

## ¿PUEDE UN PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN EN TUBERCULOSIS PROMOVIDO POR UNA SOCIEDAD CIENTÍFICA CONTRIBUIR AL CONTROL DE LA ENFERMEDAD? (\*)

Teresa Rodrigo Sanz (1), Joan A. Caylà (2), José M<sup>a</sup> García-García (3) y Grupo de Trabajo del PII-TB de SEPAR (4)

(1) Gestora de Proyectos del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Barcelona. España.

(2) Director del PII-TB de la SEPAR (2006-2016). Barcelona. España.

(3) Director del PII-TB de la SEPAR (2016-actualidad). Barcelona. España.

(4) Investigadores colaboradores del PII-TB de la SEPAR. Barcelona. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

(\*) Financiación: la mayoría de los trabajos referenciados obtuvieron becas de investigación de la SEPAR.

### RESUMEN

A pesar de que España es un país desarrollado, la tuberculosis (TB) fue durante años una enfermedad con importantes tasas de incidencia con respecto a otros países europeos, situación que empeoró con la epidemia del VIH/SIDA y el aumento de la inmigración.

Como consecuencia de la situación, SEPAR crea en el año 2004 los *Programas Integrados de Investigación* (PII), entre los que se incluye la TB (PII-TB). Dicho programa ha llevado a cabo estudios relacionados con alguna de las cinco líneas de investigación que éste mantiene: clínica/epidemiológica, microbiológica, tecnológica/gestión clínica, evaluativa y de cooperación internacional.

Siguiendo las recomendaciones sobre la necesidad de evaluar los programas de salud que hacen los organismos internacionales, se realizó recientemente la evaluación del PII-TB, lo que ha permitido conocer la situación de las principales variables de la enfermedad a lo largo de los años de funcionamiento del programa y la evolución de las mismas.

El PII-TB ha generado abundantes datos sobre la situación de esta enfermedad en nuestro país durante unos años en que esta información ha sido limitada. El hecho de que los resultados de los estudios hayan sido extensamente difundidos, facilita que todos los profesionales implicados en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB puedan implementar y/o mejorar las actividades que, en definitiva, contribuirán a mejorar el control de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Tuberculosis, Programa, Investigación, Evaluación.

### ABSTRACT

#### Can a tuberculosis research program promoted by a scientific society contribute to the control of the disease?

Although Spain is a developed country, Tuberculosis (TB) was for years a disease with high incidence rates compared to other European countries, a situation that worsened with the HIV/AIDS epidemic and with the increase of immigration.

The Spanish Respiratory Society (SEPAR) created in 2004 the *Integrated Research Programs* (PII) on respiratory diseases, including TB (PII-TB) which has carried out studies related to the five lines of research that it maintains: clinical / epidemiological, microbiological, technological/clinical management, evaluative, and international cooperation.

Following the recommendations on the necessity to evaluate health programs made by international organizations, the evaluation of PII-TB was recently carried out, revealing the situation of the main variables of the disease and their evolution over the time that the program has been working.

PII-TB has generated abundant data on the situation of this disease in our country in years when this information has been limited. The fact that the results of the studies have been widely disseminated makes it easier for all professionals involved in the prevention, diagnosis and treatment of TB to implement and/or to improve activities that, finally, will contribute to the control of this disease.

**Key words:** Tuberculosis, Program, Investigation, Evaluation.

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las enfermedades infecciosas de mayor relevancia, constituyendo un importante problema de salud pública, razón por la cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró urgencia global ya en 1993<sup>(1)</sup>. Aun así, la OMS estimó la existencia de unos 10 millones de casos de TB en 2018 (rango: 9,0-11,1 millones) y calcula que alrededor de medio millón de ellos serían resistentes a la rifampicina, siendo un 78% de estos últimos multirresistentes (MDR)<sup>(2)</sup>, es decir, con resistencia, al menos, a rifampicina e isoniazida. La TB constituye, así mismo, la principal causa de muerte provocada por un solo agente infeccioso en el mundo con casi 1,5 millones de muertes anuales, por encima del VIH/SIDA<sup>(3)</sup>.

A pesar de que España es un país desarrollado, la TB fue durante años una enfermedad con importantes tasas de incidencia con respecto a otros países europeos, por lo que ya en 1991 el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Ministerio de Sanidad y Consumo elaboró, junto a un grupo de expertos, Sociedades Científicas y Administraciones Sanitarias del país, un Documento de Consenso que sintetizase y definiese aspectos controvertidos sobre la misma<sup>(4)</sup>.

Aunque la cifra de incidencia publicada en España en 1993<sup>(5)</sup>, según el registro de Enfermedades de Declaración Obligatoria, era de 24,1 por cada 100.000 habitantes, se consideró que esta cifra era poco fiable ya que contrastaba con otras tasas parciales de algunas zonas españolas que, en 1996, oscilaban entre 72,7 por cada 100.000 habitantes en Ceuta y 17,1 por cada 100.000 habitantes en Navarra<sup>(6)</sup>, con una subnotificación estimada de un 40%<sup>(7)</sup>. Además, ya un estudio llevado a cabo por el Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) obtuvo una tasa de incidencia en 1992 de 40

por cada 100.000 habitantes para el total de casos de TB<sup>(8)</sup>, tasa que fue confirmada por otras publicaciones posteriores como la del exhaustivo proyecto multicéntrico de investigación en TB (PMIT) que detectó entre mayo de 1996 y abril de 1997 una incidencia global de todas las formas de TB de 38,51 casos por cada 100.000 habitantes<sup>(9)</sup>.

Esta situación empeoró con la epidemia VIH/SIDA y, posteriormente, con el aumento de la inmigración en nuestro país, lo que supuso un importante incremento del número de casos de TB en la década de los 90<sup>(10)</sup> y a partir del año 2000<sup>(11)</sup>.

Como consecuencia de la situación anteriormente descrita, SEPAR crea en el año 2004 los *Programas Integrados de Investigación (PII)* relacionados con las principales enfermedades respiratorias, entre las que se incluye la TB. El *Programa Integrado de Investigación en TB (PII-TB)* establece los siguientes objetivos: facilitar la investigación multidisciplinaria y multicéntrica sobre TB en España, favoreciendo alianzas científicas tanto dentro como fuera de SEPAR; incorporar el concepto de evaluación en la práctica clínica; estimular la formación en investigación; establecer una coordinación entre centros investigadores en TB; mejorar la prevención y el control de la TB<sup>(12)</sup>.

El PII-TB comenzó su andadura el 1 de enero de 2006 y continúa con su actividad investigadora en la actualidad, cumpliendo estrictamente los objetivos para los que fue creado y realizando múltiples trabajos de investigación, todos ellos de ámbito nacional y multicéntrico, así como colaboraciones con grupos internacionales.

Los casos de TB aportados por los investigadores colaboradores se han incluido en un cuaderno electrónico de recogida de datos de una aplicación informática, a la que se accede mediante un identificador y una clave

personalizados. La inclusión de casos cumplió con los requerimientos de la Declaración de Helsinki (revisión de Tokio, octubre del 2004) y la *Ley Orgánica Española de Protección de Datos 15/1999* y sus posteriores actualizaciones según la *Ley 14/2007*, *Ley 7/2011* y la última *Ley 3/2018*.

Las investigaciones llevadas a cabo han estudiado diversos temas relacionados con la enfermedad como:

- Adherencia al tratamiento de la TB y mortalidad en España, que mostró los factores relacionados con el incumplimiento<sup>(11)</sup>.
- Características diferenciales de la TB en inmigrantes, que dio a conocer la importante proporción de casos de TB que afectaban a la población inmigrante, las características que los diferenciaban de la población autóctona y las acciones necesarias en esta población para tener un control más efectivo de la enfermedad<sup>(13)</sup>.
- Validación de un *Score* predictivo para el seguimiento del resultado del tratamiento, mediante el que se puede clasificar el grado de riesgo de pérdida de seguimiento del caso, identificar aquellos pacientes que necesitan tratamiento directamente observado (TDO) e implementar otras intervenciones que mejoren la adherencia al tratamiento<sup>(14)</sup>.
- Factores relacionados con la necesidad de cambiar el tratamiento en pacientes con TB, que permite adelantarse y prevenir esa circunstancia en el momento del diagnóstico y tratamiento<sup>(15)</sup>.
- Resistencias a fármacos de primera línea, que mostró un incremento de las mismas en España<sup>(16)</sup>.
- Subnotificación de casos en España, mediante el que se objetivó un elevado porcentaje de falta de notificación en algunos centros, a pesar

de la obligatoriedad de la declaración de los casos y de los factores asociados a la misma<sup>(17)</sup>.

- TB en pacientes fumadores, que indica que la prevalencia de tabaquismo entre los pacientes con TB es alta y que los fumadores con TB tienen un perfil clínico, radiológico y microbiológico diferente al de los no fumadores<sup>(18)</sup>.
- Cumplimiento del tratamiento antituberculoso estándar, que mostraba que existe una proporción importante de casos que realizan el tratamiento intensivo con tres fármacos<sup>(19)</sup>, a pesar de las recomendaciones del *Plan para la Prevención y Control del Tratamiento de la TB en España*<sup>(20)</sup> de tratar con 4 fármacos a los casos iniciales.
- Coste de la TB en España, objetivándose que está condicionado por la hospitalización, los estudios de imagen, el tratamiento directamente observado (TDO) y la necesidad de baja laboral<sup>(21)</sup>.
- Mortalidad en pacientes tuberculosos, que indicó que casi la mitad de las muertes ocurrían durante la fase inicial del tratamiento y que está relacionada con el retraso diagnóstico, el tratamiento inadecuado, la resistencia a fármacos antituberculosos y la infección por VIH<sup>(22)</sup>.
- Retraso diagnóstico, que mostró que tenemos una mediana de días de retraso elevada y que debe reducirse<sup>(23)</sup>.
- Evaluación de una intervención dirigida a fomentar la creación de Unidades de TB, que ha permitido conocer cómo se organiza actualmente el manejo y control de la TB en España y cuál ha sido el impacto de la puesta en marcha de la Acreditación de Unidades de Control de la TB por parte de la SEPAR<sup>(24)</sup>.
- Incidencia de TB entre los contactos infectados de pacientes con bacteriología positiva, en el que se concluye que el tratamiento de la infección

tuberculosa latente (TITL) desempeña un papel fundamental en la reducción del riesgo de desarrollar TB<sup>(25)</sup>.

También se ha colaborado en estudios internacionales como los que giran en torno a la eficacia y seguridad de los regímenes que contienen bedaquilina<sup>(26)</sup>, la prolongación del QT y la toxicidad cardíaca en los nuevos tratamientos antituberculosos<sup>(27)</sup>, el uso de nanopartículas en el diagnóstico de la TB<sup>(28)</sup> o los efectos adversos en el tratamiento de la TB resistente<sup>(29)</sup>.

Se ha participado en la elaboración de diversos Documentos de Consenso en colaboración con otras Sociedades Científicas u organismos oficiales sobre: el control de la TB en prisiones españolas<sup>(30)</sup>; el diagnóstico, tratamiento y prevención de la TB<sup>(31)</sup>; la prevención y el tratamiento de la TB en pacientes candidatos a tratamiento biológico<sup>(32)</sup>; y el uso de las pruebas de liberación de interferón-gamma para el diagnóstico de infección tuberculosa latente<sup>(33)</sup>. Se han redactado editoriales y cartas científicas sobre temas como la TB y la solidaridad<sup>(34)</sup> o sobre el desabastecimiento de fármacos antituberculosos en combinación en España<sup>(35)</sup>. Se han promovido normativas sobre el diagnóstico y tratamiento de la TB<sup>(36)</sup>; el diagnóstico y tratamiento de la TB resistente<sup>(37)</sup>; o el Plan para la prevención y control de la TB en España<sup>(38)</sup>. También se han publicado libros como *Tuberculosis and war*<sup>(39)</sup> o *Libro del año SEPAR-2008 sobre la TB y la Solidaridad*<sup>(40)</sup>.

Están en marcha, además, varios estudios sobre distintos temas relacionados con alguna de las cinco líneas de investigación que mantiene el PII-TB: clínica/epidemiológica, microbiológica, tecnológica/gestión clínica, evaluativa y de cooperación internacional. Dichos estudios pueden dar luz a algunos de los problemas que todavía dificultan el diagnóstico, tratamiento y control de la TB (tabla 1).

Toda esta producción científica, además, ha sido publicada en revistas con importante factor de impacto, tanto nacionales como extranjeras (figura 1).

En relación a la evaluación de los programas de salud, conviene recordar que ya en 1978 la OMS preparó las directrices para su implementación dentro de los programas de salud y la adaptación de los procesos de gestión<sup>(41)</sup>. Esta iniciativa fue seguida por organismos como la Unión Internacional contra la TB y Enfermedades Respiratorias (UICTER)<sup>(42)</sup>. En España ya fue recomendada en el *Documento de Consenso para los Programas de Prevención y Control de la TB*<sup>(43)</sup> y también en el reciente *Plan para la Prevención y Control de la TB en España*<sup>(44)</sup>.

La evaluación de los programas de salud y su adaptación permiten implementar y/o mejorar actividades que incrementen la efectividad de los mismos<sup>(45)</sup> así que, siguiendo las recomendaciones de los estamentos anteriormente citados, se llevó a cabo recientemente la del PII-TB, que ha permitido conocer la situación de las principales variables de la enfermedad a lo largo de los años del funcionamiento del programa y su evolución<sup>(46)</sup>, con lo cual se podrán implementar las mejoras necesarias para mejorar las actividades que ayuden a alcanzar los objetivos del mismo.

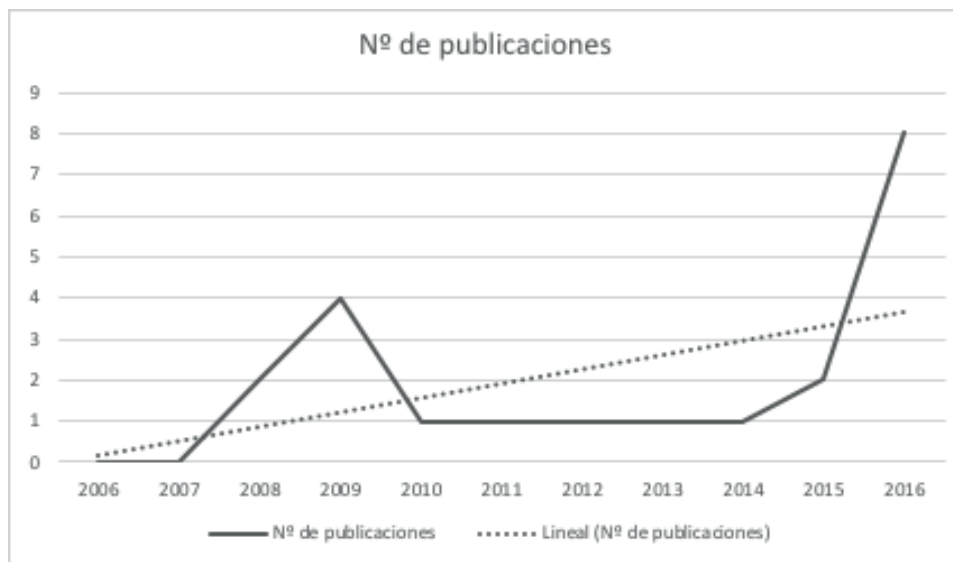
La intención de la evaluación fue conocer la tendencia de las variables relacionadas con la prevención y control de la TB a partir del registro del PII-TB en España, así como la de los objetivos científicos de dicho Programa. Los resultados obtenidos en este estudio mostraron que el PII-TB de SEPAR proporciona importante información sobre la evolución de la TB en España. En algunos casos, positiva: tendencia decreciente de casos, mayor número de casos asistidos inicialmente por especialistas de zona o incremento de TDO. En otros, negativa:

**Tabla 1**  
**Proyectos científicos del PII-TB en marcha y nuevos en la actualidad.**

ESTUDIOS EN MARCHA	NUEVOS ESTUDIOS	OBJETIVO
Estudio observacional de la ITBL y utilidad del QuantiFERON®-TB <i>Gold-in-Tube</i> en los niños que viajan a países con alta incidencia de tuberculosis.	-	Estimar tasa de infección tuberculosa reciente en niños VFRs y determinar factores de discordancia en entre los test PT e IGRAs.
Evaluación de un programa de tratamiento directamente observado de la TB en España. ¿Existen diferencias a nivel intra y extrahospitalario?	-	Evaluar el resultado final del tratamiento de la TB utilizando el TDO en los enfermos con factores asociados a incumplimiento en España.
Estudio de las resistencias a los fármacos y los mecanismos moleculares más frecuentes en <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en España (Estudio REMOTUBES) <sup>(*)</sup> .	-	Conocer la resistencia a fármacos antituberculosos de primera y segunda línea en España; determinar los factores asociados a la misma en los últimos años y conocer los mecanismos moleculares relacionados con la resistencia en nuestro medio.
Estudio de contactos de pacientes con TB en España.	-	Conocer el número de contactos estudiados, tratados y que finalizan el tratamiento y determinar los factores asociados al abandono.
Caracterización de los pacientes con diabetes y TB en España y sus factores asociados.	-	Describir las características de los pacientes diabéticos con TB e identificar los factores asociados.
Utilidad de una nueva técnica en el diagnóstico de las infecciones por micobacterias no tuberculosas.	-	Producir antígenos específicos comunes a las principales MNT, evaluar su utilidad en el diagnóstico de las infecciones causadas por MNT y correlacionar la técnica con los criterios de la ATS/IDSA.
-	Análisis de la evolución de la TB en hombres y mujeres en España durante el período 2017-2021. ¿Hay un declive diferente de la incidencia según género?	Describir las características de la población estudiada según el género y conocer la tendencia lineal de la evolución de la incidencia de casos en hombres y mujeres.
-	Tuberculosis en ancianos: características diferenciales, factores de riesgo, evolución y mortalidad.	Analizar las características de la TB en esta población, conocer la evolución y los resultados del tratamiento, identificar los factores asociados al retraso diagnóstico y los relacionados con efectos adversos de medicación, fracaso terapéutico y mortalidad.
-	Factores pronósticos de evolución en pacientes con aislamiento de micobacterias no tuberculosas con y sin criterios de enfermedad pulmonar <sup>(*)</sup> .	Describir los factores asociados a evolución favorable o desfavorable en pacientes con EP-MNT y en pacientes con aislamientos de MNT en muestras respiratorias que no cumplan criterios de enfermedad (NEP-MNT).

ITBL: Infección tuberculosa latente / VFRs: Visiting Friends & Relatives / PT: Prueba de Tuberculina / IGRAs: Interferon Gamma Release Assay / TDO: Tratamiento Directamente Observado / MNT: Micobacterias no tuberculosas / ATS: American Thoracic Society / IDSA: Infectious Diseases Society of America / EP: Enfermedad pulmonar / NEP: No Enfermedad pulmonar / (\*) Tesis doctorales apoyadas desde el PII-TB.

**Figura 1**  
**Tendencia del número de publicaciones por año (2006-2016).**

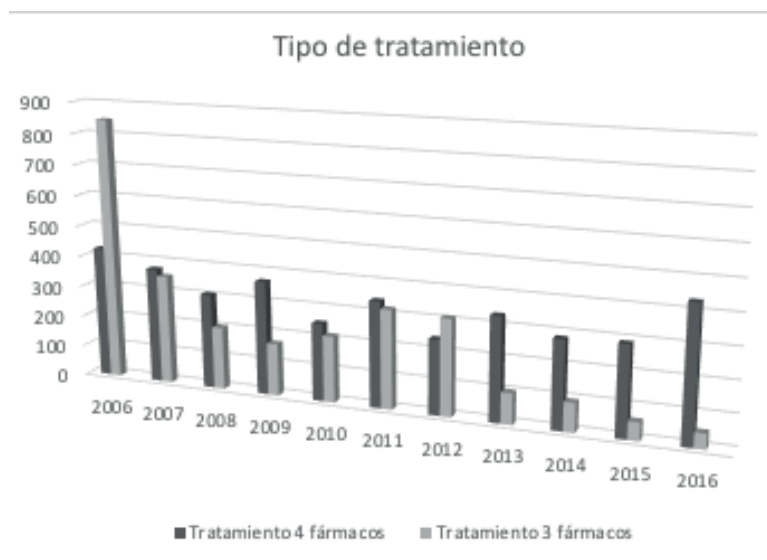


incremento del retraso diagnóstico, de la hospitalización y de la resistencia a fármacos, así como la necesidad de prolongar los tratamientos. De igual manera, algunos de los objetivos científicos del Programa mejoraron de forma significativa<sup>(46)</sup>.

La SEPAR se ha anticipado mediante el PII-TB a la *Estrategia End TB*<sup>(47)</sup> de la OMS en diversos pilares básicos de la misma pero, sobre todo, en la intensificación de la investigación y la innovación, favoreciendo también el objetivo de la OMS de reducir la incidencia en un 50% entre 2015 y 2025. Ello supondría pasar de una incidencia estimada en 2015 de 15 casos por cada 100.000 habitantes a 7,5 casos por cada 100.000 habitantes en 2025. ¿Se conseguirá?

Podríamos concluir que la investigación y producción científica del PII-TB ha sido posible gracias al creciente número de neumólogos y otros especialistas que han colaborado con este programa y a que, al mismo tiempo, se han ido actualizando sobre los temas relacionados con la TB como, por ejemplo, en el cumplimiento de la normativa de tratamiento inicial con 4 fármacos (figura 2). El PII-TB ha generado abundantes datos sobre la situación de esta enfermedad en nuestro país durante unos años en que esta información ha sido limitada. El hecho de que los resultados de los estudios hayan sido extensamente difundidos facilita que todos los profesionales implicados en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la TB puedan implementar y/o mejorar las actividades que, en

**Figura 2**  
**Tendencia del tipo de tratamiento en casos iniciales de tuberculosis (2006-2016).**



definitiva, contribuirán a mejorar el control de esta vieja enfermedad que aún está muy lejos de su eliminación como problema de salud pública.

## AGRADECIMIENTOS

A las personas que han pertenecido al Comité Ejecutivo del PII-TB durante todos estos años, y a los investigadores colaboradores que han participado en los diferentes estudios llevados a cabo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. TB. A Global Emergency. WHO Report on the TB Epidemic. WHO/TB/94.177 [consultado Jun 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/61277/WHOTB94.175.pdf;jsessionid=0F8943A7C1BBF7B1509BD36CFAA31DB3?sequence=1>.
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2019. Genève, 2019 [consultado febrero 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
3. WHO. Global Tuberculosis Report 2018. Genève, 2018 [consultado Jun 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
4. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional sobre el control de tuberculosis en España. Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS). Ministerio de Sanidad y Consumo. Med Clin (Barc) 1992; 98:24-31.
5. Boletín Epidemiológico y Microbiológico. Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Ministerio de Sanidad y Consumo. España, 1994.



6. Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, Jansá JM, Brugal T, García de Olalla P. Evaluación de los programas de control de tuberculosis de las Comunidades Autónomas de España. *Med Clin (Barc)* 1999; 113(16):604-613.
7. Rey R, Ausina V, Casal M, Caylà JA, De March P, Moreno S, et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995; 105:703-7.
8. Grupo de Trabajo en Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Epidemiología de la tuberculosis en España. Resultados de las encuestas realizadas por el grupo TIR en 1988. *Arch Bronconeumol* 1991; 27:202-209. En: [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(15\)31492-7](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(15)31492-7).
9. Grupo de Trabajo del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT). La Tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis 1996. *Med Clin (Barc)* 2000; 114(14):530-537. En: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-incidencia-tuberculosis-espana-resultados-del-9827>.
10. Caminero Luna JA. Situación actual de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol* 1994; 30:371-374. DOI: 10.1016/S0300-2896(15)31027-9 En: <https://www.archbronconeumol.org/es-situacion-actual-tuberculosis-espana-articulo-S0300289615310279>.
11. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM, Blanquer R, Casals M, and the Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respiratory Research* 2009; 10:12. En: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-10-121>.
12. Presentación y objetivos del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis. Líneas de investigación. Disponible en: <https://www.separ.es/node/209>.
13. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Caylà JA, Caminero JA, Vidal R, Casals M, Ruiz-Manzano J, and the Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (ECUTTE Study). Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS ONE* 2011;6 (1); e16272. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3024422/>.
14. Rodrigo T, Caylà JA, Casals M, García-García JM, Caminero JA, Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Vidal R, Altet N, Calpe JL, Penas A and Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. A predictive scoring instrument for tuberculosis lost to follow-up outcome. *Respiratory Research* 2012 13:75. doi: 10.1186/1465-9921-13-75. <http://respiratory-research.com/content/13/1/75>.
15. Altet MN, Vidal R, Milà C, Rodrigo T, Casals M, Mir I, Ruiz-Manzano J, Jiménez-Fuente MA, Sánchez F, Maldonado J, Blanquer R, de Souza-Galvão ML, Solsona J, Azlor E, Díaz D, Calpe JL, Caylà JA. Monitoring changes in anti-tuberculosis treatment: associated factors determined at the time of diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17(11):1435–1441. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0182>.
16. Blanquer R, Rodrigo T, Casals M, Ruiz-Manzano J, García-García JM, Calpe JL, Valencia E, Pascual T, Mir I, Jiménez MA, Cañas F, Vidal R, Penas A, Caylà JA y Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis en España. Resistencia a fármacos antituberculosos de primera línea en España durante 2010-2011. Estudio RETUBES. *Arch Bronconeumol* 2015; 51:24-30. - Vol. 51 Núm.01 DOI: 10.1016/j.arbres.2014.06.001. En: <https://archbronconeumol.org/es-pdf-S030028961400222>.
17. Morales-García C, Rodrigo T, García-Clemente MM, Muñoz A, Bermúdez P, Casas F, Somoza M, Milà C, Penas A, Hidalgo C, Casals M, Caylà JA and Working Group on Under-reporting of Tuberculosis in Spain. Factors associated with unreported tuberculosis cases in Spanish hospitals. *BMC Infectious Diseases* 2015, 15:295. DOI: 10.1186/s12879-015-1047-0. En: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/295>.
18. Jiménez-Fuentes MA, Altet MN, Rodrigo T, Casals M, Jiménez-Ruiz C, Penas A, Mir I, Solano S, Riesco JA, Caylà JA and Working Group of Integrated Programme of Tuberculosis Research. Factors associated with smoking among tuberculosis patients in Spain. *BMC Infectious*



- Diseases 2016 16:486. En: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-016-1819-1>.
19. García-García JM, Rodrigo T, Casals M, Ruiz-Manzano J, Pascual-Pascual T, Caylà JA, Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PIITB). Spanish Compliance With Guidelines for Prescribing Four Drugs in the Intensive Phase of Standard Tuberculosis Treatment. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52:262-8. En: <http://www.archbronconeumol.org/en/cumplimiento-espana-norma-prescribir-cuatro/articulo/S157921291630009X/>.
20. Plan para la Prevención y Control del Tratamiento de la Tuberculosis en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consejo Interterritorial de la Salud 2008. *Arch Bronconeumol*. 2009 45:139-44 [consultado 5 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/planTuberculosis.pdf>.
21. Gullón JA, García-García JM, Villanueva MA, Álvarez-Navascués F, Rodrigo T, Casals M, Anibarro L, García-Clemente MM, Jiménez MA, Bustamante A, Penas A, Caminero JA, Caylà J y Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII TB). Costes de la tuberculosis en España: factores relacionados. *Arch Bronconeumol* 2016; 52(12):583-9. En: <https://www.archbronconeumol.org/es-costes-tuberculosis-espana-factores-relacionados-articulo-S0300289616301235>. *Arch Bronconeumol* 2016; 52(12):583-9.
22. Rodrigo T, Casals M, Caminero JA, García-García JM, Jiménez-Fuentes MA, Medina JF, Millet JP, Ruiz-Manzano J, Caylà J and Working Group of the Integrated Programme of Tuberculosis Research. Factors Associated with Fatality during the Intensive Phase of Anti-Tuberculosis Treatment. *PLoS ONE* 2016 11(8):e0159925. En: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0159925&type=printable>.
23. Rodrigo T. Análisis del retraso diagnóstico en tuberculosis. *Rev Enf Emerg* 2019;18(3):113-118. En: [http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a725/3\\_ORIGINAL\\_ENF-EMERG002-2019\\_teresa-rodrigo.pdf](http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a725/3_ORIGINAL_ENF-EMERG002-2019_teresa-rodrigo.pdf).
24. Brugueras S, Roldán LI, Rodrigo T, García-García JM, Caylà JA, García-Pérez FJ, Orcau A, Mir I, Penas A, Millet JP. Organization of Tuberculosis Control in Spain: Evaluation of a Strategy Aimed at Promoting the Accreditation of Tuberculosis Units. *Arch Bronconeumol* 2020;56:90-98. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.04.013. En: <https://www.archbronconeumol.org/en-pdf-S1579212919304173>.
25. Martín-Sánchez M, Brugueras S, de Andrés A, Simón P, Gorrindo P, Ros M, Masdeu E, Millet JP, Caylà JA, Orcau À. Tuberculosis incidence among infected contacts detected through contact tracing of smear-positive patient. *PLoS One* 2019 Apr 15;14(4):e0215322. doi: 10.1371/journal.pone.021432. En: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0215322&type=printable>.
26. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J* 2017; 49:1700387 [https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017]. En: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/5/1700387.full.pdf>.
27. Guglielmetti L, Tiberi S, Burman M et al. QT prolongation and cardiac toxicity of new tuberculosis drugs in Europe: a Tuberculosis Network European Trialsgroup (TBnet) study. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800537 [https://doi.org/10.1183/13993003.00537-2018]. En: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/52/2/1800537.full.pdf>.
28. Gordillo-Marroquín C, Gómez-Velasco A, Sánchez-Pérez HJ, Pryg K, Shinnors J, Murray N, Muñoz-Jiménez SG, Bencomo-Alem A, Gómez-Bustamante A, Jonapá-Gómez L, Enríquez-Ríos N, Martín M, Romero-Sandoval N and Locilja EC. Magnetic Nanoparticle-Based Biosensing Assay Quantitatively Enhances Acid-Fast Bacilli Count in Paucibacillary Pulmonary Tuberculosis. *Biosensors* 2018, 8, 128; doi: 10.3390/bios8040128. En: <https://www.mdpi.com/2079-6374/8/4/128>.
29. Akkerman O et al. (International Society for Infectious Diseases). Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study. *International Journal of Infectious Diseases* 83 (2019)

- 72–76. En: [https://www.ijidonline.com/article/S12019712\(19\)30165-1/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S12019712(19)30165-1/fulltext).
30. Documento conjunto de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (S.E.S.P.) Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (S.E.P.A.R.) Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (S.E.I.M.C.) Subdirección General de Sanidad Penitenciaria del Ministerio del Interior y la Subdirección General de Serveis Penitenciaris de la Generalitat de Catalunya. Documento de consenso para el control de la tuberculosis en las prisiones españolas. Editorial: Farmalia Comunicación, S.L. Madrid, 2009. En: <https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/geim/dcientificos/documentos/geimdy0902.pdf>.
31. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Moreno S, Blanquer R, Ruiz-Manzano J. Documento conjunto de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2010;46(5):255–274 y Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28(5):297.e1–297.e20. En: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X10001126>.
32. Mir I, Daudén E, Solano G, López FJ, Taxonera C, Sánchez P, Martínez-Lacasa X, García M, Dorca J, Arias M, García-García JM. Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico Arch Bronconeumol. 2016;52:36-45 Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment Arch Bronconeumol 2016;52:36-45. En: <https://www.archbronconeumol.org/es-documento-consenso-sobre-prevencion-el-articulo-S0300289615002045>.
33. Santín M, García-García JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, Diez N, García-Gasalla M, Martínez-Lacasa X, Penas A, Pérez-Escolano E, Sánchez F, Domínguez J. Sumario ejecutivo de la guía de práctica clínica sobre el uso de las pruebas de liberación de interferón-gamma para el diagnóstico de infección tuberculosa. Arch Bronconeumol 2016;52: 477-81. Executive summary of the guidelines for the use of interferon- $\gamma$  release assays in the diagnosis of tuberculosis infection Arch Bronconeumol 2016;52:477-81
34. Caylà JA, Caminero JA, y Ancochea J. Tuberculosis y solidaridad. Arch Bronconeumol 2008;44(12):657-9. En: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289608757739>.
35. García-García JM, Rodrigo Sanz T, Quirós Fernández S, de la Rosa Carrillo D. Desabastecimiento de fármacos antituberculosos en combinación en España. Arch Bronconeumol 2019. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.08.011. En: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289619303588>.
36. Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2008;44: 551-66 Diagnosis and Treatment of Tuberculosis Arch Bronconeumol 2008;44:551-66. DOI: 10.1157/13126836. En: <https://www.archbronconeumol.org/es-diagnostico-tratamiento-tuberculosis-articulo-S0300289608758976>.
37. Caminero JA, García-García JM, Caylà JA, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.03.021. En: <https://www.archbronconeumol.org/es-actualizacion-normativa-separ-diagnostico-tratamiento-avance-S0300289620301010>.
38. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas. Comunidades Autónomas. Ministerio de Sanidad. Consumo. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Arch Bronconeumol. 2009;45:139-44. National Plan for the Prevention and Control of Tuberculosis in Spain. Arch Bronconeumol 2009;45:148-53. En: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289609000623>.
39. Sulis, G.; D'Ambrosio, L.; Centis, R.; Duarte, R.; García-García, J.-M.; Migliori, G.B. Tuberculosis in Southern European Countries and the Balkans before, during and after World War II (Chapter 13). En: Tuberculosis and war. Editorial Karger. San Francisco y Berlín, 2018. En: <https://www.karger.com/Book/Home/276814>.

40. Libro del año SEPAR-2008 sobre la Tuberculosis y la Solidaridad. Editorial Respira. Barcelona, 2009. En: [https://issuu.com/separ/docs/libro\\_separ\\_4\\_09\\_09?mode=window&backgroundcolor=%23222222](https://issuu.com/separ/docs/libro_separ_4_09_09?mode=window&backgroundcolor=%23222222).
41. Organisation Mondiale de la Santé. L'évaluation des programmes de la santé. Genève: WHO; 1981 [consultado Jun 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40756>.
42. Union Internationale contre la tuberculose et les Maladies Respiratoires. Guide de la Tuberculose. 5.a ed. Paris: Ed: Misereor; 2000. En: <https://es.scribd.com/document/142053951/GUIA-DE-TB-2000-en-Español-pdf>.
43. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB); Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); Grupo de Estudio de sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de Consenso sobre la Prevención y el Control de la Tuberculosis en España. Med Clin (Barc). 1999;113:710-5 [consultado Jun 2019] Disponible en: <https://docplayer.es/18323565-Documen-to-de-consensosobre-la-prevencion-y-control-de-la-tuberculosis-en-espana.html>.
44. Plan para la Prevención y Control de la TB en España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid, 2019 [consultado Jun 2019]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/PlanTB2019.pdf>.
45. Rodrigo T. Evaluación de Programas de Prevención y control de Tuberculosis. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona 2003. En: <http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/4611/trs1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
46. Rodrigo T, García-García JM, Caminero JA, Ruiz-Manzano J, Aníbarro L, García-Clemente MM, Gullón JA, Jiménez-Fuentes MA, Medina JF, Mir I, Penas A, Sánchez F, De Souza-Galvão ML, Caylà JA y Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB). Evaluación del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis promovido por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica tras 11 años de funcionamiento. Arch Bronconeumol, 2019. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.10.006. En: <https://archbronconeumol.org/es-evaluacion-del-programa-integrado-investigacion-avance-S0300289619303989>.
47. World Health Organization. End TB strategy. Disponible en: <https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/>.

## Anexo I

### Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) (2006–2019).

R. Agüero (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander); L. Anibarro (Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra); F. Alcaide (Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat); J.L. Alcázar (Instituto Nacional de Silicosis, Oviedo); N. Altet (Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis, Barcelona); L. Altube (Hospital Galdakao, Galdakao); F. Álvarez (H. San Agustín, Avilés); M. Barrón (Hospital San Millán-San Pedro, Logroño); P. Bermúdez (Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga); R. Blanquer (Hospital Dr. Peset, Valencia); L. Borderías (Hospital San Jorge, Huesca); A. Bustamante (Hospital Sierrallana, Torrelavega); J.L. Calpe (Hospital La Marina Baixa, Villajoyosa); J.A. Caminero (Complejo Hospitalario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria); F. Cañas (Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria); E. Carrió (Centro Asistencial Dr. Emili Mira I López, Santa Coloma de Gramanet); F. Casas (Hospital Clínico San Cecilio, Granada); X. Casas (Servéis Clínic, Barcelona); E. Cases (Hospital Universitario La Fe, Valencia); R. Castrodeza (Hospital El Bierzo Ponferrada-León, Ponferrada); J.J. Cebrián (Hospital Costa del Sol, Marbella); A. Cecilio (Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza); A. Cervera (Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia); J. E. Ciruelos (Hospital de Cruces, Guetxo); A.E. Delgado (Hospital Santa Ana, Motril); M.L. De Souza (Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis, Barcelona); D. Díaz (Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña); M. Domínguez (Hospital del Mar, Barcelona); A. Domínguez (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla); S. Dorronsoro (Hospital de Zumárraga, Vizcaya); B. Fernández (Hospital de Navarra, Pamplona); A. Fernández (Hospital Río Carrión, Palencia); J. Gallardo (Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara); M. Gallego (Corporación Sanitaria Parc Taulí, Sabadell); C. García (Hospital General Isla Fuerteventura, Puerto del Rosario); F.J. García (Hospital Universitario de la Princesa, Madrid); M. García (Hospital de Cabueñes, Asturias); M.M. García-Clemente (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo); F.J. Garros (Hospital Santa Marina, Bilbao); Y. González (Servéis Clínic, Barcelona); A. Gort (Hospital Santa María, Lérida); J.A. Gullón (Hospital San Agustín, Avilés); C. Hidalgo (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada); M. Iglesias (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander); M.A. Jiménez-Fuentes ((Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis, Barcelona); G. Jiménez (Hospital de Jaén); J.M. Kindelan (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba); J. Laparra (Hospital Donostia-San Sebastián, San Sebastián); R. Lera (Hospital Dr. Peset, Valencia); T. Lloret (Hospital General Universitario de Valencia, Valencia); I. López (Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo); M. Lumbierres (Cap eixample/Servéis Clínic); L. Luque (Hospital Moisés Broggi, Sant Joan Despí); M. Marín (Hospital General de Castellón, Castellón); X. Martínez-Lacasa (Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa); E. Martínez (Hospital de Sagunto, Sagunto); A. Martínez (Hospital de La Marina Baixa, Villajoyosa); J.F. Medina (Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla); C. Melero (Hospital 12 de Octubre, Madrid); C. Milà (Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis, Barcelona); J.P. Millet (Serveis Clínic, Barcelona); I. Mir (Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca); I. Molina (Serveis Clínic, Barcelona); C. Morales (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada); M.A. Morales (Hospital Cruz Roja Inglesa, Ceuta); V. Moreno (Hospital Carlos III, Madrid); A. Muñoz (Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga); L. Muñoz (Hospital Reina Sofía, Córdoba); C. Muñoz (Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia); J.A. Muñoz (Hospital Universitario Central, Oviedo); M. Oribe (Hospital de Galdakao, Vizcaya); T. Pascual (Hospital de Cabueñes, Asturias); I. Parra (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar); A. Penas (Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo); E. Pérez (Hospital del SAS de Jerez, Jerez); J.A. Pérez (Hospital Arnau de Vilanova, Valencia); G.J. Pérez (Complejo Hospitalario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria); V. Pomar (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona); S. Quirós (Complejo Hospitalario LA Paz-Cantoblanco-Carlos III, Madrid); P. Rivas (Hospital Virgen Blanca, León); J. Rodríguez (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada); J. Rodríguez ((Hospital San Agustín, Avilés); M.J. Ruiz (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid); J. Ruiz-Manzano, Hospital Universitario Germans Triás i Pujol, Badalona); J. Sabriá (Hospital Moisés Broggi, Sant Joan Despí); J. Sala (Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona); A. Sánchez ((Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona); M. Sánchez (Unidad de Tuberculosis Distrito Poniente, Almería); P. Sánchez (Hospital del Mar, Barcelona); D. Sandel (Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra); D. Sandel (Complejo Hospitalario de Pontevedra); I. Santamaría (Hospital de Txagorritxu, Vitoria); M. Santín (Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat); F. Sanz (Hospital General Universitario de Valencia, Valencia); A. Seminario (Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona); M. Somoza (Consortio Sanitario de Tarrasa, Barcelona); A. Soriano (Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona); I. Suarez (Hospital Universitario de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria); E. Tabermero (Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo); E. Trujillo (Complejo Hospitalario de Ávila, Ávila); E. Valencia (Hospital Carlos III, Madrid); A. Vargas (Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz); I. Vidal (Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña); R. Vidal (Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona); M.A. Villanueva (Hospital San Agustín, Avilés, Asturias); A. Villar (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona); M. Vizcaya (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete); M. Zabaleta (Hospital de Laredo, Laredo); G. Zubillaga (Hospital Donostia-San Sebastián, San Sebastián).