

9 de diciembre (9-14,30 h.)

Tuberculosis in the World. The Role of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)

Paula I. Fujiwara

International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Paris

Background of IUATLD

The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) is one of the oldest non governmental organizations in the world addressing tuberculosis and lung disease, with a particular emphasis on low-income countries. It has a number of components and serves different roles, but the main principle is that it is a "scientific organization with a service component".

Organization of IUATLD

IUATLD is a membership organization, comprised of three types of members: *Constituent Members* are health organisations and services dealing with lung disease that share the same aims as IUATLD. There may be one Constituent Member only per country. They participate in the work of the General Assembly, with the right of discussion and vote. *Organisational Members* are organisations and foundations other than constituent members, which also are concerned with lung disease. They participate in the work of the General Assembly with the right of discussion and vote. *Individual Members* are individuals who subscribe to the aims of the Union. They are affiliated to one of six Scientific Sections, namely TB, acute respiratory infections, tobacco, microbiology, asthma, pediatric lung disease, and TB in animals.

Work of the IUATLD Secretariat Staff

Another main component is the work of the professional staff at the Secretariat in Paris. There are key activities in three main areas:

Education, through the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, and training courses for TB program managers; *Operational Research*, through courses, and in collaboration with our partners in country, and *Technical Assistance* to countries. IUATLD works in many countries around the world, most notably Africa, where it has ongoing collaborations with the governments of Sudan, Uganda, Benin, Senegal, Congo Republic, Democratic Republic of Congo, Cameroon, Nigeria, Malawi, and South Africa, as well as in Pakistan, Bolivia, Honduras, Nepal, and several others.

IUATLD also hosts conferences, both regional and international. Its annual conference attracts about 1500 participants per year, and forms the basis for events in conjunction with the World Health Organization (WHO) and other dealing with tuberculosis, such as the Centers for Disease Control and Prevention, World Bank, and the United States National Institutes of Health.

Links to the World Health Organization

IUATLD works closely with WHO, in terms of providing technical expertise to countries. It is the founding member of the Stop TB Partnership, which brings together most countries of the world in the fight against TB using the DOTS strategy. IUATLD holds one of only two positions on the Board of Directors allocated to non-governmental organizations, and is the only one with a permanent seat. Staff from the Secretariat are involved in several of the six working groups of the Partnership, including

DOTS Expansion, TB/HIV and the Green Light Committee that addresses multidrug-resistant tuberculosis, as well as the technical review committee of the TB Global Drug Facility, initiated in 2001 to provide high quality, low cost anti-TB medications to countries to accelerate DOTS expansion.

Current activities of IUATLD

Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (GFATM)

IUATLD was one of only four non-governmental organizations, and the only one representing the tuberculosis community, invited to work with country representatives from both donor and high disease burden countries on the shape and substance of GFATM. IUATLD, is also represented on the technical review panel of GFATM, which is charged with advising on the technical merits of the proposals.

IUATLD Clinical Trials Programme

With the closure of the British Medical Research Council (BMRC) TB Trials Unit in the 1980s, the infrastructure for large-scale clinical trials was dismantled. In 1992, IUATLD, at the request of international partners such as WHO, CDC, and the BMRC itself, began a Clinical Trials Programme. Preliminary results of the first trial (an evaluation of thrice-weekly vs. daily dosing of medications in the intensive phase of treatment, followed by a comparison of two continuation phase regimens, one using isoniazid and ethambutol for six additional months, and the other using isoniazid and rifampin for four additional months) show that the isoniazid and ethambutol containing arm is more likely to cause relapses. Eight sites enrolled 1300 patients, making it the largest TB clinical trial ever. The Clinical Trials Programme, in addition to providing valuable information on current treatment regimens, is also laying the groundwork and infrastructure for trials on new drugs.

Health Policy

As DOTS expansion proceeds, and countries strive toward achieving the targets set for 2005, questions have arisen about how policy developed at international and national levels are then translated to peripheral levels of the health care delivery system where the work occurs. The Health Policy Unit of IUATLD has developed a workshop entitled "DOTS Expansion-district level policy processes" to

investigate this issue, with the results to be used to further the process of DOTS expansion.

Nursing and Allied Professionals

Traditionally, nurses have carried out many of the activities of tuberculosis control programs, but have not had a strong voice in their discussion and design. Recognizing this, IUATLD has developed a nursing and allied professionals scientific section to provide a forum for their activities. IUATLD has initiated a series of workshops at IUATLD regional conferences to discuss the role of nurses in tuberculosis control, to air concerns and develop nursing research projects. A consultant nurse has been hired to coordinate activities of nurses in the Latin American Region.

Other TB-related activities

IUATLD has initiated new courses, most importantly on tuberculosis control for private sector physicians and university and medical school faculty, as well as a course on the management of multidrug-resistant tuberculosis. IUATLD also has published several new guides in 2001 and 2002, namely "Research Methods for the Promotion of Lung Health, a Guide to Protocol Development for Low Income Countries", the "Guide d'Achat des Médicaments Antituberculeux", and the "Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control". Forthcoming will be a tuberculosis guide for specialists in Spanish (Guía de la Tuberculosis para los Médicos Especialistas). IUATLD continues to be an advocate for the cause of TB. In 2001 and 2002, it produced Newsletters focusing on TB/HIV, DOTS Expansion and TB and Poverty on behalf of the Stop TB Partnership. In 2001 and 2002, it produced a World TB Day Pack, which highlighted information about tuberculosis, and provided ideas and tools for promoting issues of individuals and communities with a high burden of tuberculosis disease and infection.

As noted, IUATLD has increased its commitment to activities in Latin America, with technical assistance to countries, courses for TB program managers and researchers, and a sustained effort to link the private medical sector with national tuberculosis control program staff. It is also beginning work with nurses in Latin America, and has plans to increase advocacy and social mobilization, starting with a meeting planned in Rio de Janeiro next Spring.

In summary, after many years of working alone to advance the cause of tuberculosis, IUATLD is encouraged by the many new partners, and the renewed effort toward its control, and continues to break new ground in the field.

La evolución de la tuberculosis en Barcelona

Àngels Orcau

Servicio de Epidemiología. Instituto Municipal de la Salud de Barcelona

Desde que en 1996 se inició el actual Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Barcelona se han desarrollado múltiples estrategias, proyectos e iniciativas dirigidas a mejorar la detección de casos y el control de los enfermos y sus contactos, con el objetivo de mejorar la situación epidemiológica de esta enfermedad.

Ya en el inicio del programa se detectaron grupos de enfermos que presentaban mayor riesgo de mal cumplimiento del tratamiento (presos, usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) e infectados por el VIH) y se implementaron programas específicos de tratamiento directamente observado en centros penitenciarios y **en centros de atención de usuarios de drogas**

La incidencia de la enfermedad aumentó entre 1987 y 1992, llegando a 67 casos por 100.000 hb., iniciando luego un progresivo declive hasta el año 2001 (35 casos por 1000.000 hb). A pesar del declive, no se cumplieron los objetivos del programa que marcaban una reducción del 12% anual, hasta llegar a una incidencia de 20 casos/10⁵ en el año 2000.

Analizando el periodo entre 1995 y 2001 la disminución de la incidencia ha sido del 40% (declive medio anual del 7%), mostrando diferencias entre los distritos de la ciudad siendo Les Corts y Horta-Guinardó, los que han presentado reducciones más grandes (61%) , situándose por debajo del objetivo del 2000 (13,4 y 17.1 c/10⁵ respectivamente).

En Ciutat Vella, que partía de tasas muy altas, el declive ha llegado al 37%, presentando aún incidencias por encima de 150 casos por 100.000 hb.

La distribución por edad ha variado en los años analizados, sobretudo en los menores de 10 años, cuya incidencia se ha reducido en un 70%. En los grupos de edad más influidos por la infección por el VIH, la disminución ha llegado al 35%.

Comparando la tasa de enfermos bacilíferos al inicio y al final del periodo (1995 y 2001) observamos que ha pasado de 26 a 15 casos por 100.000 hb aunque no ha habido diferencias en el porcentaje de formas pulmonares, bacilíferas y cavitarias. La mediana del retraso diagnóstico en enfermos bacilíferos no se ha modificado, situándose alrededor de 30 días.

La tasa de cumplimiento del tratamiento ha sido alta, pasando del 93,5% al 96,4%.

El estudio de los contactos de enfermos con tuberculosis pulmonar se ha realizado en un porcentaje variable, situándose alrededor del 60% de los casos en el año 2001.

Las características de los enfermos han cambiado en estos años, disminuyendo de manera significativa el porcentaje de casos con infección por VIH, UDVP e internos en centros penitenciarios y aumentando los casos en población inmigrante que han pasado del 6% al 32% en el 2001.

Este aumento está directamente relacionado con el cambio demográfico sufrido por la ciudad en estos últimos años, donde el porcentaje de población extranjera ha pasado del 2% en el 1996 al 7% en el 2001².

La tasa de incidencia en inmigrantes no ha seguido el mismo patrón de declive que en población autóctona y a lo largo de periodo ha oscilado entre 153 y 259 casos por 100.000 hb. Estas incidencias han sido aún más altas si analizamos Ciutat Vella, donde las tasas en población extranjera han estado siempre por encima de 330 casos por 100.000 hb.

Comparando los enfermos autóctonos y extranjeros se observa que éstos últimos son de media, más jóvenes (34 a vs 44 años $p < 0.001$), hay menor porcentaje de casos infectados por HIV y menos UDVP ($p < 0.001$).

No se han encontrado diferencias en la distribución por sexos, ni en el número de casos internos en instituciones penitenciarias.

Respecto a las características clínicas, no se han encontrado diferencias en el porcentaje de formas pulmonares, de enfermos bacilíferos y de formas cavitadas. La mediana de retraso diagnóstico de los enfermos bacilíferos ha sido menor en la población inmigrante (31 vs 35 días $p = 0,036$).

El tratamiento empleado con más frecuencia en los casos iniciales extranjeros ha sido la combinación de 4 drogas/6 meses (36%) y diferente de los casos autóctonos que ha sido de 3 drogas/6 meses (43%). El uso de tratamiento directamente observado ha sido mayor en los enfermos (24% vs 15% $p < 0.001$) aunque la tasa de cumplimiento del tratamiento ha sido mayor entre la población autóctona (96,2 vs 92,1 $p < 0.001$)

El porcentaje de casos con tuberculosis pulmonar y estudio de contactos realizado ha sido mayor entre la población autóctona (63 vs 55 $p < 0.0001$).

Como conclusión del estudio del periodo, podemos decir que han variado las características de los enfermos con tuberculosis de la ciudad, disminuyendo aquellos con infección por el VIH, hecho relacionado probablemente con la efectividad de los tratamientos antiretrovirales y también los casos que son usuarios de drogas y aquellos internos en instituciones penitenciarias, probablemente relacionado con la implementación de programas de tratamiento directamente observado. El aumento de enfermos inmigrantes plantea nuevos problemas que se deberán solucionar para conseguir el correcto desarrollo del seguimiento del tratamiento y del estudio de los contactos. La barrera idiomática, la movilidad de los enfermos, la precariedad laboral etc. son algunos de ellos y precisarán probablemente un abordaje diferente a los encontrados en la población autóctona.

Para mejorar el control el control de estos enfermos se recomienda asegurar la accesibilidad a los servicios sanitarios a través de la rápida entrega de la tarjeta sanitaria, conocer las pautas culturales de las diferentes comunidades que permitan mejores relaciones entre los servicios asistenciales y de salud pública y el enfermo y sus contactos, potenciar la figura del agente de salud con el objetivo de mejorar el censo de contactos y el seguimiento del enfermo.

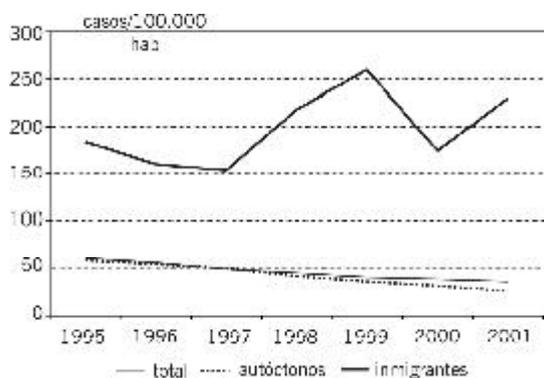


Figura 1. Evolución de las tasas de incidencia en Barcelona 1995-2001. Comparación entre población autóctona e inmigrante

Bibliografía

1. H.Galdós Tangüis, J.A. Caylà, P. Garcia de Olalla, J.M. Jansá, M.T. Brugal. Factors predicting non-completion of tuberculosis treatment among HIV-infected patients in Barcelona (1987-1996) *Int J Tuberc Lung Dis* 4(1):55-60
2. Ajuntament de Barcelona. Evolució de la població estrangera a Barcelona. Gener del 2002. www.bcn.es

La inmigración en España. Infecciones en el inmigrante

José Luis Pérez Arellano^{1,2}, Óscar Sanz Peláez¹

¹Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

²Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Hospital Insular de Las Palmas

Algunos aspectos demográficos

España ha sido tradicionalmente un país en el que ha predominado la emigración, en busca de mejores perspectivas laborales y económicas, sobre la inmigración. De hecho, en la actualidad, por cada inmigrante residente en España existen dos españoles en el extranjero. Sin embargo, en los últimos veinte años, esta tendencia se ha invertido, incrementándose el número de inmigrantes de forma constante, aunque moderada, hasta hace pocos años. Aproximadamente en 1997 se produce un punto de inflexión aumentando el número de inmigrantes regularizados, de tal forma que su número se ha duplicado en los últimos 5 años (aproximadamente 600.000 en 1997 frente a aproximadamente 1.200.000 en los primeros meses del año 2002).

Además de los extranjeros con permiso de residencia, en nuestro país existe un importante colectivo constituido por inmigrantes en situación irregular desde el punto de vista legal (inmigrantes irregulares), cuyo número es difícil de conocer de forma exacta, aunque diferentes estimaciones lo sitúan entre 200.000 y 400.000 personas.

Aunque es habitual referirse a la inmigración como un fenómeno unívoco, un análisis simple permite delimitar importantes diferencias entre los inmigrantes. Así, el motivo de la inmigración puede ser económico o político (refugiados, asilados). Por otro lado, la situación en el país puede estar regularizada o no. En tercer lugar, el país de origen de las personas inmigrantes condiciona diferencias en múltiples aspectos (incluidos los sanitarios). Finalmente, en cualquier aspecto que se considere, el tiempo de estancia en España es un dato de necesaria consideración.

Los últimos datos del Ministerio del interior sobre extranjeros residentes en España (informe del 2001) indican un patrón característico. Así, desde el punto de vista del continente de origen, la mayor parte de los extranjeros residentes proceden de la Unión Económica Europea o de Norteamérica (31%). En orden descendente, las personas inmigrantes son africanos (27%), iberoamericanos (25%), asiáticos (8%),

del resto de Europa (7%), siendo marginal la presencia de inmigrantes de Oceanía (< 1%). La distribución de los países de los que proceden los inmigrantes residentes en España tampoco es uniforme. En este sentido, la mayor parte de los extranjeros europeos residentes en España proceden de países de la Unión Europea (principalmente Gran Bretaña, Alemania y Francia) correspondiendo el resto a países extra-comunitarios (particularmente Rumania, Polonia y Bulgaria). Los inmigrantes africanos provienen principalmente de dos regiones, una mayoritaria que es el norte de África (Marruecos y Argelia) y otra menor la zona Oeste (Senegal, Gambia, Nigeria y Guinea Ecuatorial). En lo que respecta al continente americano, la gran mayoría de inmigrantes son naturales de Iberoamérica, siendo los países que concentran el mayor número de inmigrantes, y por este orden, Ecuador, Colombia, Perú, República Dominicana y Cuba. Finalmente, la mayor parte de inmigrantes asiáticos en España proceden de China, Filipinas y Pakistán.

El análisis pormenorizado, atendiendo al país de origen, demuestra que la mayor parte de los inmigrantes residentes en España de países extracomunitarios proceden del Magreb, Iberoamérica, China y Rumania (Figura 1).

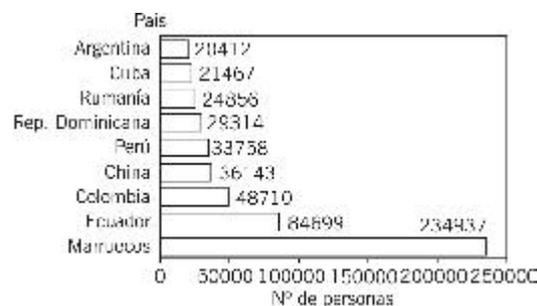


Figura 1.

Desde el punto de vista demográfico existe una distribución similar entre ambos sexos (55% varones/45% mujeres) siendo el intervalo de edad más frecuente en este colectivo el de 25 a 44 años (en el que se incluye prácticamente la mitad de personas inmigrantes).

Tampoco la distribución del colectivo inmigrante en las diferentes regiones de nuestro país es idéntico. Así, en cinco comunidades autónomas (Cataluña, Madrid, Andalucía, Comunidad Valenciana y Canarias) se concentran el 75% de los inmigrantes en España. En lo que respecta a la distribución por provincias, también es desigual, siendo las cinco en las que el número de inmigrantes es más elevado, en orden descendente, Madrid, Barcelona, Málaga,

Almería y Las Palmas. El patrón de inmigración en cada una de estas regiones y provincias es diferente. Así, en Madrid y Barcelona predomina la inmigración de áreas extra-comunitarias (principalmente marroquíes e iberoamericanos) mientras que en los archipiélagos concentran un elevado número de inmigrantes comunitarios. Dentro de una comunidad, el perfil característico de la inmigración es muy diferente. Por ejemplo, en Andalucía, la provincia en la que reside el mayor número de inmigrantes es Málaga, siendo su origen principal británico, mientras que en Almería, que es la segunda provincia que acoge inmigrantes, predomina claramente el número de marroquíes. De forma similar, en el archipiélago canario, la provincia de Las Palmas prácticamente duplica el número de inmigrantes regulares con respecto a Santa Cruz de Tenerife y concentra la gran mayoría de los irregulares. También es importante señalar la diferente distribución del origen de la inmigración atendiendo a las zonas del país. Así, por ejemplo, en Cataluña el tanto por ciento de inmigrantes magrebíes supera al de iberoamericanos (34% versus 20%), mientras que en Madrid se invierte esta relación (17% de magrebíes, 36% de iberoamericanos).

Además del número total de inmigrantes, un aspecto muy importante en lo que respecta a la repercusión social de la inmigración depende de la relación con la población local. En este sentido debemos señalar que sólo en tres comunidades (Canarias, Baleares y Melilla) la población inmigrante supera el 5%.

Como hemos mencionado previamente es difícil conocer exactamente la magnitud de la inmigración irregular a nuestro país. Sin embargo, varios datos indican un claro aumento en los últimos años:

1. El aumento en las solicitudes de asilo.
2. El aumento de detenciones policiales en áreas críticas (Andalucía, Canarias, Ceuta).
3. El aumento del número de solicitudes de regularización en relación con la Ley de Extranjería. Los escasos datos disponibles permiten afirmar dos aspectos que se han modificado en los últimos años: el aumento de la inmigración de países del África subsahariana y la mayor afluencia de mujeres.

Infecciones en el inmigrante

Los problemas sanitarios de los inmigrantes pueden encuadrarse en tres tipos: generales, enfermedades no infecciosas e infecciones. Además, en este últi-

mo grupo, los inmigrantes pueden presentar tres tipos de infecciones: comunes (las más frecuentes), infecciones exóticas difícilmente transmisibles e infecciones transmisibles.

La información disponible en España acerca de las infecciones en inmigrantes es escasa. Por otro lado, algunos datos son difíciles de interpretar ya que se incluyen en el mismo análisis personas con diferente origen geográfico o bien no se tiene en consideración el tiempo de residencia en nuestro país antes del estudio. Por ello, creemos interesante comunicar de forma preliminar los resultados obtenidos por nuestro grupo en una cohorte de personas de origen subsahariano recién llegadas (< 6 meses) a España. El objetivo de este estudio consiste en delimitar las infecciones realmente "importadas" y sugerir las pautas de actuación en este colectivo.

En el momento actual, disponemos de datos de 639 personas de origen subsahariano recién llegadas acogidas al Centro Udjama (Cruz Roja) en Las Palmas de Gran Canaria. En lo que respecta a edad y sexo, el mayor colectivo corresponde a varones (517) siendo el grupo etario más notable el comprendido entre 20-29 años (360). La mayor parte de personas (84,37%) procedían de 6 países africanos: Nigeria (218), Sierra Leona (170), Ghana (53) Camerún (51) y Mali (48). En todos ellos se realizó una anamnesis dirigida y una exploración física que permitió descartar una enfermedad activa. Además se realizó un protocolo analítico que incluyó: hemograma completo, estudio bioquímico convencional, serología (VHB, VHC, VIH, RPR con FTA en casos positivos, VIH), intra-dermorreacción de Mantoux y radiografía de tórax y estudio coproparasitario (por triplicado).

Entre los resultados globales los datos más destacables son:

1. No se ha detectado ningún caso de enfermedad tuberculosa.
2. Los datos acerca de infección tuberculosa son similares a la principal serie publicada en nuestro país en subsaharianos siendo su prevalencia media de 23,3%.
3. 19 de 597 (2,84%) sujetos estaban infectados por el VIH presentando una distribución peculiar atendiendo al país de origen.
4. En 61 de los 510 individuos se detectó HBsAg (11,96%) correspondiendo 2 de ellos a formas agudas (IgM HBcAb) y 59 a formas crónicas (IgG HBcAb); en este subgrupo únicamente 9 individuos coexpresaban HBeAg y 9 presentaban HBd Ag. Únicamente 99 personas eran negativas para todos los marcadores de VHB

(19,4%). 5. La seroprevalencia de infección por VHC es muy baja (0,59%) así como la presencia de infección por *Treponema pallidum* (RPR + FTA-ABS +) (0,59%). 6. Aproximadamente uno de cada 5 inmigrantes presentaba una parasitosis intestinal (20,68%) y uno de cada tres inmigrantes presentaba eosinofilia (=450 eosinófilos/ μ L).

Los datos mencionados sugieren que el estudio sistemático clínico y complementario del inmigrante recién llegado permite detectar un número de infecciones (tuberculosis, hepatitis B) y enfermedades (principalmente parasitosis) notable en este colectivo, tratables en la mayor parte de los casos. Sin embargo, la posibilidad de transmisión a la población autóctona es muy reducida.

Referencias bibliográficas

- Anuario Estadístico de la Extranjería 2001. Delegación del Gobierno para la Extranjería y la Inmigración. Ministerio del Interior. <http://www.mir.es/dgei/index.html>
- Pérez Arellano JL, Hernández García A, Sanz Peláez O, Ángel-Moreno A. Inmigración africana en Canarias e infección tuberculosa. *Med Clin (Barc)* 2002;118:37-8
- Coppel J, Dumont JC, Visco I. *Trends in Immigration and Economic Consequences*. OECD Economic Department Working Papers, 2001;Nº 284.

Características diferenciales de la TBC en inmigrantes. Visión de una ABS

Pilar Estrada Laza
ABS Casc Antic

Introducción

El fenómeno de la inmigración ha supuesto cambios importantes en el funcionamiento de las Áreas Básicas de Salud de las zonas con altas tasas de población extranjera.

En los últimos años hemos tenido que orientar nuestros objetivos hacia un nuevo tipo de población que plantea unos problemas de salud distintos a los de la población autóctona para los que la mayoría de los profesionales no estábamos preparados.

Un problema de salud importante en la población foránea es la tuberculosis, patología que en la mayo-

ría de casos importados de su país de origen y desarrollan en nuestro país como consecuencia de la situación social en que se encuentran. No obstante, en nuestro distrito ya se daban tasas elevadas de tuberculosis desde finales de los años 80 y no parece, por los datos que tenemos de recientes estudios, que esta población haya incrementado los casos de tuberculosis de la población autóctona.

Evolución de los casos de TBC en extranjeros casc antic (1995-2002)

Nuestro centro de trabajo, está situado en un distrito de alta prevalencia tuberculosa (Tasa de incidencia de 151,50 / 100.000 habitantes en 2001) con las tasas más altas de factores de riesgo asociados a tuberculosis de la ciudad de Barcelona y con un nivel socioeconómico del 60% de la población media.

Tradicionalmente ha sido un lugar de residencia de población extranjera de nivel socioeconómico bajo, pero es a partir del año 2000 cuando se produce la llegada masiva de extranjeros a nuestro distrito. Según datos publicados en Enero de 2002, por el Departament d'Estadística de l'Ajuntament de Barcelona el 24% de la población censada en Casc Antic, corresponde a extranjeros, la mayoría procedentes de Marruecos, Pakistán, Filipinas, Ecuador y República Dominicana, todos ellos países con alta endemia tuberculosa.

En el año 95 pusimos en marcha en el CAP Casc Antic un programa de Prevención y Control de la Tuberculosis.

Los objetivos de nuestro programa son:

- Detección de nuevos casos de TBC
- Control y seguimiento de los pacientes diagnosticados de Tuberculosis
- Detección de nuevos casos de Infección tuberculosa latente
- Control y seguimiento de los pacientes en tratamiento con quimioprofilaxis
- Estudio de contactos

La Figura 1 muestra la evolución de los casos de tuberculosis desde el año 1995 hasta la actualidad. Observamos un incremento desde el año 2000 de 27,7% de extranjeros enfermos, 57,8 % en 2001 y 55,5% hasta Octubre de este año. Sin embargo, la incidencia total ha ido disminuyendo en estos años: 119,2 /100.000 habitantes en el año 95; 104,3 / 100.000 habitantes el 2000 y 79,48 /100.000 habitantes en el año 2001, debido a la disminución de casos entre la población autóctona.

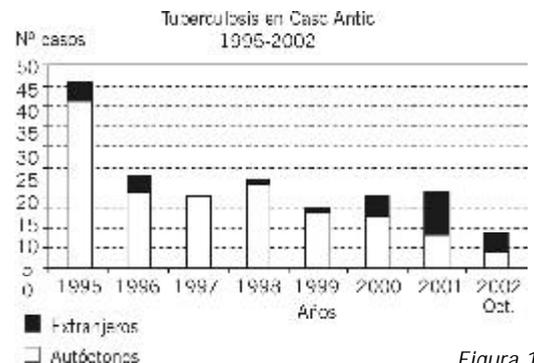


Figura 1.

Desde el año 98 incorporamos a nuestro programa un Protocolo de detección precoz de pacientes infectados y enfermos de TBC en aquellos grupos de riesgo susceptibles de infección y enfermedad, uno de los cuales son los pacientes inmigrantes de países con tasas altas de tuberculosis. A los pacientes que acuden a la consulta se les practica la prueba de la tuberculina y se procede según los resultados. Durante los años 2000 y 2001 se estudiaron 226 individuos. Un 8,9% de los pacientes no completaron estudio.

Se diagnosticaron 8 casos de tuberculosis y 26 casos de ITL.

Factores que interfieren en el control de la tuberculosis en la población inmigrante

- Idioma
- Cultura
- Identificación
- Prioridades laborales y de subsistencia
- Situación de irregularidad administrativa
- Alta movilidad
- Falta de adherencia al tratamiento
- Dificultad en el estudio de contactos
- Retraso diagnóstico
- Resistencia a fármacos

Conclusiones

- El fenómeno de la inmigración supone un reto para los profesionales que trabajamos en Áreas Básicas de Salud con altas tasas de población extranjera.
- Los Equipos de Atención Primaria deberían disponer de los medios técnicos y humanos necesarios para poder desarrollar los objetivos de prevención y control de las enfermedades más prevalentes.

- Deberían elaborarse estrategias tendentes a optimizar los recursos existentes con el fin de conseguir la máxima eficacia en la Prevención y Control de la Tuberculosis.
- El diagnóstico precoz tanto de la infección tuberculosa latente como de la enfermedad, constituye la estrategia fundamental para un correcto control de la enfermedad tuberculosa.
- La coordinación entre los diferentes niveles asistenciales es fundamental para lograr el control de la enfermedad tuberculosa en este grupo de población.

Referencias bibliográficas

- Solsona J, Caylà JA, Verdú E, Estrada MP, García S, Roca D, *et al.* Molecular and conventional epidemiology of tuberculosis in an inner city district. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;(8):1253-60.
- Conferencia Nacional para el Control de la Tuberculosis en España: Grupo de trabajo sobre tuberculosis. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Med Clin (Barc)* 1992;98:24-31.
- Guía per a la prevenció i el control de la Tuberculosis. Quaderns de Salut Pública.* 4 Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, 1992.
- Protocolos para la Prevención y Control de la Tuberculosis en Atención Primaria. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, 1994.

Características diferenciales de la tuberculosis en inmigrantes. Visión de un hospital

Javier Martínez Lacasa
Hospital Mutua de Terrassa

Introducción

Conviene siempre recordar que la tuberculosis es todavía un problema sanitario de orden mundial que supone, según los datos de la WHO, hasta un total de 8.8 millones de nuevos casos de enfermedad tuberculosa cada año considerándose que aproximadamente entre 1,7 y 2 millones de personas pueden estar infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*. Por último una magnitud terrible del drama de la tuberculosis son los casi 30 millones de personas muertas por tuberculosis en la era de los 90s, aunque el hecho de que la mayoría de los pacientes procedan del tercer mundo nos ha mantenido algo despreocupados.

La historia de la tuberculosis en los países industrializados ha cambiado de manera significativa en las últimas décadas. En países como EEUU y algunos países de Europa Occidental durante los años 70 y 80 se produjo una reducción progresiva de los casos de tuberculosis que hizo pensar incluso en la posibilidad de erradicar la enfermedad. Con la llegada de la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) se produjo un incremento de los casos de tuberculosis incluso con la aparición de casos de brotes de multiresistencia que hicieron reflexionar y actuar a las autoridades sanitarias. En países como EEUU este incremento de tuberculosis siempre ha afectado especialmente a grupos de población menos favorecidos y en muchos casos a población inmigrante de áreas con alta endemia tuberculosa. Países de nuestra área como Francia, Alemania etc han presentado también un incremento de las enfermedades relacionadas con el fenómeno de la inmigración y muy concretamente el caso de la tuberculosis, lo que también ha motivado el desarrollo de programas de control.

En el caso de España la situación de la inmigración es un fenómeno más tardío que en otros países de nuestra área pero estamos asistiendo a un escenario similar.

Nuestro trabajo ha analizado la situación de los nuevos casos de tuberculosis diagnosticados en el área de influencia de nuestro hospital en la comarca del Vallès Occidental. Respecto al año 1997 en que el porcentaje de inmigrantes de nuestros casos diagnosticados de tuberculosis fue de 2% hemos pasado en los últimos años a un porcentaje del 40%. Por este motivo nos planteamos hacer un estudio comparativo de ambas poblaciones (la población inmigrante y la población nativa) con objeto de establecer las características diferenciadoras.

El diseño de nuevo trabajo hace referencia a un estudio retrospectivo y comparativo de dos poblaciones de enfermos tuberculosos. Se eligió comparar cada caso de TB en inmigrantes con 5 casos de tuberculosis en nativos

Resultados

Un total de 32 pacientes con tuberculosis en pacientes inmigrantes se detectaron entre los años entre los años 1997-2002 si bien 28 de ellos se registraron entre los años 2001-2002. Un total de 152 pacientes nativos con tuberculosis fueron elegidos durante el mismo periodo (diseño 5/1). Las características basales de la población inmigrante se especifica en la Tabla 1, mientras en las Tablas 2 y 3 se

describe el estudio univariante y multivariante de las variables analizadas:

Edad	33 ± 11
Sexo	62% hombres
País origen	Magreb / Colombia (80%) / (12%)
Domicilio estable	91,7%
Ilegales (no)	35%
Problemas idioma	70,8%
TB Previa	13,6%
Infección VI	8,3

Tabla 1.
Características basales de la población inmigrante.
32 pacientes

Destaca de esta tabla que en la mayor parte de los casos eran pacientes varones, relativamente jóvenes y que habían llegado al País con una media de tiempo que no superaba el año. La barrera idiomática quedó palpable si bien no fue un factor limitante en los controles clínicos. En la Tabla 2 el estudio univariante comparó datos tanto epidemiológicos como clínicos y de tratamiento dando como resultado estadísticamente significativo que la población inmigrante era más joven, presentaba más formas extrapulmonares y diseminadas y, finalmente, era portadoras de cepas con resistencia primaria a la isoniacida con mayor porcentaje que la población nativa. El estudio multivariante mostró a las tres variables como significativas.

	Inmigrante	Nativo	P	RR
Edad	33 ± 11	44 ± 21	0,001	
Extra pulmonar	33,3%	20,8%	NS	1,9 (0,4 - 2,4)
Diseminada	33%	10,8%	0,009	
12,5%	12,5%	1,7%	0,033	
Toxicidad hepática	21,7%	10%	NS	2,5 (0,7 - 8)
Tiempo hasta consulta	58 ± 73	39 ± 51	NS	
Curación	90%	93%	NS	

Tabla 2.
Estudio univariante analizando variables de significación clínica

	Inmigrantes (n=24)	Nativos (n=120)	OR	CI 95%
Edad	33	44	1,04	1 - 1,07
Enfermedad diseminada (%)	33,3	10,8	11,5	2 - 60
Resistencia	12,5	1,7	10,1	1,4 - 69

Tabla 3.
Análisis multivariado. Test de regresión logística múltiple

Conclusiones

La población inmigrante afecta de tuberculosis ha aumentado de forma importante en nuestra área en los últimos años. Ello ha hecho que la incidencia de tuberculosis haya aumentado ligeramente respecto a los últimos 5 años. La población inmigrantes generalmente enferman al poco tiempo de llegar al País y destaca una mayor incidencia de formas extrapulmonares y formas diseminadas. Hay una mayor incidencia de resistencia a la INH entre la población inmigrante pero no hemos detectado casos de multiresistencia.

Referencias bibliográficas

- Global Tuberculosis Control. Communicable Diseases, World Health Organization. Geneva: WHO Report 2001, 2001.
- Raviglione, *et al.* Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull World Health Organ* 1993;297-306.
- Enarson, *et al.* Tuberculosis in immigrants to Canada. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:11-8.
- McKenna, *et al.* The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the U.S, 1986 to 1993. *N Engl J Med* 1995;332:1071.
- Clancy, *et al.* Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J* 1991;4:1288-95.
- Durán, *et al.* Tuberculosis en inmigrantes recién llegados a Barcelona. *Med Clin* 1996;106:525-8.
- HuergaH, López Vélez, *et al.* Clinicoepidemiological features of immigrants with TB living in Madrid, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:236-40.
- Vallès, *et al.* Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clin* 2002; 118:376.
- Caminero JA. Inmigración y Tuberculosis. *Enf Emerg* 2001;3:70-6.

Características diferenciales de la TBC en inmigrantes. Visión de un centro de tratamiento directamente observado (TOD)

José Maldonado Díaz de Losada
Serveis Clínics - ETODA

Antes que nada hay que puntualizar que nuestro TOD tiene dos ámbitos de actuación:

- TOD en régimen de internamiento: *Serveis Clinics*
- TOD ambulatoria: *ETODA*.

Aunque la misión de ambas es la misma, *curar la tuberculosis* administrando la medicación "in situ", *de forma directamente observada*, en aquellos pacientes que por sus peculiares características presentan un riesgo elevado de incumplimiento, tienen en algunos puntos problemáticas diferentes y específicas.

Al ser *Serveis Clinics* un *Centro Sociosanitario*, a parte del problema meramente médico, curar al paciente, hay que hacerse cargo de la *problemática social* que conllevan la mayoría, y que suele ser mucho más importante en la *población inmigrante*, empezando por la probable situación de ilegalidad de muchos de ellos.

1º Legalizar su situación: primer objetivo del inmigrante ilegal. La Ley de inmigración existente dificulta la regularización (obtención del permiso de residencia y trabajo) de su situación.

Cuando una persona decide emigrar a otro país lo hace con la expectativa de mejorar la situación en la que vive, tanto a nivel económico como de calidad de vida. Eso significa que deben prosperar económicamente, en ciertos casos sufragar la deuda adquirida en el país de procedencia, y ayudar a su familia.

2º La enfermedad es vivida como un impedimento a la consecución de sus objetivos y pasa a un segundo término.

Por otro lado, a *nivel emocional* supone una ruptura con la familia, con el entorno, con las costumbres. La persona que emigra necesita idealizar el país escogido. Cuando percibe la realidad sus objetivos y expectativas se frustran. *Se siente engañado*.

3º Clima de desconfianza frente a las instituciones y actuación sanitaria.

Los valores y creencias propios de cada cultura constituyen otro factor diferenciador importante de la población inmigrante.

4º Problema religioso: principalmente en la población de religión mahometana. Ramadán y exclusión de ciertos alimentos en la dieta (en los pacientes ingresados).

5º Concepto salud-vs- enfermedad: Los inmigrantes, al proceder de países subdesarrollados con diferentes tipos de endemias y problemas de desnutrición, están más habituados a convivir con la enfermedad y la muerte y no ocupan el primer lugar de sus preocupaciones.

6º Medicinas alternativas muy introducidas como práctica habitual en determinadas culturas.

7º Barrera idiomática: que impide la comunicación directa con el enfermo, necesitando de la ayuda de terceras personas. No podemos estar seguros que el traductor, en ocasiones otro paciente compatriota, entienda y transmita adecuadamente lo que queremos saber y/o decir al enfermo, lo que dificulta la *ANAMNESIS* sobre posibilidad de episodios anteriores, medicación administrada, posibilidad de resistencias etc.,.

Incluso en los inmigrantes castellano – parlantes, teniendo la misma lengua, las diferencias culturales pueden ser una barrera para la comunicación.

8º Movilidad de los pacientes tanto de domicilio como de puesto de trabajo: lo que dificulta enormemente la labor de campo del Equipo de ETODA.

9º Problemas de hacinamiento (caldo de cultivo para la transmisión de la enfermedad) y consecuentemente condiciones higiénicas deficientes.

10º Problemas de desnutrición (factor de riesgo individual que facilita la enfermedad).

11º Condiciones laborales precarias, sin contrato, con jornadas de 13 – 15 horas que dificulta la toma de medicación y administración por el terapeuta en el caso del ETODA.

12º Situación económica de subsistencia: se priorizan las necesidades primarias de supervivencia a las de salud.

Como se refleja en la Tabla 1 y Figura 1 adjuntas, el incremento la población inmigrante afecta de TBC tratada en *Serveis Clinics* y *ETODA* ha sido espectacular, pasado de un 7,8% del total en 1996 a un 48% en 2001, cifra que creemos se mantendrá muy similar al finalizar el año en curso.

Esas cifras están muy por encima de la media ponderada para Barcelona y Cataluña (20% en el 2001, según datos del Programa, Dr. Alcaide). Esto se explica por las especiales características de los enfer-

	Nº pacientes	Nº inmigrantes	%
01/01/96 a 31/12/96	128	10	7,8
01/01/97 a 31/12/97	104	14	13,5
01/01/98 a 31/12/98	134	22	16,4
01/01/99 a 31/12/99	155	37	23,9
01/01/00 a 31/12/00	174	58	33,3
01/01/01 a 28/02/01	158	76	48,1
01/01/02 a 10/10/02	135	54	40

Tabla 1.

mos ingresados en Serveis Clínics o controlados por ETODA, que no se adaptan a seguir un tratamiento en ninguno de los diferentes niveles asistenciales.

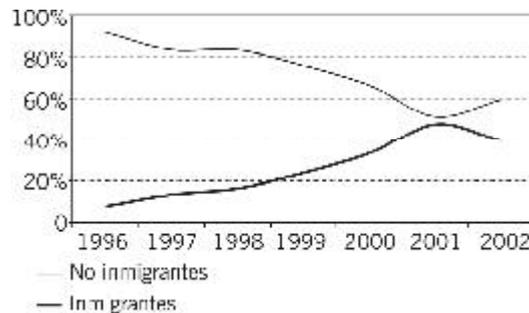


Figura 1.

El la Tabla 2 se observa que el porcentaje mas elevado de la población inmigrante corresponde a *África* (Norte Africanos principalmente) y *Latinoamérica*, copando entre ambos un 82% del total de inmigrantes

Pocendencia	Número inmigrantes	%
África	168	60
Asia	22	7,9
Europa-este	10	3,6
Resto Europa	18	6,4
Latino-america	62	22,1

Resistencias		
	Número	%
Inmigrantes		
Resistentes	24	8,6
Multiresistentes	25	8,9
Total resistentes	49	17,5
Ni inmigrantes		
Resistentes	68	6,5
Multiresistentes	60	5,7
Total resistentes	128	12,3

Tabla 2.

tratados desde 1996, explicable por la proximidad geográfica en el primer caso y por la afinidad idiomática y cultural en el segundo.

También se constata una *mayor incidencia de resistencias y mutiresistencias* (Tabla 2) en esta población, tanto primarias como adquiridas, lo que condiciona:

- Mayor coste económico:
Al no poder utilizar las pautas habituales de 6-9 meses nos vemos obligados a:
 - Tratamientos mas largos de 18-24 meses con aumento de las estancias hospitalarias.
 - Utilización de drogas de 2ª línea que son más caras y en ocasiones difíciles de conseguir. Se han de administrar durante periodos más largos de tiempo, lo que aumenta el ya de por sí importante riesgo de aparición de efectos secundarios y problemas de toxicidad.
 - Necesidad de utilización de medicación coadyudante: Protectores gástricos, antieméticos, etc.
 - Mayor número de pruebas complementarias (analíticas, radiografías etc.).
- Problemas de logística (planificación e infraestructura) principalmente en ETODA:
 - Necesidad de administrar la medicación en dos tomas en turno de mañana y tarde (Cs-Pth-Ofi).
 - Necesidad de contratar personal para turno de tarde-noche.

Como colofón, estoy de acuerdo con el Dr. Caminero cuando afirma que dentro de un Programa de Control de TBC se deberían de contemplar estrategias de intervención sobre estos colectivos facilitándoles la accesibilidad al sistema sanitario y efectuándoles a la entrada en el país las pruebas diagnósticas que faciliten (y no dificulten) su integración.

9 de diciembre (15,30-18,00 h.)

Prevalencia de la infección tuberculosa en inmigrantes recientes

José Alcaide Megías

Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis.
CAP Drassanes. Barcelona

Introducción

Desde siempre, pero acentuada en las últimas décadas, la inmigración por motivos económicos ha sido una constante. La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades asociada a los movimientos migratorios, pues está vinculada a la pobreza y déficit sociales, por lo que en los países pobres tiene elevadas tasas de TB¹ y estos son los países de principalmente proceden los inmigrantes.

Los países que han recibido inmigrantes desde hace tiempo han comprobado que estos, en general, son individuos jóvenes, sanos y fuertes, pero muchos están infectados por *M. Tuberculosis* y pueden desarrollar la enfermedad en el país receptor por las condiciones adversas a que se ven sometidos. También se ha visto que la capacidad de contagio de los inmigrantes enfermos a la población autóctona es baja, por la poca integración de estos en la sociedad².

En Cataluña la inmigración extranjera ha sido un fenómeno en crecimiento constante, alcanzando un número importante en los últimos años, que seguramente seguirá creciendo. La TB en inmigrantes en la década pasada venía suponiendo el 6 a 8% de la incidencia anual notificada, pero desde el año 2000 se ha incrementado hasta llegar a ser el 20% de los casos detectados.

En consecuencia se decidió montar un dispositivo de búsqueda activa de casos, que permitiera estimar la tasa de infección TB de esta población cuando llegan a nuestro país, así como detectar y tratar casos precozmente o bien tratar en ellos la infección latente, según los protocolos vigentes.

Personas y métodos

Numerosas instituciones y organizaciones (Servicios sociales de varios Ayuntamientos y del Departamento de Bienestar y Social, Dirección G. De Atención a la Infancia del Departamento de Justicia, Trabajadores sociales, Centro de reconocimientos médicos del Colegio de Médicos, Cruz Roja, Médicos sin fronteras y otras ONG's, etc.) nos enviaban para examinar a los inmigrantes que solicitaban algún servicio en ellos. El estudio consistía en pasar un cuestionario con preguntas básicas, siempre que no hubiera barreras idiomáticas (muy frecuente), practicarle la prueba de tuberculina (PT), una radiografía de tórax y una exploración clínica, entre la que se incluía la búsqueda de la cicatriz de la vacuna BCG. De los que volvían para leerle la PT (el número de perdidos es importante), se introducían sus datos en una base hecha con el paquete informático Epiinfo 2000, con el que se ha hecho el análisis con una epidemiología descriptiva. Las condiciones para ser incluido en el estudio es haber nacido en un país extranjero, llevar menos de dos años residiendo en un país desarrollado y haber emigrado por motivos económicos, excluyendo los refugiados por guerras o catástrofes y los solicitantes de asilo político.

Se han incluido 2.880 casos de 29,03 años de media de edad (DE: 9,6); el 76,7% (2.209) son hombres, cuya edad media es 28,55 (DE: 9,66) y 23,3% mujeres (671) con 30,61 años de edad media (DE: 9,25). En 2.295 (79,5% de la población) se ha llegado a conocer su estado vacunal respecto a la BCG, estando vacunados 1.735 (75,7% de este grupo) y no vacunados 557 (24,3%).

Resultados

El 47,6% de los individuos eran tuberculino positivos, el 12,1% de la población podría ser reactivos positivos por vacunación previa con BCG, porque tenían la cicatriz vacunal y el diámetro de la PT osci-

Grupo de edad (en años)	Número de examinados	Total PT + % (IC al 95%)	Vacunados PT + % (IC al 95%)	Prevalencia infección % (IC al 95%)
15 a 19	515	35,5 (31,4-39,8)	14,9 (12,0-18,2)	20,6 (17,2-24,2)
20 a 24	506	46,8 (42,5-51,1)	13,2 (10,4-16,4)	33,6 (29,5-37,8)
25 -29	642	44,4 (40,5-48,2)	10,9 (8,6-13,5)	33,5 (29,9-37,2)
30 - 39	800	55,2 (51,7-58,6)	9,7 (7,8-11,9)	45,5 (42,0-48,9)
40 - 49	326	58,6 (53,1-63,8)	12,9 (9,5-16,8)	45,7 (40,3-51,1)
50 - 59	77	68,8 (57,8-78,4)	13 (6,8-21,9)	55,8 (44,6-66,6)
60 y más	14	50 (25,1-74,8)	21,4 (5,7-47,9)	28,5 (9,8-55,4)

Tabla 1.
Reactividad a la prueba de tuberculina (PT +) de inmigrantes económicos recientes, según el grupo de edad

Zona de procedencia	N examinados	Total PT + % (IC al 95%)	Vacunados PT + % (IC al 95%)	Prevalencia infección % (IC al 95%)
Países ricos*	37	45,9 (30,5 - 62,0)	8,1 (2,1 - 20,5)	37,8 (23,4 - 54,1)
Europa Centra y Oriental	294	65,3 (53,7 - 70,6)	22,4 (17,9 - 27,5)	42,8 (37,3 - 48,5)
África del Norte	757	50,3 (46,7 - 53,9)	18,5 (15,8 - 21,4)	31,8 (28,6 - 35,2)
África Central y del Sur	252	69,8 (63,9 - 75,29)	20,2 (15,6 - 25,5)	49,6 (43,4 - 55,7)
Asia**	397	65,5 (60,7 - 70,0)	3,0 (1,6 - 5,1)	62,4 (57,6 - 67,1)
América***	1143	32,5 (29,8 - 35,3)	6,5 (5,2 - 8,1)	26,0 (23,5 - 28,6)

*Incluye UE, Suiza, Austria, Australia, Japón, Canadá y USA; **Excluido Japón; ***Excluidos USA y Canadá.

Tabla 2.
Reactividad a la prueba de tuberculina (PT +) en inmigrantes económicos recientes, según el zona geográfica de procedencia.

laba entre 5 y 14 mm, sin que tuviera vesículas ni necrosis, por tanto se podía estimar la infección TB en 36,5%. Las mujeres reaccionan en el 34,1%, con un 7,6% que puede atribuirse a la vacunación y 26,5% por infección; los hombres reaccionan con mayor frecuencia: 62,9%, 13,4% y 39,5% respectivamente, siendo las diferencias significativas ($p = 0.000$).

Las tasas de prevalencia de infección encontradas al por zonas de procedencia o por grupos de edad, son muchos más elevadas que las que se han detectado

en la población española de edad similar, aunque con un nivel socio-económico es más elevado³ (Tablas 1 y 2).

Bibliografía

1. Global Tuberculosis Control. *Report 2002*. WHO: Geneva.
2. Rieder HL, Zellweger JP, Raviglione MC, *et al*. Tuberculosis in Europe and international migration. *Europ Respirator J* 194;7:1545-53.

3. Alcaide J, Altet MN, Canela J, Pina JM, Milà C, de Souza ML, et al. La infección tuberculosa en adultos. *Rev Clin Español* (en prensa).

Diagnóstico y control de la TBC en niños inmigrantes

A. Martínez Roig, A. Diz Ardid

Servicio de Pediatría Hospital del Mar de Barcelona

La corriente de emigración de familias desde los países de renta baja hacia los considerados de mayor desarrollo económico y social es un hecho evidente y cada vez observado con mayor intensidad.

En el estado español las cifras oficiales del Ministerio del Interior acerca de residentes extranjeros en el año 2001 ha aumentado un 23,81% con una procedencia de América Latina de un 25%¹. Países donde las tasas de tuberculosis alcanzan cifras de 300 casos por 100000 habitantes². Si bien la llegada de niños no es dominante, no es infrecuente que el adulto, al cabo de un tiempo de estar en el país se haga acompañar por el esto de familia o bien se reproduce entre nosotros pero viaja al país de origen con los niños.

En ciudades como Barcelona, en barrios donde a principios de los años 90, las tasas de tuberculosis ya eran más elevadas que en el resto de la ciudad y donde en la actualidad viven copiosos grupos de inmigrantes las cifras de tuberculosis han aumentado desde el 99. La tasa de enfermos entre la población inmigrante también ha aumentado. Se ha pasado del 23,42% al 56%³. En grandes ciudades, como New York, se ha observado como los casos registrados entre los autóctonos, son más frecuentemente de transmisión reciente, mientras que los casos entre los extranjeros son reactivaciones de infecciones latentes.

Estas características numéricas ya hacen que por sí solo, sea imprescindible el estudio sistemático del niño inmigrante en relación a la tuberculosis. No es este el único aspecto que hace lo hace indispensable sino que hay otros que también lo justifican.

El menor de 5 años tiene prioridad en el estudio de contactos ya que:

- La investigación de contactos son un método de prevención primaria de tuberculosis en el niño.
- La progresión desde infección a enfermedad entre los niños de estas edades y la frecuencia de

formas diseminadas y meningitis es más elevada en estas edades que en el adulto.

- El niño con infección latente es la reserva de futuros casos⁴.

En el caso del niño inmigrante recién llegado a un país de renta alta, si bien dará información en relación al foco de contagio del país de procedencia, el estudio precoz de su situación frente a la tuberculosis va a dar información importante en varias direcciones:

- La situación real del menor, no infectado, infectado, enfermo y permitir actuar con el tratamiento adecuado a cada caso, para evitar problemas sanitarios individuales o colectivos.
- Argumentar el estudio familiar en el caso de detectar un caso de enfermedad o casos de infección niños no escolarizados.
- Posibilitar el conocimiento de la sensibilidad de las micobacterias ajenas a nuestro entorno, con lo que posibilita conocer la proporción de las mismas en los distintos países de procedencia y facilita una actuación terapéutica más dirigida frente a futuros casos con idéntico país de origen.

Las características de la infección por *M. tuberculosis*, con el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad durante los dos primeros años después del contagio, aunque puede prolongarse hasta los 5 después, dan la importancia a la actuación frente al niño⁵. En especial a los menores de 5 años, que suelen hacer en algunas de estas comunidades étnicas una vida familiar muy marcada, sin acudir a guarderías o escuelas hasta al cabo de tiempo. El hacinamiento en pisos pequeños y en ocasiones con malas condiciones higiénicas, la frecuente llegada de nuevos familiares o los viajes periódicos de algunos de ellos a sus países de procedencia hacen propicio conocer la situación del país de procedencia.

Es por lo tanto muy importante poder practicar la prueba de la tuberculina de forma precoz, lo más próximo posible a su llegada y sino como mínimo en los 5 primeros años después de abandonar su país de origen o de visitas al mismo. Ello no va a ser siempre fácil, ya que en unos casos, el desconocimiento del funcionamiento sanitario autóctono o la falta de regularización administrativa de algunos de sus miembros, las dificultades idiomáticas, las diferentes culturas médicas con interés exclusivo hacia la actuación en la enfermedad y poco acerca de la salud motivan múltiples visitas a servicios de urgencias y pocas a los servicios de atención primaria van a alejar temporalmente al niño de la red sanitaria. Por

dicho motivo se debe aprovechar el primer contacto sanitario, sea en servicios de urgencias, ingreso hospitalario o las visitas al centro de asistencia primaria para realizar una detallada historia en relación a la tuberculosis (contactos, tratamientos, vacunación y pruebas de tuberculina realizadas) y practicar una prueba de tuberculina. De esta forma se podrá conocer la referencia en el momento más próximo a su llegada y compararlo con las variaciones posteriores o iniciar precozmente las actuaciones medicamentosas.

Un problema añadido en estas comunidades étnicas es que en muchas de las mismas se practica sistemáticamente la vacunación con BCG y ello interfiere con la interpretación del resultado de la prueba de la tuberculina. El tamaño y la persistencia de la respuesta frente a la tuberculina después de la vacunación con BCG varía en relación a la dosis, la preparación, el método y el momento en que se administra. En ocasiones es realmente difícil distinguir con certeza si la induración es inducida por la infección o por la vacuna.

La respuesta a la vacunación, como ya se conoce, se halla entre la ausencia de respuesta a induraciones de $>$ de 15 mm. Dos semanas después de la administración vacunal, más del 90% de los vacunados desarrollarán reacciones \geq 10 mm. Esta respuesta decrece en la década siguiente, pero puede ser recuperada mediante el efecto de recuerdo mediante la repetición de la prueba, al cada de 10-15 días. Por dicho motivo se considera importante la repetición de la misma en aquellos individuos vacunados hace más de 5 años y con una primera respuesta negativa. El conocimiento de la respuesta de un grupo de población vacunado favorece la interpretación. En un estudio reciente realizado entre población del Brasil se observó como la positividad de la prueba de la tuberculina a los 6 meses de vida, entre vacunados de BCG al nacimiento, oscilaba entre 0 y 32%. Estudios previos hacen referencia a que raramente una respuesta vacunal es superior a 10 mm cuando han pasado más de 2,5 años de la vacuna y como paulatinamente decrece el tamaño^{6,7}.

Todo ello hace que cada vez más se hable en las publicaciones provenientes de USA de no tener en consideración la historia vacunal con BCG a la hora de administrar e interpretar una prueba tuberculínica. Asimismo se recomienda considerar positiva una prueba con valor \geq 10 mm entre los inmigrantes procedentes de países con alta prevalencia de tuberculosis y con llegada en los últimos 5 años⁸.

Todas estas circunstancias motivó que, desde el año 2000 hasta octubre 2002, se haya hecho un estu-

dio prospectivo acerca de la respuesta a la prueba de la tuberculina entre los hijos de inmigrantes, que haga menos de 5 años que viven en territorio español o que habiendo nacido en nuestro país, hayan hecho estancias en su país de origen o recibido familiares con esta procedencia durante este mismo periodo de años.

Se practica la prueba de la tuberculina:

- Cuando se sospecha enfermedad tuberculosa.
- Como estudio de contacto con bacilíferos.
- En los supuestos antes mencionados.

La prueba de la tuberculina se ha considerado positiva con los valores siguientes:

- \geq 5 mm en no vacunados.
- \geq 5 mm en vacunados con historia de contacto íntimo y/o frecuente con bacilíferos.
- \geq 15 mm en vacunados sin historia conocida de contactos.
- vesiculación o necrosis⁹. A partir de estos resultados y según la historia clínica correspondiente se practicaron las pruebas complementarias correspondientes.

Resultados

Enero 2000-octubre 2002 niños hospitalizados Servei Pediatria H. del Mar. 246 niños estudiados (Tabla 1).

Una consideración a tener en cuenta es no tener en cuenta la vacunación con BCG a la hora de valorar la prueba de la tuberculínica, vista la realidad de la respuesta entre la población inmigrante. La posibilidad de sobre valorarla puede que influya en dejar de diagnosticar infecciones latentes, con el riesgo que ello comporta a largo plazo así como el no estudiar el entorno del niño donde se detecta.

Bibliografía

- Ministerio del Interior. balance 2001. Disponible en: www.mir.es/oris/docus/baln01.
- World Health Organization. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001*. Geneva: WHO 2001.
- Documents. *La tuberculosis a Barcelona. Informe 2001. Programa de prevenció i control de tuberculosi a Barcelona*. Barcelona: Institut Municipal de Salut Pública. Ajuntament de Barcelona, 2001 Juliol.
- Mole-Boetani JC, Flood J. Contact Investigations and the continued commitment to control tuberculosis. *JAMA* 2002;287:1040-2.

1-12 meses	13-24 meses	Edades 2-5 años	6-10 años	11-15 años
39	42	82	48	35

Magreb	Países de procedencia					Sur Este Asia
	América Latina	Europa del este y central	África Subsahariana	Europa occidental	Asia central	
54	98	15	9	2	10	58

246 casos

Enfermedad	10 (4,06%)	5 vacunados BCG
Infección latente	12 (4,87%)	9 vacunados BCG
Prueba tuberculina < 15 mm	27	27 vacunados BCG
Prueba tuberculina negativa	197 (80,08%)	88 nacidos en Catalunya 99 foráneos 61/99 vacunados BCG

Vacunados BCG

Enfermedad	5/102	Edad: 14m, 3 a, 6 a, 10 a, 11 a
Infección latente	9/102	Edad : 7m, 8m, 5 a, 6 a, 8 a, 11 a, 12 a (2) , 14 a
Efecto de recuerdo negativo	47/102	
Efecto recuerdo Con cambio	3 cambian de negativo a positivo 11 cambian con valor < 15 mm	
No vuelven a realizar 2ª prueba	10	

Países procedencia de enfermos o infectados

Magreb	5
Pakistan	4
Bangla Desh	4
Perú	4
Rusia	2
Filipinas	1
Nepal	1
Ecuador	1

Tabla 1.

- Huerga H. Infección tuberculosa en inmigrantes procedentes de América Latina. *Med Clin (Barc)* 2002;119:117.
- Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis* 2002;34:365-70.
- Dorea Almeida LM, Barbiera MA, Carvalho da Paixao A, Cuevas LE. Use of purified protein derivate to asses the risk of infection in children in close contact with adults with tuberculosis in a population with high Calmette-Guerin bacillus coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1061-5.
- Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:189-200.
- Comité d'Experts. *Guia per a la prevenció i el control de la tuberculosi infantil. Quaderns de Salut Pública, nº 11*. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya, 1997.

Tuberculosis en personal sanitario

José M^a García García

Sección de Neumología. Hospital San Agustín (HSA). Avilés (Asturias)

El riesgo del personal sanitario para contraer infección y enfermedad tuberculosa es reconocido y depende de la prevalencia de Tuberculosis (TB) en la comunidad, del tipo de hospital, de la ocupación del personal sanitario y del área de trabajo, así como de la efectividad de las medidas de control que se deben implantar para evitar el contagio de la enfermedad^{1,2}. Si bien parecía que el riesgo sería más elevado en hospitales con un mayor número de ingresos de pacientes con TB, en un estudio reciente se observa que el riesgo es mayor en hospitales con un número pequeño de ingresos y que la transmisión se relaciona más bien con la baja sospecha y el retraso en el diagnóstico³.

Existen varias guías para la prevención de TB en personal sanitario^{1-2,4-5}, editadas en diversos países, incluido el nuestro, en las cuales se hacen las siguientes recomendaciones:

Es muy importante un alto índice de sospecha en los pacientes con clínica y radiología compatible con tuberculosis pulmonar, debiendo por tanto solicitar los correspondientes baciloscopías de esputo para descartar TB y aislar a los pacientes en quienes se sospeche una tuberculosis hasta que se descarte la enfermedad.

En el área de urgencias de los hospitales se deberá tener un box de aislamiento en el que permanecerá el paciente con sospecha de TB hasta su alta o ingreso, evitando ingresos innecesarios a causa de tuberculosis.

El paciente ingresado permanecerá en habitación individual, con ventilación adecuada, no debiendo existir recirculación de aire entre habitaciones. La puerta de la habitación permanecerá cerrada el mayor tiempo posible. Si hay que trasladar al paciente a otra dependencia llevará mascarilla quirúrgica. Se restringirán las visitas a los familiares íntimos del paciente, no siendo necesario que lleven mascarillas al ser convivientes habituales del paciente.

El personal sanitario y no sanitarios que entre en la habitación, utilizará mascarillas de alta protección sin válvula, siendo insuficiente la protección con mascarillas quirúrgicas. Las mascarillas con válvula se reservarían para casos de alto riesgo.

Se puede levantar el aislamiento cuando se descarte tuberculosis (tres baciloscopías negativas y no realización de más procedimientos diagnósticos).

En caso de confirmar la enfermedad (baciloscopia positiva), se iniciará el tratamiento lo más precoz posible pues la contagiosidad del paciente disminuye de forma importante con el tratamiento, principalmente en los primeros días. Se enviará el paciente a su domicilio evitando estancias innecesarias; en caso de tener que prolongar la estancia hospitalaria, se huirá de tiempos fijos para levantar el aislamiento (las clásicas 2 o 3 semanas), suspendiéndolo cuando las baciloscopias sean negativas y haya una respuesta clínica favorable al tratamiento.

Los hospitales deben realizar medidas para el control de la tuberculosis, principalmente en relación con la ventilación de las dependencias hospitalarias (habitaciones, salas de bronoscopias), debiendo conocer el tipo de ventilación del hospital y su adecuación a las normas establecidas en las recomendaciones nacionales e internacionales.

En cuanto al cribaje del personal sanitario, el médico de empresa o salud laboral, debe estudiar al ingreso del trabajador su relación con al tuberculosis (tuberculina previa, profilaxis o tratamiento previo). Si su estado tuberculínico es desconocido, realizar tuberculina, repetirla a la semana (efecto booster) y posteriormente cada 6-12 semanas en los trabajadores de riesgo (área de urgencias, hospitalización, bronoscopias, microbiología, autopsias). En caso de viraje tuberculínico, se recomendará quimioprofilaxis (tratamiento de infección tuberculosa latente según nueva denominación).

En definitiva el riesgo de infección y enfermedad tuberculosa en personal sanitario existe, y aunque no sea importante o alarmante, es labor de todos evitarlo poniendo en práctica las medidas citadas anteriormente, de manera que las incorporemos a la rutina de nuestro quehacer diario (Tabla 1).

Recomendaciones

- Alta sospecha diagnóstica.
 - Aislamiento.
 - Instauración de tratamiento.
 - Evitar ingresos y hospitalización innecesarios.
 - Protección del personal (mascarillas alta protección).
 - Examen médico del personal sanitario al ingreso y periódico.
 - Evaluación periódica de las condiciones del hospital (ventilación)
-

Tabla 1.
Tuberculosis en personal sanitario

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities. *MMWR* 1994;43 (RR-13):1-132.
- Long R. Canadian Tuberculosis Standards. 5th Edition. Toronto: Canadian Lung Association; 2000. http://www.lung.ca/tb/TBStandards_Eng
- Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, FitzGerald JM, and The Canadian Collaborative Group in Nosocomial Transmission of Tuberculosis. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis-Predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:927-33.
- Control de la transmisión nosocomial de la tuberculosis. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. *Thorax* 2000;55:887-901.

Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos

Josep Tost

Servicio de Epidemiología. Instituto Municipal de Salud Pública. Barcelona

Los fármacos antituberculosos (FATB) son capaces de inducir hepatotoxicidad en diferentes grados, desde una elevación sintomática y transitoria de las transaminasas - dependiendo de su importancia puede o no obligar a la suspensión del tratamiento antituberculoso - hasta un cuadro de Insuficiencia Hepática Aguda Grave (IHAG) que puede conducir a la muerte del paciente o a la necesidad de trasplante hepático¹⁻⁴.

Se estima que en nuestro país, los FATB son responsables de cerca del 5% del total de IHAG, representando la segunda causa general de IHAG por debajo de las hepatitis víricas (sobre todo la VHB que sería la primera causa con diferencia 30%), y constituyendo la primera causa de IHAG de etiología toxicomedicamentosa, por encima de la ingesta de paracetamol (primera causa de IHAG en países como EEUU, Gran Bretaña o Dinamarca)⁵.

Existe una gradación de toxicidad hepática elaborada por la OMS que permite al médico objetivar en cierta manera la gravedad de la toxicidad.

	Grado toxicidad			
	I	II	III	IV
Vómito	Ingesta normal	Ingesta pobre	Hipotensión ortostática	Hospitalización Sueroterapia
Dolor abdominal	Leve	Moderado	Precisa analgesia	Severo, signos peritoneales
Bilirrubina	x1.5	x2.5	x5	Superior x5
GOT	x2.5	x5	x10	Superior x10
GPT	x2.5	x5	x10	Superior x10
GGT	x2.5	x5	x10	Superior x10
F. Alc	x2.5	x5	x10	Superior x10

Tabla 1.

Efectos adversos gastrohepáticos. Criterios de la OMS

Existen múltiples estudios que han demostrado la hepatotoxicidad de los fármacos antituberculosos, básicamente de Isonicida y Pirazinamida, y en ocasiones Rifampicina⁶⁻⁷.

La hepatotoxicidad por Isonicida es la más conocida y frecuente, ya que se utiliza desde hace tiempo como tratamiento antituberculoso de primera línea y en la población general en el tratamiento de la infección tuberculosa latente. Actualmente la incidencia de hepatotoxicidad por Isonicida ha disminuido considerablemente desde que se aplican criterios de selección y monitorización de los pacientes tratados de forma que actualmente la hepatitis fatal por este fármaco se calcula que es de 1-4/100.000 casos⁸.

La Pirazinamida es otro fármaco hepatotóxico, su toxicidad es dosis dependiente y recientemente se ha asociado junto a Rifampicina en casos graves de hepatotoxicidad en pacientes HIV negativos que reciben este tratamiento como profilaxis⁹.

Los factores que se han descrito asociados a hepatotoxicidad grave por FATB son diversos: edad avanzada, hepatopatía crónica de base (VHB, VHC...) alcoholismo, dosis altas de FATB, asociación con otros fármacos hepatotóxicos (fenitoína...), prolongación del tratamiento antituberculoso a pesar del desarrollo de síntomas de hepatitis, fenotipo acetilador de isonicida...^{4,6,7}.

En nuestro país se han publicado en los últimos 10 años algunos artículos descriptivos de hepatotoxicidad por FATB a propósito de determinados casos pero sin disponer de una aproximación global de la frecuencia, características clínicas, factores predisponentes y evolución de estos casos en Cataluña. La situación española no es única ya que la tónica general a nivel mundial es que ningún país dispone de este tipo de estudios.

Por este motivo pensamos que sería de gran interés estudiar en nuestro país la hepatotoxicidad grave por fármacos antituberculosos, como tratamiento o quimioprofilaxis, debido a su frecuencia y fatales consecuencias en los pacientes con el fin de reducir la frecuencia de complicaciones en ocasiones fatales para el paciente, por ello hemos puesto en marcha un estudio retrospectivo que recoge los casos de hepatotoxicidad grave entre los años 1997-2002.

Os animamos a participar en este estudio multicéntrico a escala nacional, que ha sido reconocido con una beca de área TIR-SEPAR.

Si estáis interesados en participar contactad con nosotros:

Rafael Vidal, Joan Caylà, Josep Tost
Institut Municipal de Salut Pública
Plaça Lesseps, 1. Barcelona
Tel: 932 384 555

E-mail: jtost@imsb.bcn.es
30099jtv@com.es

Bibliografía

1. Vidal Pla R, *et al.* Hepatotoxicidad del tratamiento de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1991;97:481-5.
2. Moitinho E, *et al.* Hepatotoxicidad grave por tuberculostáticos. Incremento de la incidencia. *Gastroenterología y Hepatología* 1996;19:448-51.
3. Mitchell I, *et al.* Antituberculous therapy and acute liver failure. *Lancet* 1995;345:555-6.
4. Lee William M. Medical progress: Drug hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine* 1995(Oct 26)333 (17):1118-27.
5. Tost J. y Grupo Español para el estudio de la IHAG, Acute Liver failure in Spain. Poster. EASL Rotterdam 2001.
6. Kopanoff DE, *et al.* Isoniazid related hepatitis: a US Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1979;117:991-1001.
7. Durand, *et al.* Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology* 1995;21:929-32.
8. Nolan CM, *et al.* Hepatotoxicity associated with Isoniazid preventive therapy: a 7 years survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281: 1014-8.
9. CDC: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *MMWR* 2001;50:733-5.

10 de diciembre (9-14,30 h.)

SIDA, Inmigración y Tuberculosis en Barcelona

Patricia García de Olalla, Josep Maria Jansà, Roser Clos, Joan A. Caylà
Servicio de Epidemiología. Institut Municipal de Salut Pública de Barcelona

La epidemiología del SIDA y la tuberculosis se ha visto modificada sustancialmente en los últimos años, especialmente en los países económicamente desarrollados que como el estado español presentaban altas incidencias y prevalencias de ambas infecciones. Así, el desarrollo y accesibilidad de las terapias HAART para el tratamiento del SIDA, la evolución de los programas de control de la tuberculosis con la identificación de poblaciones de riesgo, las intervenciones dirigidas a la disminución de daños y los cambios en los patrones de consumo entre usuarios de drogas por vía parenteral, han determinado una considerable disminución de casos de ambas enfermedades entre los colectivos que mayor impacto presentaban en su desarrollo epidemiológico.

Paralelamente, el progresivo incremento de las desigualdades sociales y económicas entre grandes zonas del planeta, han implicado en el estado español profundas transformaciones sociodemográficas especialmente a partir del año 1999. Así, los datos publicados por el Ministerio del Interior del Estado Español, actualizados a 31 de diciembre de 2001, apuntaban que el número total de residentes extranjeros en este país era de 1.109.060 personas, a los que descontando los 449.881 habitantes de la Unión Europea, Esta cifra se reduciría 659.179 personas lo que representaría, considerando las proyecciones del censo del año 1991 para el 2001, el 2,7% y el 1,6%, respectivamente, del total de la población del país^{1,2}. De este volumen de población, la cifra de inmigrantes económicos sería algo inferior, aunque asumiendo la existencia de un considerable número

de personas en situación no regularizada la cifra de inmigrantes por razones económicas en el conjunto del país se situaría en el momento actual, probablemente, en torno al 3%, cada vez más cercana a la media de la Unión Europea, situada en torno al 4%.

Esta transformación social repercute, también, en la epidemiología de enfermedades como el SIDA y la tuberculosis, claramente vinculadas a situaciones de desigualdad y marginación socioeconómica. Así, mientras que los datos de hace escasamente dos años apuntaban que el SIDA representaba un bajo impacto entre los inmigrantes extranjeros^{3,4} en el estado español, los últimos datos de la enfermedad en la ciudad de Barcelona, reflejan un incremento en el número de casos detectados en personas de otros países. Del mismo modo, el total de casos de tuberculosis entre inmigrantes extranjeros VIH positivos ha pasado de representar del 10% de los casos en el año 1998 al 15% de los identificados en el año 2001⁵.

Así pues, de los 5.521 casos incluidos en el registro de SIDA de la ciudad de Barcelona entre 1988 y 2001, 215 (3,9%) eran inmigrantes procedentes de países de renta baja (PRB); que incluye los países de África (excepto Sudáfrica), Asia (excepto Japón), América latina y Caribe; 82 (1,5%) procedían de Países de renta elevada (PRE) que agrupa los pertenecientes a la Unión Europea, el resto de países europeos, EEUU, Canadá, Japón, Australia, Nueva Zelanda; y 5.224 (94,6%) tenían nacionalidad española. Durante el periodo 1988-1998 la tendencia de los casos de SIDA en extranjeros no presentó diferencias significativas ($p=0,27$), mientras que en periodo 1999-2001 si se observó una tendencia creciente ($p<0,0001$) (Figura 1).

Entre los casos procedentes de PRB, la zona más representada fue América latina y Caribe (51%), seguida del Magreb (16%) y del resto de África (15%). En el grupo de los PRE, los pacientes de la Unión Europea representaban el 78% y EEUU y Canadá el 15%.

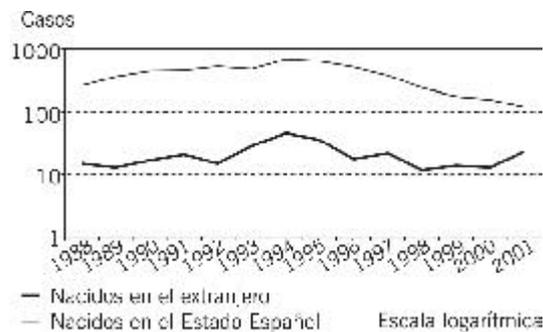


Figura 1.
Evolución de los casos de SIDA según país de origen
y año de diagnóstico. Barcelona, 1988-2001

Durante este periodo, al comparar las características de los inmigrantes extranjeros con las del grupo de nacionalidad española, las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas fueron: el sexo (los inmigrantes eran con más frecuencia hombres), la edad (los inmigrantes eran de mayor edad), el lugar de residencia (los inmigrantes residían con más frecuencia en el distrito I, el distrito con peores indicadores socio-sanitarios de la ciudad), los antecedentes penitenciarios (los inmigrantes tenían menos antecedentes), la vía de transmisión del VIH (los inmigrantes eran con menos frecuencia UDVP) y el retraso en el diagnóstico de VIH (los inmigrantes se diagnosticaban con más retraso). Sin embargo, en el análisis multivariado, la variable antecedente de prisión y el retraso en el diagnóstico perdieron significación estadística. En relación con la edad, sólo el grupo de mayores de 45 años continuaba presentando diferencias estadísticamente significativas, en el sentido de que los inmigrantes eran con menor frecuencia mayores de 45 años.

Al comparar los grupos según el periodo de diagnóstico de SIDA (1988-1998 vs 1999-2001), se constataron las siguientes diferencias: la proporción de hombres descendió tanto en extranjeros (89,3% vs 81,5%), como en nacionales (80,2% vs 76,5%), desapareciendo la diferencia significativa con relación a las mujeres observada en el periodo anterior. El porcentaje de casos en mayores de 45 años aumentó en los nacionales (15,3% vs 25,4%). La probabilidad de residir en el distrito más deprimido de la ciudad aumentó en el caso de los extranjeros (29,6% vs 33,0%). La frecuencia de tener antecedentes penitenciarios en los nacionales ha disminuido (23,5% vs 12,2%), mientras que mantuvo estable en el caso de los extranjeros (14,4% vs 14,8%). En relación con la vía de transmisión, tanto en inmigrantes como en nacionales se ha constatado

una disminución en el grupo de hombres con prácticas homosexuales, un incremento en la transmisión heterosexual, así como un descenso en el caso de la vía parenteral. Aunque se observa un incremento del retraso en el diagnóstico en los inmigrantes esta no es significativa. Finalmente, y a pesar de la mayor prevalencia de infección y de enfermedad tuberculosa que existe en la mayoría de los PRB, no se observaron diferencias significativas al comparar la TBC como enfermedad diagnóstica de SIDA entre el grupo de extranjeros y los de nacionalidad española. Ello, probablemente, sea debido a la alta incidencia de TBC que existe en nuestro país, que además se presenta con gran frecuencia en los pacientes diagnosticados de SIDA, sobre todo a expensas de los UDVP^{6,7}. Tampoco, se evidenciaron diferencias si el análisis se restringía sólo al grupo de UDVP. Aunque hay que remarcar, que en los últimos años la probabilidad de ser diagnosticado con TBC en el caso de los extranjeros ha aumentado ligeramente.

En resumen, más de un 5% de los casos de SIDA en la ciudad de Barcelona entre 1988-2001 son personas de nacionalidad extranjera; este porcentaje se ha incrementado en los últimos años, alcanzando el 10% en el periodo 1999-2001; la proporción de mujeres afectadas entre los inmigrantes se ha duplicado en los últimos años; estos casos de SIDA se concentran en la zona socio-económicamente más deprimida de la ciudad, y la vía sexual es la transmisión más frecuentemente asociada a la enfermedad. Así pues, la existencia de características diferenciales del SIDA en inmigrantes extranjeros respecto de los casos en nacionales, determina la conveniencia de adaptar las medidas de prevención y control a estas poblaciones, así como la necesidad de realizar estudios más exhaustivos que analicen aspectos preventivos, incidencia de infección, adherencia al tratamiento, y otros aspectos socio-sanitarios de la enfermedad, habida cuenta del posible incremento y del cambio de patrones de estas poblaciones en nuestro medio en los próximos años. Por todo ello, deben mantenerse e incrementarse las políticas para que se siga garantizando a los inmigrantes accesibilidad, tanto a los servicios básicos de salud, como a los servicios sociales.

Bibliografía

1. El país, viernes 18 de enero de 2002. Ministerio del Interior, datos actualizados hasta 31 de diciembre de 2001
2. Juan Antonio Fernandez Cordón. Instituto de Economía y Geografía del CSIC. www.fedea.es/hojas/proyecciones.html

3. Castilla J, del Amo J, Sanchez F y registros Autónomos de SIDA. Casos de Sida en España de personas de otros países de origen. Boletín epidemiológico semanal. Centro Nacional de Epidemiología. Vol 8 num 10/97. Madrid 2000.
4. García de Olalla P, Lai A, Jansà JM, Bada JL, Caylà JA. Características diferenciales del SIDA en inmigrantes extranjeros. Gac Sanit 2000;14:189-194.
5. Vallés X, Sánchez F, Pañella H, García de Olalla P, Jansà JM, Caylà JA. Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. Med Clin (Barc) 2002; 118:367-368.
6. Chaves F, Dronza F, González A, Fernández F, Catalán S. Tuberculosis en población penitenciaria: estudio de 138 casos. Med Clin (Barc) 1993; 101:525-29.
7. García de Olalla P, Caylà JA, Jansà JM, Brugal MT, Pañella H, Maldonado R. SIDA a Barcelona 55. Situación a 31 de març de 2002. Institut Municipal de Salut Pública. Barcelona: Ajuntament de Barcelona, 2002.

La tuberculosis en personas infectadas por el VIH en España

Jesús Castilla, Paz Sobrino, Alicia Barrasa

Secretaría del Plan Nacional sobre Sida y Centro Nacional de Epidemiología

Las epidemias de VIH y de tuberculosis han estado estrechamente relacionadas en la población española. La inmunodepresión que provoca el VIH favorece el desarrollo de manifestaciones clínicas de la tuberculosis en las personas coinfectadas. Por otra parte, el patrón epidemiológico de ambas infecciones presenta grandes coincidencias, afectando en mayor medida a algunos grupos de población, como los usuarios de drogas inyectadas e internos en prisiones.

La tuberculosis, tanto pulmonar como extrapulmonar, es considerada enfermedad definitoria de sida en una persona infectada por el VIH. En la mayoría de los países desarrollados la enfermedad indicativa de sida más frecuente es la neumonía por *Pneumocystis carinii*. No ocurre lo mismo en España, donde la tuberculosis, considerando conjuntamente las formas pulmonares y extrapulmonares, ocupa el primer lugar (Figura 1). Las explicaciones de este patrón peculiar hay que buscarlas en que la incidencia de tuberculosis en España ha sido mayor que la de la mayoría de los países de nuestro entorno y en que la epidemia de sida en España ha afectado predominantemente a usuarios de drogas inyectadas.

En 1994 se alcanzó la mayor incidencia de sida en España con 7354 casos. El 42% de los adultos y

adolescentes diagnosticados de sida en ese año presentaban tuberculosis como enfermedad indicativa, lo que supuso 3063 casos, o lo que es lo mismo, 94 casos de enfermedad por 100.000 habitantes mayores de 14 años (Tabla 1).

Desde 1995 comenzó a disminuir la incidencia de sida, posiblemente como resultado del control de la transmisión del VIH en años anteriores; pero fue en 1997 con la generalización de la terapia antirretroviral de alta eficacia, cuando el curso de la epidemia de sida sufrió un cambio radical. El descenso registrado en la incidencia de sida hasta el año 2001 supera el 65%, con la caída más pronunciada (28%) entre 1996 y 1997. En los años siguientes ha continuado esta tendencia, pero el ritmo se ha ido enlenteciendo. Los casos de sida que debutan con tuberculosis han seguido una tendencia similar a la del conjunto de casos de sida. Pasaron de ser 3063 en 1994 a 709 en 2001, lo que supone un descenso global del 77%.

En porcentaje de casos de sida que debutan con tuberculosis alcanzó el 42% en 1994 y ha disminuido en los años siguientes hasta situarse en el 30% en el 2001. Este descenso se explica probablemente por efecto de las medidas de profilaxis y control de la tuberculosis en VIH positivos. Aunque este avance es importante, su magnitud es pequeña en comparación con el impacto de los tratamientos antirretrovirales, anteriormente descrito.

A pesar de los avances apuntados, tanto el número como el porcentaje de casos de sida que debutan con tuberculosis es todavía elevado. Centrándonos en los casos de sida diagnosticados entre 2000 y 2001 en España, encontramos que la frecuencia de tuberculosis fue mayor entre los hombres (33%) que entre las mujeres (27%). El porcentaje de casos de sida con tuberculosis es mayor en los menores de 30 años, disminuyendo conforme aumenta la edad, con

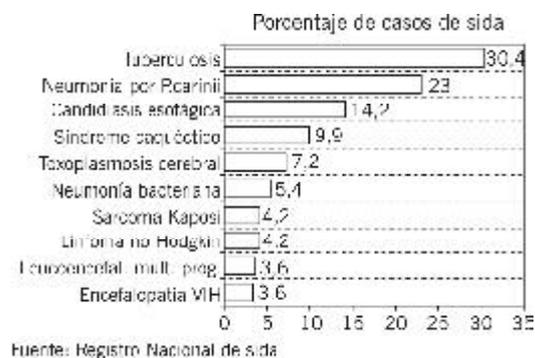


Figura 1. Enfermedades diagnósticas de sida más frecuentes en España, 2001

un patrón epidemiológico inverso al descrito tradicionalmente en VIH negativos. Los usuarios de drogas inyectadas son la categoría de transmisión que presenta mayor frecuencia de tuberculosis (38%), mientras que en los casos de categoría heterosexual la frecuencia es del 26%, y en los hombres homosexuales del 19%. La estancia en prisión sigue asociándose a una frecuencia mucho mayor de tuberculosis (67%) en comparación con los casos que no tienen este antecedente (28%) (Tabla 2)

En el análisis de los casos de sida diagnosticados en España entre 1994 y 2001 según el país de origen se observa una frecuencia especialmente alta de tuberculosis entre los casos originarios de países de

África y Asia, así como de Portugal. En las tres procedencias la tuberculosis estaba presente en el diagnóstico de sida en más de la mitad de los casos. Por el contrario, la procedencia de otros países de Europa se asoció con frecuencias de tuberculosis menores a la de los casos de sida españoles. Entre los casos de sida que se diagnosticaron en 2001 en España y que presentaban tuberculosis, el 11% eran originarios otros países.

El conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria (CMBD) permite valorar la interrelación entre el VIH y la tuberculosis desde el punto de vista de la asistencia hospitalaria. Esto es posible porque el CMBD contempla la posibilidad de múltiples diag-

Año	Casos de sida	Casos de sida con tuberculosis			
		Nº	%	Tasa por 100.000	Descenso interanual (%)
1994	7269	3063	42,1	94	-
1995	6996	2697	38,6	82	12,5
1996	6515	2327	35,7	71	13,7
1997	4698	1650	35,1	50	29,0
1998	3480	1164	33,4	35	29,5
1999	2950	976	33,1	29	16,2
2000	2646	859	32,5	25	12,0
2001	2331	709	30,4	21	17,5

Tabla 1.

Casos de sida con tuberculosis en adultos y adolescentes (> 12 años) en España, 1994-2001. Datos a 30 de junio de 2002 corregidos por retraso en la notificación

	Casos de sida		Casos con tuberculosis	
	Nº	%	Nº	%
Sexo				
Hombre	3550		1167	32,9
Mujer	955		255	26,7
Edad (años)				
15-24	111		40	36,0
25-34	1535		586	38,2
35-44	2047		629	30,7
> 44	811		166	20,5
No consta	1		1	-
Categoría de transmisión				
Usuario de drogas por vía parenteral	2445		938	38,4
Hombre homo/bisexual	578		110	19,0
Transmisión heterosexual	1044		268	25,7
Otras/no especificada	435		106	24,4
Estancia en prisión				
No refiere	3877		1091	28,1
Previa	495		242	48,9
Actual	133		89	66,9
Total	4505		1422	31,6

Tabla 2.

Proporción de casos de sida en adultos y adolescentes (> 12 años) con diagnóstico de tuberculosis. España, 2000-2001. Registro Nacional de Sida, datos no corregidos por retraso en la notificación

nósticos y porque tanto el VIH como la tuberculosis son motivo de frecuente hospitalización. Según los datos del CMBD estatal, en 1999 se produjeron 11.271 altas de enfermos con diagnóstico de tuberculosis, de las cuales el 21% tenían también diagnóstico de infección por el VIH. Esta proporción fue mayor en hombres (25%) que en mujeres (14%), y alcanzó valores máximos en el grupo de edad de 30 a 39 años (53%). El diagnóstico de VIH estuvo presente en el 18% de las tuberculosis pulmonares frente al 25% de las extrapulmonares. Por otra parte, entre las 20.040 altas hospitalarias con diagnóstico de infección por VIH registradas en 1999, el 12% presentaron diagnóstico de tuberculosis. La tuberculosis fue el tercer diagnóstico más frecuente en personas con el VIH, por detrás de los problemas relacionados con la toxicomanía y de la hepatitis crónica por el virus C. El 50% de las tuberculosis eran de localización exclusivamente pulmonar. A diferencia del registro de casos de sida, el CMBD puede incluir diagnósticos de tuberculosis que se producen durante el seguimiento posterior al diagnóstico de sida, siempre que causen estancia hospitalaria.

En resumen, el impacto del sida sobre la incidencia de tuberculosis fue muy importante en España a mediados de los noventa, pero posteriormente, el acceso generalizado a la triple terapia frente al VIH ocasionó, por sí mismo, una importante reducción de la incidencia de tuberculosis. A pesar de este descenso, la tuberculosis sigue siendo una enfermedad frecuente entre las personas infectadas por el VIH, y su patrón epidemiológico se mantiene similar al que tenía en la etapa anterior a la terapia antiretroviral de alta eficacia. Como dato más destacable, se observa un progresivo aumento en la proporción de casos que afectan a inmigrantes.

Tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente (TIT) en VIH+

M. Balagué, F. Sánchez, V. Martín, A. Marco, J. García, R. García, I. Barnés, P. García de Olalla, JA. Caylà

Servicio de Epidemiología. Institut Municipal de Salut Pública de Barcelona. Servicio de Infecciosos. Hospital del Mar, Barcelona. CP de León. CP de Barcelona

Alrededor de un tercio de los 36 millones de personas VIH+ en el mundo están coinfectadas por *M. tuberculosis*; el 70% de ellas viven en el África subsahariana. Un tercio de las muertes por SIDA en el

mundo son debidas a esta enfermedad. En los países desarrollados la mitad de los pacientes infectados por el VIH desarrollarán tuberculosis (TBC) activa, aunque la introducción de la terapia antiretroviral de gran efectividad (TARGA) ha provocado un descenso del 60-70% de las muertes por infecciones oportunistas¹. En nuestro entorno alrededor del 30% de los pacientes VIH+ debutan con una TBC como enfermedad definitoria de SIDA².

Los pacientes VIH+ constituyen pues un importante grupo de riesgo de padecer TBC. La coinfección por VIH y *M. tuberculosis* supone un 10% de probabilidad de desarrollar la enfermedad TBC. El control y prevención de la TBC requiere realizar un cribado tuberculínico a esta población y tratar a los que padecen enfermedad activa y a los infectados. En estos últimos el objetivo es reducir la probabilidad basal estimada de desarrollar la enfermedad del 10% al 1%.

La indicación del tratamiento debe ser individualizada y siempre que los beneficios superen los posibles efectos adversos. Deben evitarse los efectos secundarios potencialmente graves de los fármacos tuberculostáticos ya que los pacientes VIH+ suelen estar politratados (TARV, profilaxis infecciones oportunistas).

Se han propuesto muchos regímenes para tratar la infección tuberculosa latente (TIT) (Tabla 1). La isoniacida (H) es el fármaco antituberculoso del que se dispone de mayor experiencia en TIT. La dosis habitual es de 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día) durante 6-12 meses, aunque la duración óptima del tratamiento es controvertida. La pauta clásica de 12 meses (12H) reduce el riesgo de enfermar en un 90%, pero presenta problemas de cumplimiento y adherencia. La opción más extendida es la isoniacida durante 9 meses (9H)³. Esta pauta combina una alta eficacia (80%) con una mejor tolerancia que la pauta clásica de 12 meses (12H).

Las pautas cortas se han mostrado igualmente eficaces tratando al paciente durante menos tiempo. Todas se basan en la utilización de rifampicina (R), sola o combinada con otros antituberculosos. La pauta R 10 mg/kg./día (máximo 600 mg/día) y Z 20-25 mg/kg/día (máximo 2 g/día) durante 2 meses (2RZ) ha demostrado ser eficaz y bien tolerada en pacientes infectados por el VIH. La eficacia de esta pauta es del 80% y en comparación con 12H, la adherencia a 2RZ es mayor (95%) y no se han detectado diferencias significativas en cuanto a la toxicidad grave, aunque sí mayor número de efectos secundarios leves en la rama 2RZ^{4,5}. La adherencia a esta pauta

Los efectos secundarios producidos por fármacos antituberculosos suelen ser leves, habitualmente de

Fármaco	Intervalo y duración	Comentario	VIH+
H	Diario 9-12 meses	No interfiere con TARV	A (II)
	2 veces/semana, 9 meses	Sólo TDO	B(II)
	2 veces/semana, 6 meses	Sólo TDO	C(I)
RH	Diario, 3 meses	Pediatría	B(III)
RZ	Diario, 2 meses	Contactos de pacientes TB resistente a H Rifabutina si IP/ITNN**	A(I)
	2 veces/semana, 2-3 meses	Sólo TDO	C(I)
R	Diario, 4 meses	Si Z contraindicada Contactos de pacientes TB resistente a H que no toleren Z	

H Isoniazida, Z Pirazinamida, R Rifampicina, TARV: Tratamiento antiretroviral, IP Inhibidores de la transcriptasa inversa, ITNN Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; Poder de recomendación: A: preferido, B: alternativa aceptable, C: si no puede administrarse ni A ni B; Calidad de evidencia: I: datos de ensayos clínicos aleatorios, II: datos de ensayos clínicos no aleatorios o realizados sobre otras poblaciones, III: opinión de los expertos. TDO: terapia directamente observada; **Se están llevando a cabo estudios farmacocinéticos con ritonavir y nevirapina para evaluar si rifampicina puede utilizarse en pautas de TIT y tratamiento en coinfectados por TB y VIH.

Tabla 1.
Pautas de TIT en población VIH+

tipo gastrointestinal (dispepsia, plenitud abdominal, náuseas) o cutáneo (rash) y se resuelven con medidas sintomáticas.

La toxicidad hepática es frecuente, normalmente en forma de elevación asintomática de las transaminasas, provocada por H y Z y, más raramente, por R. Pero también puede presentarse como elevación de γ -GT y fosfatasa alcalina, con o sin hiperbilirrubinemia asociada, provocada por R. Ocasionalmente la toxicidad hepática puede ser grave e incluso mortal si ocasiona insuficiencia hepática aguda grave (IHAG). La H ocasiona hepatotoxicidad grave raramente (IAGH 1/100000 pacientes tratados VIH+ y VIH-) siempre y cuando se valore a priori el estado del paciente, se instauren controles clínicos mensuales, determinaciones analíticas basales y monitorización periódica, se mantenga la abstinencia enólica, se suspendan otros fármacos potencialmente hepatotóxicos y se instruya al paciente para consultar con urgencia a su médico ante la presencia de síntomas abdominales.

En niños y adultos jóvenes VIH+, al igual que los VIH-, las pautas de TIT que contienen R son bien toleradas y el desarrollo de hepatotoxicidad grave es muy raro.

Ante un paciente VIH+ candidato a TIT sin TARV, se recomienda dar prioridad al TIT. Si la pauta es corta se puede introducir el TARV una vez terminado el TIT. Si la pauta es más larga existe la opción de instaurar el TARV al cabo de un par de meses, en los que la adherencia y la tolerancia al TIT estén aseguradas y siempre bajo un estricto control clínico y analítico. Si el paciente ya está con TARV hay que valorar las posibles interacciones con los tuberculostáticos. Las más importantes se producen con los

inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (Tabla 2)^{6,7} Para evitar las interacciones farmacológicas de R con IP se aconseja substituir R por rifabutina (Rb).

La estrategia que ha mostrado mayor eficacia para favorecer el cumplimiento y adherencia a los múltiples tratamientos a los que han de someterse los pacientes VIH+ es la terapia directamente observada (TDO). La mayoría de estos individuos se encuentran en instituciones cerradas (centros penitenciarios, residencias) o abiertos (programas de mantenimiento con metadona, comedores sociales), por lo que puede incentivarse el cumplimiento con la gestión de prestaciones socio-sanitarias⁸.

Indicaciones para instaurar TIT

1. Todos los individuos a quienes se indique TIT deben haber superado una evaluación clínica inicial.
2. Todos los individuos en TIT deben estar adecuadamente informados para reconocer los efectos secundarios asociados al tratamiento. Y si esto ocurre, interrumpirlo y acudir al médico inmediatamente.
3. Los controles evolutivos deben incluir una visita mensual para quienes reciben H o R sola, y a las 2, 4 y 8 semanas si reciben RZ.
4. En cada visita debe interrogarse sobre los posibles efectos secundarios y realizar un breve examen físico para descartar signos de hepatitis o de otros efectos adversos.
5. Monitorizar regularmente el estado VIH (CD4 y carga viral) y la función hepática cuando exista

	ITIANs					ITIANt	ITINN			IP					
	AZT	ddl	ddC	3TC	D4T	ABC	ADV	DLV	NVP	EFV	RTV	IDV	SQV	NFV	APV
H		2	2		2	2		1	1	1	1	1	1	1	
Z								1	1	1	1	1	1	1	
RB	1	2	1			2		3	1	2	3	2	3	2	2
R	1	2	2			2		3	3	2	2	3	3	3	3

H Isoniazida, Z Pirazinamida, RB Rifabutin; R Rifampicina, ITIANs Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, ITIANt Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos, ITINN Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, IP inhibidores de la proteasa, AZT zidovudina, ddl didanosina, ddC zalcitabina, 3TC lamivudina, D4T estavudina, ABC abacavir, ADV adenofovir, DLV delavirdina, NVP nevirapina, EFV efavirenz, RTV ritonavir, IDV indinavir, SQV saquinavir, NFV nelfinavir, APV amprenavir; Tipo de interacción: 1. Interacción sin relevancia clínica. 2. Potencial interacción que puede justificar cambio de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad). 3. Asociación contraindicada o no recomendada. Los espacios en blanco indican falta de información disponible; Tuset M. Interacciones medicamentosas entre los antiretrovirales y los antituberculosos. *Rev Esp Sanid Penit* 1999;1:135-142.; Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 7ª Edición. Ed. Masson. Barcelona, 2002.

Tabla 2.
Interacciones TARV-antituberculostáticos

alteración de la biología hepática basal, enolismo o hepatopatía crónica.

- El TIT será interrumpido cuando los niveles de transaminasas superen 3 veces la normalidad, en presencia de síntomas o efectos adversos, o 5 veces la normalidad en pacientes asintomáticos.

Ensayos clínicos de TIT

La pauta 2RZ se ha mostrado especialmente útil para prevenir la TB, por su aceptación y tolerabilidad en ensayos clínicos multicéntricos con pacientes no ADVP infectados por el VIH (Gordin 2000). Se necesitan más estudios para formalizarla⁹. En la actualidad hay en curso un ensayo clínico de TIT en coinfectados por el VIH, financiado por el FIPSE, que compara la eficacia y seguridad de la pauta clásica de TIT 9H frente a 2RZ en pacientes ADVP. Durante el primer año de seguimiento 3 pacientes de los 61 incluidos en la rama 2RZ y 14 de los incluidos en la rama 9H abandonaron el tratamiento ($p=0.03$). Cuatro pacientes tuvieron que dejar el tratamiento debido a efectos adversos: uno de 9H (1,7%) y 3 de 2RZ ($P=0.6$). Se detectaron dos hepatitis tóxicas, una en cada rama. En ambos casos los niveles de las transaminasas volvieron a los valores basales al discontinuar el tratamiento y no fueron necesarias medidas adicionales. En la rama 2RZ, en un paciente se detectó rash y en otro fiebre relacionada con el tratamiento. Durante el primer año de seguimiento y hasta la actualidad no se han detectado casos de TB en los pacientes que hubieron completado el TIT. El objetivo final de este estudio es determinar si la pauta 2RZ es bien aceptada y tan

efectiva como 9H para la prevención de TB activa en UDVP infectados por el VIH¹⁰.

Bibliografía

- Colenbunders R, Lambert ML. Management of co-infection with HIV and TB. Improving tuberculosis control programmes and access to highly active antiretroviral treatment is crucial. *BMJ* 2002;324:802-3.
- García de Olalla P, Clos R, Orcau A, Caylà JA. *SIDA a Barcelona. Vigilancia Epidemiológica. Situació a 30 de juny de 2002. Núm. 56.* Servei d'Epidemiologia. Barcelona: Institut Municipal de la Salut. Ajuntament de Barcelona, 2002.
- CDC 2001. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations. United States, 2001. *Am J Respir Civil Care Med* 2001;164:1319-20.
- Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000; 283:1445-50.
- Narita M, Kellman DL, Franchini ME, McMillan E, Hollender ES, Ashkin D. Short-course rifamycin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection in patients with HIV infection: the 2-year experience of a comprehensive community-based program in Broward county, Florida. *Chest* 2002;122:1292-8.
- Tuset M. Interacciones medicamentosas entre los antiretrovirales y los antituberculosos. *Rev Esp Sanid Penit* 1999;135-42.

7. Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 7ª Edición. Ed. Masson. Barcelona, 2002.
8. Grupo de Estudio de Contactos de la UITB. *Med Clin (Barc)* 1999;112:151-6.
9. Jasmer RM; Saukkonen JJ, Blumberg HM, *et al.* Short Course Rifampin and Pyrazinamide Compared with Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection: A Multicenter Clinical Trial. *Ann Int Med* 2002; 137:640-7.
10. Sánchez P, Balagué M, Hernández P, *et al.* Treatment of Latent M. tuberculosis infection in injecting drug users HIV-infected. *Enf Emerg* 2002;4:30-5.

Síndrome de Restauración Inmunológica Asociado al Tratamiento Antirretroviral

Santiago Moreno Guillén

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

La administración del tratamiento antirretroviral potente ha producido una disminución significativa de las infecciones oportunistas asociadas con el SIDA, pero también ha cambiado la historia natural y la presentación habitual de estas infecciones. Poco después de la introducción de los regímenes de combinación que incluyen inhibidores de la proteasa, varios autores describieron signos clínicos poco habituales en pacientes que desarrollaban enfermedades oportunistas tras el inicio del tratamiento. Las nuevas manifestaciones clínicas se describieron inicialmente en la enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium* complex y en la retinitis por Citomegalovirus, y se les denominó de modo genérico "síndrome de reactivación" o "síndrome de restauración inmunológica". Se atribuyó a la recuperación inmunológica producida por el potente tratamiento antirretroviral que podía aumentar la respuesta inflamatoria alrededor de la infección (establecida o subclínica), y que podía producir la recidiva de los síntomas clínicos o la aparición de nuevas infecciones oportunistas.

También poco después de la introducción de los inhibidores de la proteasa en el tratamiento antirretroviral se describieron síndromes de restauración inmunológica en pacientes infectados por VIH con tuberculosis. Con la descripción primero de casos aislados y posteriormente de series más o menos largas se han conocido algunos datos importantes de estas reacciones:

1. Se estima que la frecuencia de desarrollo del síndrome es de aproximadamente un 35% de los pacientes que inician tratamiento antirretroviral potente. En un estudio prospectivo, Narita *et al.* Encontraron que el 35% de los pacientes infectados por VIH con tuberculosis desarrollaron la reacción cuando se trataron con los regímenes potentes, lo que era significativamente superior a la frecuencia en pacientes no infectados por VIH (2%) o en un grupo histórico de pacientes infectados por VIH sin tratamiento (7%). En un estudio de nuestro Servicio, incluso los pacientes que habían recibido tratamiento subóptimo con dos análogos de nucleósidos no desarrollaron la reacción. Las razones para estas diferencias parecen relacionarse con el grado de control de la viremia y la consiguiente reacción inmunológica conseguida por los diferentes regímenes. Las respuestas paradójicas ocurren más frecuentemente en pacientes con mayores reducciones de la carga viral y mayores aumentos en el recuento de linfocitos CD4. De hecho, se ha observado que la frecuencia del síndrome de reconstitución inmunológica es diferente en pacientes que reciben tratamiento potente, dependiendo de la respuesta inmunológica y virológica conseguidas.
2. Las manifestaciones clínicas consisten en un brote de los síntomas que habían mejorado previamente con el tratamiento antituberculoso o incluso nuevos síntomas o signos. El síndrome es similar a las exacerbaciones paradójicas de la tuberculosis que se observan en pacientes inmunocompetentes, no infectados por el VIH. Se caracteriza por fiebre persistente junto con la aparición o empeoramiento de hallazgos físicos o radiológicos, que incluyen adenopatías en diferentes localizaciones e infiltrados pulmonares.
3. De importancia práctica, además de la potencia y la eficacia de los regímenes antirretrovirales, el momento de inicio del tratamiento antirretroviral parece predecir el desarrollo de las reacciones paradójicas. En el estudio de Narita, las reacciones paradójicas estaban más relacionadas con el inicio del tratamiento antirretroviral que con el tratamiento antituberculoso. En nuestro estudio, las reacciones paradójicas aparecieron en pacientes que habían iniciado el tratamiento antirretroviral en los dos primeros meses del inicio del tratamiento antituberculoso (mediana 22 días). La información puede ser útil para los médicos que cuidan de estos pacientes. Puede ser recomendable retrasar el inicio del tratamiento antirretroviral

tras los dos primeros meses de tratamiento antituberculoso, dada la alta frecuencia de desarrollo del síndrome de restauración inmunológica. Además de minimizar el riesgo del mismo, el retraso en el inicio podría ayudar a mejorar la adherencia a los dos tratamientos y en el manejo de las toxicidades, frecuentemente solapadas en las 6 a 8 primeras semanas de tratamiento.

En resumen, la administración de tratamiento antirretroviral potente a pacientes infectados por VIH con tuberculosis se asocia con frecuencia a un síndrome de reactivación de la tuberculosis. El síndrome tiene un curso benigno, aunque causa importante morbilidad a los pacientes y requiere una exhaustiva evaluación para descartar otras causas de las manifestaciones clínicas. El retraso del inicio del tratamiento antirretroviral tras los dos primeros meses del tratamiento antituberculosos puede ayudar a prevenir estas reacciones paradójicas.

Referencias bibliográficas

- Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest* 1998;114:933-6.
- Crump JA, Tyrer MJ, Lloyd-Owen SJ, Han LY, Lipman MC, Johnson MA. Miliary tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculomas complicating human immunodeficiency virus infection in a patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998;26:1008-9.
- DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-54.
- Furrer H, Malinverni R. Systemic inflammatory reaction after starting highly active antiretroviral therapy in AIDS patients treated for extrapulmonary tuberculosis. *Am J Med* 1999;106:371-2.
- Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
- Navas E, Martín-Dávila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortún J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2001.

TBC en inmigrantes

Rogelio López Vélez

Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Desde 1995 España se convierte en un país receptor de inmigrantes, fenómeno que no ha parado de aumentar hasta nuestros días (crecimiento absoluto del 122%). La nueva Ley de Extranjería se aprobó en el 2000 y entró en vigor el 1 de agosto de 2001. El proceso de regularización todavía no está concluido y los últimos datos aportados por el Ministerio del Interior en enero de 2002 arrojan la cifra de 1.109.060 la de extranjeros documentados residiendo en España, con un incremento del 23,81% respecto al año anterior, lo que supone la crecida más espectacular desde el inicio de la inmigración en 1995. A esta cifra hay que añadir, al menos, otros 100.000-150.000 de irregulares. La proporción de inmigrantes en referencia a los nacionales supone el 2,5% y que podría situarse en el 3% después de concluida la regularización y sumando los irregulares. La población española supone un 10,7% del total de habitantes de la UE, y en nuestro país residen el 5% de todos los extranjeros establecidos en la UE, lo que indica que recibimos menos inmigrantes de los que nos "corresponderían".

Tuberculosis en la Unión Europea

Después del declive de esta enfermedad durante los 70 y 80, la tuberculosis ha resurgido de nuevo de la mano de la inmigración. En la actualidad, los casos de tuberculosis en inmigrantes son muy altos en algunos países: el 24% en Francia, el 51% en los Países Bajos, el 54% en Suecia, el 68% en Suiza. La procedencia de los inmigrantes con tuberculosis corresponde el 34% de Asia, el 33% de África, 24% de otro país europeo y el 4% de América u Oceanía (Figura 1).

Año	nº	inmigrantes	%
1994	2.296	70	3,3%
1995	2.282	79	3,7%
1996	1.819	?	
1997	1.498	78	5,2 %
1998	1.290	102	7,9 %
1999	1.306	154	11,8 %

Procedencia	%	%
África	51,5%	39,6%
Marruecos	16,6%	23,5%
América	27,2%	37,0%
Ecuador	12,7%	11,0%
Perú	9,8%	9,1%
Europa	9,7%	5,2%
Asia	7,8%	11,7%
Desconocido	3,8%	6,5%

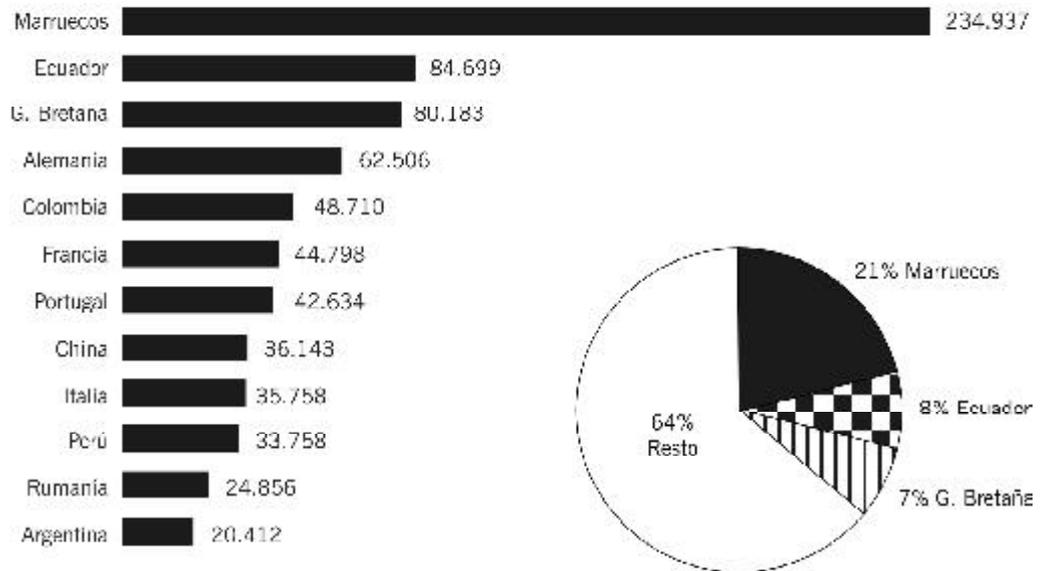
Tabla 1.

Situación epidemiológica de la TB en la comunidad de Madrid

Desde 1995 una disminución progresiva del número de casos, con un declive medio anual del 12%, pero que llega hasta el 17% en 1997. La incidencia por 100.000 ha caído progresivamente de 43,8 en 1994

a 26,0% en 1999, mientras que en extranjeros ha pasado del 5-7% hasta el año 1997, al 11-12% en el 1999-2000 Programa regional de prevención y control de la tuberculosis en la Comunidad de Madrid 2000-2003. 2000, Comunidad de Madrid Documentos Técnicos de salud Pública 64: Madrid (Tabla 1).

Principales países de procedencia



Número de extranjeros residentes e incremento anual

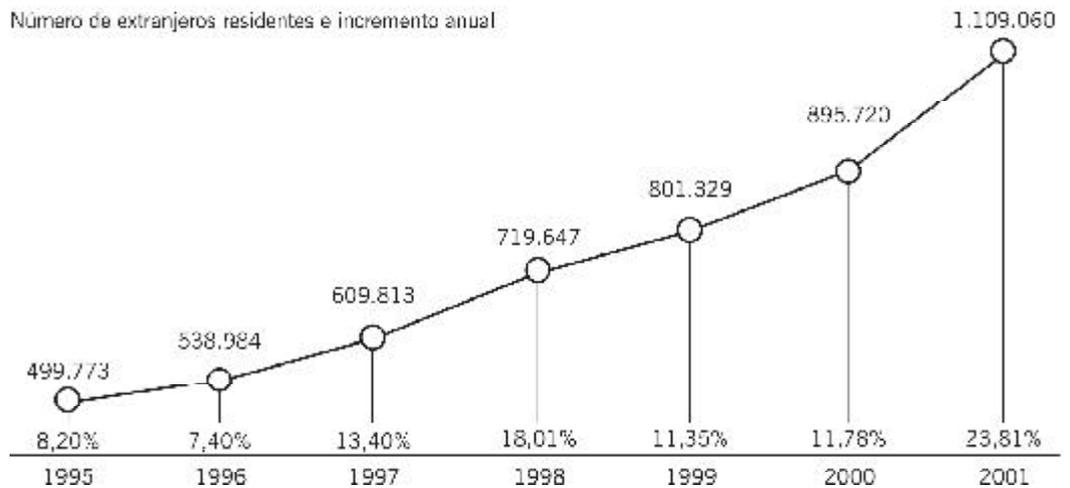


Figura 1. Población extranjera en España

tanto HIV+ como HIV-, no mayoritariamente procedentes de población sometida a circunstancias de alta exposición, y constituida, por último, tanto por pacientes con curación del primer episodio de tuberculosis, como por pacientes que no cumplieron adecuadamente el tratamiento anti-TB.

Se obtuvieron los patrones de tipado molecular (spoligotyping y DRE-PCR) de 92 cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas de los episodios sucesivos (tiempo medio entre los aislamientos microbiológicos: 430 días) de 43 pacientes con TB recurrente. En 14 de los 43 casos (32.6%), la cepa aislada del primer episodio fué diferente genotípicamente a la cepa del episodio recurrente (Tabla 1), considerándose la reinfección como causa de la

recurrencia. En el resto de los casos, las cepas aisladas en los episodios secuenciales fueron indistinguibles mediante spoligotyping y DRE-PCR, aceptándose la reactivación endógena como causa de la recurrencia.

En todos los casos de reinfección, se descartó la contaminación cruzada de laboratorio como potencial causante de una incorrecta asignación de cepas, mediante la caracterización genotípica de las cepas procesadas en el mismo día que las cepas en análisis.

En la Tabla 2 se resumen las características de los casos de reinfección. Únicamente en dos pacientes, la cepa del segundo episodio fué más resistente a antituberculoestáticos que la aislada en el primer episodio. Hay que indicar la presencia de pacientes

Patient No	HIV Status	Age/ Sex	Predisposing Risk Factors	Disease Location	Adherence to therapy	Anti-TB Treatment Prescribed	Isolates		
							Days between isolates	Drug Resistance	Spoligotyping Pattern
1	-	51/M	Alcoholism	1st Pulmonary 2nd Pulmonary		Unknown	1st 0 2nd 3373	1st INH 2nd None	31 29
2	+	42/M	None	1st Disseminated 2nd Disseminated	Yes	INH + RIF + PZA + ETB	1st 0 2nd 1990	1st None 2nd None	46 13
3	Unknown	76/F	None	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	None	1st 0 2nd 330	1st None 2nd None	33 32
10	+	42/M	Alcoholism IVDU	1st Pulmonary 2nd Pulmonary 3rd Disseminated	No No	1st INH + RIF + ETB 2nd INH + RIF + PZA + ETB	1st 0 2nd 595 3rd 1745	1st None 2nd INH, RIF, ETB, SM 3rd INH, RIF, ETB, SM	27 14 14
15	-	43/M	Alcoholism	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st RIF + PZA + ETB	1st 0 2nd 448	1st None 2nd None	15 17
21	-	30/M	Alcoholism	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st INH + RIF + PZA + SM	1st 0 2nd 283	1st None 2nd None	7 7
25	+	32/M	Alcoholism IVDU	1st Disseminated 2nd Disseminated	No	1st INH + RIF + PZA + ETB	1st 0 2nd 169	1st None 2nd None	18 18
26	+	33/M	Alcoholism Homelessness	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st INH + RIF + PZA + SM	1st 0 2nd 981	1st None 2nd None	2 2
28	+	29/M	IVDU	1st Disseminated 2nd Disseminated	Yes	1st INH + PZA + ETB + SM	1st 0 2nd 155	1st None 2nd INH	24 24
38	+	27/M	Prison IVDU	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st INH + RIF + PZA + ETB	1st 0 2nd 190	1st None 2nd None	37 40
42	+	27/M	Alcoholism IVDU	1st Disseminated 2nd Disseminated	No	1st INH + PZA + ETB + OF	1st 0 2nd 242	1st None 2nd None	38 45
43	Unknown	60/M	None	1st Pulmonary 2nd Pulmonary 3rd Pulmonary	Yes	1st INH + RIF + CIP 2nd INH + RIF	1st 0 2nd 119 3rd 1149	1st INH, RIF, SM, ETB 2nd INH, RIF, SM, ETB 3rd Unknown	6 6 12
44	-	26/M	Alcoholism IVDU	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st None	1st 0 2nd 425	1st None 2nd None	41 43
46	+	51/M	Alcoholism	1st Pulmonary 2nd Pulmonary	No	1st None	1st 0 2nd 204	1st None 2nd None	34 39

Tabla 2.
Características de los pacientes con reinfección

tanto HIV-positivos como negativos y que sólo en algún caso puntual correspondieron con pacientes penitenciarios o sin domicilio. Especialmente destacable es el hecho de la alta proporción de casos con reinfección en pacientes que no siguieron adecuadamente el tratamiento anti-TB en su primer episodio, pacientes en los que, habitualmente, la reactivación endógena se asume como causa de la recurrencia. Las diferencias de tiempo entre episodios para los casos con reactivación o reinfección no fueron significativas.

Nuestros resultados, por tanto, indican que en el contexto de la tuberculosis recurrente, debe considerarse la participación de una cepa diferente a la causante del primer episodio, incluso en circunstancias (pacientes HIV-negativos, sin circunstancias de sobreexposición, sin tratamiento adecuado del primer episodio) en las que habitualmente se descarta.

Trabajo parcialmente financiado por la Comunidad de Madrid (08.2/0029.1/2001).

Referencias bibliográficas

- Nardell E, Nclnnis B, Thomas B, Weidhaas S. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Engl J Med* 1986;315:1570-5.
- Van Rie A, Warren R, Richardson M, *et al.* Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999;341:1174-9.
- Small, PM, Shaffer RW, Hopewell PC, *et al.* Exogenous reinfection with multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137-44.
- Caminero JA, Pena MJ, Campos Herrero, *et al.* Exogenous reinfection with tuberculosis on a european island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:717-20.
- García de Viedma D, Marín M, Hernáñez S, *et al.* Tuberculosis recurrences: reinfection plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favour reinfection. *Arch Int Med* 2002;162:1873-9.

Transmisión de las cepas multirresistentes en la comunidad. Importancia de la actividad catalasa-peroxidasa

Pere Joan Cardona

Unitat de Tuberculosis Experimental. Servicio de Microbiología. Hospital "Germans Trias i Pujol". Badalona (Barcelona)

Con el estallido de la epidemia de tuberculosis ocasionada por cepas multirresistentes (MR) acaecida en Nueva York en el inicio de la década de los 90, se inicia un intenso debate sobre la capacidad de estas cepas de diseminarse a través de la población.

Lejos de constituir un problema aislado, la incidencia de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* MR sigue creciendo. Ciertamente, esta propagación tiene lugar predominantemente en países donde no se aplica un estricto control en el tratamiento de la tuberculosis; o se ha relacionado con la cepa Beijing, que tiene una gran capacidad de virulencia y de adquirir resistencias a los fármacos¹. No obstante, los flujos migratorios actuales y la enorme facilidad de interrelación entre ciudadanos de todos los países del mundo hacen previsible la aparición de este tipo de cepas en nuestro medio.

Las dudas en relación a la capacidad de diseminación de las cepas MR vienen fundamentadas por el hecho que la gran mayoría de estas cepas son resistentes a isoniazida (INH^R) y que en una alta proporción han perdido la actividad catalasa-peroxidasa (C-P). En realidad, tan solo un año después de la inclusión de la INH en las pautas de tratamiento (en 1954), ya se demostró que las cepas INH^R eran menos virulentas. Posteriormente se relacionó esta falta de virulencia con el déficit de la actividad catalasa-peroxidasa (C-P). Al descubrirse que la producción de radicales de oxígeno (ROIs) era un mecanismo eficaz para destruir a los bacilos de *M. tuberculosis* fagocitados, se ponía en evidencia que la falta de producción del enzima C-P, capaz de neutralizarlos, tenía que suponer una merma en su habilidad para permanecer en el interior de los macrófagos del hospedador. En 1992, Zhang, *et al.*² demostraron que la delección del gen *katG* ocasionaba la pérdida de la actividad C-P. En este estudio se demostró que la pérdida de la actividad C-P se asociaba a niveles altos de INH^R, hecho consecuente a la realización de un tratamiento previo (resistencia adquirida), apoyando la noción que estas cepas no se podían diseminar en la comunidad. Estudios posteriores, realizados en modelos experimentales en cobayas y ratones, utilizando cepas transgénicas de *M. tuberculosis* en las que se añadía o eliminaba artificialmente el gen *katG*, demostraban la relación entre la pérdida de la actividad C-P y la pérdida de la virulencia. Paradójicamente, el único estudio en que se ha determinado la virulencia en cepas clínicas de *M. tuberculosis* MR utilizando el modelo experimental que más se asemeja a la historia natural de la infección en los humanos, el modelo de inoculación por aerosol, demostró que algunas de estas cepas sin activi-

dad C-P tenían incluso una mayor virulencia que las cepas de control³.

Estudio de la virulencia en cepas INH^R de Barcelona. 1995-1997

Con el objetivo de valorar la relación entre un déficit de actividad C-P y la virulencia de *M. tuberculosis*, se desarrolló el modelo experimental en el ratón mediante aerosol utilizando cepas autóctonas INH^R recogidas prospectivamente en los hospitales Clínic, del Mar, Santa Creu i Sant Pau y Vall d'Hebron de Barcelona, Bellvitge (Hospital) y Germans Trias i Pujol (Badalona). De todas estas cepas estudiadas fenotípica y genotípicamente se escogieron 8 de representativas para el estudio de la virulencia (Tabla 1). Este estudio fue patrocinado por el FIS.

Se inocularon ratones C57BL/6Jlco mediante un aparato generador de aerosoles tipo Middlebrook. El curso de la infección fue valorado mediante la determinación de las concentraciones bacilares en el pulmón y el bazo en las semanas 3, 9, 18 y 22 posteriores a la inoculación. Igualmente se estudió la progresión de la infección en el tejido pulmonar, a partir de cortes histológicos seriados y teñidos con hematoxilina-eosina, determinándose el ratio entre el área afectada por los granulomas y el área global de los lóbulos estudiados. Al mismo tiempo se realizó un estudio de la actividad C-P mediante técnicas de espectrofotometría, que proporciona unas medi-

ciones más precisas que las obtenidas con los métodos rutinarios clínicos.

Los resultados demostraron que las cepas estrictamente C-P negativas conseguían en la semana 3 post inoculación, concentraciones pulmonares ligeramente menores a las de las otras cepas. En todo caso, no se pudo demostrar diferencias en cuanto a la capacidad de persistencia, tal como lo demuestran las concentraciones bacilares en pulmón y bazo a la semana 22 posterior a la infección. Igualmente, todas las cepas demostraron un incremento aritmético en la ocupación del espacio pulmonar por parte del tejido granulomatoso, destacando dos cepas con una actividad C-P intermedia, que además ocasionaban necrosis intragranulomatosa (Figura 1).

¿Qué importancia tiene la actividad C-P en la virulencia de *M. tuberculosis*?

Para responder a esta pregunta se han de hacer muchas consideraciones. En primer lugar cabe considerar la idoneidad del modelo experimental en el ratón mediante inoculación por aerosol. Si bien es el modelo que se ha considerado durante mucho tiempo como el que más se ajustaba al nivel de resistencia en los humanos, no es menos verdad que la evolución que sufre, sobretodo en relación a las lesiones pulmonares, denota una incapacidad para la contención de los bacilos en el interior de los granulomas. En realidad, tal como demostró nuestro grupo ante-

Cepa	Sexo	Edad	Enfermedad	Otras R's	Tratamiento/ Profilaxis previos	HIV Otros factores de riesgo	CD4 cels/mL	PPD	Catalasa en mm	Isoniazida; CMI en mg/mL
UTE 0144 R	H	31	Pulmonar	E, P, R	No	+ ADVP + Prisión	16	+	2	8
UTE 0209 R	V	32	Pulmonar	S	No	+ ADVP + Prisión	627	-	2	0,25
UTE 0335 R	V	37	Pulmonar	-	No	- Alcoholismo	NC	+	< 1	8
UTE 0423 R	H	31	Pulmonar	-	No	+ -	163	-	3	8
UTE 0511 R	V	29	Vertebral	-	Profilaxis	+ ADVP + Alcoholismo	NC	NC	4	0,5
UTE 0612 R	H	27	Linfática	-	No	- Inmigrante India	NC	+	3	8
UTE 0705 R	V	67	Pulmonar	R	Tratamiento	NC -	NC	NC	0	> 32
UTE 0824 R	V	69	Pulmonar	R	Tratamiento	- DM II	NC	NC	0	> 32

H: hembra; V: varón; E: etambutol; P: pirazinamida; R: rifampicina; S: streptomycin; ADVP: adicto a drogas por vía parenteral; DM II: diabetes mellitus II; PPD: test de Mantoux; NC: no conocido. CMI: Concentración Mínima Inhibitoria; R's: resistencias.

Tabla 1.
Origen y características de las cepas estudiadas

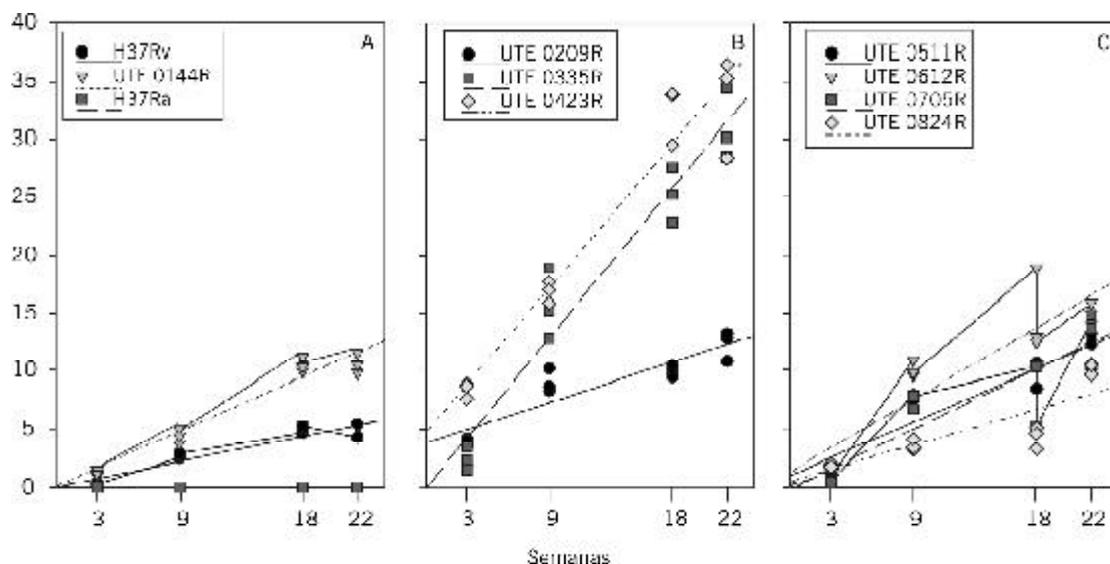


Figura 1. Evolución de la infiltración granulomatosa en el pulmón durante el periodo estudiado. Las cepas de referencia son la H37Rv (virulenta) y H37Ra (avirulenta). El cuadro A muestra la evolución de las cepas con una actividad C-P alta; las del cuadro B tienen una actividad C-P media y las del C baja o nula (en el caso de UTE 0705 R y UTE 0824 R).

riormente⁴, los bacilos consiguen escapar aprovechando el flujo de los propios macrófagos, que al entrar al interior de los granulomas para extraer los detritus provenientes de la destrucción del espacio intersticial, fagocitan a los bacilos y los drenan a otros espacios del parénquima pulmonar donde, ante la falta de respuesta inmune, vuelven a desarrollarse.

Por otra parte cabe considerar otros aspectos relacionados con la propia estructura de *M. tuberculosis*. Recientemente se ha demostrado que este bacilo tiene inutilizado el operón *ahpC-oxyR*, que es el que habitualmente permite a la mayoría de las bacterias hacer frente a los ROIs. Por ello se ha aventurado que las estructuras de su propia pared celular, incluida la acción de la enzima superóxido dismutasa, permitirían que hiciese frente a los ROIs de una manera constitutiva⁵.

Finalmente, la infección de ratones transgénicos *p47^{phox}-/-*, incapaces de generar ROIs, demostró en el inicio de la infección (entre las semanas 2 y 5) un incremento significativo de la concentración bacilar en los pulmones (de 1 log₁₀), en comparación con los ratones de control. Posteriormente no se objetivaba ningún tipo de diferencia, poniendo de manifiesto que los ROIs tienen un papel defensivo menor en el control de la infección por *M. tuberculosis*, limitado al periodo en que la respuesta inmune específica no se ha generado todavía⁶.

Conclusión

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que el déficit de la actividad C-P, que afecta a una gran mayoría de cepas MR, no modifica la capacidad para generar una infección persistente en el modelo experimental de tuberculosis en el ratón generado por aerosol. Por ello es posible extrapolar, con todas las limitaciones del modelo, que la actividad C-P no es un obstáculo determinante en la capacidad de estas cepas para establecer infecciones en la población general.

Bibliografía

1. Dye C, MA Espinal, CJ Watt, C Mbiaga, BG Williams. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;185:1197-202.
2. Zhang YB, Heym B, Allen D, Young, Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992;358:591-3.
3. Ordway DJ, Sonnenberg MG, Donahue SA, Belisle JT, Orme IM. Drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit a range of virulence for mice. *Infect Immun* 1995;63:741-3.
4. Cardona PJ, Llatjos R, Gordillo S, Diaz J, Ojanguren I, Ariza A, Ausina V. Evolution of granulomas in lungs of mice infected aerogenically with *Mycobacterium tuberculosis*. *Scand J Immunol* 2000;52:156-63.

5. Pavelka MS, Jr. Genetics of mycobacterial metabolism. En: Hatfull GF, Jacobs WR, Jr. (eds.). *Molecular genetics of mycobacteria*. Washington, D.C.: ASM Press. 2000;14:221-234.
6. Cooper AM, Segal BH, Frank AA, Holland SM, Orme IM. Transient loss of resistance to pulmonary tuberculosis in p47(phox^{-/-}) mice. *Infect Immun* 2000;68:1231-4.

10 de diciembre (15,30-18,00 h.)

Estudio comparativo de isoniacida frente a una pauta corta de rifampicina y pirazinamida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente

C. Tortajada, J. Martínez, F. Sánchez, A. Jiménez, M. De Souza, M. Balagué, J. Alcaide, JA Martínez, J. Caylá

Servicio de Epidemiología. Institut Municipal de Salut Pública de Barcelona. Servicio de Infecciosos del Hospital Clínic y del Hospital del Mar de Barcelona. Centro de Prevención y Control de la Tuberculosis. CAP Drassanes. Barcelona

Uno de los aspectos que dificulta el correcto cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) es su duración, habitualmente entre 6-9 meses. Esta circunstancia a motivado la búsqueda de nuevas pautas más cortas de quimioprofilaxis. Existen amplios estudios en grupos de pacientes VIH positivos, que han demostrado la validez de pautas cortas que asocian rifampicina y pirazinamida¹⁻³. Los buenos resultados en pacientes VIH positivos hizo que estas pautas se ampliaran al grupo de pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, la divulgación por el CDC de casos de muertes por hepatotoxicidad en pacientes en TITL con pautas que contenían rifampicina y pirazinamida a puesto en entre dicho la seguridad de esta pauta.

Objetivo

Este estudio compara efectos secundarios, fundamentalmente hepatotoxicidad, y cumplimiento de una pauta de rifampicina y pirazinamida durante 2 meses frente a isoniacida durante 6 meses para el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

Material y métodos

Estudio randomizado, prospectivo, abierto y multicéntrico. Compara dos pautas de tratamiento: isoniacida durante 6 meses frente a rifampicina y pirazinamida durante 2 meses.

Pacientes

El reclutamiento se inició en febrero del 2000 y continúa actualmente. Se incluyeron todos aquellos pacientes con PPD positivo, contacto de pacientes bacilíferos, con criterio de TITL según el protocolo de consenso publicado en Med. Clin. 1999⁴. Los criterios de exclusión fueron: Menores de 1 año, mujeres embarazadas, infección por VIH, tratamientos con otros fármacos que sean hepatotóxicos o que puedan aumentar la hepatotoxicidad de los fármacos del estudio, insuficiencia renal o hepática, enfermedad hepática que comporte riesgo de cronicidad, alteración de las trasaminasas en la visita inicial y enolismo activo. El estudio fue aprobado por los comités de ética de los centros participantes. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Diseño

Los pacientes se randomizaron por caso índice de forma que todos los contactos de un mismo caso recibían el mismo tipo de profilaxis. Para ello se utilizó un programa de aleatorización informática. Las dosis recibidas fueron: Isoniacida 5mg/kg/día (dosis max. 300mg/d) durante 6 meses o rifampicina 10 mg/kg/d (dosis max. 600mg/d) mas pirazinamida 15-20 mg/kg/d (dosis max. 2000mg/d) durante 2 meses.

Se realizaron controles de analítica hepática cada 2 semanas en los 2 primeros meses y posteriormente cada 2 meses y visita clínica 1 vez al mes en los 2 primeros meses y posteriormente cada 2 me-

ses. La elevación de las ALT en 5 veces el valor de la normalidad o la aparición de clínica de afectación hepática era indicación de suspensión del tratamiento. Los pacientes fueron instruidos para abandonar el tratamiento si aparecía cualquier sintoma o signo de hepatitis.

El cumplimiento se valoraba en cada visita mediante anamnesis, recuento de comprimidos y valoración del calendario en el que los pacientes habían de tachar los días en que habían tomado tratamiento. Se consideró que el cumplimiento era correcto si se tomaba > 80% de la dosis prescrita.

Resultados

Hasta el momento actual se han reclutado 271 pacientes. De ellos 49% eran mujeres, 78% eran españoles, 32% mayores de 35 años. Del total de pacientes habían 149 en la rama de isoniacida y 122 en la rama de rifampicina+pirazinamida (Figura 1). El porcentaje de pérdidas de seguimiento fue de 24% en la rama de isoniacida y del 12% en la rama de rifampicina+pirazinamida. De los 113 pacientes de la rama de isoniacida de los que se dispone de datos de seguimiento, 11 (10%) abandonaron el tratamien-

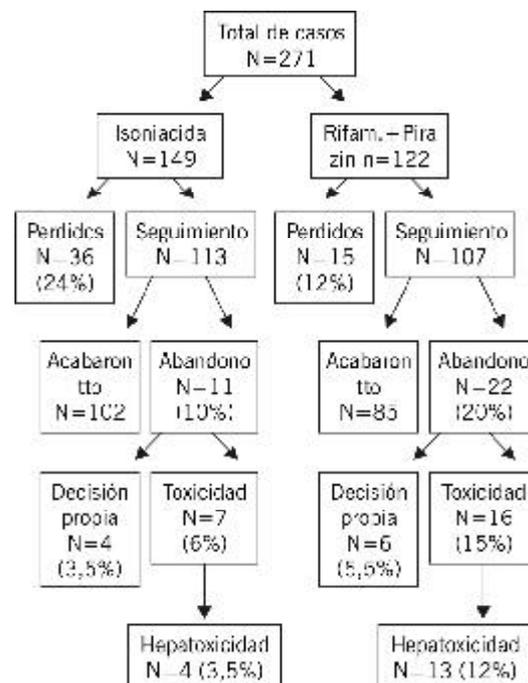


Figura 1.

to. En la rama de rifampicina+pirazinamida, de 107 pacientes hubo 22 (20%) abandonos. Los abandonos en la rama de rifampicina se produjeron en 4 (3,5%) casos por propia decisión del paciente sin indicación médica que lo justificara y en 7 (6%) casos por efectos secundarios del tratamiento que obligó al cese de este, de ellos 4 (3,5%) casos fueron por hepatotoxicidad. En el caso de los pacientes en tratamiento con rifampicina+ pirazinamida 6 (5,5%) pacientes abandonaron por decisión propia y 16 (15%) por efectos secundarios, de ellos 13 (12%) casos fueron por hepatotoxicidad.

La valoración del riesgo de padecer hepatotoxicidad que conlleve suspensión del tratamiento mediante un modelo de regresión logística ajustando para tipo de quimioprofilaxis, edad, sexo y nacionalidad mostró una OR 4,28 (IC 95%: 1,29-14,11), $p=0.017$, a favor de la rama de rifampicina+pirazinamida frente a la rama de isoniacida, ninguna de las otras variables mostró una influencia significativa.

De los 17 casos de hepatotoxicidad que obligó a para el tratamiento 65% eran mujeres, 71% españoles, 42% con edad entre 20-34 años y 58% > 35 años.

La mediana (min.-max.) alcanzada por las ALT fue 293 (160-1978) para el grupo con rifampicina+pirazinamida y de 772 (170-2371) para el grupo con isoniacida. El momento en el que apareció el pico máximo de ALT varió entre 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento en el grupo con rifampicina+pirazinamida y entre 6 y 16 semanas en el grupo con isoniacida. Ningún caso presentó clínica de insuficiencia funcional hepática. La clínica referida fue de náuseas, mal estar abdominal y vómitos que se presentaron en 2/4 pacientes con isoniacida y en 6/13 de los pacientes con rifampicina+pirazinamida. En los dos grupos la normalización de los valores de la ALT ocurrió en los 2-3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

El cumplimiento del total de pacientes incluidos en cada rama fue correcto (>80% de la dosis prescrita) en el 63% de pacientes en la rama de isoniacida y 65% en la de rifampicina+pirazinamida.

Conclusiones

Los pacientes que seguían tratamiento con rifampicina y pirazinamida presentaron un mayor riesgo de abandono del tratamiento por hepatotoxicidad que aquellos que hicieron tratamiento con isoniacida. Siguiendo un control y una monitorización estricta para la detección precoz de alteraciones en el perfil enzimático

hepático no ocurrió ningún caso grave de insuficiencia hepática. Las alteraciones enzimáticas se normalizaron espontáneamente en un plazo de 2-3 meses. El cumplimiento fue similar en las dos ramas de tratamiento.

Bibliografía

1. Gordin F. *JAMA* 2000;283:1445-50.
2. Halsey NA. *The Lancet* 1998;351:786-92.
3. Quigley M. *AIDS* 2001;15:215-22.
4. UITB. *Med Clin (Bar)* 1999;112:151-6.

Estrategias de salud pública para la mejora del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa en población inmigrante

Rosa Medina, Jordi Gómez i Prat

Unitat de Malalties Tropicals, Importades i Vacunacions Internacionals-UMTIVI/ICS. CAP Drassanes. Barcelona

La tuberculosis es una enfermedad de gran impacto mundial. Según la Comisión of the European Communities (2000) la tuberculosis se cuadruplicó en los países en desarrollo y está re-emergiendo en algunos países del este de Europa. Según el mismo informe la tuberculosis mata a 2 millones de personas cada año, ocurriendo un 95% de estas muertes en los países en desarrollo. La epidemia de VIH, la multidroga resistencia, así como la ruptura de los servicios de salud están contribuyendo a este aumento de la epidemia. En Europa y América del Norte consecuentemente también están aumentando el número de casos de tuberculosis.

Diversas publicaciones alertan del aumento del número de casos en inmigrantes como factor contribuyente al aumento de los casos de tuberculosis en Europa y América del Norte. Según el CDC (1998) los casos de tuberculosis en los inmigrantes aumentaron del 22% del total en 1986 al 39% del total en 1997. Según este mismo trabajo, en estos casos la infección por HIV no estaría jugando un rol mayor, siendo otros factores los que contribuirían al aumento del número de casos, mostrando otro perfil epidemiológico como otra posible causa de este aumento, así como colocando al grupo de inmigrantes como grupo más vulnerable que el resto de la población. Otros trabajos en la literatura muestran esta

importancia en diversos países europeos así como en los Estados Unidos (Catlos *et al.*, 1998; Manzano, 2000; de Paula *et al.*, 2000; Pong *et al.*, 1998; Rivas-Clemente *et al.*, 1999; Schwartzman & Menzies, 2000).

Asimismo en trabajo realizado en Barcelona por Durán *et al.* (1996), muestran como un 43% de los inmigrantes a los que se les realiza la prueba tuberculínica tuvieron reacción igual o superior a 10 mm, mostrando por lo tanto un alto porcentaje de pacientes infectados. En el mismo trabajo citan una baja tasa de cumplimiento de la quimioprofilaxis con un abandono precoz. Además, en los últimos años se observa un aumento progresivo del porcentaje de casos en inmigrantes en la ciudad de Barcelona.

Todos estos hechos hacen altamente necesaria la prevención y el control de la tuberculosis en Barcelona, siendo el grupo de inmigrantes uno de los grupos prioritarios, por ser considerados un grupo altamente vulnerable debido a sus condiciones socioeconómicas actuales, así como a las altas prevalencias de tuberculosis que puede haber en sus países de origen, con la finalidad de evitar un aumento aún mayor del número de casos de tuberculosis en la ciudad de Barcelona. Por ser grupos culturalmente diferenciados está prevención necesaria además de una adaptabilidad cultural.

Entre las diversas estrategias para la prevención y el control de la tuberculosis, en la población de inmigrantes, existen el tratamiento de la enfermedad, la vacunación y las mejoras de las condiciones sociales, así como el tratamiento de la infección latente por tuberculosis, el CDC (1998), también recomienda la evaluación de los programas de tratamiento de la infección y de la enfermedad, así como una difusión de la información de la enfermedad a la población en las diferentes lenguas de los diferentes colectivos de inmigrantes.

Es por esta razón, que se impone como altamente necesario el tratamiento de la infección por tuberculosis latente a inmigrantes acompañado de una intervención eficaz, pues según el último trabajo de la UMTIVI (Medina *et al.*, 2002), del cual mostramos los resultados a continuación, se produce un mayor abandono en el primer mes del tratamiento, mostrando por lo tanto como muy importante el acortamiento de la duración del tratamiento para la mejora de la tasa de adherencia así como el acompañamiento con otras estrategias de mejora de cumplimiento.

Comparación en relación a la adherencia entre dos pautas diferentes del tratamiento de la infección

latente por tuberculosis en población inmigrante de la ciudad de Barcelona.

Objetivo

Comparar la adherencia entre dos pautas (pauta de 3 meses con isoniacida y rifampicina versus pauta de seis meses con isoniacida) en población inmigrante.

Métodos

Estudio realizado en hombres, menores de 36 años, con PPD +, ≥ 10 mm. y con menos de 3 meses de estancia en la ciudad de Barcelona. Grupo A: pauta de 3 meses con isoniacida y rifampicina. Grupo B: pauta de seis meses con isoniacida. Los datos analizados comprenden las fechas entre noviembre de 1995 y abril de 2001. Fueron analizados 155 individuals: 90 de África Sub-Sahariana; 17 de África del Norte; 21 de América del Sur y 18 del SubContinente Indio y otros países. Grupo A: 86 pacientes. Grupo B: 69 pacientes.

Resultados

Del Grupo A, 36 persons se adherieron al tratamiento (41,86%) y del Grupo B 27 (39,13%), sin mostrar diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1).

Las personas que abandonaron el tratamiento fueron un total de 81, correspondiendo 44 al Grupo A y 37 al Grupo B.

El abandono de tratamiento fue notificado de la siguiente manera, 58% en el primer mes, 16% en el segundo mes, 14% en el tercer mes, 5% en el cuarto mes, 6% en el quinto mes, y finalmente 1,2% en el sexto mes, mostrando una diferencia estadísticamente significativa en el abandono en el primer mes en relación al resto de meses.

Conclusiones

El mayor abandono en el tratamiento fué encontrado en el primer mes, no encontrando una diferencia en el abandono en relación a las pautas comparados, siendo que la pauta más corta no dio un mayor beneficio. Por estos motivos sugerimos el acompañamiento más directo de los cumplimientos, con un agente de salud dando soporte al equipo, especialmente durante el primer mes y en particular en los colectivos de mayor riesgo (África Sub-Sahariana y SubContinente Indio).

Consecuentemente a los resultados obtenidos en este trabajo, la UMTIVI/ICS propone un nuevo proyecto. En este nuevo proyecto se propone que se acompañe el tratamiento de la infección latente por tuberculosis semanalmente, a través de un agente comunitario de salud, para así evitar que abandonen éste antes de la finalización, dándoles al mismo tiempo información en diversas lenguas y con un incentivo.

Propuesta de Proyecto:

Ensayo clínico randomizado con dos grupos paralelos que compara el grado de cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente con y sin intervención en población inmigrante de Barcelona.

Objetivo general

Evaluar la efectividad de una intervención (supervisar el tratamiento, buscar activamente los casos de abandono, facilitar información sobre la enfermedad y su tratamiento y distribuir incentivos) respecto a la actuación habitual que se viene realizando en el tratamiento de la infección latente por tuberculosis, con un esquema de corta duración y en población inmigrante.

Metodología

Estudio experimental en forma de ensayo clínico, randomizado, en fase IV, sin enmascaramiento, en

Área de Origen	Adherencia (%)	Adherencia (total)	Grupo A	Grupo B
África Sub-Sahariana (90)	36,6	32	18	14
África del Norte (17)	52,9	9	5	4
América del Sur (21)	47,6	10	6	4
SubContinente Indio (18)	38,9	7	3	4
Otros países (9)	55,5	5	6	3

Tabla 1. De acuerdo con el área de Origen

paralelo con dos grupos. Cada sujeto será asignado aleatoriamente a uno de los dos grupos:

1. Se le administra el tratamiento con isoniácida y rifampizina durante tres meses más una intervención de refuerzo por un agente comunitario de salud que incluye: supervisión semanal, busca activa, información y incentivos.
2. Se le administra el tratamiento con isoniácida y rifampizina durante tres meses.

Análisis

Análisis de los datos mediante paquetes estadísticos (SPSS). Los indicadores utilizados para la evaluación serán: Indicador de cobertura: proporción de incluidos en el proyecto del total de infectados detectados. Indicador de resultados: Porcentaje de cumplimiento tratamiento completo/tratamiento completo + tratamiento incompleto.

Referencias bibliográficas

- Borgdorff MW, Behr MA, Nagelkerke NJ, Hopewell PC, Small PM. Transmission of tuberculosis in San Francisco and its association with immigration and ethnicity. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2000;4(4):287-94.
- Catlos EK, Cantwell MF, Bhatia G, Gedin S, Lewis J, Mohleboetani JC. Public Health interventions to encourage TB class A/B1/B2 immigrants to present for TB screening. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158:1037-41.
- Centers for Disease Control and Preventing. *Recommendations for preventing and control tuberculosis among foreign-born persons. Morbidity and mortality weekly report* 1998;47(16).
- Comission of the European Communities. *Communication of the commission to the council and the parliament: accelerated action targeted at major communicable diseases within the context of poverty reduction*. Brussels: Comission of the European Communities, 2000
- De Paula F, Rivas Clemente J, Náchter Conches M, Corillero Martín J, García-Herreros Madueño MT. Prevalencia de infección tuberculosa entre los inmigrantes magrebies. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2000;114:245-9.
- Durán E, Cabezos J, Ros M, Terre M, Zarzuela F, Bada JL. Tuberculosis en inmigrantes recién llegados a Barcelona. *Medicina Clínica (Barcelona)* 1996;106:525-8.
- Manzano JR. Tuberculosis e inmigración. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2000;114:257-8.

Medina R, Gómez i Pratj, Saravanja M, Durán E, Navarro R, Treviño B. Compare the adherence in immigrant people between two regimens of treatment of latent tuberculosis infection. En: Third European Congress on Tropical Medicine and International Health, Lisboa, Portugal, 8-12 September 2002. *Acta Tropica* 2002; 83 (S1), abstracts book, S143-144.

Pong AL, Anders BJ, Moser KS, Starkey M, Gassman A, Besser RE. Tuberculosis screening at 2 San Diego high schools with high-risk populations. *Archives Pediatric Adolescents Medicine* 1998;152 (7):646-50.

Rivas-Clemente FPJ, Náchter-Conches M, Corillero-Martín J, Vélez-Reyes S, Huerta-Galindo L. Resultados de un programa de búsqueda activa de tuberculosis en inmigrantes magrebies: aceptabilidad y adhesión. *Atención Primaria* 1999;24(7):411-6.

Schwartzman, Menzies. Tuberculosis screening of immigrants to low-prevalence countries. A cost-effectiveness analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;161(3pt1):780-9.

World Health Organization. Global tuberculosis control. 2000.

Dificultades en la adherencia al TITL en inmigrantes

María Ángeles Jiménez-Fuentes
Unitat Malalties del Tòrax. Barcelona

La instauración de tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) en colectivos de alto riesgo de enfermar como son los inmigrantes procedentes de regiones con alta incidencia de tuberculosis es una prioridad desde el punto de vista de salud pública. Sin embargo el cumplimiento de la pauta clásica de isoniácida durante 6 meses en este grupo es bajo. Las dificultades socioeconómicas que encuentran los inmigrantes a su llegada, la precariedad laboral y su gran movilidad hacen difícil la adherencia y el cumplimiento del TITL. Facilitar el acceso a los servicios sanitarios, flexibilizar los horarios de visitas, garantizar la gratuidad de la medicación son factores importantes para mejorar el seguimiento correcto de los tratamientos. La utilización de pautas acortadas de TITL podría mejorar así mismo el cumplimiento.

Desde Abril del 2000 en la Unitat de Malalties del Tòrax de Barcelona (SAP Drassanes en Ciutat Vella), se inició un estudio prospectivo y randomizado con el fin de valorar la tolerancia, adherencia y cumplimiento de una pauta acortada de TITL que asociaba isoniácida y rifampicina durante 3 meses (3RH) frente a la clásica de 6 meses de isoniácida (6H).

La población incluida fueron inmigrantes con residencia en Barcelona inferior a 5 años procedentes de países con prevalencia de TBC superior a 50/100.000 e infección tuberculosa latente (ITL) visitados en nuestro centro para despistaje de TBC (previo ingreso en centros de acogida, comedores sociales o en proceso de regularización de residencia) y contactos de enfermos tuberculosos.

El diagnóstico de ITL se realizó a partir de la práctica de la prueba de la tuberculina (PT) (técnica del Mantoux mediante inoculación intradérmica de 2U de PPD RT 23 con Tween 80), leídas entre las 48 y 72 horas siguientes. Se consideraron positivas induraciones superiores o iguales a 5 mm en sujetos con elevada posibilidad de infección reciente y 10 mm en el resto para evitar falsos positivos debido a interferencias por la vacunación BCG. En todos los casos se descartó enfermedad mediante estudio radiológico y microbiológico en esputo en los sujetos que presentaron expectoración.

Todos los sujetos tributarios que aceptaron entrar en el estudio se incluyeron en una de las dos ramas de tratamiento autoadministrado de forma aleatoria. En cada una de las visitas se valoró cumplimiento a partir de la entrevista clínica, recuento de pastillas y determinación de metabolitos de la isoniacida en orina, así como tolerancia y efectos secundarios. Se consideró correcto cuando el total de dosis tomadas fue igual o superior al 80% de las prescritas. En todos los casos se pactaron con el paciente las fechas de las visitas y se facilitó la medicación de forma gratuita.

Un total de 229 sujetos accedieron a entrar en nuestro estudio, 158 (69%) eran varones y 71 (31%) mujeres. La edad media fue de 25+ 5 años. El 88% llevaban residiendo en Barcelona menos de 2 años y el 67% estaban en situación irregular.

Procedían de diversas áreas geográficas, el grupo más numeroso era el originario de Centro y Sur América con 107 sujetos (47%), seguido por el africano con 68 (30%), asiático con 47 (20%) y Europa del Este con 7 (3%).

El 19% de los diagnósticos de ITL se realizaron tras estudio de contactos de casos TBC activos y el resto (81%) a partir de cribados. En 104 sujetos se indicó la pauta 6H (45%) y en 125 (55%) la 3RH. Las tasas de cumplimiento global fueron del 55%, hubo un 22% de pacientes perdidos, 18% abandonaron y en 5% se suspendió el tratamiento. La pauta 3RH tuvo un cumplimiento (62%) y adherencia significativamente mejor que la de H (47%) $p=0.0018$. No se observaron diferencias en cuanto a tolerancia y hepatotoxicidad entre las dos pautas.

Referencias bibliográficas

- Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Grupo de trabajo del área TIR de la SEPAR. *Arch Bronconeumol* 2002;38(9):441-551.
- Joint Tuberculosis comité of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of practice 2000. *Thorax* 2000;55: 887-901.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
- Duran E, Cabezas J, Ros M, Terre M, Zarzuela F, Bada J. Tuberculosis en inmigrantes recién llegados a Barcelona. *Med Clin (Bar)* 1996;106:525-8.
- Mattelli A, Casalini C, Raviglione MC, El-Hamad I, Scolari C, Bombana E, *et al.* Supervised preventive therapy for latent tuberculosis infection in illegal immigrants in Italy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1653-5.

	n (%)	Edad (años)	Sexo (H/M)	Residencia BCN < 2 años	Situación Irregular	H (cumplimiento %)	RH (cumplimiento %)	Cumplimiento Global
América Central y Sur	107(47%)	27	54(51%)/53(49%)	97(91%)	77 (72%)	57%	64%	65/107 (57%)
Asia	47(20%)	27	37(78%)/10(21%)	39 (83%)	15 (32%)	40%	60%	24/47 (51%)
África	68 (30%)	22	63(93%)/5(7%)	60 (88%)	58 (85%)	27%	56%	32/68 (47%)
Europa Este	7 (3%)	27	4(57%)/3(43%)	6 (86%)	5 (71%)	66%	75%	5/7 (71%)
Total (%)	229	25	158/71 69% / 31%	202 88%	155 68%	49/104 47%	78/1251 62%	126/229 55%

Tabla 1. Cumplimiento del TITL en inmigrantes recientes. Comparación de dos pautas.