pues, en muchas ocasiones reproducen las mismas condiciones de vida y crean comunidades cerradas, marginales y hacinadas<sup>88</sup>.

En el estudio de los casos de TB en el ASG durante el período 2003-2010, el 22,6% corresponden a población inmigrante y se ha demostrado que existen características diferenciales en cuanto a la edad, hallazgos radiológicos, microbiológicos y mortalidad al compararlos con los casos de TB en población autóctona. No hemos encontrado diferencias clínicas, ni de seguimiento terapéutico. En cuanto a las resistencias al tratamiento el número de casos no nos permite extraer conclusiones.

El ASG incluye municipios de la costa granadina y en la última década ha sido receptora de población inmigrante procedente de países con elevada incidencia de TB como Rumanía (35%) y Marruecos (21%), sin embargo sólo un 22,6% de nuestros casos eran inmigrantes, cifra incluso inferior a la media española que se sitúa entre el 29,7% y el 33%, según los estudios<sup>72,81</sup>. No obstante, aunque del total de casos la mayoría ocurren en población autóctona, se observa en la figura 18 como han ido disminuyendo los casos de TB en esta población manteniéndose la incidencia en los últimos años a expensas del aumento del porcentaje de casos en población inmigrante, que ha pasado de menos del 5% en 2003 hasta un 50% en el año 2010.

Esto indica que se está controlando la TB autóctona, y se mantiene la incidencia a expensas de la población inmigrante como ha ocurrido en otras ciudades<sup>74,89</sup>.

En el ASG, la TB en la población inmigrante se comporta, desde el punto de vista epidemiológico, como en los países pobres, con mayor número de casos entre la población más joven, más del 50% de casos entre los 15 y los 34 años (coincidiendo además con la edad laboral pues los motivos de la inmigración son económicos) y más casos en niños, a diferencia de la población autóctona con casi el 30% de los casos por encima de los 64 años de edad. Estos hallazgos coinciden con los de otros estudios<sup>81,90,91,92</sup>.

El porcentaje de casos de TB en menores de 5 años en el ASG ha sido del 3,7% en autóctonos frente al 8,2% en población inmigrante. Esto contrasta con los datos de España en los que casi el 80% de los casos en niños <15 años son nativos y el 21,8% extranjeros<sup>72</sup>. Este es un signo indirecto del control de la enfermedad en la población autóctona, ya que los niños con TB son considerados casos centinela, pues siempre indican la presencia próxima de una persona adulta a través de la cual se produjo el contagio<sup>93,94</sup>. Otro signo de peor control de la TB en la población inmigrante son los casos de meningitis tuberculosa en niños.

En nuestra serie la forma pulmonar ha sido la predominante tanto en autóctonos como en población inmigrante, al igual que en la mayoría de trabajos<sup>95,96</sup>, si bien algunos autores encontraron una proporción más alta de forma extrapulmonar en inmigrantes<sup>97,98</sup>.

Los pacientes bacilíferos y los que tiene lesiones cavitadas son los que tienen mayor capacidad de eliminar bacilos al exterior (la contagiosidad aumenta cuanto mayor es la presencia de bacilos en la muestra analizada). En el ASG el porcentaje de bacilíferos es significativamente mayor en la población inmigrante (45,8% vs 31,2%,  $p=0,027$  OR 1,83 (IC 95% 1,073-3,132)). Estos resultados se han observado de forma similar pero con un porcentaje de bacilíferos en la población inmigrante más elevado que en nuestro estudio (63,8%) en un estudio realizado en el Hospital de Poniente en Almería<sup>99</sup>. Esto indica peor control de la enfermedad y diagnósticos más tardíos en la población inmigrante que en la autóctona. No se ha visto en otros estudios donde se ha analizado esta variable<sup>90,95,100</sup>. Es de destacar las cifras obtenidas en un estudio

prospectivo multicéntrico español, similares y elevadas en ambas poblaciones (58,3% en autóctonos vs 60% en inmigrantes)<sup>81</sup>.

Se ha observado una proporción significativamente mayor de lesiones pulmonares cavitadas en inmigrantes (32,8% vs 17,8%,  $p=0,011$  OR=2,26; IC 95% 1,20-4,20) comparados con los casos de TBP en autóctonos. Se han obtenido resultados similares en otros dos estudios<sup>95,99</sup> pero con porcentajes más elevados de cavitación en la radiografía de tórax (el 68 y el 85% respectivamente) lo que indica que se diagnosticaron mayor porcentaje de pacientes inmigrantes en fases más avanzadas de la enfermedad.

En el ASG los porcentajes de cavitación y de bacilíferos han sido menores que en otros estudios<sup>90,95,99</sup> en ambas poblaciones, inmigrantes y autóctonos, por el programa de control implantado basado en búsqueda de casos que ha permitido un diagnóstico precoz en estadios menos avanzados y un mayor control de la enfermedad.

El número de casos bacilíferos con respecto al total de cultivos positivos (es decir respecto al total de diagnósticos confirmados microbiológicamente) es del 34,21% en la población autóctona y del 50,76% en la inmigrante. Esto indica que en la población autóctona se diagnostican más casos en estadios iniciales, antes de que sean bacilíferos, aproximadamente un 75% de los casos autóctonos diagnosticados no eran bacilíferos. Sin embargo el 50% de los casos diagnosticados en población inmigrante eran bacilíferos y, por tanto, contagiosos. Éste es un buen indicador del diagnóstico precoz y control de la enfermedad tuberculosa en una población.

La demora diagnóstica total en TB y en TBP ha presentado una mediana de 31,5 días en inmigrantes y 46 días en autóctonos, cifras similares a otros estudios<sup>81,101</sup>. Sin embargo, los inmigrantes tardan más en consultar sus síntomas (16,5 días vs 9 días) pero el médico tarda menos en diagnosticarlos (3 días vs 8,5 días), probablemente porque presentan la enfermedad más avanzada y la condición de inmigrante aumenta la sospecha clínica del médico.

Considerando la TBP bacilífera, enfermedad avanzada, el retraso diagnóstico es menor en autóctonos (21 días vs 32 días) pues consultan antes que los inmigrantes (18 días vs 31 días). El médico en estos casos, tarda lo mismo en diagnosticarlos (mediana de 1 día que es el tiempo que tarda en llegar el resultado de la baciloscopia positivo).

Estudios recientes han mostrado que los inmigrantes indocumentados presentaban más retraso diagnóstico y una enfermedad más avanzada mientras que no había diferencias estadísticamente significativas entre los inmigrantes con documentos y los autóctonos<sup>102,103</sup>. En nuestro estudio no hemos distinguido entre inmigrantes documentados y no documentados. Al igual que en estos estudios, no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la presentación clínica o los factores de riesgo, incluyendo coinfección VIH.

En cuanto a la conclusión del tratamiento de la TB, a diferencia de otros estudios<sup>81,95,96,99,104,105</sup>, no encontramos diferencias significativas entre ambas poblaciones en las muertes por TB, traslados, abandonos, perdidos o éxito terapéutico, aunque el tamaño muestral es pequeño y podría haberlas clínicamente. Sin embargo, se mueren menos los inmigrantes (1,4% vs. 10,7% ,  $p=0,026$  OR= 0,12, IC 95% 0,16-0,89), probablemente porque son más jóvenes. Esto se ha descrito en un estudio<sup>106</sup> previo realizado con datos de Europa en 2009, en el que encuentran mayor proporción de muertes en casos nativos comparados con los inmigrantes.

En los trabajos que han estudiado la sensibilidad a antibióticos el porcentaje de cepas resistentes ha oscilado entre el 2,4% y el 33%, con un porcentaje de cepas resistentes entre los inmigrantes superior al 5%<sup>81,95,97,98,107</sup>. Aunque en nuestra serie son pocos los casos con resistencia a los distintos antibióticos como para poder obtener conclusiones, el porcentaje global de resistencia (7,5% en inmigrantes vs. 5,8% en casos autóctonos) es inferior a la obtenida en otro estudio (18,3% en inmigrantes vs. 7,9% en casos autóctonos)<sup>81</sup>. Al igual que en éste no se han detectado monorresistencias a Rifampicina, sólo un caso de resistencia a Rifampicina asociada a Isoniacida (MDR-TB). No hubo ningún caso de TB extremadamente resistente.

En conclusión, las características de la TB y de la TBP en la población inmigrante en el ASG difieren de la autóctona en que son pacientes más jóvenes, se diagnostican en estadios más avanzados de la enfermedad (mayor porcentaje de bacilíferos y de lesiones cavitadas), siendo más contagiosos. Esto indica peor control de la enfermedad y diagnósticos más tardíos. Su mortalidad global es menor, probablemente por ser más jóvenes. Son necesarios programas de control de la enfermedad que incluyan búsqueda de casos en pacientes con síntomas respiratorios

en esta población de riesgo. El aumento de la proporción de casos en población inmigrante obliga a mejorar las medidas de control en este colectivo.

Una limitación importante de nuestro estudio es que se restringe a nuestra Área, además el programa de control de TB implantado hace que nuestros resultados puedan diferir de los de otros estudios; para generalizar nuestros hallazgos convendría realizar un estudio multicéntrico.

Además, pudiera ocurrir que la causa de las diferencias objetivadas en las características de la TB entre las dos poblaciones, autóctona e inmigrante, no sólo se deba al peor control de la enfermedad en la población inmigrante sino a que la enfermedad en los países desarrollados, a consecuencia de las condiciones higiénico-sanitarias, accesibilidad a tratamientos médicos incluidos antibióticos, muchos de ellos antituberculosos como las quinolonas, sea diferente, con evolución menos explosiva, más insidiosa, con menos contagiosidad.

#### 4.2.2. TUBERCULOSIS Y TABAQUISMO

La asociación de TB y tabaquismo se conoce desde hace años<sup>108</sup>.

Un meta-análisis reciente mostró que los fumadores tienen riesgo aumentado para adquirir la infección TB y para la progresión de infección a enfermedad clínica<sup>109</sup>. El riesgo de TB aumenta con la dosis de cigarrillos y con la duración del hábito tabáquico.

El deterioro del aclaramiento de las secreciones en la mucosa traqueobronquial así como la reducción de la capacidad fagocítica de los macrófagos alveolares y un nivel más bajo de citoquinas proinflamatorias secretadas pueden ser los posibles mecanismos de que el *M. tuberculosis* escape a la primera línea de defensa del hospedador<sup>110</sup>.

Los fumadores y exfumadores presentan TB más cavitaria, y una mayor severidad, a pesar de los retrasos diagnósticos similares a los de los no fumadores, y el riesgo de muerte entre los pacientes con TBP es mayor<sup>111,112</sup>.

El tabaco aumenta sustancialmente el riesgo de sufrir TB y de morir por esa causa. Multiplica por más de 2,5 el riesgo de TB. Es un factor de riesgo de TB,

independiente del consumo del alcohol y de otros factores de riesgo socioeconómicos. Más del 20% de la incidencia mundial de TB puede atribuirse al tabaco por lo que controlar la epidemia de tabaquismo ayudará a controlar la epidemia de TB<sup>113</sup>.

En el ASG de los 319 casos de TB diagnosticados, 150 (47%) eran fumadores o exfumadores, de forma similar a otros estudios<sup>111,112</sup>.

#### 4.2.3. COEXISTENCIA DE TUBERCULOSIS Y CÁNCER DE PULMÓN

Un estudio realizado por el Instituto Nacional del Cáncer encontró que la tuberculosis pulmonar se asoció con un mayor riesgo de cáncer de pulmón, después del ajuste por tabaquismo activo y nivel socioeconómico (odds ratio [OR] = 2,1, IC 95%: 1.4 a 3.1)<sup>114</sup>.

Los componentes micobacterianos de la pared celular pueden inducir la producción de óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno, que se han implicado en el daño del ADN que conduce a la carcinogénesis<sup>115</sup>. La inflamación crónica puede también potenciar la mutagénesis. Además, la inmunosupresión y la radioterapia para el cáncer de pulmón puede estar asociada con un mayor riesgo de tuberculosis. Por último, las similitudes clínicas y radiográficas entre la tuberculosis y el cáncer puede inducir a error diagnóstico.

La incidencia del cáncer de pulmón en pacientes con tuberculosis fue 11 veces mayor en comparación con las personas sin tuberculosis. El riesgo para desarrollar cáncer de pulmón puede aumentar aún más, a casi 16 veces, si los pacientes con tuberculosis también estuvieran afectados por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El estudio sugiere que también es importante trabajar en la prevención del cáncer de pulmón dentro de las campañas contra la tuberculosis<sup>116</sup>.

El mecanismo que explicaría la coexistencia de TB y cáncer de pulmón aún no se conoce. Sin embargo, se sabe que fumar es un factor predisponente a ambas enfermedades, TB y cáncer de pulmón<sup>115</sup>.

La coexistencia de TBP y cáncer de pulmón en el ASG es superior a la encontrada en otros estudios (5,7% vs 2,1%)<sup>117,118,119</sup>, aunque inferior a la encontrada en estudios de autopsias<sup>120</sup>, probablemente debido al programa de control de TB

implantado, que incluía estudio de TB de las muestras bronquiales obtenidas en las bronoscopias realizadas por cualquier indicación.

Al igual que en otros estudios el tipo histológico predominante fue el epidermide.

La alta asociación de TB y cáncer de pulmón encontrada en nuestra serie (4,7% de todas las TB y 5,7% de las TBP) en comparación con otras<sup>117,118,119</sup> hace recomendable descartar TB en todos los casos de cáncer de pulmón, sobre todo en zonas de alta prevalencia.

#### **4.3. DEMORA DIAGNÓSTICA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN EL ÁREA SUR DE GRANADA.**

El diagnóstico precoz y el tratamiento correcto de los pacientes son esenciales para el control de la TB<sup>121</sup>. Se estima que un paciente con TBP bacilífera no tratado puede infectar entre diez y quince personas cada año<sup>122-4</sup>. La búsqueda pasiva, basada en la sospecha clínica en pacientes sintomáticos, continúa siendo la base del diagnóstico temprano<sup>125</sup>, reduciendo la transmisión, extensión y mortalidad de la enfermedad<sup>126-8</sup>.

La detección de casos es uno de los principales componentes de un programa de control de la TB y el retraso diagnóstico, uno de los indicadores recomendados en su evaluación<sup>128</sup>.

En una revisión sistemática de la literatura<sup>129</sup> la mediana de la demora total se situó entre los 42 días en Japón<sup>130</sup> y los 89 días en USA<sup>131</sup>; la demora del paciente estuvo entre los 7 días en Italia<sup>132</sup> y los 34,5 días de Reino Unido<sup>133</sup>; y la demora atribuible al sistema sanitario estuvo entre los 7,2 días en Japón<sup>130</sup> y los 32 días en Italia<sup>132</sup>.

En nuestra Área de Salud la mediana de las demoras total, del paciente y del sistema sanitario se sitúan en límites inferiores a los descritos (42, 9,5 y 7 días respectivamente).

Los factores asociados con aumento de la demora total en el Área Sur de Granada fueron: radiografía no cavitada, no bacilíferos, edad>35 años, tabaquismo, ser autóctono y ausencia de fiebre.

Los factores asociados con aumento de la demora del sistema sanitario en el Área Sur de Granada fueron: radiografía no cavitada, no bacilíferos, edad>35 años, ser autóctono y ausencia de fiebre y ausencia de expectoración hemoptoica.

Los factores asociados con aumento de la demora del paciente en el Área Sur de Granada fueron: radiografía cavitada y ser bacilíferos.

Consideramos que se han diagnosticado precozmente aquellos pacientes sin cavitación radiológica, con baciloscopia de esputo negativa y cultivos positivos para *Micobacterium tuberculosis*. El porcentaje de pacientes con TBP diagnosticados en una fase inicial de su enfermedad, sin cavitación en la radiografía (78.7%) y no bacilíferos (59,6%) es muy elevado en nuestra área por el programa de control de la TB implantado. Al igual que en otros estudios<sup>134,135,136</sup> (4,15,16,17) los casos no bacilíferos se asociaron con mayor demora diagnóstica atribuible al sistema sanitario debido al tiempo que tardan los bacilos en crecer en los cultivos. Esto implica la necesidad del empleo de técnicas de diagnóstico rápido, que disminuyan el tiempo de espera hasta la positividad del cultivo. Si bien estos casos suponen un problema clínico, no representan un problema importante de salud pública al ser pacientes poco contagiosos.

En los casos bacilíferos y en los que presentan cavitación en la radiografía de tórax, en los que el riesgo de transmitir la enfermedad es mayor, la mediana de la demora total es inferior al mes y la de la demora atribuible al sistema sanitario es de un día. Estos casos se asociaron con mayor demora diagnóstica atribuible al paciente, que ha tardado más en consultar pero con menor demora diagnóstica atribuible al sistema sanitario. Ocurre igual en otros estudios<sup>137,138,139</sup>, ya que el hallazgo de alteraciones radiológicas típicas de TB, como infiltrados apicales, cavitación y patrón miliar aumenta la sospecha diagnóstica del médico y las baciloscopias positivas permiten iniciar el tratamiento sin tener que esperar al resultado de los cultivos. En nuestra Área, el porcentaje de enfermos diagnosticados en un estadio avanzado de la enfermedad, casos bacilíferos (40,4%) y con cavitación en la radiografía de tórax (21,3%), es menor que en otros estudios publicados<sup>80</sup>.



En los pacientes con baciloscopia positiva, radiografía de tórax cavitada, expectoración hemoptoica, fiebre o inmigrantes la demora se debe al tiempo que han tardado en consultar desde que se iniciaron los síntomas (Demora atribuible al paciente) pero tienen menor demora total; en estos casos la clínica y la radiografía e incluso, la condición de inmigrante, aumenta la sospecha del médico en la primera consulta y el tiempo de demora es únicamente el que tarda la baciloscopia. Estos pacientes tienen una enfermedad más grave, más avanzada y más contagiosa, por lo que es prioritario implantar programas educativos en la población general para que conozcan los síntomas y consulten antes de que la enfermedad avance.

La expectoración hemoptoica es un signo de alarma que conlleva que el paciente consulte antes y que el médico sospeche la enfermedad lo que favorecería menor retraso, pero al mismo tiempo suele ocurrir cuando la enfermedad está avanzada y coincidiendo con cavitación pulmonar y baciloscopia positiva.

En nuestra serie predominan síntomas como tos y expectoración siendo menos frecuentes los síntomas generales como la fiebre descrita en un estudio en el 93,4% de las TBP<sup>140</sup>.

En aquellos casos con síntomas respiratorios menos específicos (tos, expectoración), más insidiosos, la demora diagnóstica se alarga por el tiempo que tarda en consultar el paciente, por el tiempo que tarda el médico en sospecharla y cuando la sospecha, como en estos casos la baciloscopia suele ser negativa, por el tiempo que tardan en crecer los bacilos en los cultivos. Es importante reducir la demora informando a la población de las características de esta enfermedad, concienciando al médico de Atención Primaria y de Especializada mediante programas formativos para que piense en TB ante síntomas respiratorios y empleando técnicas de diagnóstico rápido.

El tabaquismo se asoció con aumento de la demora total y de la DS según nuestro análisis univariante, a diferencia de estudios previos que encuentran retrasos similares en los fumadores y exfumadores al resto de pacientes, aunque con una enfermedad más cavitaria y severa<sup>141</sup>.

El mayor retraso diagnóstico podría significar que los síntomas del paciente se achacan al tabaco y se tarda más en iniciar el proceso diagnóstico. Es importante modificar esta actitud frecuente entre los clínicos y hacer búsqueda de TB entre los

fumadores con síntomas respiratorios pues el tabaco es un factor de riesgo para la infección y desarrollo de la enfermedad<sup>142</sup>.

En la mayoría de los estudios la inmigración es un factor que se asocia con mayor riesgo de retraso diagnóstico<sup>143</sup>, en el nuestro ha sido factor protector para la demora atribuible al sistema y para la demora total, probablemente por el aumento de la sospecha del clínico ya que la proporción de casos en esta población está aumentando en nuestra área y han presentado una TB más cavitaria y bacilífera.

En conclusión, es necesario poner en marcha programas de control de la TB y formar en el conocimiento de la enfermedad a la población y al personal sanitario, potenciando el uso de medios rápidos de cultivo microbiológico.

## 5. CONCLUSIONES

La incidencia de la tuberculosis en el Área de Salud Sur de Granada fue mayor que en España pero el porcentaje de bacilíferos y de cavitación fue más bajo, indicando un diagnóstico más precoz, resultado de la implementación del programa de control.

Un alto porcentaje de bacilíferos con respecto al total de casos de tuberculosis confirmados con cultivo indicaría detección de casos avanzados y diagnóstico tardío, sugiriendo alta tasa de infradiagnóstico.

En nuestra área la TB se está limitando a poblaciones de riesgo. Se evidencia una tendencia al aumento de los factores de riesgo, diagnosticándose cada año menos casos sin factores de riesgo.

La alta asociación de TB y cáncer de pulmón encontrada en nuestra serie (4,7% de todas las TB) en comparación con otras (2 %) hace recomendable descartar TB en todos los casos de cáncer de pulmón.

Las características de la TB y de la TBP en la población inmigrante en el Área Sur de Granada difieren de la autóctona en que son pacientes más jóvenes, se diagnostican en estadios más avanzados de la enfermedad (mayor porcentaje de bacilíferos y de lesiones cavitadas), siendo más contagiosos. Esto indica peor control

de la enfermedad y diagnósticos más tardíos. Son necesarios programas de control de la enfermedad que incluyan búsqueda de casos en pacientes con síntomas respiratorios en esta población de riesgo. El aumento de la proporción de casos en población inmigrante obliga a mejorar las medidas de control en este colectivo.

En nuestra Área los pacientes no bacilíferos, sin cavitación radiológica, de más edad, autóctonos, sin fiebre ni expectoración hemoptoica presentaron mayor demora atribuible al sistema sanitario y demora total, posiblemente debido al tiempo que tardan los bacilos en crecer en los cultivos y a menor sospecha clínica. Suponen un problema clínico, no de salud pública al ser poco contagiosos.

En los casos bacilíferos y con cavitación la mediana de la demora total es de 28 días y de la demora del sistema de un día. El retraso es debido a que los pacientes tardan en consultar. Son necesarios programas formativos dirigidos a la población y a los médicos para que piensen en TB ante síntomas respiratorios, así como el empleo de técnicas de diagnóstico rápido.

Es importante reducir la demora diagnóstica informando a la población de las características de esta enfermedad, concienciando al médico de Atención Primaria y de Especializada para que piense en TB ante síntomas respiratorios y empleando técnicas de diagnóstico rápido.

## TABLAS

Tabla 1. Características principales de los casos de TB. HDSG. 2003-2010.

Variables	TBP n= 272 (85,26%)	TB n= 319 (100%)
Incidencia/100.000 habitantes	23,8	27,6
Incidencia de TBP bacilífera/100.000 hab.	9,3	
Incidencia de TB <15 años/adultos	0,36	0,42
País de origen		
Autóctonos	208 (76,5%)	247 (77,4%)
Inmigrantes	64 (23,5%)	72 (22,6%)
Edad		
Mediana (años)	43	41
<=35 años	96 (35,3%)	117 (36,7%)
>35 años	176 (64,7%)	202 (63,3%)
Sexo		
Hombre	194 (71,3%)	221(69,2%)
Mujer	78 (28,7%)	98 (30,7%)
Ratio hombre:mujer	2,48	2,25
DX Radiológico		
Anormal cavitada	58 (21,3%)	58 (18,8%)
Anormal no cavitada	191 (70,3%)	226 (70,8%)
Normal	23 (8,4%)	35 (10,9%)
Bacteriología <sup>1</sup>		
B(-) y C(-)	8 (2,9%)	22 (6,9%)
B(-) y C(+)	152 (55,9%)	183 (57,4%)
B(+) y C(+)	110 (40,4%)	110 (34,5%)
C no hecho	2(0,8%)	4 (1,2%)
Total cultivos positivos	262 (96,3%)	293 (91,8%)
% Bacilíferos del total de casos con cultivo	110/262 (41,9%)	110/293 (37,5%)
+ % Bacilíferos del total de casos diagnosticados	110/272 (40,4%)	110/319 (34,5%)
% Bacilíferos del total de nuevos casos	97/248 (39,1%)	97/294 (32,9%)
Situación evolutiva <sup>2</sup>		
Casos nuevos	248 (91,2%)	294 (92,2%)
Recidivas	15 (5,5%)	16 (5,0%)
Abandono recuperado	7 (2,6%)	7 (2,2%)
Fracaso	2(0,7%)	2 (0,6%)
Clínica <sup>3</sup>		
Asintomático	25 (9,2%)	26 (8,1%)
Tos	238 (87,5%)	243 (76,1%)
Fiebre	101 (37,1%)	122 (38,2%)
Expectoración	215 (79,0%)	217 (68,0%)
E. Hemoptoica	36 (13,2%)	36 (11,3%)

Neumonía	18 (6,6%)	18 (5,6%)
Factores de riesgo		
VIH	14 (5,1%)	18 (5,6%)
ADVP	16 (5,9%)	19 (5,9%)
Tabaquismo	140 (51,5%)	150 (47%)
Alcoholismo	12 (4,4%)	14 (4,4%)
Institucionalizado	12 (4,4%)	13 (4,1%)
Insuf. Renal crónica	2 (0,7%)	8 (2,5%)
Diabetes	5 (1,8%)	7 (2,2%)
Cáncer de pulmón	14 (5,1%)	15 (4,7%)
Otras neoplasias	5 (1,8%)	7 (2,2%)

<sup>2</sup>Caso nuevo: paciente que nunca recibió tratamiento o bien que lo recibió por un tiempo menor a un mes.

Recidiva: paciente previamente tratado de TB, con situación final de curación bacteriológica o tratamiento completado.

Tabla 2. Radiología, bacteriología y clínica de TB y TBP. ASG. 2003-2010

	TB	TBP	TBP bacilífera	TBP no bacilífera
<b>Hallazgos Rx</b>				
<b>Cavitada</b>	58 (18,8%)	58 (21,3%)	50 (45,45%)	8 (4,9%)
<b>Anormal no cavitada</b>	226 (70,8%)	191 (70,2%)	58 (52,7%)	133 (82%)
<b>Normal</b>	35 (10,9%)	23 (8,4%)	2 (1,8%)	21 (12,9%)
<b>Bacteriología</b>				
<b>B (-) y C (-)</b>	22	8 (2,9%)		8 (4,9%)
<b>B (-) y C (+)</b>	183	152 (55,9%)		152 (93,8%)
<b>B (+) y C (+)</b>	110	110 (40,4%)	110 (100%)	0
<b>C no hecho</b>	4	2 (0,8%)		2 (1,23%)
<b>Clínica</b>				
<b>Asintomáticos</b>	26 (8,1%)	25 (9,2%)	3 (2,7%)	22 (13,5%)
<b>Tos</b>	243 (76,1%)	238 (87,5%)	107(97,3%)	131 (80,8%)
<b>Fiebre</b>	122 (38,24%)	101 (37,1%)	55 (50%)	46 (28,3%)
<b>Expectoración</b>	217 (68%)	215 (79,0%)	98 (89,1%)	117 (72,2%)
<b>E. Hemoptoica</b>	37 (11,59%)	36 (13,2%)	20 (18,2%)	16 (9,8%)
<b>Neumonía</b>	18 (5,64%)	18 (6,6%)	9 (8,1%)	9 (5,5%)

B = Baciloscopia C= Cultivo

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/26.
2. CIBA. Testigos de la historia de la tuberculosis (1679-1970). Barcelona: Gráficas Román SA; 1973.
3. Tuberculosis 2007. Palomino JC, Leão SC, Ritacco V., editors. From basic science to patient care. First edition. TuberculosisTextbook.com.
4. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med* 2006; 100: 1862-70. Daniel 2006 de Palomino
5. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog* 2005; 1: e5. Gutierrez 2005).
6. Taylor GM, Murphy E, Hopkins R, Rutland P, Chistov Y. First report of *Mycobacterium bovis* DNA in human remains from the Iron Age. *Microbiology* 2007; 153: 1243-9. Taylor, 2007).
7. Skinner HA. The origin of Medical Terms. 2nd edition. Baltimore: The Williams & Willkins Company; 1961.
8. Sauret Valet J. La tuberculosis a través de la historia. Madrid: Editorial Rayma SL; 1990.
9. Báguena MJ. La tuberculosis y su historia. Barcelona: Fundación Uriach 1838; 1992.
10. Daniel TM. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4: 395-400.
11. Caminero Luna JA. Breves reseñas históricas sobre la tuberculosis. En: Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. París: Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER); 2003. 17-24.
12. Pease AS. Some remarks on the diagnosis and treatment of tuberculosis in antiquity. *Isis* 1940; 31: 380-93.
13. Herzog H. History of tuberculosis. *Respiration* 1998; 65: 5-15.
14. Ziehl F. Zur Färbung des Tuberkelbacillus-Deutsche Medizinische. *Wochenschrift*. 1882; 8: 451-3.
15. Neelsen F. Ein casuistischer Beitrag zur Lehre von der Tuberkulose *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften*. 1883; 28: 497.
16. Pirquet von Cesenatico CP. Der diagnostischer Pert der Kutaneu Tuberkulin reaction bei det Tuberkulose des Kinde salters auf Grund von 100 Sektion. *Wien Klin*. 1907; 20: 1123-8.
17. Mantoux C. L'intradermo-réaction à la tuberculina et son interprétation clinique. *Presse Med*. 1910; 18: 10-3.
18. Cornudella y Capdevilla J. Estudio biográfico del Profesor Luis Sayé Sampere. Publicaciones de la Real Academia de Medicina de Barcelona. Barcelona; 1979.
19. Hinshaw HC, Feldman WH. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. *Proc Mayo Clin*. 1945; 20: 313-8

20. Recomendaciones del Comité de Tratamiento de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Regímenes de quimioterapia antituberculosa. *Bol Union Int Tuberc Enf Resp*. 1988; 63 (2): 18.
21. Van Soolingen D, Hoogenboezem T, de Haas PE, Hermans PW, Koedam MA, Teppema KS, Brennan PJ, Besra GS, Portaels F, Top J, Schouls LM, van Embden JD. A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol*. 1997;47(4):1236.
22. McNeil MR, Brennan PJ. Structure, function and biogenesis of the cell envelope of mycobacteria in relation to bacterial physiology, pathogenesis and drug resistance; some thoughts and possibilities arising from recent structural information. *Res Microbiol* 1991; 142:451.
23. Hass DW. *Mycobacterium tuberculosis*. En: Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica*. 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 3120-59.
24. Pfyffer GE. *Mycobacterium*: general characteristics, laboratory detection and staining procedures. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press; p. 543–72.
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: 1376–1395.
26. Allen BW, Mitchison DA. Counts of viable tubercle bacilli in sputum related to smear and culture gradings. *Med Lab Sci* 1992; 49:94.
27. Alcaide F, Esteban J, González J, Palacios JJ. *Micobacterias*. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones SEIMC*. 2.a ed.; 2005. Disponible en: [www.seimc.es](http://www.seimc.es).
28. Caminero JA, Casal M, Ausina V, Pina JM, Sauret J. Normativa SEPAR sobre diagnóstico de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 1996;32:85-99.
29. Kent, PT, Kubica, GP. *Public health mycobacteriology: A guide for the level III laboratory*. Centers for Disease Control, US PHS. 1985.
30. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376.
31. Gonzalez-Martín J ,García-García JM, Anibarro L, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46 (5) 253-274.
32. Hanna, BA. *Diagnosis of tuberculosis by microbiologic techniques*. In: Tuberculosis, Rom, WN, Garay, S (Eds), Little, Brown, Boston 1995.
33. Roberts GD, Goodman NL, Heifets L, et al. Evaluation of the BACTEC radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* from acid-fast smear-positive specimens. *J Clin Microbiol* 1983; 18:689.
34. 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; 18:384.
35. D'Amato RF, Isenberg HD, Hochstein L, et al. Evaluation of the Roche Septi-Chek AFB system for recovery of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1991; 29:2906.
36. Pfyffer GE, Welscher HM, Kissling P, et al. Comparison of the *Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)* with radiometric and solid culture for recovery of acid-fast bacilli. *J Clin Microbiol* 1997; 35:364.

37. Piersimoni C, Olivieri A, Benacchio L, Scarparo C. Current perspectives on drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex: the automated nonradiometric systems. *J Clin Microbiol* 2006; 44:20.
38. Magee JG, Freeman R, Barrett A. Enhanced speed and sensitivity in the cultural diagnosis of pulmonary tuberculosis with a continuous automated mycobacterial liquid culture (CAMLiC) system. *J Med Microbiol* 1998; 47:547.
39. Kiehn TE, Gold JWM, Brannon P, Timberger RJ, Armstrong D. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia detected by the Isolator lysis-centrifugation blood culture system. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 647-648.
40. Jackson K, Sievers A, Dwyer B. Effect of agitation of BACTEC 13A blood cultures on recovery of *Mycobacterium avium* complex. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1.801-1.803.
41. Kasárov LB, Moat AG. Metabolism of nicotinamide adenine dinucleotide in human and bovine strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriol* 1972; 110:600.
42. Vestal AL, Kubica GP. Differential identification of mycobacteria. 3. Use of thiacetazone, thiophen-2-carboxylic acid hydrazide, and triphenyltetrazolium chloride. *Scand J Respir Dis* 1967; 48:142.
43. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. *Nat Med* 1996; 2:662.
44. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393:537.
45. Domínguez J, Blanco S, Lacomá A, García-Sierra N, Prat C, Ausina V. Utilidad de la biología molecular en el diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Supl 9:33-41.
46. Woods GE, Warren NG, Inderlied CB. Susceptibility test methods: *Mycobacteria*, *Nocardia* and other actinomycetes. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press; p. 1223-47.
47. Zhang Y, Vilcheze C, Jacobs WR. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: Cole ST, Eisenach KD, McMurray DN, Jacobs WR, editors. *Tuberculosis and the tubercle bacillus*. Washington DC: ASM Press; p. 115-40.
48. WHO. The global MDR-TB and XDR-TB. Response plan (2007-2008). Geneva: WHO; 2007.  
Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/2007/global\\_response\\_plan.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2007/global_response_plan.pdf)
49. Lacomá A, García-Sierra N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Haba L, Rosés S, et al. GenoType MTBDR plus assay for molecular detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3660-7.
50. 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;363:1005-15.
51. WHO. Tuberculosis diagnostics: Automated DNA test.  
[http://www.who.int/tb/features\\_archive/new\\_rapid\\_test/en/](http://www.who.int/tb/features_archive/new_rapid_test/en/) (Consultado mayo 2012).
52. Aragón LM, Navarro F, Heiser V, Garrigó M, Español M, Coll P. Rapid detection of specific gene mutations associated with isoniazid or rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using non-fluorescent low-density DNA microarrays. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:825-31.
53. De la Vía E, Varón R, Molins E y Arriero JM. Tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(Supl 8):10-14
54. Jafari C, Thijsen S, Sotgiu G, Goletti D, Dominguez Benítez JA, Losi M, et al. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for a rapid diagnosis of



- tuberculosis: a Tuberculosis Network European Trialsgroup study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:666-73.
55. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J.* 2011;37:100-11.
  56. Caminero Luna JA. Epidemiología de la tuberculosis. En: *Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*. París: Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER); 2003. p. 25-51.
  57. Clancy L. Transmisibilidad de la tuberculosis. *Bol Union Int Tuberc Enf Resp.* 1990; 65: 77-8.
  58. Caminero Luna JA. Patogenia de la tuberculosis. Infección y enfermedad. En: *Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*. París: Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER); 2003. p. 52-9.
  59. Lowrie DB, Andrew PW. Macrophage antimycobacterial mechanisms. *Br Med Bull.* 1988; 44: 624-34.
  60. Rook GAW. Role of activated macrophages in the immunopathology of tuberculosis. *Brit Med Bull.* 1988; 44:611-23.
  61. Ruiz Manzano J, Cardona Iglesias PJ, Caylà Buqueras J, Ausina Ruiz V. Tuberculosis. En: *Farreras-Rozman. Tratado de Medicina Interna*. 15ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2321-31.
  62. Buff A, Raviglione M. Tuberculosis. In: Heymann DL, editor. *Control of Communicable Diseases Manual*. Washington: American Public Health Association; 2008. p. 639-58.
  63. Orcau A, Caylà JA and Martínez JA. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs. *Cayla Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(Supl 1):2-7.
  64. Erkens C, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010; 36: 925-949. Disponible a: <http://erj.ersjournals.com/content/36/4/925.full.pdf+html>
  65. WHO Report 2012 Global Tuberculosis Control: epidemiology, strategy, financing. World Health Organization. WHO/HTM/TB 2012. 411.
  66. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/World Health Organization Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012*. Stockholm. 2012.
  67. Jiménez MS, Casal M, Grupo Español de Micobacteriología (GEM). Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. *Rev Esp Quimioter.* 2008; 21: 22-5.
  68. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. Report nº 4. The WHO/IUATLD Global Project on anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007. World Health Organization; 2008.
  69. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003. Disponible en: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf).
  70. World Health Organization (WHO). The Stop TB Strategy. 2006. Disponible en: <http://www.who.int/tb/strategy/es/>
  71. WHO Report 2011 Global Tuberculosis Control: epidemiology, strategy, financing. World Health Organization. WHO/HTM/TB 2011. 411.
  72. E. Rodríguez, S. Villarrubia, O. Díaz, G. Hernández, O. Tello. Área de Vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Situación de la tuberculosis en España. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en 2010. *Bol. Epidemiol. Semanal* 2012 Vol. 20 nº 3: 26-41.

73. Registro Regional de casos de tuberculosis de la Comunidad de Madrid, año 2010. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2011; 17(9):3-34.
74. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Informe anual 2010. Situación epidemiológica y tendencia de la endemia tuberculosa en Cataluña. 2012.
75. Comunidad de Andalucía. Consejería de Salud. Tuberculosis en Andalucía. Informe del año 2009;15:65 Monografía.
76. Laguna JA, Castillo E, Mochón MM, et al. Evaluación del programa de control de la tuberculosis en Granada durante un período de once años (1991-01). Gac Sanit 2002; 16 (Supl 1): 33-132.
77. Henao-Riveros SC, Sierra-Parada CR, Sánchez-Morales EA et al. Search for Tuberculosis in patients with the respiratory symptoms in four hospitals of Bogotá D.C. Rev. Salud Publica. 2007; 9 (3):408-419.
78. CDC. Decrease in Reported Tuberculosis Cases — United States, 2009. MMWR 2010;59:289-98.
79. Búsqueda y registro lineal de casos: Una guía para los Investigadores Michelle Torok, North Carolina Center for Public Health Preparedness vol 1 N° 4: 1-5.
80. Informe de tuberculosis en Galicia: Características de los casos de tuberculosis de Galicia en el año 2009. Evolución en el período 1996-2009. Disponible en: [http://www.sergas.es/.../0011648-INFORME\\_TUBERCULOSIS\\_2009\\_...](http://www.sergas.es/.../0011648-INFORME_TUBERCULOSIS_2009_...)
81. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, et al and 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. Published online 2011 January 20. doi: 10.1371/journal.pone.0016272.
82. Haas W. High time to tackle childhood tuberculosis. Euro Surveill.2011 ; 16 (12) :pii =19827. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19827>
83. Progressing towards TB elimination. Stockholm. European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC; 2010. doi: 10.2900/34915. Disponible a: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101111\\_SPR\\_Progressing\\_towards\\_TB\\_elimination.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101111_SPR_Progressing_towards_TB_elimination.pdf)
84. Darnaud R, Prieto V, Sequeira MD. Tuberculous meningitis in children under 5 years of age in Argentina. Medicina 2006; 66: 119-124.
85. Marciniuk DD, McNab BD, Martin WT et al. Detection of pulmonary tuberculosis in patients with a normal chest radiograph. Chest 1999; 115(2):445.
86. Martínez-Lirola M, Alonso-Rodríguez N, Sánchez ML, Herranz M, Andrés S, Peñafiel T, et al. Advanced survey of tuberculosis transmission in a complex socioepidemiologic scenario with a high proportion of cases in immigrants. Clin Infect Dis. 2008;47:8-14.
87. Sanz-Peláez O, Caminero-Luna J, Pérez-Arellano L. Tuberculosis e inmigración en España. Evidencias y controversias. Med Clin (Barc). 2006;126:259-69.
88. Bermejo MC, Clavera I, Michel de la Rosa FJ, Marín B. Epidemiología de la tuberculosis. An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 2): 7-19.
89. Maher D, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. Clin Chest Med 2005;26: 167–82.
90. 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;125:210-2.
91. French CE, Antoine D, Gelb D, Jones JA, Gilbert RL, et al. (2007) Tuberculosis in non-UK-born persons, England and Wales, 2001–2003. Int J Tuberc Lung Dis 11: 577–584.
92. Cain KP, Benoit SR, Winston CA, MacKenzie WR. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States. JAMA. 2008; 300: 405–412.

93. Haas W. High time to tackle childhood tuberculosis. *Euro Surveill.* 2011 ; 16 (12) :pii=19827. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19827>
94. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Erkens, C, et al. *Eur Respir J* 2010; 36: 925-949. Disponible a: <http://erj.ersjournals.com/content/36/4/925.full.pdf+html>
95. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: diferencias clínico-epidemiológicas con la población autóctona (1999-2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:315-9.
96. Martín Royo M, Moreno Muñoz R, Pardo Serrano F, Fernández Laso E, Prada Alfaro P. Impacto de la inmigración en la epidemiología de la TBc en Castellón. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(Especial Congreso):165.
97. Sánchez F, Osorio D, López Colomé JL, Sanz M, Orcau A, García de Olalla P, et al. Epidemiología de la tuberculosis importada en un área urbana de alta endemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; 22 Supl 1:26.
98. Letang Jiménez de Anta E, Díaz Conradi A, Martínez Lacasa J, García Puig R, Freixas Sala N, Tobeña Boada L, et al. Revisión de la tuberculosis en niños inmigrantes a raíz de un caso de otomastoiditis tuberculosa en un lactante marroquí. *Enf Emerg.* 2004;6:144.
99. Rogado González MC, Álvarez-Ossorio R, Castillo Díaz E, Hidalgo Rico MA, Fernández AA, Salas Coronas J. Características de la tuberculosis en el Poniente de Almería en los últimos 8 años. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(Especial Congreso):163.
100. González-Moreno J, García-Gasalla M, Cifuentes Luna C, Mir Villadrich I, Pareja Bezares A, Navarro Fernández V et al. Experiencia de una unidad monográfica de tuberculosis: primeros 500 casos. *Arch Bronconeumol.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.03.010>
101. Orcau A, Edison J, Jansá JM, Caylá JA, Gómez J, González J. Análisis de la tuberculosis en una gran ciudad: influencia de los nuevos inmigrantes. *Enf Emerg.* 2004; 6:227.
102. Laifer G, Widmer AF, Simcock M, Bassetti S, Trampuz A, et al. TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born and native residents. *Am J Med* 2007;120: 350–56.
103. Achkat JM, Serpa 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. *CID* 2008;47:1277–83.
104. Ramos JM, Gutiérrez F (2006) Tuberculosis e inmigración. *Med Clín (Barc)* 126:277–279.
105. Molina-Rueda MJ, Fernández-Ajuria A, Rodríguez del Águila MM, López-Hernández B. Factores asociados al abandono del tratamiento de la tuberculosis en la provincia de Granada. *Rev Clin Esp.* 2012;212:383–8. Disponible en:<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.03.0136> Hernández B.
106. Hollo V, Zucs P, Ködmön C, Sandgren A, Manissero D. Marking 15 years of efforts towards a comprehensive European TB surveillance system: the epidemiological situation of TB in the EU/EEA in 2009. *Euro Surveill.* 2011;16(12):pii=19822. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19822>
107. Diz S, López Vélez R, Gómez E, Gómez-Mampaso E, Moreno L, Fortún J, et al. Impacto de la inmigración en la epidemiología y clínica de la tuberculosis en un hospital terciario de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22 Supl 1:26.
108. Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: An association overlooked. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6: 942–951.
109. Lin HH, Ezzati M, Murray Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *M.PLoS Med* 2007; 4:e20.
110. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 1177-88.)

111. Altet-Gomez MN, Alcaide J, Godoy P, Romero MA, Hernandez del Rey I. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13038 cases. *Intern J Tuberc LungDis.* 2005; 9:430-436.
112. WHO Report 2007. The Union Monograph on TB and tobacco control. WHO/HTM/TB/2007.376.
113. WHO 2009. La tuberculosis y el tabaco.
114. Brenner AV, Wang Z, Kleinerman RA, et al. Anterior enfermedades pulmonares y el riesgo de cáncer de pulmón en la provincia de Gansu, China. *Int J Epidemiol* 2001; 30:118.
115. Falagas ME, VD Kouranos, Z Athanassa, Kopterides P. Tuberculosis y la malignidad. *QJM* 2010; 103:461.)
116. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. Liao CC. *J Thorac Oncol* 2011; 6(1):32
117. Watanabe A, Tokue Y, Takashi H, Sato K, Nukiwa T, Honda Y, Fujimura S. Management of mycobacteriosis in general hospital with out isolation word for tuberculosis patients. Clinical study on pulmonary tuberculosis assotiated with lung cancer patients. *Kekkaku* 1999, 74:157-162.
118. Cicenás S, Vencevicius V. Lung cancer in patients with tuberculosis. *World J Surg Oncol* 2007; 5:22.
119. Maciá Escalante S, Ramos Rincón JM, Gallego Plaza J, Rodríguez Lescure A, Sánchez Sevillano A, Escolano Hortelano CM. Tuberculosis y cáncer. Experiencia de un hospital general. *AN. MED. INTERNA* 2004; 21 (9): 441-443.
120. Dacosta NA, Krinare SG: Association of lung carcinoma and tuberculosis. *J Postgrad Med* 1991, 37:185-189.
121. WHO. Global Tuberculosis Program. Pio A, Chaulet P. Tuberculosis. Handbook. Geneve: WHO/TB/98.253. World Health Organization: Tuberculosis fact sheet. 2011 [<http://www.who.int>], Consultado: Diciembre 2011.
122. World Health Organization: Global Tuberculosis Control. 2010 [<http://www.who.int>], Consultado: Septiembre 2011.
123. Odusanya OO, Babafemi JO: Patterns of delays amongst pulmonary tuberculosis patients in Lagos. *Nigeria BMC Public Health* 2004, 4:18.
124. Altet MN, Alcaide J, Canela Soler J, Milá C, Jiménez M.A, de Souza ML, et al. Estudio del retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar sintomática. *Arch Bronconeumol* 2003;39(4):146-52.
125. Lawn SD, Afful B, Acheampong JW: Pulmonary tuberculosis: diagnostic delay in Ghanaian adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, 2(8):635-40.
126. Ward HA, Marciniuk DD, Pahwa P, Hoepfner VH: Extent of pulmonary tuberculosis in patients diagnosed by active compared to passive case finding. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004, 8(5):593-7.
127. Yimer S, Bjune G, Alene G: Diagnostic and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 2005, 5:112.
128. 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;5:432-40.
129. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J: Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis* 2009, 9:91.
130. Sasaki Y, Yamagishi F, Yagi T, Yamatani H, Kuroda F, Shoda H: A study of patient's and doctor's delay in patients with pulmonary tuberculosis discovered by visiting doctors with symptoms in particular on doctor's delay. *Kekkaku* 2000, 75:527-32.
131. Golub JE, Bur S, Cronin WA, Gange S, Baruch N, Comstock GW, Chaisson RE: Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006, 10:24-30.

132. Gagliotti C, Resi D, Moro ML: Delay in the treatment of pulmonary TB in a changing demographic scenario. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006, 10:305-9.
133. Paynter S, Hayward A, Wilkinson P, Lozewicz S, Coker R: Patient and health service delays in initiating treatment for patients with pulmonary tuberculosis: retrospective cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004, 8:180-5.
134. Franco J, Blanquer R, Flores J, Fernandez E, Plaza P, Nogueira JM. Analysis of the diagnostic delay in tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1996, 107(12):453-457.
135. Ward J, Siskind V, Konstantinos A: Patient and health care system delays in Queensland tuberculosis patients, 1985-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, 5(11):1021-1027.
136. Rossato Silva D, Mánica Muller A, Roth Dalcin P. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:57. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/57>
137. Leung EC, Leung CC, Tam CM: Delayed presentation and treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2007;13(3):221-7.
138. Maamari F. Case-finding tuberculosis patients: diagnostic and treatment delays and their determinants. *East Mediterr Health J.* 2008 May-Jun;14(3):531-45. PubMed PMID: 18720617.
139. Moran GJ, McCabe F, Morgan MT, Talan DA. Delayed recognition and infection control for tuberculosis patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1995, 26(3):290-5.
140. Belay M, Bjune G, Ameni G, Abebe F. Diagnostic and treatment delay among Tuberculosis patients in Afar Region, Ethiopia: A cross-sectional study. *BMC Public Health* 2012, 12:369 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/369>
141. Altet-Gomez MN, Alcaide J, Godoy P, Romero MA, Hernandez del Rey I. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13038 cases. *Intern J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9:430-436.
142. Lin HH, Ezzati M, Murray Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *M.PLoS Med* 2007; 4:e20.
143. Storla DG, Yimer S, Bjune GA: A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health* 2008, 8:15.