
Características de la tuberculosis durante la última década y su evolución a través de los años (2000-2013). Manifestaciones clínicas en la actualidad. Implicación de la inmigración y la infección por VIH

Esperanza Martínez Pagán

Director: José Velilla Marco

Coordinador: Carlos Ramos Paesa

Trabajo fin de máster: «Iniciación a la investigación en Medicina»

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

Junio 2014

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
4. RESULTADOS.....	10
4.1. Características generales	10
4.2. Infección por VIH.....	12
4.3. Inmigración	13
4.4. Resistencias.....	14
4.5 Evolución temporal	16
4.6. Características clínicas en la actualidad (2006-2013).....	19
4.6.1. Clínica y comorbilidad	19
4.6.2. Clínica en población VIH.....	21
4.6.3. Clínica en población Inmigrante.....	22
4.6.4. Afectación radiológica.....	23
5. DISCUSIÓN	24
5.1. Aspectos generales	24
5.2. VIH	25
5.3. Inmigración	26
5.4. Resistencias.....	28
5.5. Clínica actual (2006-2013)	29
5.6. Radiología	30
6. CONCLUSIONES.....	32
7. BIBLIOGRAFÍA	34

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1. TABLAS

<i>Tabla 1. Distribución por años de ingresos totales en la UEI, casos totales, % según población.....</i>	<i>10</i>
<i>Tabla 2. Distribución por grupos de edad en población autóctona, inmigrante, VIH/no VIH.....</i>	<i>11</i>
<i>Tabla 3. Resistencias totales a INH, a RF, a RF+INH, a fármacos diferentes a INH o RF y nº de fármacos implicados. Relación con VIH e inmigración.....</i>	<i>15</i>
<i>Tabla 4. Resistencias totales a INH, a RF+INH, a fármacos diferentes a INH o RF. Relación con lugar de inmigración</i>	<i>16</i>
<i>Tabla 5. Distribución anual de resistencias totales y a INH.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabla 6. Características de los pacientes ingresados con TBC teniendo en cuenta VIH e inmigración</i>	<i>21</i>

2. FIGURAS

<i>Figura 1. Distribución de casos de TBC por grupos de edad</i>	<i>11</i>
<i>Figura 1b. Distribución por grupos de edad en población autóctona, inmigrante, VIH/no VIH.....</i>	<i>11</i>
<i>Figura 2. Diagnóstico con / sin microbiología</i>	<i>12</i>
<i>Figura 3. Distribución de población autóctona y extranjera.....</i>	<i>13</i>
<i>Figura 4. Distribución de casos de TBC en inmigración y VIH.....</i>	<i>14</i>
<i>Figura 5. Distribución por años de TBC según población.....</i>	<i>17</i>
<i>Figura 6. Procedencia de TBC en inmigrantes antes y después de 2006 (%)</i>	<i>17</i>
<i>Figura 7. Distribución anual de % de resistencias totales y a INH.....</i>	<i>18</i>
<i>Figura 8. Distribución de patología asociada a TBC (%).....</i>	<i>20</i>

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad transmisible, producida por especies del género *Mycobacterium*, que puede afectar a prácticamente cualquier órgano, siendo la forma más frecuente la pulmonar.

Las especies agrupadas en el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, responsables etiológicos de la TBC, son: *M. tuberculosis*, *M. Africanum*, *M. Bovis*, *M carprae*, *M caneti*, *M Microti* y *M. Pinnipedii*. En nuestro medio, *M. tuberculosis* es el agente etiológico habitual, ya que la especie africana es excepcional y la transmisión de *M. bovis* casi ha desaparecido al generalizarse el consumo de productos lácteos pasteurizados. El resto de especies citadas, son causantes de zoonosis, en menor medida que *M. Bovis*.

La tuberculosis sigue siendo un importante problema sanitario a escala mundial, declarado como emergencia sanitaria por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1996, década en la que se observó una tendencia ascendente de casos en todos los países, debido a la expansión mundial de la infección por VIH (virus que favorece la aparición de TBC). Según datos de esta organización, la cifra de nuevos casos en 2012 fue de 8,6 millones y 1,3 millones murieron por esta causa ⁽¹⁾. La tasa mundial de nuevos casos viene disminuyendo desde hace una década, aunque el ritmo es todavía lento (2% anual).

Dentro de la Unión Europea, España es considerada un país de baja incidencia de TBC (<20 casos /100.000 habitantes) ⁽²⁾. Las tasas siguen también su tendencia descendente, y hasta en un 30% de los casos proceden de población extranjera, cifra que tiende a estabilizarse desde el año 2009, aunque varía mucho dependiendo de las comunidades autónomas, con mayor porcentaje de casos de inmigrantes en Madrid y Barcelona (en torno a 50% de los casos) y menor en Galicia y Extremadura (3 y 6%) ⁽²⁾.

Durante la última década se han producido cambios en la epidemiología de la TBC en Europa, modificándose tanto la presentación como el manejo de la

misma⁽³⁾. La disminución de casos asociados a VIH y el aumento de casos en población inmigrante procedente de áreas endémicas y la elevada presencia de resistencias primarias en ciertas poblaciones migratorias hacen necesario prestar atención a estos cambios epidemiológicos y al manejo clínico que esto supone.

Según datos del gobierno de Aragón, la tasa actual de TBC en dicha comunidad en 2012 fue de 12,4 casos /100.000 habitantes, también con una tendencia estable aunque ligeramente descendente desde el año 2007. La tasa en población extranjera es del 32%. En cuanto a las resistencias a fármacos, de entre los casos registrados desde 2006 con resistencia a isoniazida representa el 5%, los casos multiresistentes supusieron el 3% y no hubo casos extremadamente resistentes⁽⁴⁾.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es analizar cómo se manifiesta clínicamente la TBC en la actualidad, teniendo en cuenta la implicación de la inmigración, el VIH y el perfil de resistencias con el que nos podemos encontrar, valorando los cambios producidos en este sentido durante los últimos 14 años.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se han analizado todos los casos de TBC ingresados en la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) en el hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS), entre los años 2000 y 2013.

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo de un total de 797 casos. Los datos han sido obtenidos a partir de informes de alta de la UEI y de la historia clínica electrónica. Se recogen los datos demográficos y epidemiológicos entre el periodo de años 2000 a 2013 (797 casos) y los datos clínicos entre los años 2006-2013 (408 casos). Solo se recogen datos clínicos,

radiológicos y analíticos de los últimos 7 años con intención de poder establecer un patrón actual de presentación clínica, radiológica y de resistencias.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes ingresados en la UEI con diagnóstico al alta de TBC en cualquiera de sus formas clínicas. El diagnóstico se podía realizar mediante:
 - Confirmación microbiológica:
 - Aislamiento en cultivo de un microorganismo del complejo *Mycobacterium tuberculosis*
 - Demostración de bacilos ácido alcohol resistentes por microscopia
 - Detección molecular de material genético del complejo *Mycobacterium tuberculosis* mediante técnicas de amplificación de DNA (PCR).
 - En los casos en los que no se pudo conseguir confirmación microbiológica, se consideró caso de TBC aquel que presentara signos y síntomas compatibles con enfermedad tuberculosa, en ausencia de otra enfermedad que los explique. Lo definimos en nuestro estudio como caso diagnosticado con criterios clínico-radiológicos, anatomopatológico (con granulomas necrotizantes en estudio histológico) o terapéutico (caso compatible con respuesta a tratamiento tuberculostático).
 - Edad mayor de 18 años

Los criterios de exclusión fueron:

- Diagnóstico microbiológico de otras micobacterias diferentes a *Mycobacterium tuberculosis complex*
- Edad menor de 18 años

Las variables recogidas en el estudio (según la ficha de recogida de datos incluida como Anexo I), fueron las siguientes:

- Año en el que se produce el ingreso con diagnóstico de TBC

- Si se producían varios ingresos por el mismo motivo, se unificaban los datos en una sola ficha, indicando como año el primer ingreso con diagnóstico de TBC.
- Sexo: varon o mujer
- Edad
 - Clasificación según grupos de edad
 - 18 a 25 años
 - 26 a 50 años
 - 50 a 65 años
 - Mayores de 65 años
 - Segunda clasificación por grupos de edad
 - Menores de 50 años
 - Mayores de 50 años
- VIH positivo o negativo
- Inmigración
 - Continente: América, África, Asia, Europa del Este, Europa Occidental y Oceanía.
 - Se consideró Europa del Este como categoría independiente por la alta prevalencia de TBC en países de dicha zona, las altas tasas migratorias en nuestro país y por la relevancia en cuanto a resistencias presentes.
 - País de origen
- Datos micribiológicos:
 - Presencia de cultivo positivo para *Mycobacterium Tuberculosis complex*.
 - Baciloscopia positiva o negativa y cuantificación de la misma:
 - Negativo: no se observan bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en 100 campos observados.
 - Positivo +: se observa menos de un bacilo por campo en promedio en 100 campos observados.
 - Positivo ++: se observa de 1 a 10 bacilos por campo en promedio en 50 campos observados.

- Positivo +++: Se observan más de 10 bacilos por campo en promedio en 20 campos observados.
- Origen de la muestra recogida para el diagnóstico: esputo, pleura, punción aspiración con aguja fina de adenopatía, biopsia, líquido ascítico.
- Órganos afectados por la TBC, considerando como categorías los siguientes: pulmón, pleura, ganglionar, patrones mixtos (indicando órganos afectados), otros órganos.
 - Se realizó una categoría diferente para valorar la afectación pulmonar (excluyendo afectación pleural) o extrapulmonar
- Resistencia a fármacos
 - Presencia de resistencia a fármacos tuberculostáticos.
 - Resistencia a Isoniazida
 - Resistencia a Rifampicina
 - Resistencia a otros fármacos distintos a Isoniazida o Rifampicina.
 - Resistencia combinada a Isoniazida y Rifampicina
 - Número de fármacos para los que presenta resistencias.
- Variables analíticas
 - Leucocitos
 - Leucocitos T CD4 en caso de VIH positivo
 - Plaquetas
 - Hemoglobina
 - Velocidad de sedimentación globular (VSG)
 - Albúmina
- Datos radiológicos
 - Radiografía de tórax normal o anormal
 - En caso de radiografía de tórax anormal:
 - Afectación de lóbulos superiores, lóbulo medio o llingula y lóbulos inferiores (y las combinaciones en caso de afectación multilobar)
 - Afectación única de lóbulos superiores
 - Afectación izquierda, derecha o ambas
 - Presencia o no de cavitación
 - Número de cuadrantes afectados en la radiografía

- En caso de VIH positivo
 - Con terapia anti-retroviral (TAR) o no.
- Antecedentes o comorbilidad asociada
 - Presencia o no de comorbilidad
 - Tipos de comorbilidad
 - Cardiovascular
 - Hepatopatía crónica
 - Diabetes Mellitus
 - Renal
 - Psiquiátrica
 - Gastrointestinal
 - Osteoarticular
 - Neoplásica
 - Infección
 - Otros
 - Tabaquismo
 - Enolismo
- Tiempo de hospitalización.

Se realizará un estudio estadístico, con comparación de variables categóricas con chi cuadrado o test de Fisher (cuando el número de casos es pequeño), el grado de asociación con odds ratio, T student para variables cuantitativas y estudio multivariante con análisis de Regresión Logística; significación $p < 0,005$

4. RESULTADOS

4.1. Características generales

El Hospital Miguel Servet (HMS), con 1345 camas instaladas, atiende a una población de 377.976 habitantes en Aragón. En total se recogieron 797 casos de TBC en 13 años, que suponen el 13,15% de los 6060 ingresos en la UEI durante este periodo (tabla 1) y una tasa aproximada de 15,06 casos/100.000 habitantes y año (tasa extraída de la población que atiende el HMS).

Se observa una tendencia a la estabilidad, con pico máximo en el año 2008 (80 casos, que suponían el 17,3% de los ingresos totales de ese año) y descenso a partir de ese momento, con tasa mínima en el año 2013 (25 casos, 6,6% respecto a ingresos totales de ese mismo año).

Tabla 1. Distribución por años de ingresos totales en la UEI, casos de TBC, % según población

Año	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Ingresos	455	463	457	431	479	450	420	416	462	451	386	427	389	374
TBC	60	70	49	76	71	64	55	54	80	49	50	50	45	25
TBC/Ingresos (%)	9,5	11,5	7,8	12,1	11,3	10,1	8,7	12,9	17,3	10,2	12,9	11,7	11,5	6,6
VIH	22	18	21	25	34	21	15	13	11	5	8	7	7	3
VIH/TBC (%)	36,6	25,7	42,8	32,8	47,8	32,8	27,2	24,07	13,7	10,2	16	14	15,5	12
Inmigrantes	8	11	6	18	14	27	18	23	38	23	27	26	19	8
Inmigrantes/TBC (%)	13,3	15,7	12,2	23,6	19,7	42,1	32,7	42,5	47,5	46,9	54	52	42,2	32

Durante el periodo estudiado, hay predominio de hombres (597 casos, 74,9%); son en su mayoría jóvenes, de edad preferente entre los 25-50 años (444 casos (55,7%) (Figura 1); Al analizar la edad por grupos poblacionales, tanto en inmigrantes como en autóctonos hay mayoría de jóvenes, con predominio en todos los casos de edad entre 25-50 años, tal y como se observan en la figura 1b y tabla 2. Son menores de 50 años un total de 592 casos, (74,2%). El mayor número de casos mayores de 50 años se da en población autóctona, no VIH (156 casos, 19,57%).

Figura 1. Distribución de casos de TBC por grupos de edad

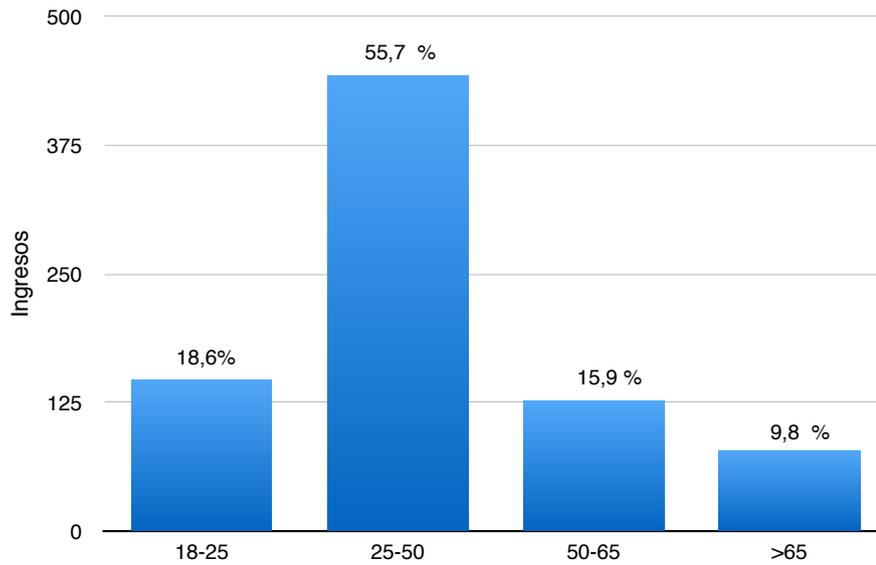


Figura 1b. Distribución por edad y grupos poblacionales: autóctonos, inmigrantes. VIH/no VIH

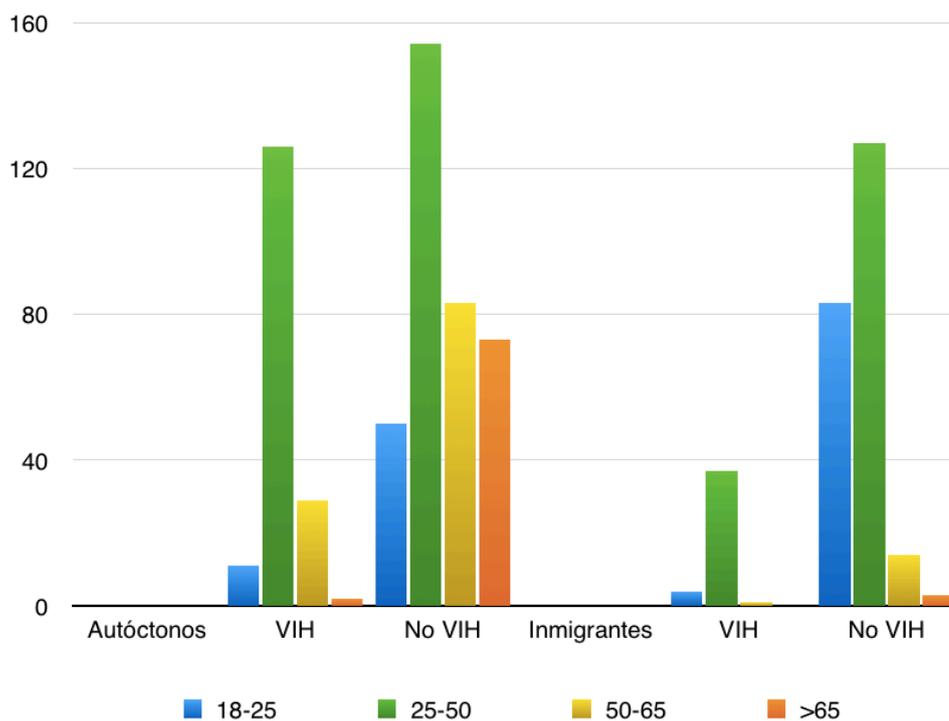
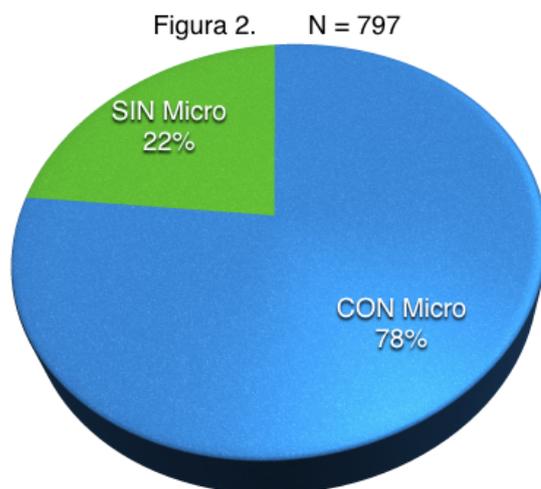


Tabla 2. Distribución por grupos de edad en población autóctona e inmigrante, VIH/no VIH

	18-25	25-50	50-65	>65
Autóctonos				
VIH	11	126	29	2
No VIH	50	154	83	73
Inmigrantes				
VIH	4	37	1	0
No VIH	83	127	14	3

En cuanto al diagnóstico, 179 (22,4%) fueron diagnosticados por criterio clínico-radiológico-terapéutico-anatomopatológico (es decir sin criterio microbiológico) (figura 2). Es más frecuente tener diagnóstico microbiológico a menor edad <50 años (OR: 1,69 (1,18-2,43) p-valor: <0,01); también se observa un mayor número de diagnósticos con datos microbiológicos a partir del año 2006 (OR: 1,44 (1,03-2,02) p<0,05).



4.2. Infección por VIH

Son VIH positivos 210 casos (26,3%); el VIH cada vez es menos frecuente en asociación a TBC, descendiendo esta asociación después del 2006 (OR: 0,35 (0,25-0,49; p<0,01). De entre todos los casos de VIH y comparando entre el grupo de extranjeros y no extranjeros, el VIH se asocia menos a inmigración (OR: 0,39 (0,27-0,57; p<0,01), siendo su procedencia con más frecuencia de África, con 28 casos (66,7%) y menor de Europa del Este, con 4 casos (9,52%).

Se realiza un análisis multivariante según modelo estudiado, comprobándose que el VIH se asocia independientemente a ser autóctono (OR: 4,4 (2,6-7,5); p<0,01), ser hombre (OR: 4,4 (2,6-7,5); p<0,01) y mayor frecuencia de afectación extrapulmonar (OR: 12,2 (7,5-19,7); p<0,01).

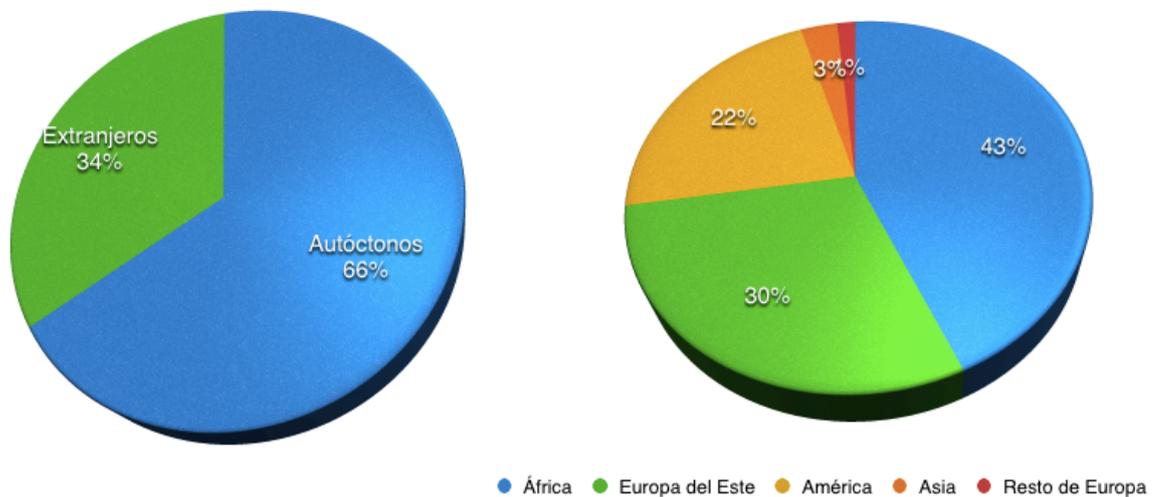
4.3. Inmigración

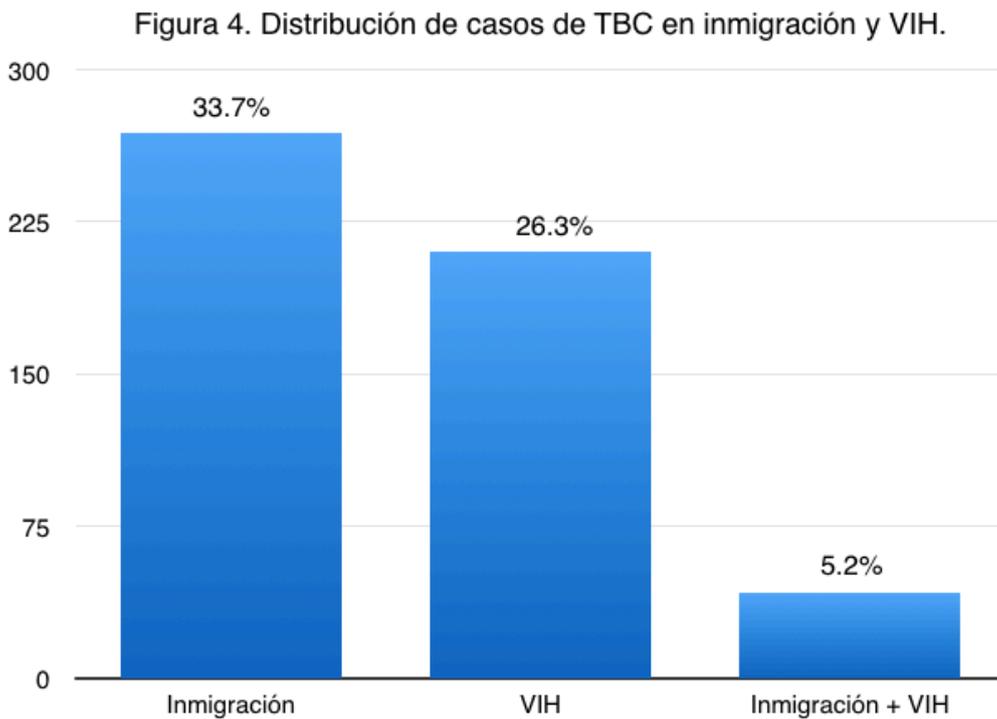
Son 269 casos (33,7%), de procedencia preferente del continente africano. La procedencia de casos según continente ha sido: África 117 (43,49%), Europa del Este 80 (29,7%), América 60 (22,3%), Asia 8 (2,9%) y resto de Europa 4 (1,4%) (figura 3).

Su lugar de origen es de hasta 41 países diferentes, siendo los más frecuentes: Rumanía 68 (25,5%), Marruecos 27 (10,5%), Ecuador 18 (6,7%), Senegal 14 (5,2%) y Guinea Ecuatorial 13 (4,9%).

La inmigración a lo largo de los años está progresivamente más implicada con la TBC, siendo esta relación estadísticamente significativa al comparar los periodos de tiempo de antes y después del año 2006 (OR: 3,16 (2,31-4,32); $p < 0,01$). No hay asociación entre inmigración e infección por VIH (figura 4).

Figura 3. Distribución de población autóctona y extranjera





4.4. Resistencias

De todos los casos con datos microbiológicos (618), hay un total de 51 casos con algún tipo de resistencia (8,3%), de los cuales: 39 casos de resistencia a isoniacida (INH) (6,4%), 11 casos de resistencia a rifampicina (RF) (1,8%), 28 casos de resistencia a otros fármacos no INH o RF (4,6%), 10 casos de resistencia combinada a INH y RF (1,65%). En los casos en los que había algún tipo de resistencia, se presentaba de forma combinada a 2 o más fármacos en el 44,8% de los casos (tabla 2). No se observa ningún caso de TBC extremadamente resistente (definida como resistencia a INH, RF, a todas las fluorquinolonas y a por lo menos uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea como amicacina, kanamicina o capreomicina).

En el subgrupo de población de VIH se observa una menor tasa de resistencia global con 11 casos (7,24%) vs 40 casos (8,7%); menor tasa de

resistencia a INH con 8 casos (5,2%) vs 31 casos (6,7%), aunque sin significación estadística (tabla 3).

Tabla 3. Resistencias totales a INH, a RF, a RF+INH, a fármacos diferentes a INH o RF y nº de fármacos implicados. Relación con VIH e inmigración.

Resistencias n ^a -(%)	Total	VIH	No VIH	Inmigrantes	Autóctonos
Global	51 (8.3)	11 (7,24)	40 (88,7)	24 (11,1)*	27 (6,8)*
INH	39 (6.4)	8 (5,2)	31 (6,7)	21 (9,7)**	18 (4,5)**
RF	11 (1.8)	3 (1,9)	8 (1,7)	6 (2,7)	5 (1,2)
INH+RF	10 (1.65)	2 (1,3)	8 (1,7)	6 (2,8)	4 (1,02)
F. no INH o RF	28 (4.60)	5 (3,2)	23 (5,03)	12 (5,5)	16 (4,06)
Nº fármacos resistentes					
1	27 (55.10)				
2	11 (22.45)				
3	5 (10.20)				
4	5 (10.20)				
5	1 (2.04)				

Solo se marca lo significativo * $p=0,06$ ** $p<0,05$

En el subgrupo de población inmigrante se observa una mayor tasa de resistencias, con 24 casos (11,1%) vs 27 (6,8%) ($p=0,06$); mayor tasa de resistencia a INH con 21 casos (9,7%) vs 18 casos (4,5%) ($p=0,012$); mayor tasa de resistencia a RF con 6 casos (2,7%) vs 5 casos (1,2%); y mayor tasa de resistencia combinada a INH y RF con 6 casos (2,8%) vs 4 casos (1,02%), aunque estos últimos 3 casos sin significación estadística (tabla 2).

Se han analizado también las resistencias en población inmigrante según continente de origen, siendo:

- Resistencia global: Europa Este 14 (20,9%), América 4 (7,8%) y África 6 (6,8%)
- Resistencia a INH: Europa Este 14 (20,9%), América 3 (5,8%) y África 4 (4,5%)
- Resistencia combinada a INH y RF: Europa Este 5 (7,4%), América 1 (1,9%) y ninguno en África.

En los casos procedentes de Europa del Este, se observa una mayor probabilidad de tener resistencia global (OR: 3,64 (1,52-8,71) $p < 0,01$), a INH (OR: 5,32 (2,03-13,90) $p < 0,01$) a INH y RF de forma combinada (Fisher: $p < 0,05$) y a otros fármacos no INH ni RF (OR: 4,88 (1,41- 16,83) $p < 0,01$) (tabla 4).

Tabla 4. Resistencias totales a INH, a RF+INH, a fármacos diferentes a INH o RF. Relación con lugar de inmigración.

Resistencias%	Europa Este	América	África
Global	14 (20,9)	4 (7,8)	6 (6,8)
INH	14 (20,9)	3 (5,8)	4 (4,5)
INH+RF	5 (7,4)	1 (1,9)	0
F. no INH o RF	8 (11,9)	2 (3,9)	2 (2,2)

4.5 Evolución temporal

Durante estos 14 años, la tasa de TBC se mantiene más o menos constante, aunque parece iniciar su descenso a partir de 2012. Los casos en población VIH desciende, sobre todo a partir del año 2007; los casos en población inmigrante aumentan a partir del año 2006, teóricamente siendo la población responsable del mantenimiento de la tasa estable de TBC, aunque a partir del 2013 parece invertirse nuevamente esta tendencia (figura 5).

Figura 5. Distribución por años de TBC según población (%)

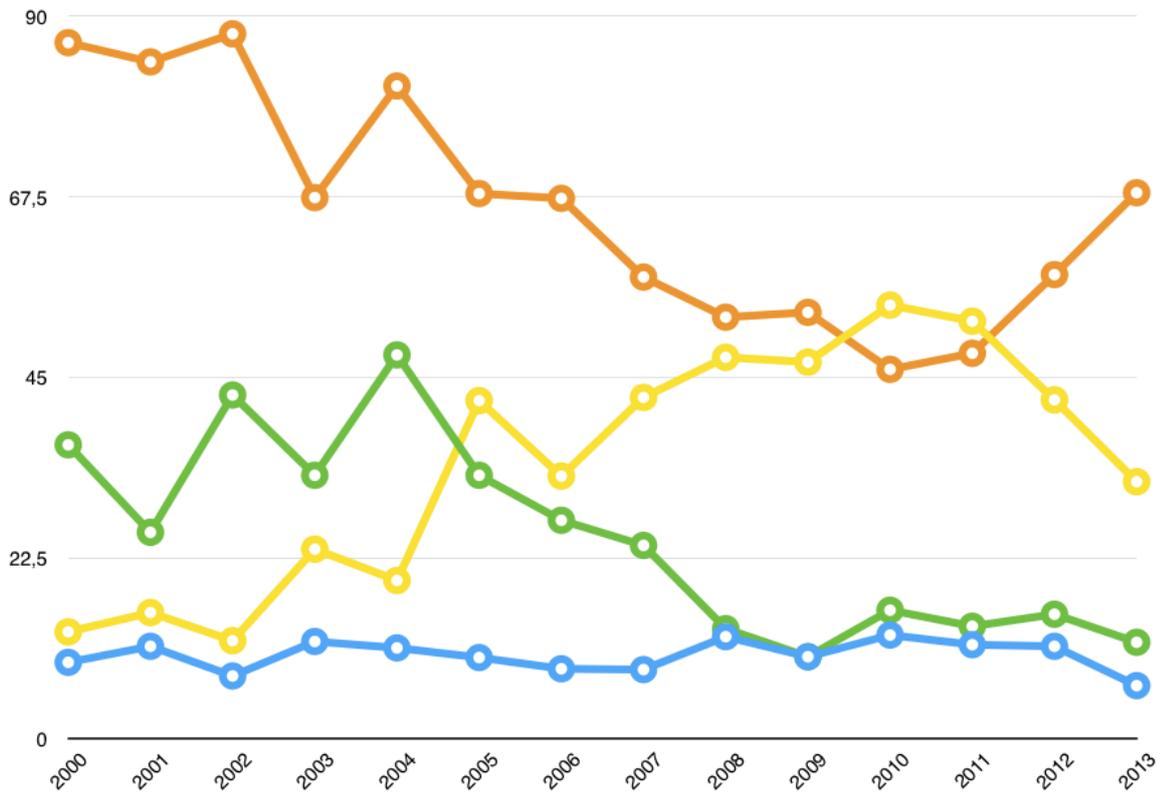
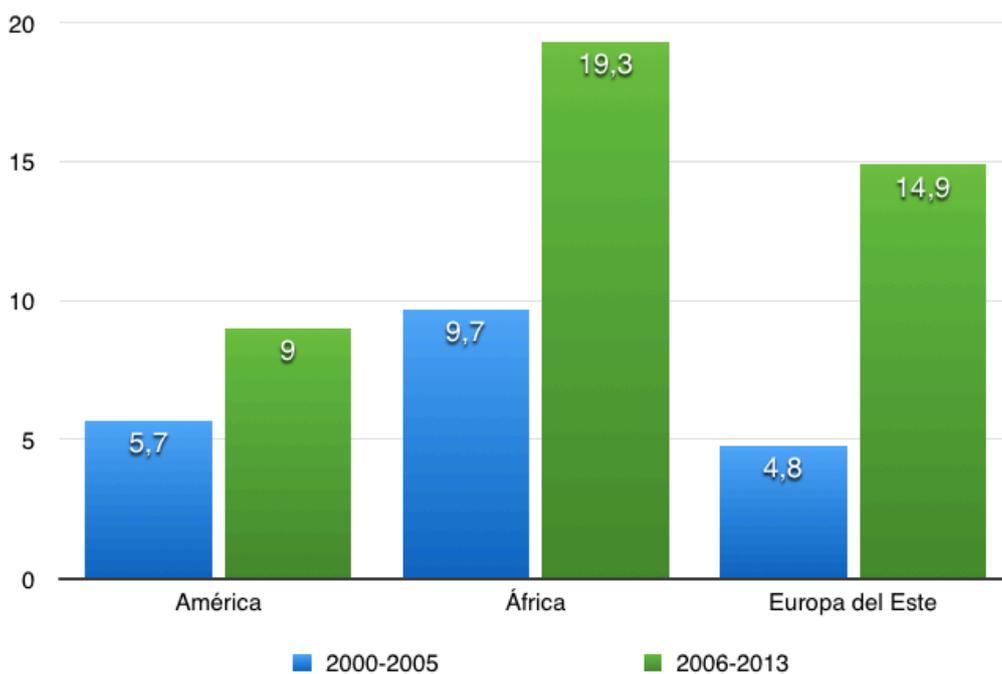


Figura 6. Procedencia de TBC en inmigrantes antes y después de 2006 (%)



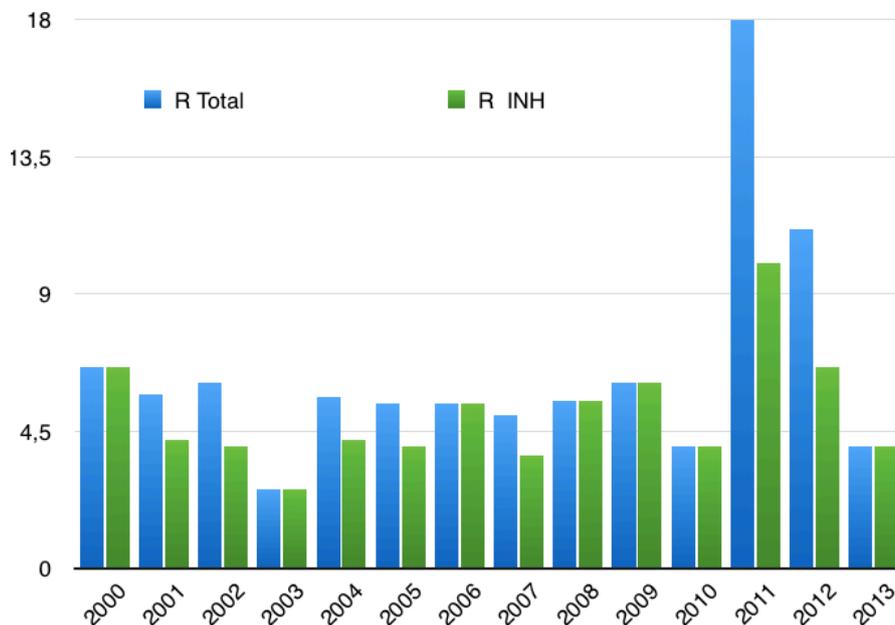
En el subgrupo de población inmigrante, se incrementan los casos procedentes de Europa del Este y África a partir del año 2006, mientras que se mantienen los de América (figura 6).

En cuanto a las resistencias y su evolución temporal a lo largo de los años, tanto la tasa de resistencia global como la resistencia a INH se mantiene estable, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas antes o después del año 2006 (tabla 5, figura 7)

Tabla 5. Distribución anual de resistencias totales y a INH (Nº - %)

Año	R total	R INH
2000	4 (6,6)	4 (6,6)
2001	4 (5,7)	3 (4,2)
2002	3 (6,1)	2 (4)
2003	2 (2,6)	2 (2,6)
2004	4 (5,6)	3 (4,2)
2005	4 (5,4)	3 (4)
2006	3 (5,4)	3 (5,4)
2007	4 (5)	3 (3,7)
2008	3 (5,5)	3 (5,5)
2009	3 (5,5)	3 (5,5)
2010	2 (4)	1 (2)
2011	9 (18)	5 (10)
2012	5 (11,1)	3 (6,6)
2013	1 (4)	1 (4)

Figura 7. Distribución anual de % resistencias totales y a INH



4.6. Características clínicas en la actualidad (2006-2013)

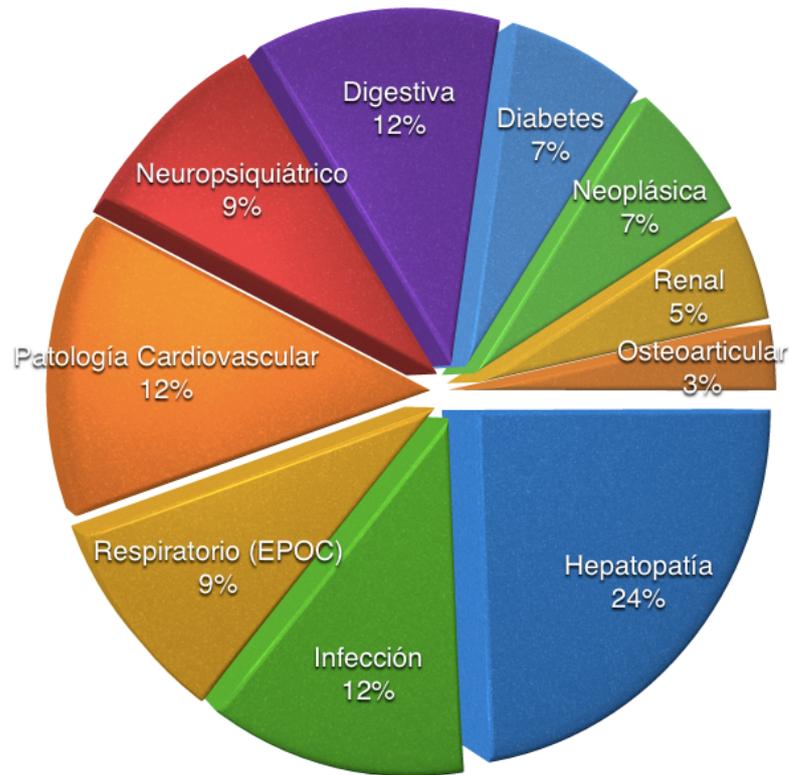
4.6.1. Clínica y comorbilidad

Se analizan los datos clínicos de los años 2006 a 2012, con la intención de exponer la presentación más actual de la TBC en nuestro medio.

La afectación pulmonar continúa siendo el patrón clínico más prevalente, con 313 casos (76,7%). La afectación extrapulmonar se observa de forma elevada, presente en 95 casos (23,2%), siendo la presentación más frecuente la combinada con la pulmonar, con 57 casos (13,9%) seguida de la forma ganglionar, con 48 casos (11,7%) y la afectación pleural (sin afectación pulmonar) con 31 casos (7,5%).

En 188 casos, un alto porcentaje (46,08%) se observa comorbilidad asociada con la TBC, encontrándose dos o más comorbilidades en 98 casos (52,2%). Por orden de frecuencia según el tipo de patología son: hepatopatía 59 (31,3), infección 29 (15,4), respiratorio (EPOC) 21 (11,1), patología cardiovascular 30 (15,9), neuropsiquiátrico 21 (11,1), digestiva 18 (9,5), diabetes 17 (9,04), neoplásica 17 (9,04), renal 13 (6,9) y osteoarticular 8 (4,2) (figura 8). Tanto tabaquismo como enolismo importantes se observan en 109 (26,7%) y 52 (12,7%) casos respectivamente.

Figura 8. Distribución de patología asociada a TBC (%)



Los parámetros de diferentes pruebas se expresan en la tabla (tabla 6), y llama la atención la escasa elevación de leucocitos (9281,3, DE 8523,1) y VSG (71,8, DE 36,07) mientras que las plaquetas están elevadas (322512,5, DE 142507,2).

En cuanto a la baciloscopia, es positiva en el 71,6% de los casos de TBC con afectación pulmonar y el 57,5% de los casos presentaban más de 10 bacilos por campo (cuantificación con tres cruces en la baciloscopia).

Tabla 6. Características de los pacientes ingresados con TBC teniendo en cuenta VIH e inmigración

	Total	VIH	No VIH	Inmigrantes	Autóctonos
N 1749 Ingresos	408	69 (16,9)	339 (83,1)	187 (45,8)	221 (54,2)
Pulmonar	313 (76,7)	26 (37,6)	287 (84,6)	144 (77,0)	169 (76,4)
Extrapulmonar	95 (23,2)	52 (62,3)*	43 (15,3)*	169 (22,9)	144 (23,5)
Pulmonar + Extrapulmonar	57 (13,9)	31 (44,9)	26 (7,6)*	26 (13,8)	31 (14,03)
Ganglionar	48 (11,7)	22 (5,3)*	13 (3,1)*	26 (13,8)	22 (9,9)
Pleural	31 (7,5)				
Meningea	7 (1,7)	3	4	1	3
Miliar	6	1	5	4	2
Espondilodiscitis	6	1	5	1	5
Genitourinaria	2	1		1	1
Peritoneal	2	1			1
Laringea	1		1		1
Intestinal	1	1		1	
Amigdalar	1		1		1
Pericárdica	1	1			1
Hepática	1	1			1
Suprarrenal	1				
Nº órganos > 2	67 (16,4)	33 (47,8)*	35 (10,3)*	28 (14,9)	40 (18,1)
Sexo varón	293 (71,8)	55 (79,7)	238 (70,2)	132 (70,5)	161 (70,8)
Edad	41,07 (15,7)	40,02 (8,5)	41,2 (16,9)*	33,6 (10,8)	47,3 (10,5)
Leucocitos	9281 (8523,1)	5788 (2509,5)*	10143 (9543,9)*	6590 (2296,7)	6362 (3360,3)
CD4		283,4 (337,8)			
Hb	12,4 (2,4)	10,8 (1,9)*	12,7 (2,5)	11,3 (1,7)	10,9 (2,08)
Plaquetas	322512 (142507)	215891 (105598,6)*	346389 (141315,6)*	296242 (136998,4)	229446 (148239,1)
VSG	71,8 (36,07)	89,6 (29,1)*	67,5 (35,9)*	89,4 (30,7)	80,8 (31,6)
Albúmina	3,1 (0,8)	2,6 (0,6)*	3,2 (0,2)*	2,7 (0,4)	2,5 (0,7)
Baciloscopia (+)	220 (71,6)	18 (38,3)*	202 (77,6)*	126 (67,3)	88 (39,8)
Estancia (días)	17,4 (19,8)	22,3 (13,6)**	17,1 (21,4)**	17,8 (9,3)	24,1 (16,3)

Solo se marca aquellos que son significativos con valores de $*p > 0,01$ y $**p < 0,05$; el resto no es significativo.

4.6.2. Clínica en población VIH

Las características clínicas diferenciales en la población VIH se estudian en un total de 69 casos (16,91%), de los cuales:

- Recibían terapia antiretroviral (TAR) 29 (42,03%)
- Son en su mayoría varones (55 casos, 79,9%)

- Son más jóvenes que la población no VIH (asociación con edad menor de 50 años con OR:1,20 (1,09-1,33) $p<0,01$).
- Es más frecuente la afectación extrapulmonar y ganglionar (extrapulmonar OR: 8,72 (4,95-15,39) $p<0,01$, ganglionar OR: 11,73 (5,54-24,86) $p<0,01$)
 - o La afectación extrapulmonar se asocia así mismo con cifras menores de leucocitos T CD4 (153,4 (409,5) vs 438,8 (173,8) $p<0,01$)
- También asocian un mayor número de casos con afectación de más de dos órganos (OR: 8,29 (4,56-15,07) $p<0,01$)
- Es menos frecuente que la baciloscopia sea positiva (OR: 0,17 (0,09-0,34) $p<0,01$)
- La estancia media es mayor (22,3 (13,6) vs 17,1 (21,4) $p=0,05$)
- En cuanto a valores analíticos, se observan niveles menores de leucocitos totales (5788,7 vs 10143,5 $p<0,01$), hemoglobina (10,8 vs 12,7 $p<0,01$), albúmina (2,6 vs 3,2 $p<0,01$) y plaquetas (215891,9 vs 346389,4, $p<0,01$) y mayores niveles de VSG (89,6 vs 29,1, $p<0,01$).

4.6.3. Clínica en población Inmigrante

En cuanto a las características clínicas de la población inmigrante, se estudia un total de 187 casos, de los cuales:

- Son en su mayoría varones (132 casos, 70,5%)
 - o Más de la mitad de los hombres con TBC 68 (51,5) procede de África mientras que en Europa del Este y América predominan las mujeres, 23 (41,8) y 17 (30,9) respectivamente.
- La procedencia preferente es del continente africano 79 (42,2) y de Europa del Este 61 (32,6)
- Rumanía, Marruecos, Ecuador, Guinea Ecuatorial y Senegal son los países de origen más frecuentes.

- La inmigración no se asocia más a afectación extrapulmonar, salvo los procedentes de África, que sí asocian con mayor frecuencia afectación extrapulmonar (OR 1,99 [1,16-3,40] $p < 0,01$) situación que se sigue asociando cuando eliminamos a la población VIH-africana, que podría introducir un sesgo (OR 2,39 [1,22-4,66] $p < 0,01$).
- Tienen una edad media menor con 33,6 años (10,8) vs 47,3 años (16,5) $p < 0,01$

4.6.4. Afectación radiológica

Al considerar solo los casos de TBC pulmonar, de un total de 313 casos, en 19 (5,1%) se observa radiografía de tórax normal. En los casos en los que había alteraciones radiológicas, la afectación según número de cuadrantes es:

- Un cuadrante: 184 casos (52,4%)
- Dos cuadrantes: 105 casos (29,9%)
- Tres cuadrantes: 17 casos (4,8%)
- Cuatro cuadrantes: 45 casos (12,8%)

La afectación única de lóbulos superiores se observa en 227 casos (64,6%), la cavitación en 155 casos (44,1%) y en estos es más frecuente la presencia de baciloscopia positiva (OR: 4,23 (2,27-7,86) $p < 0,01$).

Los VIH asocian más radiografía de tórax normal (OR: 4,46 (1,71 vs 11,66) $p < 0,01$) y en mayor número de casos no presentaban cavitación (OR: 4,28 (1,92-9,55) $p < 0,01$)

5. DISCUSIÓN

5.1. Aspectos generales

Los casos de TBC en la UEI del hospital Miguel Servet han ido disminuyendo a lo largo de la última década, pero sin el descenso que sería esperable, por aumento de casos en población inmigrante durante los últimos años.

Como en todas las series de pacientes a nivel nacional hay predominio de hombres (75%) y en su mayoría jóvenes, de edad preferente entre los 25 y los 50 años (55,7%). Estos datos nos indican que, en nuestra población, la mayoría de casos se trata de infecciones recientes, lo que difiere con datos de otros países con mejor control de la enfermedad, donde el pico máximo de edad se encuentra en mayores de 65 años, considerándose reactivación de infección latente ^(5,6). Las diferencias de género, han sido estudiadas también en otros estudios epidemiológicos, que sugieren puedan estar relacionadas con raza y etnia, siendo la ratio hombre:mujer en caucásicos de 2:1. Hay varias teorías etiopatogénicas en estudio en estos momentos que intentan esclarecer el mayor riesgo de infección tuberculosa en población masculina, que incluyen el estudio de polimorfismos genéticos, diferencias hormonales, diferencias en la anatomía y fisiología del tracto respiratorio superior (distribución de grasa alrededor de faringe y vía aérea superior), metabolismo, etc. aunque de momento ninguna es concluyente ⁽⁷⁾.

En nuestro estudio, en un alto porcentaje de casos (22,4%), se realizó el diagnóstico sin confirmación microbiológica. El diagnóstico microbiológico positivo se ha asociado a ser menor de 50 años y al periodo posterior al año 2006. La comparación con otras series es difícil porque en la mayoría de estudios se recogen datos de series de tuberculosis confirmada microbiológicamente o solo los casos de afectación pulmonar (en los que suponemos es más fácil la recogida de muestra para estudio microbiológico). Según la serie de 500 casos de una unidad monográfica de tuberculosis, de los

486 en los que se realizó cultivo, fue positivo en el 75,7% de los casos⁽⁸⁾, cifras similares a las de nuestra serie. En cuanto a las diferencias observadas en los grupos de edad, es probable que haya mayor grado de respuesta inflamatoria en personas jóvenes, lo que facilita la positividad de las muestras. Las técnicas de cultivo han ido mejorando durante los últimos años, estandarizándose la utilización de métodos de biología molecular en el diagnóstico, a lo que atribuimos la asociación de diagnósticos microbiológicos a partir del año 2006.

5.2. VIH

La infección por VIH produce una inmunodeficiencia celular, con descenso de linfocitos CD4 y alteración de la función macrófaga, lo que supone un aumento del riesgo de primoinfección por *M. Tuberculosis*, la progresión de una enfermedad activa y la reactivación de una infección latente⁽⁹⁾.

La disminución de nuevos casos de VIH y el mejor control inmunológico, gracias a la terapia antirretroviral^(10, 11), hacen que la asociación entre VIH y TBC sea cada vez menos frecuente, como se demuestra también en nuestra muestra, siendo este descenso más marcado a partir del año 2006. Aún así, los datos contrastan con la proporción observada en otras series, donde la infección por VIH se sitúa en torno al 6%⁽¹²⁾ variando en nuestro caso entre el 36,6% y el 10,2%, que podría explicarse por las características de nuestra Unidad que atiende un mayor número, por no decir a todos, de infectados de nuestra Área.

En nuestro medio, no hay asociación entre VIH e inmigración; cuando aparece, la mayor parte de los inmigrantes con VIH son de origen africano (66,6%). Por tanto el mantenimiento de tasa de TBC por parte de la población inmigrante no va ligado a la coinfección por VIH.

El 42,03% de los pacientes recibían tratamiento antirretroviral (TAR) en el momento del diagnóstico de TBC y presentaban cifras relativamente bajas de leucocitos CD4 (238,4 DE 337,8). No era propósito de este trabajo por lo que no hemos podido determinar cuantos diagnósticos de VIH se realizaron de forma conjunta al de TBC, lo que implicaría un cierto retraso en el inicio de TAR en pacientes seleccionados (para evitar toxicidad y reacciones paradójicas según las recomendaciones de las guías de tratamiento de TBC) ⁽¹³⁾.

En los coinfectados observamos con mayor frecuencia afectación extrapulmonar, ganglionar y de más de dos órganos, así como un mayor número de casos de afectación pulmonar que presentan radiografía de tórax normal y baciloscopia negativa, datos que se observan de forma similar en otros estudios ^(14,15). También se encuentran diferencias en los parámetros analíticos estudiados, con menores niveles de leucocitos, hemoglobina, albúmina y mayores niveles de plaquetas y VSG. Todas estas diferencias nos hacen pensar que por un lado es más difícil el diagnóstico de TBC en paciente VIH y el estado clínico al momento del diagnóstico es peor.

El análisis multivariante realizado indica una asociación independiente entre VIH y menor edad, menos frecuente el género femenino, mayor afectación extrapulmonar, menos leucocitos y menores niveles de albúmina.

5.3. Inmigración

El porcentaje global de inmigrantes en nuestra muestra es de 33,7%, cifra similar al estudio multicéntrico español ECUTTE ⁽¹⁶⁾. Son de procedencia preferente del continente africano (43,4%), Europa del Este (29,7%) y América (22,3%). Rumanía, Ecuador, Senegal y Guinea Ecuatorial son los países más frecuentes. Según el instituto nacional de estadística (INE), estos datos son proporcionales a la población inmigrante en la provincia de Zaragoza ⁽¹⁷⁾, a excepción de la inmigración africana, mayoritariamente procede de Marruecos, en vez de los otros países africanos citados.

La inmigración está progresivamente más implicada con la TBC, sobre todo a partir del año 2006. El mantenimiento de casos de TBC a lo largo de los años se produce por tanto por los casos procedentes de población inmigrante, como ya se ha observado en otros estudios^(8,18). También estos datos están relacionados con el flujo migratorio durante la última década, que llegó a su máximo durante los años 2006 a 2011, según datos del INE y el Instituto Aragonés de Estadística^(17,19).

Habitualmente se suponía que la tuberculosis en inmigrantes era el resultado de la reactivación de infección latente, adquirida en sus países de origen^(20,21,22). Sin embargo, datos de dos estudios de epidemiología molecular realizados en nuestro país, sugieren que el contagio reciente es también significativo en el desarrollo de TBC en la población inmigrante^(23,24). Las peores condiciones de vida, incluyendo la exclusión social, la pobreza, el hacinamiento, el estatus irregular de residencia y trabajo en el país hospedador son factores tan relacionados con la TBC como el país de origen^(25,26).

No se observan diferencias en la presentación clínica salvo que se trata de una población más joven, lógico si se tiene en cuenta el perfil del inmigrante en general y en nuestra Comunidad, en su mayoría población activa. Los pacientes procedentes de África presentan afectación extrapulmonar 2,98 más veces que el resto y la afectación de más de dos órganos es 2,41 veces superior, incluso al excluir del análisis a los casos de VIH-africanos. Esta correlación es consistente con estudios previos^(27,28) en los que se observan como factores asociados a TBC extrapulmonar la infección por VIH, el género femenino y la raza negra. En estudios recientes se ha identificado un nuevo linaje de *M. Tuberculosis* en el este de África y Asia, que parece más frecuentemente asociado con la afectación extrapulmonar⁽²⁹⁾. También se investiga actualmente otros motivos que expliquen esta predisposición a las formas extrapulmonares (diferencias en la respuesta inmune, motivos medioambientales, cepas genéticamente diferentes), aunque no hay estudios concluyentes en estos momentos^(30, 31).

5.4. Resistencias

Se observa resistencia a INH en un total de 6,4% de casos y resistencia combinada a INH y RF (TBC multiresistente) en 4,6% de casos. Estas cifras se asemejan o son algo inferiores a las recogidas en series previas, donde la resistencia a INH alcanza hasta un 9,9% en la serie de J. Fortún⁽³⁾. Tanto en dicha serie como en el estudio comparativo de A. Supervía^(32,33) se observa una disminución de resistencia a INH simple y a INH+RF, dato que no se observa en nuestro estudio, donde la resistencia permanece estable a lo largo del periodo estudiado.

No se observan diferencias en las resistencias en el subgrupo de población con VIH, pero sí en inmigrantes y en concreto los procedentes de Europa del Este, donde la posibilidad de resistencia a INH es de 5,32 (al comparar con otros lugares de origen). La resistencia a INH en población inmigrante se sitúa en el 9,7%, y a INH y RF en 2,8%, cifras similares a otras series^(34,35,36) donde se sitúa el riesgo de resistencia a INH entre 4,5 y 2 veces superior a la población autóctona. Aún así los datos sobre resistencias entra la población inmigrante de España son muy heterogéneos, variando del 3,6 al 30,1%^(37,38).

Los consensos actuales de tratamiento de TBC, recomiendan iniciar terapia estándar con 4 fármacos durante dos meses (Isoniazida, Rifampicina, Estreptomina y Etambutol), seguido de terapia de mantenimiento durante cuatro meses más con Isoniazida y Rifampicina⁽³⁹⁾, debido entre otros motivos a la relativamente elevada tasa global de resistencia a isoniazida (en pacientes no tratados) que se sitúa en torno al 7,4%. La OMS no establece cual es la tasa límite a partir de la cual habría que considerar un régimen no convencional de tratamiento. En cualquier caso, la tasa de resistencia a INH en nuestro estudio en población inmigrante (9,7%) creemos se puede considerar elevada y quizás convendría modificar el régimen de tratamiento en casos susceptibles, con especial atención a los inmigrantes procedentes de Europa del Este, al menos hasta la obtención del antibiograma.

5.5. Clínica actual (2006-2013)

Hemos observado un alto porcentaje de patología asociada con la TBC, presente en un 46,08% de los casos estudiados. Hasta el 52,2% de ellos presentaban dos o más comorbilidades, siendo por orden de frecuencia: hepatopatía, infección, respiratorio (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]) y patología cardiovascular. Todo ello plantea una dificultad añadida al tratamiento tuberculostático en estos pacientes, sobre todo por la mayor posibilidad de toxicidad hepática y de interacciones medicamentosas del mismo y la influencia que la propia TBC podría tener sobre la patología asociada.

Tanto tabaquismo como enolismo importantes se observan de forma significativa (26,7% y 12% respectivamente), pero en un porcentaje similar o incluso inferior al de otras series, donde el tabaquismo llega a cifras de 42%⁽⁸⁾, aunque no es comparable por no haber incidido o cuantificado específicamente el grado de los mismos.

En los casos de TBC pulmonar la baciloscopia es positiva en un 71,6% de los casos, cifra elevada al comparar con otras series, que aunque son muy variables, se sitúan normalmente entre 50-70%^(8, 40), que aunque refleja una mayor rentabilidad de las muestras en nuestra serie, no deja de poner de manifiesto que en un número no desdeñable de casos el diagnóstico puede retrasarse o incluso dificultarse, con el riesgo de diseminación de la enfermedad que ello podría suponer. En este mismo sentido, la cuantificación de la baciloscopia, que fue de más de tres “cruces” (más de 10 bacilos por campo) en el 57,7% de casos, porcentaje que consideramos relativamente elevado, implicaría un mayor riesgo de contagio.

La afectación extrapulmonar está presente en el 23,2% de los casos, un tanto por ciento no despreciable, siendo este mayor en la población VIH. La presentación extrapulmonar más frecuente es la ganglionar (con un 11,7%)

La estancia media hospitalaria fue de 17,4 días. Aunque no hay evidencia de cuándo deja de ser contagioso un paciente, en el documento de consenso

sobre TBC⁽⁴⁰⁾ se recomienda mantener el aislamiento un mínimo de 3 semanas, ampliándose si es necesario hasta tener 3 esputos con baciloscopia negativa, siempre que exista además respuesta clínica al tratamiento. En cualquier caso si el paciente está estable y existe una mejoría clínica, la necesidad de aislamiento no impide el alta de dichos pacientes, si se puede mantener el aislamiento en su domicilio. Por lo tanto la estancia media en nuestro estudio parece elevada, aunque no se han determinado las causas de la misma, quizás el mayor número de coinfectados por VIH en nuestra serie, cierto retraso diagnóstico como ya se ha comentado, un mayor número de complicaciones o comorbilidades e incluso una mayor dificultad para disponer de unas condiciones óptimas de aislamiento en domicilio podrían explicarlo.

5.6. Radiología

Aunque los hallazgos radiológicos de la TBC son muy diversos, se describe como preferente la afectación de segmentos posteriores de lóbulos superiores y la cavitación, datos que en nuestro estudio sólo se observa en el 64,6% y 44,1% de los casos. Hasta en el 47,6% de los casos hay afectación de más de un cuadrante, lo que nos indica una presentación extensa de la tuberculosis pulmonar en nuestro medio.

El 5,1% de casos TBC pulmonar (con diagnóstico microbiológico positivo) tiene radiografía de tórax normal, siendo más frecuente en VIH (4,46 veces más frecuente), datos ya descritos previamente^(14,15,40).

Los datos obtenidos nos hacen reflexionar que la presentación radiológica de la TBC no es tan típica como esperamos. Estas diferencias además se ven incrementadas en la población VIH, que incluso pueden no tener ninguna alteración radiográfica (en radiografía simple de tórax). El diagnóstico por lo tanto se dificulta aún más en estos casos, aumentando la necesidad de pruebas de imagen de mayor resolución como la tomografía computerizada (TC).

Este estudio presenta ciertas limitaciones ya que sólo hemos recogido datos de pacientes que ingresan en la UEI. Esto supone un sesgo de selección del tipo de paciente que ingresa (VIH, inmigrantes o situaciones socioculturales) lo que puede sobredimensionar este tipo de pacientes. Por otro, no se contempla la TBC que no ingresa y que se diagnostica de forma ambulatoria, sobre todo en casos extrapulmonares y sin diagnóstico microbiológico. Tampoco hemos podido valorar la respuesta al tratamiento, la tasa de eficacia, abandono o mortalidad, que podría aportarnos una mayor información de la enfermedad en nuestra Comunidad, pero la extensión de dicho estudio excedía el objetivo del trabajo.

6. CONCLUSIONES

La tuberculosis supone el 11,6% de la actividad de la UEI. Existe una tendencia a la estabilización de casos de TBC en la última década, sin que esta descienda como era de esperar, en parte por el aumento de casos que afectan a la población inmigrante.

La resistencia total a fármacos tuberculostáticos es del 8,3% y a INH del 6,4%, siendo mayor en la población inmigrante y significativamente mayor en la procedente de Europa del Este. El patrón de resistencia se mantiene estable a lo largo de los años, sin tendencia a aumentar a partir de 2006.

Los casos en población inmigrante son con más frecuencia varones, jóvenes, procedentes de África, lugar que asocia con más frecuencia formas extrapulmonares, sin que hayamos apreciado otras diferencias clínicas con respecto a la población autóctona.

En toda la población se observa un alto porcentaje de casos de afectación extrapulmonar (23,2%), afectación pulmonar con baciloscopia negativa (28,4%), algún caso con radiografía de tórax normal (5,1%) y en ocasiones localizaciones radiológicas no típicas. Todo ello dificulta el diagnóstico de TBC.

Se manifiesta con relativa escasa elevación de leucocitos y VSG pero presentan tendencia a la elevación de plaquetas. En la mitad de los casos los pacientes presentan alguna comorbilidad asociada, siendo la más frecuente la hepatopatía, lo que dificulta el tratamiento tuberculostático por la toxicidad del mismo.

En menos de la mitad de los casos los casos de VIH al diagnóstico de TBC están recibiendo TAR adecuado y su nivel de CD4 es relativamente bajo. Los coinfectados por el VIH presentan características clínicas diferenciales: con más frecuentes las formas extrapulmonares y ganglionares y afectación de más

de dos órganos, radiología menos expresiva o típica y peor situación clínica inicial, requiriendo mayor estancia hospitalaria.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis WHO Report 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. Document WHO/HTM/TB/2013.11 [consultado el 4 de febrero de 2014] Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1
2. Rodríguez E, Villarrubia S, Díaz O, Hernández G, Tello O. Situación de la tuberculosis en España. Casos de tuberculosis declarados en la red nacional de vigilancia epidemiológica en 2010. *Boletín epidemiológico semanal*, vol 20, no 3 (2012).
3. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, López-Vélez R, Pintado V, Cobo J et al. Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flow. *Enferm infecc micribiol Clin*. 2011; 29(9): 654-659.
4. Informe tuberculosis en Aragón año 2012. Dirección general de salud pública. Departamento de sanidad, bienestar social y familia. Gobierno de Aragón. 24 de marzo de 2013. [Consultado 14 de abril de 2014]. Disponible en:
http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/Sanidad BienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/18_Vigilancia_Epidemiologica/TB_INF_WEB_20130324.pdf
5. Long R, Njoo H, Hershfield E. Tuberculosis: Epidemiology of the disease in Canada. *CMAJ*. 1999 Apr 20;160(8):1185-90.
6. Salihu HM, Naik E, O'Brien WF, Dagne G, Ratard R, Mason T. Tuberculosis in North Carolina: trends across two decades, 1980-1999. *Emerg Infect Dis*. 2001;7 3 Suppl:570-4
7. Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual Inequality in tuberculosis. *PLoS Med*. 2009; 6(12):e
8. González-Moreno J, García-Gasalla M, Cifuentes C, Mir I, Pareja A, Navarro V et al. Experiencia de una unidad monográfica de tuberculosis: primeros 500 casos. *Arc Bronconeumol*. 2013;49(10):421-426.
9. M. Santín Cerezales, E. Navas Elorza. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29 (Supl 1):20-25.

10. Detels R, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Muñoz A. Multicenter AIDS Cohort Study. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS*. 2001; 15:347-55.
11. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, Pedersen C, Proenca R, Brettle RP, et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:865-72.
12. ECDC surveillance report: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012 [consultado 6 Jun 2014]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report.pdf>
13. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis. *Guías de práctica clínica en el SNS*. Edición 2010. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. [consultado 24 mayo de 2014]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl.pdf
14. Keiper MD, Beumont M, Elshami A, Langlotz CP, Miller WT Jr. CD4 T lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*. 1995;107:74-80.
15. Perlman DC, El-Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis*. 1997;25:242-6.
16. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM, et al., Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res*. 2009;10:121.
17. Datos de inmigración en la C. A. de Aragón. Instituto Nacional de Estadística [consultado 06 Jun 2014]. Disponible en: www.ine.es

18. Muñoz MP, Orcau A, Caylá J. Tuberculosis en Barcelona: modelo predictivo basado en series temporales. *Rev Esp Salud Pública*. 2009;83:751–7.
19. Datos de inmigración en la C. A. de Aragón. Instituto aragonés de estadística [consultado 06 Jun 2014]. Disponible en: www.aragon.es/iaest
20. Dahle UR, Sandven P, Heldal E, Caugant DA. Continued low rates of transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Norway. *J Clin Microbiol*. 2003;41:2968-73.
21. Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Bruzynski J, DellaLatta P, et al. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1900 to 1999. *N Engl J Med*. 2002;346:1453-8
22. Ravins M, Bercovier H, Chemtob D, Fishman Y, Rahav G. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* infection in Israel. *J Clin Microbiol*. 2001;39: 1175-7
23. 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
24. Borrell S, Español M, Orcau A, Tudó G, March F, Caylà JA, et al. Tuberculosis transmission patterns among Spanish-born and foreign-born populations in the city of Barcelona. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Jun;16(6):568-74.
25. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2009) Migrant health: Background note to the 'ECDC Report on migration and infectious diseases in the EU'. Stockholm: ECDC
26. Valin N, Antoun F, Chouaïd C, Renard M, Dautzenberg B et al. (2005) Outbreak of tuberculosis in a migrants' shelter, Paris, France, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 9 (5): 528–533.
27. Abraham BK, Winston CA, Magee E, Miramontes R. Tuberculosis among Africans living in the United States, 2000-2009. *J Immigr Minor Health*. 2013 Apr;15(2):381-9

28. Svensson E, Millet J, Lindqvist A, Olsson M, Ridell M, Rastogi N. Impact of immigration on tuberculosis epidemiology in a low-incidence country. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(6):881-7.
29. Albanna as, Reed MB, Behr M, Kotar K, Menzies D. Clinical phenotypic features of East African Indian lineage Straits of Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:A5467
30. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1350-7.
31. Gagneux S, Small PM. Global phylogeography of Mycobacterium tuberculosis and implications for tuberculosis product development. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(5):328-37.
32. Supervía A, Del Baño F, López MJ, López JL. Características de los pacientes con tuberculosis ingresados desde urgencias en un hospital universitario: estudio comparativo 1996-2006. *Med Clin (Barc).* 2008;131: 237.
33. Supervía A, Del Baño F, Esteve E, Aguirre A, Campodarve I, Pallàs O. Tuberculosis en población inmigrante: casos diagnosticados en urgencias según el lugar de procedencia. *Emergencias.* 2009;21:410-4.
34. Martín-Casabona N, Alcalde F, Coli P, González J, Manterola JM, Salvador M et al. Farmacorresistencia de Mycobacterium tuberculosis. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. *Med Clin (Barc).* 2000;115:493-8
35. Tirado M, Moreno R, Marín M, González F, Pardo F, García del Busto A et al. Impacto de la inmigración en las resistencias de Mycobacterium tuberculosis en la provincia de Castellón: 1995-2003. *Med Clin (Barc).* 2006;126:761-4.
36. Sanz B, Blasco T. Situación actual de las resistencias de Mycobacterium tuberculosis en la población inmigrante de la Comunidad de Madrid. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:324-33
37. Aznar E, Domingo D, Abanades S, García Peñuela E, López-Brea M. Resistencia en Mycobacterium tuberculosis durante un período de cuatro años en un hospital de Madrid. *Rev Esp Quimioterap.* 2005;18:222-5.

38. García E, Esteban J, De Górgolas M, Fernández ML. Infección por *Mycobacterium tuberculosis* en un hospital. Estudio longitudinal de incidencia de casos en la Fundación Jiménez Díaz. *Rev Clin Esp.* 1999;199:564-8.
39. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines: guidelines - 4th. ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010. Document WHO/HTM/TB/2009.420 [consultado el 4 de febrero de 2014]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf?ua=1.
40. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R et al. Documento consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(5):297.e1-297.e20

Anexo 1

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS
TUBERCULOSIS, INMIGRACIÓN, VIH, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y
RESISTENCIAS EN UEI HUMS ZARAGOZA 2000-2013

1. N° orden
2. N° Historia
3. Año de TBC: 00-01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13
4. Sexo 1=varon 2= mujer
5. VIH 1= Si 2= No
6. Inmigración 1= Si 2= No
7. Continente
8. (Orden 1-2-3-4-5-6: América-África-Asia-Europa Este- Europa-Oceanía)
9. Micro: si hay cultivo + (1); no hay cultivo o es negativo (2)
10. CBK (sobraría): cultivo positivo/negativo (implica lo mismo). Valorar el criterio no microbiológico: diagnostico microbiológico o empirico/anat-pat/Rx/terapeutico
11. Muestra: En letra Espudo, L pleural, PAAF ganglio, Biopsia, L ascítico,.....
12. País: nombrar país
13. TBC/Organo
14. 1 pulmón -2 pleura -3 ganglios. Más de 1: Pleura + pulmón (1-2), (1-3)... ; >1 órgano- poner número+texto) 5 patrón miliar pulmonar.
15. 1 Pulmonar / 2 Extrapulmonar (pleura incluida) / 1,2 ambas
16. Pulmonar (solo)-1; Extrapulmonar (solo o incluyendo pulmon) (2)
17. Resistencia (es resistente si o no): 1= Si 2= No. En blanco cultivos negativos o sin muestra micro.
18. Resistencia R INH: 1= Si 2= No. En blanco cultivos negativos o sin muestra micro.
19. Resistencia R RF: 1= Si 2= No. En blanco cultivos negativos o sin muestra micro.
20. R fármacos que no son INH o RF: 1= Si 2= No. En blanco cultivos negativos o sin muestra micro.
21. Resistencia R+I: 1= Si 2= No. En blanco cultivos negativos o sin muestra micro.
22. R n° de fármacos: (llenar casillas solo de resistentes)
23. R R+I+Otros: 1= Si 2= No
24. Edad:
25. Edad: 1= 18-25 a; 2= 26-50 a; 3= 50-65 a; 4= >65 a.
26. Edad : 1-<50 años; 2->50 años
27. Leucocitos
28. VIH: CD4
29. plaquetas
30. Hb
31. VSG
32. Albúmina
33. BK + : 1- Baciloscopia positiva; 2- Baciloscopia negativa
34. N° BK +: Número de + de baciloscopia
35. RX tórax normal: 1- Si; 2- No.
36. RX: 1= LS, 2= LM/lingula, 3= LI; si más de dos 1,2-1,3-1,2,3-2,3
37. LSs: 1- SOLO afectados LSs; 2- No afectados LSs
38. RX 1= izdo / 2= dcho / izo y dcho-1,2
39. RX cavitación 1= SI, 2= NO
40. RX cuadrantes (1-2-3-4)
41. VIH: TAR 1= si / 2= no
42. Antecedentes 1 (Enfermedad) Comorbilidad asociada (texto)
43. Antecedentes 2 ("
44. Antecedentes 3 ("

45. Antecedentes 4 ("
46. Antecedentes 5 ("
47. Tiempo de hospitalización (días)
48. Comorbilidad: 1- Si; 2-No. Tipos comorbilidad: 1- Si; 2- No (Dejar casillas en blanco de No comorbilidad)
49. -CV: Cardiovascular
50. -HC: Hepatopatía crónica
51. -DM: Diabetes
52. -Renal
53. -PSQ: Psiquiátrica
54. -GI: Gastrointestinal
55. -OAR: Osteoarticular
56. -NEO: Neoplasia
57. -Otros
58. -INFEC: Infección
59. Tabaquismo: 1-Si; 2- No
60. Enolismo: 1-Si; 2-No.